OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM



EDİTÖRLER

- Prof. Dr. Meryem Albayrak
- Doç. Dr. Emine Türkkan
- Prof. Dr. Saadet Akarsu
- Uzm. Dr. Burçak Kurucu

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

TÜRK PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

Başkan
Prof. Dr. Adalet Meral Güneş

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Ayşegül Ünüvar

Genel Sekreter
Prof. Dr. Meryem Albayrak

Sayman
Prof. Dr. Şule Ünal Cangül

Üyeler
Prof. Dr. Serap Karaman
Prof. Dr. Özlem Tüfekçi Gürocak
Doç. Dr. Ali Fettah

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Meryem Albayrak
Prof. Dr. Saadet Akarsu
Doç. Dr. Emine Türkkan
Uzm. Dr. Burçak Kurucu

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

ISBN: 978-625-98269-0-5
Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, Mayıs 2024

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Editörler, danışmanlar ve yayımcı, kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Yayına Hazırlık
Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.
Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03 **Yayıncı Sertifika No:** 14521
Web: www.galenos.com.tr **e-posta:** info@galenos.com.tr

Baskı
Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.
Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 (212) 280 00 09 **Sertifika No:** 48150

ÖNSÖZ

Beslenme, bireyin büyüme, gelişme, sağlıklı ve üretken olarak uzun süre yaşam kalitesini sürdürmesi için gerekli olan besin öğelerini yeterli ve dengeli miktarlarda alıp vücudunda kullanmasıdır. Bu besin öğeleri vücudun gereksinmesi düzeyinde alınamazsa yeterli enerji oluşamadığı ve vücut dokuları uygun şekilde yapılamadığından yetersiz beslenme durumu oluşur. Nutrisyonel anemiler dünyada milyonlarca insanı etkileyen en sık görülen hastalıklardır. Eritropoezde önemli rol oynayan demir, vitamin B12, folik asit, çinko ve bakır gibi mikrobesinlerin eksikliğine bağlı gelişir. Çocukluk yaş grubunda nutrisyonel anemiler tedavi edilmediği takdirde psikomotor gelişim ve zihinsel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Besin temelli yaklaşımlar, nutrisyonel anemilerin önlenmesinde en etkili ve kalıcı müdahalelerdir. Eğitim, ekonomik ve sosyokültürel nedenlerle bozuk beslenme alışkanlıkları nutrisyonel anemi sıklığının artması demektir. Konunun gündemde tutulması için çalısmalar yürütülmeli, dengeli beslenmenin önemi vurgulanmalı, ülke genelinde önlemler alınmalıdır.

Ulu Önder Atatürk bir konuşmasında çok yemek yenmesini tasarrufa aykırı bulduğunu ve sağlığa zararlı olduğunu söylemiş ve bozuk beslenmenin düzeltilmesi gerektiğini dile getirmiştir. Bizde, Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin kuruluşunun 25. yılında; bilimin ışığında, çocuklarımıza parlak bir gelecek için çalışmaya devam ederek güzel bir kitap hazırladık. Bu alanda genç hematologlara bakış derinliği kazandırabilmek için özellikli olgular paylaşılarak tecrübeler iletilmeye çalışıldı. Bu kitapta, yurdumuzun dört bir yanındaki merkezlerden gelen nutrisyonel anemi olgularını sunarken, güncel notlarla son literatürü özetlemeye çalıştık.

Ön ve arka kapak ile bölüm arasında kullanılan resimleri 'Olgularla Nutrisyonel Anemilere Güncel Yaklaşım' Kitabı için özel olarak tasarlayıp çizen Prof. Dr. Semra Doğru Abbasoğlu'na karşılıksız emekleri için çok teşekkür ederiz.

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

Nutrisyonel Anemiler Çalışma Grubu

Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK

Prof. Dr. Saadet AKARSU

Doç. Dr. Emine TÜRKKAN

Uzm. Dr. Burçak KURUCU

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
DEMİR

PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN ADÖLESAN KIZ ÇOCUKTA BEKLENMEYEN TANI: AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 3
Alperen Kahraman, Zühre Kaya

ORAL DEMİR TEDAVİSİNE YANITSIZ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTADA TANIDAN TEDAVİYE KRONİK ATROFİK GASTRİT OLGUSU 6
Zeynep Canan Özdemir, Yusuf Aydemir, Funda Canaz, Özcan Bör

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (IRIDA) 9
Muhammed D. Aksu, Gülin Parlak, Şule Ünal

TEKRARLAYAN AĞIR ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİ İLE BAŞVURAN BİR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGUSU 12
Özgür Cartı, Yusuf Ziya Aral, Mediha Akcan, Yasemin Işık Balcı

DEMİR TEDAVİSİ İLE DÜZELMEYEN MİKROSİTOZ: IRIDA VE ALFA TALASEMİ MİNÖR BİRLİKTELİĞİ . 15
Sultan Aydın, Şefika Akyol

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GASTROİNTESTİNAL KANSER 18
Burcu Kılınç Oktay, Simge Çınar Özel, Ayşe Gonca Kaçar, Ayşe Kalyoncu Uçar, Nil Çomunoğlu, Rahşan Özcan, Süheyla Ocak, Tülin Tiraje Celkan, Hilmi Apak

BUZ DAĞININ GÖRÜNMEYEN YÜZÜ: TEDAVİYE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ VE ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI 21
Tuğçe Göksu Yılmaz, Elif Türkmen, Serap Karaman

REMİSYONDA WILMS TÜMÖRÜ HASTASINDA TEKRARLAYAN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GEÇ TANI ALAN ÇÖLYAK HASTALIĞI 24
Arzu Yazal Erdem

ÇEKAL POLİPOZİS VE KOLONAL ÜLSERASYONDA AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 27
Yaşar Doğan, Uğur Deveci, Saadet Akarsu

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ; KALITSAL DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ *(IRON-REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA, IRIDA)* 30
Zeynep Canan Özdemir, Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

İÇİNDEKİLER

CİDDİ ANEMİ, SESSİZ KLİNİK 33
Büşra Topuz Türkcan, Mehmet Azizoğlu, Ülker Koçak

DEPREM SONRASI DÖNEMDE BİRİNCİ BASAMAK HASTA İZLEMİNİN ÖNEMİ: DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGU SUNUMLARI 37
Seda Aras Gürcan

CASTLEMAN HASTALIĞI: TEDAVİYE DİRENÇLİ NADİR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 42
İbrahim Kartal

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ: ÇİNKO FAZLA ALIMI BİR RİSK FAKTÖRÜ OLABİLİR Mİ? 45
Hale Ören

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ: TİP III VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE ANJİYODİSPLAZİ 48
Gülcan Erbaş, Serap Karaman, Ayşegül Ünüvar

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE RUTİN KONTROLDE SAPTANAN ASEMPTOMATİK AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGUSU 52
Nihal Ekin Dağ, Hasan Fatih Çakmaklı

KLİPPEL TRENAUNAY SENDROMU VE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 57
Hülya Kangal Şimşek, Canan Albayrak

HEİNER SENDROMU: DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ 60
Burcu Kılınç Oktay, Ayşe Ayzıt Kılınç Sakallı, Süheyla Ocak, Hilmi Apak

SIK GÖRÜLEN SORUNUN BASİT ÇÖZÜMÜ: HİPOKROM MİKROSİTER ANEMİ AYIRICI TANISI 63
Gülcan Erbaş, Hikmet Gülşah Tanyıldız, Zeynep Karakaş

KATILMA NÖBETİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGU SUNUMU 67
Nesrin Şenbil, Şule Toprak

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ BİR HASTADA ELTROMBOPAG KULLANIMI İLE GELİŞEN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ 70
Burçak Kurucu, Ali Fettah

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ KOMBİNE TİROİD HORMONU VE DEMİR TEDAVİSİ İLE DÜZELEN BİR KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGUSU 73
Yusuf Ziya Aral, Tolga Ünüvar

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 2
VİTAMİN B12

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN NADİR BİR PREZENTASYONU: PSÖDO-TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ 79
Volkan Köse, Fatma Tuba Yıldırım, Ali Fettah

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE PROTEİNÜRİ: IMERSLUND-GRÄSBECK SENDROMU 83
Şule Toprak, Meryem Albayrak

APATİ VE YUTKUNAMAMA ŞİKAYETLERİ İLE GELEN İNFANTTA MATERNAL KAYNAKLI VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ 87
Alper Uygun, Canan Albayrak

METABOLİK HASTALIK MI? NUTRİSYONEL EKSİKLİK Mİ?.....90
Şefika Akyol, Nurhak Aslan, Sultan Aydın

BİSİTOPENİ VE LAKTAT DEHİDROGENAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTADA AYIRICI TANI: B12 EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ.....93
Zeliha Güzelküçük, Erdal Ünlü, Ayça Koca Yozgat, Turan Bayhan, Neşe Yaralı

PANSİTOPENİ TABLOSUNDA GELEN APATİK OLGUDA B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ.....96
Ömer Furkan Kızılsoy, Melek Hüroğlu, Gökalp Rüstem Aksoy, Elif Güler Kazancı

HEMOLİTİK ANEMİ İLE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU 99
Tuğçe Dilara Soyubelli, Gökalp Rüstem Aksoy, Elif Güler Kazancı

AĞIR HİPOTONİ VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ..... 102
Ayşenur Bahadır

SÜT ÇOCUKLUĞUNDA DEMİR EKSİKLİĞİNE EŞLİK EDEN NUTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ 105
Ceren Kılcı, Lale Olcay

WİLSON HASTALIĞINA YANLIŞLIKLA NUTRİSYONEL ANEMİ TANISI..... 109
Yaşar Doğan, Uğur Deveci, Saadet Akarsu

ÇOCUKLARDA AFEBRİL KONVÜLSİYONUN NADİR BİR NEDENİ: VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ 112
Simge Çınar Özel, Özge Kucur, Duygu Doğan

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

İÇİNDEKİLER

NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLARLA GİDEN AĞIR NUTRİSYONEL B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU 115
Cem Çanakçı, Nur Ayça Çelik, Hasan Fatih Çakmaklı

GENİTAL BÖLGEDE YARALAR İLE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNE BAĞLI ANEMİLİ OLGU ... 121
Saide Ertürk, Duygu Özkorucu Yıldırgan, Zeynep İpekli, Cengiz Bayram, Ali Ayçiçek

ERGENLİKTE DİKKAT: ALGILAMA BOZUKLUĞU VE NUTRİSYONEL ANEMİ..... 125
Şefika Akyol, Özlem Tüfekçi Gürocak, Şebnem Yılmaz, Hale Ören

YALNIZCA ANNE SÜTÜYLE BESLENEN SÜT ÇOCUĞUNDA BÜYÜME GERİLİĞİ, HİPOTONİ VE APATİ NEDENİ: KOBALAMİN EKSİKLİĞİ 129
Zafer Bıçakçı, Mustafa Özay, Emre Akgüneş, Şeyda Karahan

HAYVANSAL KAYNAKLI BESİN ALMAYAN BİR ADÖLESANDA PANSİTOPENİ NEDENİ: KOBALAMİN EKSİKLİĞİ..... 133
Zafer Bıçakçı, Mustafa Özay, Emre Akgüneş, Şeyda Karahan

SÜT ÇOCUĞUNDA CİDDİ NÖROLOJİK BULGULAR VE PANSİTOPENİ İLE BELİRTİ VEREN NUTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU 137
Zhala Abdullayeva, Hasan Fatih Çakmaklı, Mehmet Ertem

LÖSEMİ ÖN TANISI İLE BAŞVURUP MEGALOBLASTİK ANEMİ TANISI ALAN OLGU 141
Asude Büyükçapar, Gökceçiçek Edikli, Can Acıpayam

PANSİTOPENİ, SPLENOMEGALİ VE LÖKOERİTROBLASTOZ İLE TANI ALAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU 144
Tuğba Belgemen Özer

SÜT ÇOCUĞUNDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NEDENİ İLE GELİŞEN PSÖDOTROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ 146
Şule Toprak

BARSAK YETMEZLİĞİNE BAĞLI DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ ANEMİSİ...150
Oğuz Salih Dinçer, Canan Albayrak

NSE YÜKSEKLİĞİ İLE GİDEN NADİR B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLGUSU..... 153
Hikmet Gülşah Tanyıldız, Gülcan Erbaş, Zeynep Karakaş

VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PANSİTOPENİ OLGUSU..... 158
Hatice Mine Çakmak

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 3
FOLİK ASİT (B9 VİTAMİNİ)

ERGENLİK DÖNEMİ VE FOLAT EKSİKLİĞİ 163
Ayşegül Ünüvar, Deniz Tuğcu

BESLENME EKSİKLİĞİNE İKİNCİL VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ GELİŞEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU 170
Mustafa Cemaloğlu, Emre Sefa Gültekin, Zeliha Güzelküçük, Neşe Yaralı

SİNÜS VEN TROMBOZU VE ANEMİNİN SEBEBİ; CROHN HASTALIĞI 172
Canan Albayrak

YUTMA GÜÇLÜĞÜ İLE BAŞLAYAN FOLAT EKSİKLİĞİ VE FOLİK ASİT TAKVİYESİNİN ÖNEMİ 175
Meryem Albayrak

BELİRGİN ABDOMİNAL DİSTANSİYON VE AĞIR ANEMİ İLE BAŞVURAN BİR ÇÖLYAK OLGUSU 177
Yusuf Ziya Aral

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 4
DİĞER MİKROBESİNLER

TAYANÇ-REİMEN-PRASAD ANEMİSİ 181
Tülin Tiraje Celkan

KİSTİK FİBROZİSLİ İNFANTDA E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI AĞIR ANEMİ 185
Nihal Karadaş, Hamiyet Hekimci Özdemir

HİPOKROM MİKROSİTİK ANEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: ASERULOPLAZMİNEMİ 188
Ertan Sal

KETOJENİK DİYET ALAN BİR ÇOCUKTA BAKIR EKSİKLİĞİNE BAĞLI AĞIR NÖTROPENİ VE ANEMİ 191
Canan Albayrak

TAYANÇ-REİMANN-PRASAD SENDROMU: OLGU SUNUMU 194
Yusuf Ziya Aral

1. BÖLÜM

DEMİR



PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN ADÖLESAN KIZ ÇOCUKTA BEKLENMEYEN TANI: AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Alperen Kahraman, Zühre Kaya

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Demir eksikliği, tüm dünyada nutrisyonel kaynaklı eksikliklerin en sık nedenidir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Ancak büyümenin hızlandığı infant ve çocukluk döneminde, adet kanamasının başladığı genç kızlarda ve gebelerde daha sık görülmektedir. Demir eksikliği evresinde demir depoları boşalırken kanda serum ferritin ve demir düzeyinde düşme, demir bağlama kapasitesinde artma, transferrin satürasyon indeksinde azalma izlenmektedir. Demir eksikliği anemisi geliştiğinde hastada kan sayımına yansıyan değişiklikler gözlenmektedir.

Tam kan sayımında ve periferik yaymada hipokrom, mikrositer eritrositler ve non-hemolitik anemi demir eksikliği anemisinin klasik bulgularıdır (1). Buna karşılık az sayıda çalışmada özellikle reaktif trombositoz ve trombositopeni ile başvuran olgular bildirilmektedir (2,3). Pansitopeni ise eritrosit, nötrofil ve trombosit değerlerinin tümünde düşüklükle izlenen ve demir eksikliği anemisinde beklenmeyen bir bulgudur (1).

Bu yazıda pansitopeni ile başvuran adölesan bir kız çocukta ağır demir eksikliği anemi tanısını ve tedavi sonrası izlemini sunduk.

OLGU SUNUMU

On altı yaş kız hasta, halsizlik, yorgunluk ve çarpıntı yakınması ile hastanemiz çocuk hematoloji polikliniğine başvurdu. Kilo ve boy persentili %50 idi. Muayenede soluk ve taşikardi olup ateş ve organomegali saptanmadı. Tam kan sayımında hemoglobin (Hb) 4,3 g/dL (12-14), beyaz küre 2.400/mm^3 (4.500-11.000), absolü nötrofil sayısı (ANS) 1.100/mm^3 (>1.500) ve platelet sayısı 41.000/mm^3 (150.000-400.000) olarak bulundu. Eritrosit seride ortalama eritrosit hacmi 59,9 fL (80-95), ortalama Hb konsantrasyonu (MCH) 15,7 pg (27-32), ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC) 26,7 g/dL (30-35), eritrosit dağılım genişliği %35,4 (<14) ve retikülosit %1,5 saptandı. Periferik kan yaymasında yaygın hipokrom, mikrositer, yer yer kalem şeklinde eritrositler izlendi, blastik hücre görülmedi. Direkt Coombs testi negatif idi. Serum haptoglobin düzeyi 0,42 g/L (0,3-2), laktat dehidrogenaz 148 U/L (120-250), total bilirubin 0,51 mg/dL (0,3-1,2) ve direkt bilirubin 0,18 mg/dL (0,1-0,5) normal aralıkta idi. Hb elektroforezinde HbA %84,6, HbA2 %1,2 ve HbF %0,5 saptandı. Pansitopeniye (Parvovirüs, Epstein-Bar virüs, Sitomegalovirüs, hepatitler ve insan immün yetmezlik virüsü) yönelik bakılan

viral testlerde patoloji saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi selüler olup blast izlenmedi. Hastanın nutrisyonel parametrelerine bakıldığında serum demir: 21 µg/dL (23-170), demir bağlama kapasitesi 449 µg/dL (155-355), total demir bağlama kapasitesi 470 µg/dL (300-439), transferrin satürasyon indeksi %4 (%15-45) ve serum ferritin düzeyi 0,9 ng/mL (6,8-75,6) olarak düşük bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastanın eş zamanlı bakılan vitamin B12 düzeyi normaldi. Ancak folik asit düzeyi 6,5 ng/mL (12-24) olarak düşük saptandı. Pansitopenisinin demir eksikliğine eşlik eden folik asit eksikliğinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Yetmezlik bulguları olduğundan eritrosit transfüzyonu alan hastaya sonrasında demir ve folik asit tedavisi başlandı. Tedavinin 1. haftasında Hb 8,0 g/dL, lökosit sayısı 6.500/mm^3, ANS 5.100/mm^3 ve trombosit sayısı 564.000/mm^3'e yükseldi ve 1 yıllık izlemde kan sayım değerlerinde bir daha bozulma izlenmedi.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, adet kanaması başlayan genç kızlarda eşlik eden von Willebrand hastalığı, polikistik over hastalığı veya disfonksiyonel uterin kanamalar gibi hastalıklar varsa yoğun kanamalara ikincil gelişebilmektedir (1). Klasik demir eksikliği anemisinde tam kan sayımı, periferik yayma ve demir profili ile tanı koymak kolay iken bazı olgularda reaktif trombositoz veya trombositopeni görülebilmektedir. Bu olgularda anemiye ikincil salınan eritropoetinle birlikte trombopoetin veya IL-6 artışı gibi sitokinlerin de eş zamanlı artışı ile reaktif trombositoz gelişebilirken trombositopenin nedeni açık değildir (2,3).

Hindistan'dan yapılan kapsamlı bir araştırmada erişkin yaş grubunda pansitopeni ile takip edilen 251 hasta arasında 15 tanesinde (%5,9) demir eksikliği anemisi saptanıp tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir (4). Yine Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada pansitopeni saptanıp demir eksikliği anemi tanısı alan 6 hasta sunulmuştur (5). Bu hastalarda pansitopeni ayırıcı tanısında megaloblastik anemilerin yanında viral enfeksiyonlar, malignite, aplastik anemi ve hipersplenizmin mutlaka dışlanması gerektiği belirtilmiştir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği, aplastik anemi (kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi), hematolojik maligniteler, sıtma, otoimmün hastalıklar (anti-nükleer antikor) ve hipersplenizm gibi pansitopeninin diğer yaygın nedenleri dışlandı (5). Biz de viral tarama ve öykü ile viral enfeksiyonları, muayene ile splenomegali ve hipersplenizmi, kemik iliği incelemesi ile aplastik anemi ve maligniteyi dışladık. Olgumuzda eş zamanlı folat düzeyinin düşüklüğünün pansitopeni ile ilişkisi olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak; sunulan bu olgu, pansitopeni ve ağır demir eksikliği anemi bulguları varlığında vitamin B12, folat gibi diğer nutrisyonel parametrelerin taranmasının da gerekli olduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaya Z. Iron deficiency anemia: current strategies for the diagnosis and management. Reviews in Health Care 2013;4:193-202.
2. van den Akker M, Chielens L, Lopes L, van Heerden J, Zaqout M, van der Werf Ten Bosch J. Thrombocytopenia in severe iron deficiency anemia in children. Health Sci Rep 2021;4:e351.
3. Sharma V, Bagrodia V, Modi N, Parchwani T. Marked reactive thrombocytosis in a female with iron deficiency anaemia. BMJ Case Rep 2023;16:e256738.

4. Amit V, Prince L, Kamal M, Sudarshan G, Parul M. Study of Hematological Profile of Adults Presenting with Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital of Central India. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth 2018;11:512-518.
5. Meena M, Khichar S, Pawar A, Midha N, Kumar S, Purohit A, Bohra GK, Garg MK, Singhai A. Iron Deficiency Anemia Presenting With Pancytopenia: A Study From India. Cureus 2023;15:e45034.

GÜNCEL NOTLAR

DEMİR TAKVİYESİ: DOZ ÖNERİLERİ VE UYGULAMA SIKLIĞI

(Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes 2024)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), farklı yaşam evrelerinde risk altındaki gruplarda demir eksikliği ve anemisini önlemek ve kontrol altına almak için demir takviyesinin dozu ve sıklığı hakkında toplum temelli tavsiyeler sunmaktadır. Bu tavsiyeler, en yaygın olarak FeSO4 olmak üzere oral demir tuzlarının kullanıldığı klinik çalışmaların sonuçlarından türetilmiştir. Örneğin, anemi prevalansının ≥%40 olduğu ülkelerde, bir yıl içinde birbirini izleyen üç ay için önerilen günlük elemental demir alım miktarları şöyledir: Bebekler ve küçük çocuklar (6-23 aylık) için 10-12,5 mg, okul öncesi çocuklar (24-59 aylık) için 30 mg ve okul çağındaki çocuklar (5-12 yaş) için 30-60 mg. DSÖ kılavuzu, bireyselleştirilmiş oral demir tedavisi rejimleri tasarlamak için mantıksal olarak bir çerçeve görevi görebilir. Bu klinik çalışmaların çoğunda (%70) FeSO4 (en sık) ve ferröz fumarat gibi demir tuzları kullanılmıştır. Haftada 1-2 kez demir takviyesi, haftada 3-7 kez takviyeye kıyasla demir eksikliği anemisini hafifletmede benzer etkinliğe sahipken, daha yüksek dozlar daha düşük dozlara kıyasla anemiyi iyileştirmede daha etkili olmuştur. Orta-yüksek dozlarda haftalık ve daha sık demir takviyesi, olumsuz gastrointestinal yan etkilerinden uzak dururken demir dengesini yeniden sağlamada en etkili yöntemdir. Yine çoğunlukla oral demir tuzlarının kullanıldığı son çalışmalar, fraksiyonel demir emiliminin daha düşük demir dozlarında ve takviyelerin dönüşümlü olarak alındığı günlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Demir eksikliği olan kadınlarda ≥60 mg oral demir dozları, dolaşımdaki hepsidinde dozlamadan 24 saat sonrasına kadar devam eden bir artışı tetiklemiş ve böylece ertesi gün uygulanan ek demirin emilimini %35-45 oranında azaltmıştır. Sistematik bir çalışmada, aralıklı (ardışık olmayan günlerde haftada 2-3 kez) oral demir takviyesi (diğer vitamin ve minerallerle birlikte veya bunlar olmadan) alan hamile kadınların günlük takviyeye göre daha az yan etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (1).

- *Ugwuanyi POE, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. Br J Haematol 2024;204:759-773.*

ORAL DEMİR TEDAVİSİNE YANITSIZ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTADA TANIDAN TEDAVİYE KRONİK ATROFİK GASTRİT OLGUSU

Zeynep Canan Özdemir[1], Yusuf Aydemir[2], Funda Canaz[3], Özcan Bör[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ

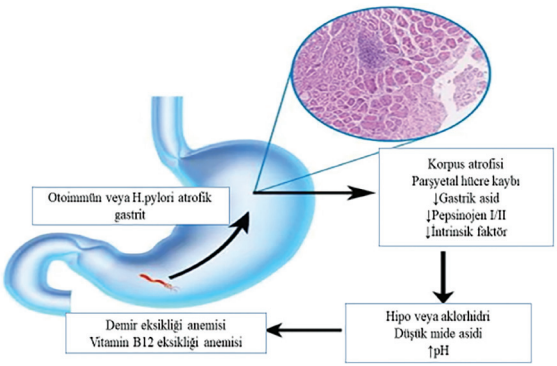
Çocukluk çağında demir eksikliği anemisinin (DEA) en sık nedeni nutrisyonel eksikliklerdir. Nutrisyonel demir eksikliğinde oral demir replasmanı ile aneminin düzelmesi beklenir. Oral demir tedavisine yanıt alınamayan olgularda çoğunlukla altta yatan başka nedenler vardır. Bu durumun malabsorbsiyondan veya demir kaybından mı kaynaklandığı belirlenmelidir. Çünkü neden, tedavi planı ve başarısını etkiler. Burada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) negatif atrofik gastrit tanısı konulan oral demir tedavisine yanıtsız hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşından beri çeşitli sağlık kuruluşlarında DEA nedeni ile oral demir replasmanı ile takip edildiği öğrenilen 14 yaş erkek hasta kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde solukluğu vardı. Kan tetkiklerinde hipokrom-mikrositer anemisi [hemoglobin (Hb) 8,2 g/dL, ortalama hücre hacmi (MCV) 58 fL, ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH) 17,1 pg, kırmızı kan hücresi dağıtım genişliği %22, retikülosit sayısı 48.400/mm^3] ve demir eksikliği (serum demir 15 µg/dL, transferrin satürasyonu %3,1, ferritin 36,61 ng/mL) vardı. DEA etiyolojisini araştırmak üzere tetkikleri planlandı. Gaitada üç defa tekrarlanan gizli kan testi ve çölyak antikorları negatif geldi. Meckel divertikülü sintigrafisi normal geldi. Çok uzun süredir devem eden DEA nedeni ile endokolonoskopi yapıldı. Antral gastrit ile uyumlu bulundu. Mideden alınan biyopsilerin patolojik incelemelerinde mide korpus ve antrumunda orta şiddette kronik aktif gastrit, atrofi ve pilorik metaplazi izlendi. *H. pylori* saptanmadı. Otoimmün gastrite yönelik antiparyetal antikor negatif geldi. Vitamin B12 (412 pg/mL) düzeyi normaldi. Kronik atrofik gastrit tanısı konulan hastaya bir hafta ara ile 3 doz olacak şekilde (1x500 mg) parenteral demir tedavisi (ferinject®) verildi. Tedavi sonunda kan sayımı (Hb 12,1 g/dL, MCV 74,1 fL, MCH 21,3 pg) normale döndü.

TARTIŞMA

DEA tanısından sonra, altta yatan nedene yönelik klinik ipucu olmadığında; bir sonraki basamak üst ve alt gastrointestinal sistem (GIS) endokopisidir. Gastroskopi ve gastrik mukozal biyopsiler, atrofik gastrit (AG) adı verilen kronik bir durum olan DEA'nın gizli nedenlerinden birinin belirlenmesine yardımcı olabilir. AG'de genellikle GIS semptomları bulunmaz. Mide pariyetal hücrelerinin kaybı mide asidi salgısının bozulmasına yol açar. Mide asidi, plazma demir homeostazisinde hayati bir rol oynar. Çünkü düşük pH, diyet demirinin çözünmeyen ferrik formunun (Fe^{+3}) emilebilir ferröz forma (Fe^{+2}) dönüştürülmesi için proksimal duodenumdaki optimal ortamın düzenlenmesine yardımcı olur. Kronik AG, hipoklorhidriye veya aklorhidriye bu da demir malabsorbsiyonuna neden olur (1). Atrofik gastritin patogenezi Şekil 1'de özetlenmiştir (2). Mevcut araştırmalar ayrıca idiyopatik DEA'lı hastalarda aklorhidri sıklığının %44 olduğunu, sağlıklı kontrollerde ise %1,8 olduğunu ve demir eksikliğinin aklorhidriye yol açtığına dair kanıt olmadığını göstermiştir (3). *H. pylori*-negatif gastrit, çoğunlukla küçük gruplarda, yetişkin-pediatrik karma gruplarda veya sporadik olgu raporları şeklinde nadiren rapor edilmektedir. Hastalığın spesifik semptomları olmaması nedeniyle endoskopik değerlendirme yapılmadığından gerçek prevalansının beklenenden yüksek olduğunu düşündürmektedir (4).



Şekil 1. Atrofik gastrit patogenezi

Sonuç olarak, DEA'nın altta yatan nedenleri çok çeşitlidir. Etiyolojik nedeni bilinmeyen ve oral demir tedavisine yanıt alınamayan olgularda GIS'nin endoskopik incelemesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kato S, Gold BD, Kato A. Helicobacter pylori-Associated Iron Deficiency Anemia in Childhood and Adolescence-Pathogenesis and Clinical Management Strategy. J Clin Med 2022;11:7351.
2. Iron deficiency anaemia and atrophic gastritis – unravelling the loop. 2022 https://biohithealthcare.co.uk/iron-deficiency-anaemia-and-atrophic-gastritis-unravelling-the-loop/
3. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? Am J Clin Nutr 2015;102:9-19.
4. Assa A, Borrelli O, Broekaert I, Saccomani MD, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, Sila S, Thomson M, Tzivinikos C, Benninga MA; Gastrointestinal Committee of ESPGHAN. Helicobacter pylori-negative Chronic Gastritis in Children: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:956-967.



GÜNCEL NOTLAR

H. pylori negatif atrofik gastrit pediatrik popülasyonda çok nadir görülen bir tanıdır. Gastrointestinal biyopsi sayısı fazla olan bir merkezde 20 yıl boyunca yalnızca 12 hasta tespit edilmiştir. Olguların çoğunda atrofik gastrit olasılığı başvuran hekim tarafından düşünülmemiş ve endoskopik bulgular spesifik bulunmamıştır. Bu nedenle doğru tanı için, patolog yüksek derecede şüphe ile bakmalı, özellikle başka otoimmün hastalıklar veya demir eksikliği anemisinin klinik öyküsü olan hastalarda dikkate alınmalıdır. Atrofik gastritin uzun vadeli sonuçları arasında adenokarsinom ve nöroendokrin tümörler bulunur. Atrofik gastritli erişkinlerde adenokarsinom riskinin 3 kat, mide nöroendokrin tümörü riskinin ise 13 kat arttığı tahmin edilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun dışlandığı olgularda otoimmünite en muhtemel etiyolojidir. Çocuklarda son derece nadir görüldüğü göz önüne alındığında, doğru tanı için yüksek düzeyde şüphe gereklidir.

- *Pogoriler J, Kamin D, Goldsmith JD. Pediatric non-Helicobacter pylori atrophic gastritis: a case series. Am J Surg Pathol 2015;39:786-792.*

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (IRIDA)

Muhammed D. Aksu[1], Gülin Parlak[2], Şule Ünal[3]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) en yaygın görülen anemidir. Yetersiz demir alımı, fizyolojik olarak artan demir ihtiyacının karşılanamaması, kronik kan kaybettiren patolojiler veya demir emilimi azalmasına yol açan malabsorbsiyon hastalıkları sebepler arasındadır (1). DEA düşünülen bir hastaya birinci basamak olarak oral demir (ferröz sülfat vb.) kullanılır. Oral demir tedavisine beklenilen yanıt alınmadığı zaman, yetersiz yanıtın altında yatan nedenlerin araştırılması gerekir. Bu nedenler arasında nadir olarak görülen vücutta demir kullanımında ve biyoyararlanımında kusurlara sebep olan çeşitli genetik hastalıklar tanımlanmıştır. Bunlar, demir taşınım bozuklukları (atransferrinemi), demirin geri dönüşümündeki bozukluklar (aseruloplazminemi), eritroid hücre mitokondriyal demir kullanım bozuklukları (X'e bağlı sideroblastik anemi vb.) veya demir emiliminde ve demir yararlanımındaki bozukluklar [demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA)] olarak sınıflandırılabilir (2).

IRIDA, matriptaz-2 enzimini kodlayan *TMPRSS6* genindeki çeşitli mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif herediter bir hastalıktır (2). Matriptaz-2 enziminin görevi hücrede hepsidin ifadesini baskılamaktır, dolayısıyla IRIDA hastalarında hepsidin ekspresyonu belirgin bir şekilde artmıştır (2). Böylece duodenal enterositlerden ve makrofajlardan demir salınımı kısıtlanmış olup eritrositlerin mevcut demire erişimi azalır (3). IRIDA hastalarında hipokrom mikrositer anemi, çok düşük ortalama korpüsküler hacim (MCV), düşük demir ve transferrin satürasyon indeksi görülürken serum ferritin seviyeleri ve üriner hepsidin seviyelerinde artış belirgindir. Bu hastalar oral demire cevap vermezken intravenöz demirden kısmen fayda görürler (2).

OLGU SUNUMU

Ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık olan ve aile hekimi izleminde solukluk saptanması üzerine anemisi görülen, oral demir tedavisi sonrasında tam kan sayımında ve demir parametrelerinde iyileşme olmayan 1 yaşındaki kız hasta, kliniğimize demir eksikliği etiyolojisinin araştırılması ve tedavi amacıyla yönlendirilmiştir. Hastamızın ailesinden alınan medikal öyküsüne göre halsizlik dışında ek şikayetinin olmadığı, kanama öyküsünün olmadığı, kabızlık ya da ishal yakınmalarının bulunmadığı, iştahının iyi olduğu ve anne sütü ve demir açısından zengin çeşitli ek besinlerle beslendiği öğrenildi. Ayrıca hastamız komplikasyonsuz

Tablo 1. Hastanın geliş tam kan sayımı ve serum demir parametreleri

	Değerler
Hb (g/dL)	7,4
Hct (%)	27,8
MCV (fL)	55
MCH (pg)	14,7
MCHC (g/dL)	26,6
RDW-CV (%)	22,7
RBC ($x10^6$/µL)	5,05
WBC ($x10^3$/µL)	15,18
Platelets ($x10^3$/µL)	298
Serum iron (µg/dL)	Ölçülemeyecek kadar düşük
Ferritin (µg/L)	26,6

bir hamilelik sürecinden sonra miadında 3220 gr olarak sezaryen doğumla doğmuştur. Doğum sonrası sarılığı olan hasta, fototerapi almamış ve küvözde kalmamıştır. Hastanın geliş laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de verilmiştir. İleri derecede düşük demir düzeyi, enfeksiyon enflamasyon dışlanmasına rağmen normal serum ferritin düzeyi olması, çok düşük MCV düzeyleri nedeniyle IRIDA tanısına yönelik olarak *TMPRSS6* gen dizi analizi testi istenmiştir. Genetik analizde *TMPRSS6* geninde homozigot c.[1906_1907insCG], p.(Gly636AlafsTer8) mutasyonu gösterilmiştir. İntravenöz demir tedavisi başlanması planlandı.

TARTIŞMA

DEA tedavisinde ilk basamakta oral ferröz demir tuzları kullanılmaktadır. Tedaviden fayda görmeyen hastalarda bunun en önemli nedeni tedavi dozunun doğru verilmemesi ve düzenli olmamasıdır. Buna rağmen laboratuvar değerlerinde iyileşme olmayan hastalarda ilk olarak altta yatan malabsorbsiyon patolojileri düşünülmelidir. Bu patolojiler arasında en sık görülenler hepsidin ekspresyonunu artırması sebebiyle enflamatuvar ve enfeksiyöz nedenler, aklorhidri ve Çölyak hastalığıdır. IRIDA hastalığı ve diğer genetik nedenlere bağlı demir eksikliği anemileri ise bahsedilen organik patolojiler ekarte edildikten sonra şüphelenilmeli ve ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır.

Olgumuzda, özellikle doğru doz ve sürede düzenli kullanılmasına rağmen demir tedavisine yanıtsızlık, fizik muayene, öykü ve rutin tetkiklerle Çölyak hastalığının ve diğer malabsorbsiyon sendromlarının ekarte edilmesi, C-reaktif proteinin normal sınırlar içerisinde olması, aşırı düşük MCV, düşük demir düzeylerine rağmen, normal serum ferritin düzeyleri, ebeveynler arası akrabalık bulunması, ayırıcı tanıda IRIDA hastalığının ön plana çıkmasını sağlamıştır. *TMPRSS6* gen dizi analizinde homozigot mutasyonun gösterilmesiyle tanıya gidilmiştir. IRIDA tanısı oral demire yanıtsızlık sonrası şüphe ile başlar.

Demir tedavisine IRIDA, vücut demir durumu ile uyumsuz yüksek hepsidin seviyeleri ile karakterize, otozomal resesif kalıtsal bir DEA formudur. Tedavi edilmemiş IRIDA yaşam boyu/doğuştan, genellikle çocuklukta ortaya çıkar. Şiddetli mikrositoz (MCV 45-65 fL), orta/şiddetli anemi (Hb 6-9 g/dL), çok düşük transferrin doygunluğu (<%5) ile şiddetli hipoferremi, oral demir takviyesine yanıt yok veya minimal düzeyde, anormal oral demir emilimi, parenteral demire eksik ve geçici yanıt temel klinik özellikleri ve tipik laboratuvar verileridir. Hipoferremi devam etse dahi anemi sıklıkla yetişkinliğe doğru iyileşir (4).

Literatürde IRIDA hastalığının tedavisine yönelik mutabakat sağlanmış bir algoritma mevcut değildir. Bununla birlikte parenteral demir tedavisi ile periyodik hasta kontrolü ve gerektiği takdirde eritrosit enfüzyonu klinik pratikte izlenilen yönetimdir.

Sonuç olarak, IRIDA literatürde ve klinik pratikte nadir olarak tanınan ve gösterilen bir hastalıktır (5). Bu durumun nedenleri arasında sıklıkla hastalığın birinci basamak sağlık hizmeti veren klinisyenler arasında yeterince tanınmaması ve hastalığın klinik tablosunun hastaların tedaviye uyumsuzluğu olarak düşünülmesi

yer alır. Gelecekteki çalışmalar ile IRIDA hastalığının toplumlardaki doğru frekansının tespit edilmesi, *TMPRSS6* genindeki hastalığa yol açabilecek diğer mutasyonların gösterilmesi ve IRIDA hastalığının sağlık sistemlerindeki yükünün tespit edilmesinin mümkün olacağı umut edilmektedir. Bu gelişmeler neticesinde IRIDA hastalığının tanı ve tedavisinde standardize rehberlerin oluşması ve hastalıktan etkilenen bireylerin yönetim ve hayat kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Camaschella C. Iron deficiency. Blood 2019;133:30-39.
2. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC, Fleming MD. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet 2008;40:569-571.
3. Silvestri L, Guillem F, Pagani A, Nai A, Oudin C, Silva M, Toutain F, Kannengiesser C, Beaumont C, Camaschella C, Grandchamp B. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. Blood 2009;113:5605-5608.
4. Hoving V, Korman SE, Antonopoulos P, Donker AE, Schols SEM, Swinkels DW. IRIDA Phenotype in TMPRSS6 Monoallelic-Affected Patients: Toward a Better Understanding of the Pathophysiology. Genes (Basel) 2022;13:1309.
5. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:637-675.

GÜNCEL NOTLAR

Genotipik ve fenotipik heterojenliği nedeniyle IRIDA tanısı koymak zor olabileceğinden, IRIDA'yı çok nedenli demir eksikliği anemisinden (IDA) ayırt etmek için transferrin satürasyonu (TSAT)/hepsidin oranını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. TSAT/hepsidin oranının, IDA'nın tanısal çalışmasının erken dönemlerinde IRIDA'yı diğer mikrositer anemi nedenlerinden ayırt etmek için yararlı bir araç olabilir. Standardize edilmiş bir hepsidin tahlili kullanıldığında, TSAT/hepsidin oranının ≤%5,6/nM olmasının, orta ila şiddetli enflamasyonun olmaması ve hastaların yakın zamanda demir tedavisi almamış olması koşuluyla, IRIDA varlığını güçlü bir şekilde gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, oral demir tedavisine yanıt vermeyen, malignite riski çok düşük olan (örn. çocuklar ve genç yetişkinler) ve enflamatuvar veya ülseratif hastalık belirtisi olmayan açıklanamayan DEA hastalarında, endoskopik değerlendirme yapılmadan önce İRİDA olduğundan şüphelenilen hastalar TMPRRS6 sekanslaması için sevk edilirse, TSAT/hepsidin oranının uygulanması gereksiz invaziv gastrointestinal endoskopiyi önleyebilir.

- *van der Staaij H, Donker AE, Bakkeren DL, Salemans JMJI, Mignot-Evers LAA, Bongers MY, Dieleman JP, Galesloot TE, Laarakkers CM, Klaver SM, Swinkels DW. Transferrin Saturation/ Hepcidin Ratio Discriminates TMPRSS6-Related Iron Refractory Iron Deficiency Anemia from Patients with Multi-Causal Iron Deficiency Anemia. Int J Mol Sci 2022;23:1917.*

TEKRARLAYAN AĞIR ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİ İLE BAŞVURAN BİR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGUSU

Özgür Cartı, Yusuf Ziya Aral, Mediha Akcan, Yasemin Işık Balcı

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi sıklıkla normal ya da artmış trombosit sayısıyla ilişkili olmasına karşın, nadiren trombositopeniye de yol açabilmektedir. Anemi ve trombositopeni birlikteliği durumunda immün trombositopeni (ITP), Evan's sendromu, kemik iliği yetmezlik sendromları, kemik iliği infiltrasyonu yapan malign hastalıklar, enfeksiyonlar, megaloblastik anemi ve trombotik mikroanjiopatiler öncelikle akla gelmekte ve daha ileri araştırma yapılmaktadır (1,2,3,4,5). Bu yazıda anemi ve trombositopeni durumunda demir eksikliğinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak için bu olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında kız olgu, 2 gündür olan halsizlik ve solukluk yakınmaları ile başvurdu. Öyküsü sorgulandığında 3 gündür devam eden yoğun menstrüel kanaması (5-6 ped/gün) olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde deri ve mukozalarda solukluk ve 1/6 derece sistolik üfürüm saptandı. İkter, organomegali, lenfadenopati, peteşi ya da ekimoz mevcut değildi. Tam kan sayımında hemoglobin (Hb) 3,9 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 58,8 fL, eritrosit sayısı (RBC) 2,42x10^6/mm^3, ortalama kospüsküler hemoglobini (MCH) 16 pg, eritrosit dağılım genişliği (RDW) %30,6, beyaz küre 7670/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 5470/mm^3, platelet sayısı 46.000/mm^3 saptandı. Düzeltilmiş retikülosit %0,9 olan olgunun periferik kan yaymasında hipokrom mikrositer eritrositler, belirgin anisositoz ve 3-4'lü trombosit kümeleri görüldü. Şistosit ya da atipik hücreye rastlanmadı. Ferritin düzeyi düşük (3,16 ng/mL) olan olguda, vitamin B12 ve folat düzeyi, koagülasyon testleri, von Willebrand faktör ve ristosetin kofaktör, viral serolojik testler normal saptandı. Direkt antiglobulin ve antinükleer antikor testleri negatifti. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid seri azalmış, miyeloid seri normal, megakaryositler yeterli görüldü. Malign infiltrasyon ya da megaloblastik değişiklik gözlenmedi. Olguda trombositopeniyi açıklayacak başkaca neden bulunamaması üzerine demir eksikliğine bağlı anemi ve trombositopeni düşünüldü. Derin anemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu verildi ve oral ferröz sülfat tedavisi (5 mg/kg/gün) başlandı. Tedavinin 2. haftasında Hb 10,5 gr/dL ve platelet sayısının 404.000/mm^3 olduğu görüldü. Kontrole gelmeyen hasta, ilk başvurusundan 15 ay sonra tekrar halsizlik, çabuk yorulma

ve iki gündür devam eden yoğun adet kanaması (5-6 ped/gün) şikayetleri ile başvurdu. Olgunun adet kanamalarının düzenli ve 5-6 gün sürdüğü, başka kanamasının olmadığı öğrenildi. Beslenme öyküsünde özellik yoktu. Yapılan tetkiklerinde Hb 5,8 gr/dL, MCV 55,1 fL, MCH 15,3 pg, RDW %22,1, beyaz küre 4600/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 1690/mm^3, platelet sayısı 79.000/mm^3, ferritin 1,31 ng/mL saptandı. Periferik kan yaymasında belirgin hipokrom mikrositer eritrositler ve 5'li trombosit kümeleri görüldü, atipik hücreye rastlanmadı. Vitamin B12 ve folat düzeyi, koagülasyon testleri, viral serolojik testler normal saptandı. Çölyak antikorları negatifti. Olguya eritrosit süspansiyonu verildi ve parenteral demir tedavisi başlandı. Tedavinin 2. haftasında Hb'nin 11,5 gr/dL ve platelet sayısının 586.000/mm^3'e yükseldiği görüldü. İzlemde anemisi düzelen hastanın trombositopenisi tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Anemi ve trombositopeni, benign ya da malign çeşitli hastalık süreçlerinde bir arada görülebilmektedir. Bizim olgumuzda, periferik kan yaymasında eritrosit fragmantasyonu ya da atipik hücre görülmezken eritrositlerde belirgin mikrositoz ve hipokromi mevcuttu. Direkt antiglobulin testi ve otoankikorlar negatifti, vitamin B12 ya da folat eksikliği yoktu, kemik iliği incelemesinde aplazi ya da malign infiltrasyon bulgusu görülmedi, bir enfeksiyon kanıtı bulunamadı. Demir tedavisi ile de trombositopenin düzeldiği hatta hafif trombositoz olduğu görüldü. Demir eksikliği trombosit sayısını etkileyebilmektedir. Sıklıkla reaktif trombositoz ile ilişkilendirilmekle beraber nadir olarak demir eksikliğinin trombositopeni de yapabileceği, hem çocuk hem yetişkinlerde bildirilmiştir. Kadıköylü ve ark. (2) DEA tanılı 86 kadının 24'ünde (%27,9) trombositoz, 2'sinde (%2,3) trombositopeni rapor etmişlerdir. Benzer şekilde DEA ve trombositopeni, Kuku ve ark. (3) tarafından %2,1 (13/615 yetişkin) olarak bulunmuştur. DEA durumunda trombositopenin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, platelet üretiminde demirin rolü, trombopoesisteki demir bağımlı enzimlerdeki değişiklikler ve eritropoetinin megakaryositler üzerindeki etkileri ile ilgili birtakım hipotezler vardır.

Demir eksikliğine bağlı trombositopeni (DEBT) yanlışlıkla ITP tanısı alabilir ve gereksiz tedavi verilmesine neden olabilir. Huscenot ve ark.'nın (4) DEBT ve ITP'li hastaları karşılaştırdıkları çalışmada; ITP'li hastalarda platelet sayısının daha düşük, ortalama trombosit hacminin daha yüksek olduğu ve 7. günde medyan platelet sayısının daha düşük olduğu görülmüştür. Derin DEA durumunda, şiddetli olmayan (platelet sayısı >20.000/mm^3) ve genellikle asemptomatik trombositopeni olabileceği vurgulanmıştır.

Giordano ve ark. (1), birkaç yıllık bir periyotta gastrointestinal kan kaybına bağlı tekrarlayan ağır anemi (Hb: 2-5,2 gr/dL) ve trombositopeni (6.000-150.000/mm^3) atağı geçiren bir adölesan olgu sunmuşlardır. Bizim olgumuzda da 15 ay ara ile iki anemi ve trombositopeni atağı gelişmiştir.

DEBT'nin oral ya da parenteral demir tedavisi ile 1-3 haftada düzeldiği ve bazı hastalarda geçici trombositoz geliştiği bildirilmiştir (5). Bizim hastamızda da her iki atakta 2. haftada trombosit sayısının normalleştiği görülmüştür. Demir tedavisine yanıt alınması tanıyı da geriye dönük olarak doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; ciddi DEA ve trombositopeni birlikteliği rapor edilmiştir. Nadir ortaya çıkan bu durumda demir tedavisi ile Hb yanı sıra trombosit sayısında da hızlı ve tam düzelme sağlanmaktadır. Öykü ve klinik bulgular demir eksikliğini destekliyor ve trombositopeninin diğer nedenleri olası değilse (hepatosplenomegali, lökosit sayısında anormallik, atipik hücre yoksa) kemik iliği aspirasyonu ertelenebilir.

KAYNAKLAR

1. Giordano L, Llanos-Chea A, Monde A, Mulinge I, Dighe D. Recurrent severe iron deficiency anemia and thrombocytopenia in an adolescent male. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:e116-e118.
2. Kadıköylü G, Yavasoglu I, Bolaman Z, Senturk T. Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. J Natl Med Assoc 2006;98:398-402.
3. Kuku I, Kaya E, Yologlu S, Gokdeniz R, Baydin A. Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. Platelets 2009;20:401-405.
4. Huscenot T, Darnige L, Wagner-Ballon O, Ronchetti AM, Lousteau V, Limal N, Morbieu C, Gobert D, Rohmer J, Mathian A, Le Cann M, Fadlallah J, Languille L, Michel M. Iron deficiency, an unusual cause of thrombocytopenia: results from a multicenter retrospective case-controlled study. Ann Hematol 2019;98:2299-2302.
5. van den Akker M, Chielens L, Lopes L, van Heerden J, Zaqout M, van der Werf Ten Bosch J. Thrombocytopenia in severe iron deficiency anemia in children. Health Sci Rep 2021;4:e351.

GÜNCEL NOTLAR

Trimaltol demir (ferrik maltol) ve diğer lipofilik demir preparatları, demir eksikliği anemisi tedavisi için terapötik avantajlar sağlayabilir. Bu tür demir preparatları yakın zamanda insanlarda klinik kullanım için onaylanmıştır. Sentetik, lipofilik demir preparatları, ferrik demir ile heteroaromatik kompleksler oluşturur ve deneysel hayvan modellerinde demiri hücre membranları boyunca transfer ettiği ve demir emilimini artırdığı gösterilmiştir. Demir maltol kompleksi, endositoz yoluyla enterositlere bozulmadan emilir ve kompleks ya enterositin içinde ya da bağırsak villusunun lamina propriyasında parçalanır. Genel olarak, ferrik maltol tedavisinin demir tuzu formülasyonlarıyla eşit derecede etkili olduğu görülmektedir.

- *Ebea-Ugwuanyi PO, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. Br J Haematol 2024;204:759-773.*

DEMİR TEDAVİSİ İLE DÜZELMEYEN MİKROSİTOZ: IRIDA VE ALFA TALASEMİ MİNÖR BİRLİKTELİĞİ

Sultan Aydın, Şefika Akyol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Birimi, Antalya

GİRİŞ

Demir eksikliği (DE) çocukluk çağında özellikle infant ve adölesan dönemde en sık karşılaşılan nutrisyonel eksikliktir. DE tedavisi, aç karnına ferröz (Fe+2) formu ile 4-6 mg/kg/gün 2 doza bölünmüş şekilde toplam en az 2-3 ay boyunca kullanılması gerekmektedir (1). Fakat uygun doz, uygun süre ve doğru Fe+2 preparatın kullanılmasına rağmen yükselmeyen serum demir düzeyleri ve düzelmeyen mikrositoz durumlarında genetik temelli başka hastalıklar olabileceğini düşünmek gerekmektedir.

OLGU SUNUMU

On bir yaş, kız olgu boy kısalığı sebebiyle çocuk endokrinoloji bölümünde takibi yapılırken anemisi nedeniyle yönlendirildi. Başvuru fizik muayenesinde soluk görünümde, dudak ve ağız etrafında ragatları mevcuttu. Vücut ağırlığı 24 kg (<3 persentil), boy 119 cm (<3 persentil) idi. Diğer sistem muayeneleri olağan idi. Geliş laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 9,1 gr/dL, kırmızı kan hücresi $5,6x10^6/mm^3$ ortalama parçacık hacmi 62 fL, platelet $383x10^3/mm^3$, beyaz kan hücresi $4,1x10^3/mm^3$, ANS $1,54x10^3/mm^3$, ALS $1,89x10^3/mm^3$, düzeltilmiş retikulosit %1,4, alanin aminotransferaz 16 U/L, aspartat aminotransferaz 24 U/L, laktat dehidrogenaz 289 U/L, toplam bilirubin 1,1 mg/dL direkt bilirubin 0,34 mg/dL ve direkt Coombs IgG ve C3d negatif idi. Demir 17 ug/dL (<50 ug/dL), toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK) 392 ug/dL, ferritin 24 µg/L ve transferin satürasyonu 4,3 idi. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), HbA2 %2,1, HbA0 %88,9, HbF %0,1 idi. Mikrositer anemi, boy kısalığı olan olgunun sideroblastik anemi ön tanısıyla yapılan kemik iliği biyopsisinde; kemik iliği yaşa göre normosellüler olarak değerlendirildi. İlik mesafesinde her 3 seriye ait elemanlar izlenmekle birlikte myeloid/eritroid seri oranı hafif artmıştı. Megakaryositlerin sayısı artmış olup dismegakaryopoezis izlendi. CD3 ve CD20 ile neoplastik lenfoid infiltrat yoktu. CD34 ve CD117 ile blast yoktu. CD38 immünohistokimyası ile plazma hücre sayısı %1-2 olarak saptandı. Retikülin histokimyası ile lif artımı saptanmadı. Demir histokimyası ile demir birikimi saptanmadı. Masson-Trikrom ile kollajen fibrozisi yoktur. Olguya serum demir düzeyi düşük olması sebebiyle Fe+2 preparatı ile 4 mg/kg'den demir tedavisi verildi. Üç ay düzenli kullanmasına rağmen mikrositoz düzelmedi. Yapılan Çölyak antikorları ve kronik hastalık anemisi

için yapılan testler normal saptandı. Yapılan tüm genetik analizi (WES) analizde; *TMPRSS6* geninde homozigot c.188del (p.L63PfsX14) mutasyonu ve heterozigot α2 IVS 1[-5nt] mutasyonu saptandı. Olgu genetik sonucu ile demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA) ve alfa talasemi minör tanısı aldı.

TARTIŞMA

Mikrositer anemi etiyolojisinde DE anemisi, talasemiler, kronik hastalık anemisi, sideroblastik anemiler ve kurşun intoksikasyonu yer almaktadır. Özellikle bu hastalıkların ayırıcı tanısı yapılırken mutlaka serum demir, TDBK, ferritin, HPLC testleri yapılmalıdır. Düşük serum demir seviyesi, artmış TDBK ve azalmış ferritin düzeyi olan mikrositer anemilerde DE akla gelmelidir. Düşük serum demir seviyesi, normal/azalmış TDBK ve normal/artmış ferritin düzeyinde kronik hastalık anemisi düşünülmelidir (2). Hemogramda artmış RBC sayısı, mikrositoz olan serum demir, TDBK, ferritin normal olan olgularda talasemi ayırıcı tanısı için mutlaka HPLC yapılmalıdır. HPLC'de HbA2 >3,5 olursa beta talasemi minör tanısı almaktadır. Fakat yine aynı şekilde artmış RBC sayısı, mikrositoz olan serum demir, TDBK, ferritin normal HPLC'de HbA2 <3,5 olan hastalarda alfa talasemi minör ön tanısı düşünüp kesin tanı için genetik tarama istenmesi önemlidir (3).

IRIDA, matriptaz-2'yi kodlayan gen olan *TMPRSS6*'daki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Tipik kalıtım şekli otozomal resesiftir ve IRIDA klinik olarak oral demire yetersiz yanıt ve parenteral demire yalnızca kısmi yanıt veren hipokromik, mikrositik anemi ile karakterizedir. Bugüne kadar IRIDA fenotipine sahip bireylerde 50'den fazla TMPRSS6 mutasyonu rapor edilmiştir. IRIDA hastalarının çoğunlukla normal büyüme ve gelişmesi ve erişkin dönemdeki hematolojik bulgularının normale yakın olması, IRIDA sıklığının kesin olarak belirlenmesini engellemektedir. Ancak IRIDA, hem konjenital demir metabolizması bozuklukları hem de atipik mikrositik anemiler arasında en sık görülen bozukluk olarak kabul edilmektedir (4). Uygun doz, Fe+2 değerlikli preparat ile uygun süre tedavi almasına rağmen düzelmeyen mikrositozda IRIDA tanısı akla gelmelidir.

Bizim olguda olduğu gibi WES ile hem IRIDA hem de alfa talasemi minör tanısını koyduk. Hızlı tanı konması, doğru tedavi verilmesi için güvenilir genetik merkezlerde WES yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Powers JM. Nutritional anemias. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Eds. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Seventh Edition, New York 2021;61-80.
2. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:319.
3. Karakaş Z, Koç B, Temurhan S, Elgün T, Karaman S, Asker G, Gençay G, Timur Ç, Yıldırmak ZY, Celkan T, Devecioğlu Ö, Aydın F. Evaluation of Alpha-Thalassemia Mutations in Cases with Hypochromic Microcytic Anemia: The İstanbul Perspective. Turk J Haematol 2015;32:344-350.
4. Yılmaz Keskin E, Yenicesu İ. Iron-refractory iron deficiency anemia. Turk J Haematol 2015;32:1-14.



GÜNCEL NOTLAR

Anemi, dünya nüfusunun üçte birini etkileyen küresel bir sağlık sorunudur ve olguların yarısı demir eksikliğinden (ID) kaynaklanmaktadır. Demir eksikliği anemisi (IDA), 4 ile 6 haftalık oral demir tedavisinden sonra hematolojik yanıtın (Hb >1 g/dL) olmaması durumunda "refrakter" olarak tanımlanır. Demire dirençli aneminin nedeni genellikle edinseldir ve sıklıkla gastrointestinal patolojilerle ilişkilidir. Ancak IRIDA adı verilen nadir bir genetik form da mevcuttur. Genetik veya edinsel bazı patolojik durumlarda, hepsinin artar, bağırsaktaki emilimi, demirin yeniden mobilizasyonunu ve geri dönüşümünü sınırlandırır. Böylece demir plazma seviyelerini azaltır.

- *Naderi M, Shahramian I, Delaramnasab M, Bazi A. Coincidence of celiac disease with nongastrointestinal tumors in children. Pediatr Hematol Oncol 2017;34:478-482.*

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GASTROİNTESTİNAL KANSER

Burcu Kılınç Oktay[1], Simge Çınar Özel[2], Ayşe Gonca Kaçar[3], Ayşe Kalyoncu Uçar[4], Nil Çomunoğlu[5], Rahşan Özcan[6], Süheyla Ocak[1], Tülin Tiraje Celkan[7], Hilmi Apak[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Tekirdağ Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Tekirdağ
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediyatrik Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[6]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul
[7]Liv Hospital, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ

Çocuklarda demir eksikliği yetersiz alım, hızlı büyümeyle ihtiyaç artışı, akut veya kronik kan kaybı ve intestinal emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişebilir. Büyük çocuklarda yetersiz alım dışlanıyorsa veya oral tedaviye yetersiz yanıt varsa altta yatan neden olarak kan kaybı veya intestinal emilim bozuklukları akla gelmelidir (1). Biz de kan kaybı nedeniyle demir eksikliği gelişmiş ve gastrointestinal sistemde malignite tanısı almış iki olguyu paylaşmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Dokuz yaşında erkek hasta tarafımıza anemi nedeniyle yönlendirildi. Daha öncesinde bilinen hastalığı yokken 1 ay öncesinde bayılma şikayetiyle başvurduğu hastanede bakılan tam kan sayımında mikrositik anemi (hemoglobin 4,5 gr/dL, MCV: 66 fL, demir: 7 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi 380 ug/dL, LDH 202 IU/L, sedimentasyon 23 mm/st ferritin 1,9 ug/L, vitamin B12 151 pg/mL) saptandığı, demir eksikliği anemisi tanısıyla eritrosit süspansiyonu transfüze edildiği ve oral demir tedavisi ile izleme alındığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın, soygeçmişte anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Ailede bilinen kan hastalığı öyküsü, kanser yoktu.

Başvuruda genel durumu iyi, soluk görünümde olan hastanın ayrıntılı öyküsünde melena veya hematokezya belirtilmedi, et tüketiminin çok az olduğu, karbonhidrat ağırlıklı beslendiği, katı besinleri yutmakta zorlandığı öğrenildi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 6,1 gr/dL, MCV 72 fL, demir 18 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi 354 ug/dL, LDH 253 IU/L, ferritin 15 ug/L, mutlak retikülosit sayısı 200.000/

mm³ saptandı ve periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler ve poikilositoz görüldü. Hemoglobin elektroforezi normaldi. Çölyak hastalığı için bakılan antikorlar ve gaitada gizli kan incelemesi (3 kez) negatif olarak sonuçlandı.

Oral demir tedavisi altında devam eden anemisi nedeniyle intravenöz demir tedavisi başlandı ve hasta emilim bozuklukları açısından çocuk gastroenteroloji bilim dalı ile konsülte edildi. İntravenöz demir tedavisi altından halen anemisi devam eden hastaya yapılan gastroskopide özofagogastrik bileşkede özofagus lümenini belirgin daraltan kitle görüldü. Kitleden alınan biyopsi örneği adenokarsinom ile uyumlu raporlandı. Gastroözofageal bileşke adenokarsinomu tanısıyla hastaya kemoterapi başlandı ancak izlemde progresif hastalık tablosundan kaybedildi.

Olgu 2

Altı yaşında erkek hasta tarafımıza karın ağrısı ve karında şişlik şikayetiyle başvurdu. On gündür şikayetleri olan hasta dış merkezde hemoglobin 6,6 gr/dL ve MCV 64 fL, RDW %18, ferritin: 5,5 ug/L saptanması üzerine ağır demir eksikliği anemisi nedeni ile yönlendirildi. Başvuru anında genel durumu iyi olan hastanın soluk görünümü dışında fizik muayenesinde epigastrik yerleşimli sert kitle palpe edildi. Eşlik eden sistemik belirti ya da bulgu saptanmadı. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soygeçmişinde yakın akrabalarda yoğun kanser öyküsü olduğu öğrenildi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 6,5 gr/dL, MCV 64 fL, LDH 369 IU/L, sedimentasyon 48 mm/st, ferritin 6 ug/L, B12 170 pg/mL, folat 3,8 ng/mL, mutlak retikülosit sayısı 110.000/mm³, direkt coombs negatifti. Periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler ve poikilositoz görüldü. Hemoglobin elektroforezi normaldi. Gaitada gizli kan testi negatif saptandı. Batın ultrasonografisinde mideden köken aldığı düşünülen, batın sağ üst kadrandan başlayıp epigastrik bölgeye ulaşan lobüle kontürlü kitle saptandı. Kitleden alınan tru-cut biyopsi Burkit lenfoma ile uyumlu olarak raporlandı. Primer mide lenfoması tanısıyla kemoterapi protokolü başlanan ve tedavisi sorunsuz tamamlanan hasta halen düzenli aralıklarla izlem altındadır.

TARTIŞMA

Çocuklarda gastrointestinal solid tümör sıklığı %5'ten azdır ve en sık olarak lenfoma görülmektedir (2). Erişkinlerde demir eksikliği anemisi GİS tümörleri için en önemli uyarıcı bulgular arasında yer almaktayken, çocuklarda ayırıcı tanı oldukça geniştir. Çocuk olgularda demir eksikliği anemisinin gastrointestinal nedenleri; Çölyak hastalığı, *H. pylori* enfeksiyonu, enflamatuvar barsak hastalığı, pernisiyöz anemi, gastrit, proton pompa inhibitörleri gibi demir emilim bozukluğu yapan hastalıklar veya Meckel divertikülü, inek sütü protein alerjisi veya gastrointestinal tümörlere bağlı akut veya kronik kan kaybına neden olan hastalıklardır (3). 9,5-17,5 yaş arasında 44 hastada yapılan bir çalışmada anemi nedeniyle yapılan üst gastrointestinal endoskopi sonucunda %63 oranında patoloji saptanmıştır. Yirmi birinde antral gastrit, 2'sinde duodenal ülser, 2'sinde duodenal polip, 1'inde Çölyak hastalığı, 1'inde giardia saptanmıştır (4). Kanamaya bağlı olan demir eksikliği anemisinde retikülositoz da eşlik edebilmekte ve ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Bizim iki hastamızda da başvuruda retikülositoz mevcuttu. Gastrointestinal sistem tümörleri, çocukluk çağında nadir görülmekle beraber nedeni açıklanamayan ve tedavi yanıtı yetersiz olan demir eksikliği anemisi ile başvuran büyük çocuk hastalarda akla gelmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turkish Archives of Pediatrics 2015;50:11.
2. Özcan HN, Yavuz ÖÖ, Ekinci S, Oğuz B, Kutluk T, Haliloğlu M. Imaging findings of gastrointestinal tract tumors in children and adolescents. Insights into Imaging 2022;13:51.
3. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. Metabolites 2022;12:289.
4. Gülen H, Kasirga E, Yildirim SA, Kader S, Sahin G, Ayhan S. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in the evaluation of iron deficiency anemia in older children and adolescents. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:694-701.

GÜNCEL NOTLAR

Yeni tanı alan pediyatrik kanserli hastalarda demir eksikliği %50'ye varan yüksek oranlarda bildirilmektedir. Kanserli hastalarda demir eksikliği anemisi çeşitli nedenlerle gelişebilmektedir. Kanserli hastada gelişen demir eksikliği, gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı, yetersiz oral alım gibi nedenlerle gelişen absolüt demir eksikliği ve kansere bağlı enflamasyonun hepsidin düzeylerini artırması sonucu, total vücut demir deposunun yeterli olmasına rağmen eritrositlere demir sunumunu azaltması sonucu gelişen fonksiyonel demir eksikliği olarak sınıflanabilir. İlk tanıda demir eksikliği saptanan nöroblastomlu çocuklarda hastalıksız sağkalımın daha düşük olduğu öngörülmektedir. Kanser tanısı konan çocuklarda demir eksikliğinin sık rastlanan bir durum olması ve bunun sağkalımı etkileyebileceği gözardı edilmemelidir.

- *Schoeman J, Kellerman IM, Rogers PC, Ladas EJ, Lombard CJ, Uys R, Kruger M. Prevalence of vitamin and iron deficiencies at cancer diagnosis at two pediatric oncology units in South Africa. Pediatric Hematology and Oncology 2023;40:752-765.*
- *Fan H, Su Y, Duan C, Zhao Q, Wang X, Zhu S, Zhao W, Jin M, Ma X. Iron deficiency in children at the time of initial neuroblastoma diagnosis. Pediatr Investig 2019;4:17-22.*

BUZ DAĞININ GÖRÜNMEYEN YÜZÜ: TEDAVİYE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ VE ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

Tuğçe Göksu Yılmaz[1], Elif Türkmen[1], Serap Karaman[2]

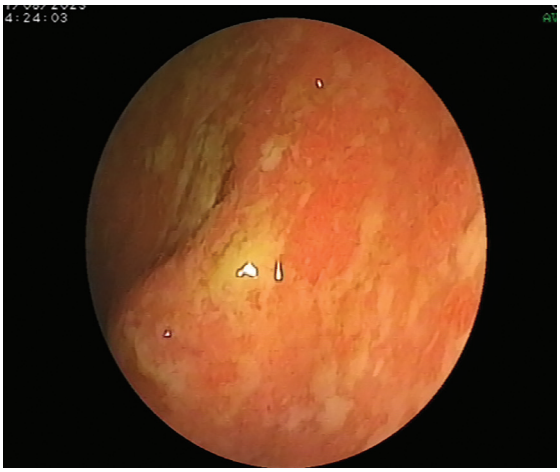
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Enflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) klinik prezentasyonu; sıklıkla karın ağrısı, dışkı sıklığında artış, sulu/kanlı dışkılama gibi gastrointestinal (Gİ) sistem semptomlarıyla olabileceği gibi, hastalar yalnızca ateş, halsizlik, miyalji, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlarla da başvurabilmektedir. Bu olgu sunumunda; tedaviye dirençli nutrisyonel anemisi olan hastalarda ayrıntılı anamnez alarak eşlik eden diğer yakınmaların belirlenebilmesi ve beraberinde laboratuvar tetkiklerinde enflamatuvar belirteçlerin belirlenip doğru yorumlanmasıyla, öncül tanıdaki gecikmelerin önüne geçilebilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On iki yaşında kız hasta; halsizlik, yorgunluk yakınmalarıyla genel pediyatri hekimine başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinin demir eksikliği anemisi ile uyumlu olması [hemoglobin (Hb) 7,3 g/dL, MCV 49 fL, MCH 13 pg, RDW %21, ferritin 6 ng/mL, vitamin B12 496 pg/mL, folat 9 ng/mL] üzerine hastaya demir replasmanı başlandı. Etkin doz ve sürede (3 ay, 6 mg/kg) demir replasman tedavisi almasına rağmen anemisinin sebat etmesi üzerine hasta ön planda emilim kusurları ya da Gİ sistem kayıpları yönünden çocuk gastroenteroloji hekimine yönlendirildi. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde; dört yıldır devam eden halsizlik, yorgunluk şikayetine ek olarak; ishal ve karın ağrısı yakınmalarının da olduğu, son bir yıldır ishallerinin kanlı olduğu ve %8 tartı kaybı geliştiği öğrenildi. Antropometrik değerlendirmesinde; tartısı -3,5 SDS, boyu -2,4 SDS, vücut kitle indeksi (VKİ) -3,6 SDS olan hastanın relatif tartısı (%72) ağır akut, yaşa göre boyu (%89) orta kronik malnütrisyon ile uyumluydu. Muayenede çomak parmak dikkat çekiciydi. Laboratuvar tetkiklerinde anemiye ek olarak trombositoz (863.000/µL) ve hipoalbüminemi (3,5 g/dL) olması altta yatan enflamatuvar bir süreci destekler nitelikteydi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 15 mm/saat ve CRP: 5 mg/L olarak normaldi. Kronik karın ağrısı, kilo kaybı, kanlı ishal şikayetlerine ilaveten akut ve kronik malnütrisyonu olan, laboratuvarda aktif enflamasyon belirteçleri olan hastaya İBH ön tanısıyla özofagogastroduodenoskopik ve ileokolonoskopik değerlendirme yapıldı. Alt Gİ sistemde şiddetli aktif pankolit tespit edildi (Resim 1). Hastaya ülseratif kolit tanısı konarak remisyon indüksiyonu amacıyla metilprednizolon (2 mg/kg) tedavisi başlandı. İdame tedavisine meselazin (50 mg/kg) ve azatiyoprin (2 mg/kg) ile devam edildi.



Resim 1. İleokolonoskopide kolonda eritemli, inflame, ülsere mukozal görüntü

TARTIŞMA

Hb'nin normal aralığı yaş, cinsiyet ve ırka göre değişmekle birlikte, 10 g/dL'nin altında olması orta derece, 8 g/dL'nin altında (5 yaş altında 7 g/dL altında) olması ağır anemi olarak kabul edilir (1). Anemi İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal belirtilerinden biridir. Sinsi başlangıcı, standart tarama uygulamalarının eksikliği ve tedavi uyumsuzluğu gibi nedenlerle hastaların yaşam kalitesini, bilişsel işlevleri, hastane yatışlarını ve sağlık harcamalarını önemli ölçüde etkiler (2).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre İBH tanılı pediyatrik hastalarda anemi prevalansı tanıda %44-74, 1 yıllık takipte ise %25-58 arası değişmektedir (3). Yaşlarına bakılmaksızın İBH tanılı tüm hastalar anemi açısından değerlendirilmelidir (4). Bu hastalarda anemi etiyolojisi multifaktöriyeldir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi en yaygın nedenler arasındadır. Vitamin eksiklikleri, hemoliz ve ilaçların miyelosüpresif etkisi diğer nedenlerdendir. İBH'sinde anemi gelişimi için risk faktörleri başlıca; düşük albümin düzeyi, yüksek CRP, yüksek ESR, düşük VKİ, akut başlangıçlı ağır hastalıkla tanı almak ve yaygın kolit olarak sıralanmaktadır (3). İBH'sinde DEA tanı kriterleri enflamasyon düzeyine bağlıdır. Laboratuvarda tam kan sayımı, serum ferritini ve CRP kullanılmalıdır (4). Remisyonda/hafif hastalığı olanlarda ölçümler 6-12 ayda, aktif hastalığı olan ve ayakta tedavi görenlerde 3 ayda bir yapılmalıdır. Aktif hastalığa dair klinik, endoskopik veya biyokimyasal kanıt olmayanlarda ferritin <30 mg/L olması DEA tanısı için uygundur. Enflamasyonun biyokimyasal veya klinik kanıtı varlığında serum ferritin üst sınırı 100 mg/L'dir (4).

Enflamatuvar bağırsak hastalarında DEA'da; demir takviyesi yapılmalı, diyet optimize edilmeli ve hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. Hafif anemide (Hb>10 g/dL) öncelikle ağızdan demir preparatları denenmelidir. Demir tedavisine yeterli yanıt; Hb'nin 2 haftada 1 g/dL veya 4 haftada 2 g/dL artmasıdır. Retikülosit yanıtı 4. günde (maksimum 7-10 gün) gözlemlenebilir. Orta-ağır anemisi ve/veya aktif enflamasyonu olan hastalarda; zayıf emilim, demirin enterositlerde tutulması ve yüksek hepsidin düzeylerine bağlı olarak oral demirin etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda parenteral demir tedavisi endikedir. İntravenöz demir tedavisinden beklenen yanıt alınamazsa; aneminin altında yatan nedenin kronik hastalık anemisi olabileceği düşünülmeli ve İBH'yi hedef alan tedavinin güçlendirilmesine daha fazla odaklanılmalıdır (3).

Sonuç olarak; tedaviye dirençli DEA olanlarda kronik GİS semptomları, malnütrisyon ve enflamasyon belirteçleri varlığının İBH açısından anlamlı olduğu akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2017;36:321-347.
2. Al Khoury A, Singh K, Kurti Z, Gonczi L, Golovics P, Kohen R, Afif W, Wild G, Bitton A, Bessissow T, Lakatos PL. The Burden of Anemia Remains Significant over Time in Patients with Inflammatory Bowel Diseases at a Tertiary Referral Center. J Gastrointestin Liver Dis 2020;29:555-559.
3. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, Hampson K, Ali S, Cho-Dorado M, Goyal RK, Grossman A. A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71:563-582.
4. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9:211-222.

GÜNCEL NOTLAR

Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içeren enflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal sistemin kronik enflamasyonu ile karakterizedir. IBH, en yaygın olanı DEA olmak üzere çok sayıda semptom ve komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. İBH'de demir eksikliği, yetersiz alım, malabsorbsiyon (duodenal tutulum ve cerrahi müdahale) ve mukozal ülserasyonlardan kaynaklanan kronik kan kaybından kaynaklanır. Bu nedenle uygun bir diyet uygulanmalıdır. Demir eksikliği ve demir takviyesi bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. İBH ile ilişkili anemi, özellikle DEA, yaşam kalitesinde önemli bir azalma ve kronik yorgunluk, baş ağrıları ve baş dönmesi, egzersiz toleransında azalma, soluk deri, tırnaklar, konjonktiva ve bayılma gibi semptomlarla ilişkilidir. Çok sayıda olumsuz semptomlara rağmen DEA yeterince tedavi edilmemektedir. İBH hastalarında görülen her anemi olgusunun tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Oral forma göre daha üstün olan intravenöz demir formülasyonları kullanılmalıdır. İBH hastalarında demir takviyesi konusunda farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır.

- *Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review. Nutrients 2021;13:4008.*

REMİSYONDA WILMS TÜMÖRÜ HASTASINDA TEKRARLAYAN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GEÇ TANI ALAN ÇÖLYAK HASTALIĞI

Arzu Yazal Erdem

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen yaygın bir otoimmün hastalıktır. Glutene duyarlı hastalarda immün aracılı enteropati gelişir. Tüm Çölyak hastaları, semptomların varlığına bakılmaksızın, ömür boyu glutensiz diyete uyması zorunludur. Duodenumdaki, yüzey emici alanın azalması nedeniyle mukozal demir alımı bozulur. Sonuç olarak Çölyak hastalarında demir önemli bir mikro besindir ve ishal veya kilo kaybı olmasa bile demir eksikliği anemisi (DEA) klinik bulguları gelişebilir (1,2,3).

Yetişkinlerde tedavi edilmeyen ÇH çok çeşitli malign komplikasyonlarla ilişkilidir. En sık barsak lenfoması gelişir. Ancak çocuklarda kanserle ÇH birlikteliği nadiren bildirilmiştir. Wilms tümörü tüm çocukluk çağı malignitelerinin %6-7'sini oluşturur (4,5). Wilms tümörü tedavisi tamamlandıktan yıllar sonra tekrarlayan DEA nedeniyle tetkik edilirken ÇH tanısı alan bir adolesan olgu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

İki yaşında kız hasta karında kitle saptanarak ileri tetkik için hastanemize başvurduğunda görüntüleme tetkikleri ile sol böbrekte 10 cm kitle saptandı. Hastaya sol total nefroüreterektomi, ve karşı böbrek alt polden 1 cm kitle eksizyonu yapıldı. Patoloji sonucu bilateral Wilms tümörü, blastemal tip, anaplazi izlenmedi olarak raporlandı. Sağ böbrek lokal evre III FH Wilms tümör tanısı koyuldu. Vinkristin, aktinomisin-D ve doksorubisin kemoterapisi verildi. Radyoterapi verilmedi. Takip tetkiklerinde 3 yaşında iken hemogramında hemoglobin (Hb) 10,9-11,7 g/dL, ortalama eritrosit volumü (OEV) 75 yaşı ile uyumlu seyrettiği görüldü. Hasta 14 yaşında kontrole geldiğinde fizik incelemede genel durumu iyi, muayene bulgularında patoloji yoktu. Vücut ağırlığı 53 kg (25p) ve boyu 167 cm (75p) ölçüldü. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 11,9 g/dL, hematokrit %32, OEV 76 fL, RDW %18,8 beyaz küre (BK) 5,30x10^9/L, mutlak nötrofil sayısı 3,10x10^9/L, platelet 267x10^9/L, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda görüldü. Periferik yaymasında parçalı hakim, trombositler kümeli, eritrositlerde hafif hipokromi, anizositoz ve mikrositoz saptanarak demir eksikliği anemisi (DEA) düşünüldü. Daha önce de tekrarlayan DEA tanısı ve tekrarlayan demir kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastaya oral 80 mg ferröz sülfat içeren demir +2 ağızdan katı başlandı. Bir ay sonra sonuçları ile kontrolde bakılan tam kan sayımında Hb 13,4 g/dL, OEV 84,7 fL'ye yükselmişti. İleri tetkik amacı ile eş zamanlı bakılan ferritin 9 ng/mL, vitamin B12 180 pg/mL, folat 1,99 ng/mL saptanması üzerine hastada malabsorbsiyon düşünüldü.

Malabsorbsiyon etiyolojisine yönelik Çölyak antikorları bakıldı; immünoglobulin A (IgA) düzeyi normal sınırlarda ve doku transglutaminaz IgA >300 mg/dL artmış olarak sonuçlandı. Öyküsü derinleştirildiğinde yemeklerden sonra karında şişlik, karın ağrısı ve arada kusma tarifliyordu. ÇH öntanısı ile gastroenterolojiye yönlendirildi. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsi sonucu gluten enteropatisi, Marsh tip IIIC ile uyumlu sonuçlandı. Patoloji incelemesinde *Helicobacter pylori* de pozitifti. Glutensiz diyete başlandı, *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapıldı, demir tedavisine devam edildi ve vitamin B12 ve folik asit tedavisine eklendi. Gluten kısıtlı diyete ve tedaviye uyumu iyi olan hastanın abdominal semptomlarının düzeldiği, demir ve vitamin eksikliğinin tekrarlamadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, çölyak hastalığının çok yaygın bir semptomudur; yeni tanı alan Çölyak hastalarının yaklaşık yarısında tek bulgu olarak görülebilir. Çölyak hastalığında DEA'nın etiyolojisi çok faktörlüdür, öncelikli nedeni, demirin emildiği duodenum mukozasında villöz atrofi sonucu demirin malabsorbsiyonuna bağlıdır. Demir eksikliği anemisi ile birlikte folat ve B12 vitamini malabsorbsiyonu, beslenme eksiklikleri, enflamasyon, kan kaybı, dirençli ÇH gelişimi ve eşlik eden *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bu tür hastalarda nutrisyonel anemiyi ağırlaştıran diğer nedenlerdir (1,2,3).

Sonuç olarak; Çölyak hastalığı tekrarlayan veya demir tedavisine dirençli DEA hastalarında ve/ya eşlik eden vitamin eksikliği saptanan hastalarda mutlaka akla gelmeli ve araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-160.
2. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, Ludvigsson JF. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. Gastroenterology 2018;155:374-382.
3. Şanli, DB; Aliyazicioğlu, Yüksel K, Ayhan G. Pediatrik çölyak hastalarında homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. J Curr Pediatr 2015;13:1-6.
4. Naderi M, Shahramian I, Delaramnasab M, Bazi A. Coincidence of celiac disease with nongastrointestinal tumors in children.Pediatr Hematol Oncol 2017;34:478-482.
5. Demiroren K. Possible relationship between refractory celiac disease and malignancies. World J Clin Oncol 2022;13:200-2008.



GÜNCEL NOTLAR

Demir eksikliği anemisi en yaygın olarak düşük demirli diyet nedeniyle küçük çocuklarda ve adet kanaması nedeniyle ergenlik çağındaki kızlarda görülür. Bununla birlikte, bağırsak yetmezliği, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Çölyak hastalığı gibi gastrointestinal rahatsızlıkları ve/veya kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği gibi diğer kronik rahatsızlıkları olan çocuklarda da yaygın olarak demir eksikliği görülür. Klasik demir eksikliği anemisi olan birçok hasta oral demir tedavisi ile iyileşecektir. Bununla birlikte, oral demire tam yanıt vermeyen çocuklarda intravenöz demir tedavisi giderek daha fazla kullanılmaktadır. İntravenöz demir tedavisinin faydaları arasında aneminin tedavisine ek olarak demir depolarının hızlı bir şekilde doldurulması, daha az gastrointestinal yan etki ve uzun süreli demir takviyesi ile mücadele eden hastalar ve aileler için rahatlama yer alır. Kronik rahatsızlıkları olan çocuklarda intravenöz demir ile birinci basamak tedavi endikasyonları da artmıştır. Dört intravenöz demir formülasyonunun pediatride onaylanmış endikasyonları vardır ve birçoğu çocuklarda endikasyon dışı olarak da giderek daha fazla kullanılmaktadır. Burada, çok çeşitli altta yatan etiyolojileri olan çocuklarda intravenöz demir tedavisinin endikasyonları ve uygun zamanlaması tartışılmaktadır.

- *Cohen CT, Powers JM. Intravenous iron therapy in pediatrics: who should get it and when is the right time? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2023;1:630-635.*

ÇEKAL POLİPOZİS VE KOLONAL ÜLSERASYONDA AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Yaşar Doğan[1], Uğur Deveci[2], Saadet Akarsu[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ

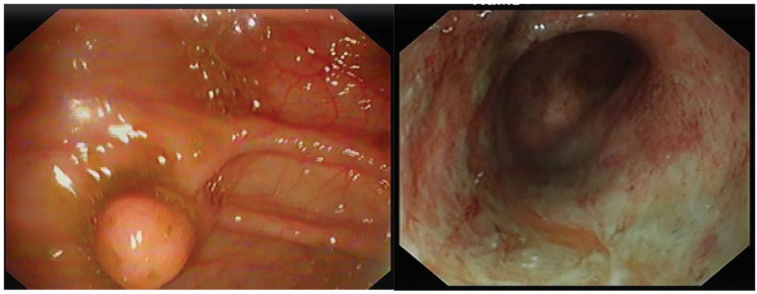
GİRİŞ

Demir eksikliği dünya çapında görülen en yaygın beslenme eksikliğidir ve anemi olgularının yarısından fazlasını oluşturur (1). İntestinal poliplerin en sık klinik bulgusu ağrısız rektal kanamadır. Kolonoskopi intestinal poliplerinin tanısı için tercih edilen yöntem olsa dahi, kanlı dışkısı olan çocuklarda sonografi değerlendirmede ilk tanı aracı olabilir (2). Demir eksikliği anemisi (IDA) üst ve alt gastrointestinal (GI) patolojilerden gelişebilir. Dışkıda gizli kan testi yararlı ve basit bir tarama yöntemidir (3). Tekrarlayan demir tedavilerine rağmen IDA devam eden bir olgudaki bağırsak patolojileri sunulmak istenildi.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşındaki erkek olgu halsizlik ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde son bir aydır halsizlik şikayetinin hareketle belirginleştiği, son üç aydır yemeklerden sonra daha da belirginleşen karın ağrısı tarif ediyordu. Öykü derinleştirildiğinde bazen dışkılamada gaita üzerinde kan görüldüğü söylendi. Defalarca ağızdan demir ilaçları kullanmasına rağmen şikayetlerinin daha da arttığı belirtildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan olgunun fizik muayenesinde ağırlık 48,5 kg (-1,77 SDS), boy 182 cm (1,01 SDS), SS 18/dk ve KTA 104/dk olarak saptandı. Soluk görünümde olan olgunun anal bakısında fissür saptanmadı. Yapılan rektal tuşede kan bulaşı saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı: 14,300/µL, hemoglobin (Hb): 6,2 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 77,2 fL, trombosit sayısı: 604,000/µL, retikülosit oranı: %2, ferritin: 5,6 ng/mL, vitamin B12: 223 pg/mL, eritrosit sedimantasyon hızı: 94 mm/h, C-reaktif protein: 18,91 mg/L, protrombin zamanı: 14 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: aPTT 26,5 sn, uluslararası normalleştirme oranı: 1,15, gaita direkt bakısında bol lökosit ve eritrosit gözlendi. Kolonoskopide tüm çekal bölge frajil kolay kanayan multipl polipoid yapılarla kaplı idi. Tüm kolon mukozasında geniş tabanlı üzeri beyaz eksuda ile kaplı multipl ülsere alanlar saptandı. Çekumdan polipoid yapı eksize edildi. Tüm kolon alanından çok sayıda biyopsi alındı. Patolojik değerlendirmede çekum-çıkan kolon kolonoskopik biyopsisinde fokal minimal aktif kolit saptandı. Çekumda juvenil polip gözlenip transvers, inen, rektosigmoid kolon ve rektumda ülser saptandı (Resim 1).

Tedavide uygun diyet, metil prednizolon, mesalamin ve azatiopirin tedavileri başlandı. 5-ASA olarak da bilinen mesalamin, hafif-orta şiddetli ülseratif kolit ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere enflamatuvar bağırsak hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır (1). Hb 13 g/dL üzeri seyretmiştir.



Resim 1. Çekumda juvenil polip, transvers, inen, rektosigmoid kolon ve rektumda ülser

TARTIŞMA

Anemi sebebinin tanınması ve tedavinin yapılabilmesi için kapsamlı bir yaklaşım gereklidir. IDA nedeni çoğunlukla nutrisyonel olmasına rağmen altta yatan patolojilerden de kaynaklanabilir (1). IDA laboratuvar çalışmaları ile doğrulandıktan ve diyete bağlı demir eksikliği, demir ihtiyacında artış ve gastrointestinal sistem (GIS) dışı kan kaybına bağlı anemi dışlandıktan sonra, GI traktüsün endoskopik incelemesine geçilmelidir. Demir eksikliğinin iki önemli nedeni kronik kan kaybı ve demir emilim bozukluklarıdır. Her iki durum da GIS yakından ilgilendirmekte olup IDA nedeni ile yapılan GI uygulamalarda farklı hasta gruplarında %43-86'sında nedenin GI kaynaklı olduğu saptanmıştır. Kalın bağırsak polipleri çoğu zaman belirti vermezler. Hastaların bazılarında; ishal, karın ağrısı ve IDA şikayetleri görülebilir. Polipler genellikle tesadüfen yapılan; dışkıda kan tetkiki, kolonoskopi, sanal kolonoskopi, kapsül endoskopisi veya bağırsak röntgeninde tespit edilirler. Çocuklarda kolonoskopinin ana endikasyonu enflamatuvar bağırsak hastalığının dışlanmasıdır. İleal entübasyonun yüksek oranı pediatrik kolonoskopide bir kalite göstergesi olarak önerilmiştir. Rektal kanama okul öncesi çocuklarda kolonoskopi için en yaygın endikasyondur. Juvenil polipler küçük çocuklarda en sık görülen poliplerdir (4). Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), *adenomatöz polipozis koli (APC)* genindeki mutasyona bağlı kalıtsal, otozomal dominant bir hastalıktır. Kolon kanseri başta olmak üzere GI maligniteye bağlı IDA'ya neden olabilir. *APC* genindeki mutasyonların çeşitliliği, Gardner sendromu gibi farklı FAP formlarına neden olabilir (1).

Enflamatuvar fibroid polip (IFP) çocuklarda nadir görülmesinin yanı sıra GIS'deki varlığı ve değişken klinik görünümü tanıyı zorlaştırmaktadır. IFP'li hastalar enflamatuvar semptomlarla başvurabilir ve bu hastalarda bulunan polip çıkarıldıktan sonra semptomlar kaybolur. IFP ile ilgili mevcut pediatrik literatür, küçük olgu serileriyle sınırlıdır. IFP'nin klinik belirtileri lezyonun konumuna ve boyutuna bağlı olarak değişkendir. Çoğu küçük ve asemptomatiktir. Bununla birlikte mide-bağırsak kanaması, karın ağrısı, kusma, kilo kaybı, bağırsak tıkanıklığı veya invajinasyon nedeniyle anemiye neden olabilir. Fizik muayene genellikle kesin sonuç vermez. Üst GI serisi, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntülemeler kitlenin tanısına yardımcı olabilir. Ancak kesin tanı genellikle endoskopi ve histolojik incelemeye dayanır. Bildirilen birkaç olgu, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkisini göstermektedir. Ayrıca otoimmün hastalıkların da (sarkoidoz, romatoid artrit, ankilozan spondilit) ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu bulgu, katkıda bulunan bir faktör olarak immünolojik bir reaksiyonun olasılığını desteklemektedir. *H. pylori*'nin polipe neden olan immünolojik

bir reaksiyonu başlattığı düşünülmektedir. IFP'nin ana tedavisi cerrahidir. Polip çıkarıldıktan sonra nüks gözlenmemiştir. Çapı 2 cm'ye kadar olan küçük polipler endoskopik olarak eksize edilebilir (4).

Primer veya sekonder bağırsak lenfomasında endoskopik bulgular spesifik değildir. Bir polip, ülser veya tamamen normal bir mukoza bulunabilir. Yalnızca endoskopik teknikle tanı zorlaşmaktadır. Endoskopik tekniğin tanısal kapasitesini artırmak için biyopsi alınması önemlidir (5).

KAYNAKLAR

1. Ojeda Gómez A, Pamies Ramón MI, Picó Sala MD, Sánchez Heras B, Cabezas Macian M, Brotons Brotons A, Sola Vera Sánchez J. Iron deficiency anemia as the first manifestation of juvenile polyposis syndrome. Gastroenterol Hepatol 2023;46:810-812.
2. Caiulo S, Moramarco F, Caiulo VA. Juvenile polyp. Case Reports Eur J Pediatr 2014;173:125.
3. Banerjee AK, Celentano V, Khan J, Longcroft-Wheaton G, Quine A, Bhandari P. Practical gastrointestinal investigation of iron deficiency anaemia. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018;12:249-256. Erratum in: Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018;12:i.
4. Bolia R, Thapar N, Withers GD, Ee LC. Characterization of colonoscopies in preschool children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;77:396-400.
5. Argumánez Tello V, Sánchez-Montes C, Mínguez Sabater A, Bauza M, Bustamante-Balén M. Diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma due to a tiny polyp in the cecum. Rev Esp Enferm Dig 2023;115:732-733.

GÜNCEL NOTLAR

Demir eksikliği; mikrositer anemiye neden olabilir ancak, anemi gelişmese de demir eksikliği zihinsel ve fiziksel yorgunluğa yol açarak demirin özellikle mitokondriyal fonksiyon ve solunum zincirindeki temel biyolojik önemine işaret eder. Standart oral demir takviyesi genellikle gastrointestinal yan etkilere ve zayıf uyuma neden olur. Düşük doz demir tedavisi, hepsidini azaltması, etkili demir emilimini kolaylaştırması, demir deposunun yenilenmesini sağlaması ve önemli ölçüde daha az yan etkiye neden olması nedeniyle geçerli ve makul bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Yüksek demir seviyeleri bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek patojenik bakterileri desteklemekte ve potansiyel olarak metabolik ve bağışıklık fonksiyonlarını bozmaktadır. Bifidobakteriler ve laktobasiller gibi koruyucu bakteriler, artan demir seviyelerine karşı özellikle hassastır. Demir takviyesinden kaynaklanan disbiyoz gastrointestinal bozukluklara, enflamatuvar bağırsak hastalığına ve metabolik rahatsızlıklara katkıda bulunabilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ruh sağlığı sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Gelecekteki demir tedavisi, olumsuz etkileri ve bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkiyi azaltmak için düşük doz takviyesini dikkate almalıdır. Demir alımı, bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı arasındaki etkileşimin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, terapötik yaklaşımların optimize edilmesi ve demir takviyesiyle ilişkili potansiyel risklerin en aza indirilmesi için çok önemlidir.

- *Dentand AL, Schubert MG, Krayenbuehl PA. Current iron therapy in the light of regulation, intestinal microbiome, and toxicity: are we prescribing too much iron? Crit Rev Clin Lab Sci 2024:1-13.*

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ; KALITSAL DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ *(IRON-REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA, IRIDA)*

Zeynep Canan Özdemir, Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ

Çocuklarda demir eksikliği anemisi (DEA) genellikle diyetle yetersiz demir alımı, inek sütü alerjisi ve gastrointestinal sistemi etkileyen kronik enflamatuvar durumlar ile ilişkilidir. Altta yatan hastalıkların tedavisi ile birlikte oral demir tedavisi klinik bulgularda ve eritrosit parametrelerinde belirgin iyileşme sağlar. Ancak, oral demir tedavisine dirençli hastalarda demir emilimini, metabolizmasını ve eritropoezi etkileyen yaygın olmayan ve nadir görülen bozukluklar akıla gelmeli ve bu yönde tetkik edilmelidir. Bu bozukluklar arasında talasemiler, sideroblastik anemiler ve demire dirençli DEA *(iron- refractory iron-deficiency anemia; IRIDA)* bulunur. Burada oral demir tedavisine yavaş yanıt veren IRIDA tanısı konulan olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında erkek hasta, 1 yaşında iken oral demir tedavisine rağmen düzelmeyen DEA nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde solukluk dışında özellik yoktu. Kan sayımında ciddi hipokrom-mikroster anemisi hemoglobin (Hb): 6,9 g/dL, MCV: 51,6 fL, MCH: 15,3 pg, RDW: %21,6, retikülosit sayısı: 10.000/mm^3 ve serum demiri: 19 µg/dL, transferrin satürasyonu (TS): %5,97, ferritin: 36,61 ng/mL saptandı. Hb elektroforezinde HbA: %98,2, Hb A2: %1,76 saptandı. Transferrin düzeyi 2 (2-2,6) ile normaldi. Gaitada gizli kan ve Çölyak antikorları negatif geldi. Kemik iliği incelemesinde normoblast morfolojisi normaldi, blastik infiltrasyon görülmedi. Prusya mavisi ile kemik iliğinde demir boyanması yoktu ve sideroblastik normoblast görülmedi. Endokolonoskopide özellik saptanmadı. Uygun dozda demir tedavisine rağmen Hb düzeyi yükselmedi. Annede ve babada hastanınkine benzer ferritin düzeyinin normal olduğu hipokrom-mikrositer anemi vardı. IRIDA düşünülen hastada matriptaz (MT) (*TMPRSS6*) geninde homozigot C.985-991 delesyonu saptanan hastaya IRIDA tanısı konuldu. Bir yılın sonunda Hb düzeyi: 9,3 gr/dL'ye yükseldi. İki yılın sonunda 8 mg/kg'dan oral demir alırken kan sayımında Hb: 12,2 g/dL, MCV: 75,5 fL, MCH: 23,5 pg normal saptandı.

TARTIŞMA

IRIDA nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar (1,2). Hastalık, 22q12.3 kromozomunun uzun kolunda yer alan *TMPRSS6* genini etkileyen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (2,3). Gen, hepsidin ekspresyonunu aşağı regüle eden ve hepatositler tarafından eksprese edilen bir transmembran serin proteazı olan matriptaz-2'yi (MT-2) kodlar. Bu, hepsidinin inhibitör fonksiyonlarını ortadan kaldırır, böylece bağırsaktan demir emilimini artırır ve demir depolarının makrofajlardan mobilizasyonunu kolaylaştırır (2,3). Gende mutasyon olduğunda hepsidin düzeyleri baskılanamaz ve vücuttaki demir eksikliğine yanıt oluşturulamaz. IRIDA'lı hastalarda şiddetli mikrositik anemi, düşük demir ve TS, ve yüksek hepsidin seviyeleri vardır (2). Besinsel demir eksikliğinin aksine, serum ferritini normaldir veya demir eksikliğinin derecesine göre uygun olmayan şekilde yüksektir. Aneminin şiddeti değişkendir, genellikle orta düzeydedir; doğumda mevcut değildir ve yenidoğan döneminden sonra gelişir. Her ne kadar anemi çocukluk döneminde daha sonraya göre daha şiddetli olma eğiliminde olsa da, tanı yaşı ile aneminin şiddeti arasında bir korelasyon yoktur.

Hastalar oral demir tedavisine yeterli yanıt veremezler. Ancak IRIDA hastalarının tümü oral demir tedavisine tamamen dirençli değildir. Uzun süreli oral demir uygulaması aneminin kısmen düzelmesini sağlayabilir. Ancak parenteral demir verilmesine rağmen tedaviye yanıt yavaştır ve aneminin düzelmesi kısmidir. Bazı olgularda, uzun yıllar süren takiple yetişkinler, şiddetli mikrositoz ve düşük serum demirinin devam etmesine rağmen anemiyi düzeltirler (4).

Sonuç olarak, oral demir tedavisine yanıt vermeyen olgularda anne ve babada demir eksikliği araştırılmalı ve anemi derecesi ile uyumsuz ferritin yüksekliği olması IRIDA açısından uyarıcı olmalıdır. Bu hastalarda yavaşta olsa oral demir tedavisine yanıt alınabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pippard MJ. Microcytic anaemias in childhood and iron-refractory iron deficiency anaemia. Br J Haematol 2017;177:167-168.
2. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Hematol Oncol Clin North Am 2014;28:637-652.
3. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123:326-333.
4. Melis MA, Cau M, Congiu R, Sole G, Barella S, Cao A, Westerman M, Cazzola M, Galanello R. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. Haematologica 2008;93:1473-1479.



GÜNCEL NOTLAR

IRIDA fenotipi, klasik DEA'nın aksine; normal ile sınırda normal ferritin seviyeleri ile hipokromik mikrositer anemi, çok düşük serum demir ve transferrin satürasyonu (TS) ve uygunsuz yüksek hepsidin seviyeleri ile karakterizedir. Oral demire dirençli ve parenteral demire kısmen yanıt veren hipokromik mikrositer anemi bu bozukluğun ayırt edici özelliğidir. C vitamini takviyesi alan hastalar tedaviye daha iyi yanıt verebilir. Genetik olarak doğrulanmış IRIDA olgularının tedavisinde, IV demir tedavisine geçmeden 6-8 hafta önce ilk olarak demir (ferröz sülfat formu) ile birlikte C vitamini denemesi tavsiye edilmektedir. IRIDA'lı bir bebeğin anemisinin oral demir ve C vitamini kombinasyonuyla başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirimler vardır. IRIDA'nın belirtileri arasında yorgunluk, halsizlik, soluk deri ve egzersize bağlı nefes darlığı, çoğunlukla çocukluk döneminde belirgindir. Özellikle Türkiye gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde, oral demire yetersiz yanıt veren demir eksikliği anemisi bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında IRIDA'da göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de demir eksikliğinin doğrulanmasına rağmen demir tedavisine yanıt vermeyen çocuklarda Çölyak hastalığı, *H. pylori* enfeksiyonu ve otoimmün gastrit tanısı için anti-TTG testi özellikle yapılmalıdır.

- *Sharma A, Kumar A, Saha PK, Saha L. The role of TMPRSS6 gene polymorphism in iron resistance iron deficiency anaemia (IRIDA): a systematic review. Ann Hematol 2024;103:1085-1102.*

CİDDİ ANEMİ, SESSİZ KLİNİK

Büşra Topuz Türkcan[1], Mehmet Azizoğlu[2], Ülker Koçak[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Kocaeli

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA), tüm dünyada en sık görülen nutrisyonel anemidir. Oral yolla alınan demir; DNA sentezi, enzimatik yolaklar, oksijenin taşınması ve mitokondride enerji üretiminde rol oynayan temel elementtir (1). Bu nedenle demir eksikliği, geniş semptom spektrumu ile kendini gösterir. DEA her yaş grubunda ve her cinste görülebilmekle birlikte, gelişme çağındaki çocuklarda ve adet gören kadınlarda daha sıktır. Demir eksikliğinin temel nedenleri; diyet ile yetersiz alım, emilim sorunları ve kanamadır (2). DEA bulgularının ortaya çıkması, kanama gibi akut durumlar haricinde genellikle uzun zaman gerektirir. Bu nedenle hastalar prelatent dönemde genellikle saptanamaz. Anemi genellikle solukluk, çabuk yorulma, halsizlik, taşikardi gibi son dönem bulguları geliştiğinde saptanır (3). Biz burada halsizlik şikayeti ile genel çocuk polikliniğine başvuran ve tam kan sayımında hemoglobin (Hb) değerleri düşük saptanıp, beslenme yetersizliğine bağlı DEA tanısı alan üç olgumuzu sunmaktayız.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 14 yaşındaki kız hasta 3-4 yıldır olup son bir haftada artan çabuk yorulma, halsizlik, saç dökülmesi yakınmasıyla genel çocuk polikliniğine başvurdu. Hastada Hb: 3,4 g/dL, ortalama korpusküler hacim (MCV): 65,2 fL, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH): 17 pg, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): 26,1 g/dL, eritrosit dağılım genişliği (RDW): %32,1, lökosit: 5800/mm^3, nötrofil: 3200/mm^3, trombosit: 249000/mm^3, retikülosit %2,1 olarak saptandı ve malignite, anemi etiyoloji, ön tanıları ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik muayenede boy 3 persentil altında, vücut ağırlığı 10-25 persentilde ve tüm odaklarda 3/6 sistolik üfürüm, kot altında 2-3 cm hepatomegali saptandı. Splenomegali ve lenfadenomegali yoktu. Kalp tepe atımı 110/dk olarak sayılan hastada derin anemiye bağlı kalp yetmezliği düşünüldü. Biyokimyasal değerleri normal, direkt coombs testi negatifti. Periferik yaymada hemoliz bulgusu görülmedi, eritrositlerde ağır hipokromi, damla ve kalem hücreleri görüldü. Transferrin satürasyonu %3, ferritin 5,3 ng/mL, folik asit 6,5 ng/mL, 25-OH vitamin D düzeyi 11,7 ug/L, vitamin B12 düzeyi 277 pg/mL olarak saptandı. Bilinç durumu normal olan hastanın yurtta kaldığı ve beslenmesinin çok yetersiz olduğu öğrenildi. Hasta ayda en fazla 1-2 kere et tükettiğini, onun da miktarının çok az olduğunu belirtti. İki yıldır adet gören hastanın adet dönemlerinin düzenli ve 5-6 gün sürdüğü öğrenildi. Hastanın yorgunluk ve halsizlik şikayetinin 3-4 yıldır olduğu, ancak bu yakınmalarla sağlık kuruluşuna başvurmadığı

öğrenildi. Ağır demir eksikliği ve kalp yetmezliği nedeniyle 5 cc/kg eritrosit süspansiyonu verildi. Transfüzyon sonrası taşikardi geriledi. Hastaya oral demir tedavisi 6 mg/kg/gün ve oral D vitamini 1x1200 IU eş zamanlı başlandı. Transfüzyondan 24 saat sonra Hb değeri 4,7 gr/dL'ye yükseldi. Hepatomegali kayboldu. Hastanın vital bulgularının stabil olması nedeni ile tekrar replasman yapılmadı. Hasta çocuk hematoloji servisinde izleme alındı. Demir tedavisinin birinci ayında Hb değeri 8,1 g/dL'ye yükselmesi ile hasta yakın takip planıyla taburcu edildi. Hastamızın düzenli demir tedavisi kullanımı altında Hb değeri 3 aylık izlemde 13,5 g/dL'ye kadar yükseldi. Hastanın halen izlem ve tedavisi sürmektedir.

Olgu 2

Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 22 aylık kız hasta, 3 gündür kusma, ishal ve oral alamama yakınmasıyla çocuk acil servisine başvurmuştu. Tam kan sayımında Hb: 4,8 g/dL, MCV: 52,3 fL, MCH: 11,7 pg, MCHC: 22,4 g/dL, RDW: %25,1, lökosit: 19000/mm^3, nötrofil: 10890/mm^3, trombosit: 255000/mm^3, retikülosit %2,34 olarak saptanması üzerine çocuk hematoloji bölümüne danışıldı. Periferik yaymada belirgin hipokromik eritrositler görüldü, hemoliz bulgusu saptanmadı. Hastanın direkt coombs testi negatif, biyokimya testleri normaldi. Fizik muayenede hepatosplenomegali olmayan hasta, sınırda taşikardikti. Ülkemizde geçici koruma altına alınan anneden aldığımız öyküde demir ve D vitamini profilaksisi kullanmadığı ve maddi durum yetersizliği ile et ve et ürünleri tüketmediği öğrenildi. Sosyoekonomik durumu düşük olan hastaya ciddi enfeksiyonu olmaması nedeni ile oral demir desteği 6 mg/kg başlandı. Ancak ishalinin devam etmesi üzerine gönderilen dışkı tetkiklerinde Rotavirus pozitif saptandı. Emilimin sağlanamaması ve izlemde taşikardinin artması üzerine 10 cc/kg eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Transfüzyon sonrası Hb değerininin 8,2 g/dL'ye yükselmesi üzerine tekrar transfüzyon yapılmadı. Klinik durumu düzeldikten sonra hasta oral demir desteği ile taburcu edildi. Taburculuktan sonra izlemde bakılan Hb değerinin birinci ayda 10,6 g/dL'ye yükseldiği görülen hastada alım eksikliğine bağlı DEA tanısı konuldu. Hastanın halen izlem ve tedavisi sürmektedir.

Olgu 3

Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 3 yaş 6 aylık erkek hasta, toprak yeme yakınmasıyla aile hekimine başvurmuştu. Hastanın tam kan sayımında Hb: 6,1 g/dL saptanması üzerine çocuk hematoloji bölümüne yönlendirildi. Ayaktan tarafımıza başvuran hastanın başvuruda genel durumu iyi, aktifti. Soluk olması haricinde patolojik muayene bulgusu yoktu. Diğer laboratuvar tetkiklerinde MCV: 50 fL, MCH: 12,5 pg, MCHC: 25 g/dL, RDW: %24,8, lökosit: 12900/mm^3, nötrofil: 4700/mm^3, trombosit: 658000/mm^3, retikülosit: %2,45, transferrin satürasyonu %3, ferritin: 17,4 ng/mL, biyokimya tetkikleri normaldi. Hastanın demir profilaksisi kullanmadığı, beslenmesinin yetersiz olduğu (üç aylıktan itibaren anne sütü almadığı ve 7. ayından itibaren günde 5-6 bardak inek sütü içtiği, kırmızı et tüketiminin neredeyse hiç olmadığı) öğrenildi. Hastaya 6 mg/kg demir desteği başlandı. Taburculuktan sonra izlemde bakılan Hb değerinin birinci ayda 8,7 g/dL'ye yükseldiği görülen hastaya alım eksikliğine bağlı DEA tanısı konuldu. Hastanın halen izlem ve tedavisi sürmektedir.

TARTIŞMA

Anemi her yaş grubunu etkileyen ve multisistem etkilenime neden olan bir durumdur (4). Akut kan kaybı gibi durumlarda ortaya çıkan anemi daha hızlı bulgu verirken, kronik hastalıklar, kronik kayıplar, beslenme yetersizliği gibi yavaş gelişen süreçlere bağlı anemi sessiz seyredebilir. Büyüme hızı ile orantılı olarak,

artan gereksinimleri yeterince karşılanmamış olan çocuklar en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (3). Olgularımız gibi sosyoekonomik durum nedeniyle olan alım azlığı ve adölesan olgumuzda adetle artan kayıp yeterince yerine konamamıştı. Bu nedenle hastalarımız kritik düzeyde Hb değeri ile başvurdular. İki ve üçüncü olgumuz demir profilaksisi almamıştı. Beslenme yetersizliği de olması nedeni ile ciddi anemi tablosu gelişmişti. Başvurularında ciddi düzeyde anemileri olmasına rağmen kalp yetmezliği geliştirene kadar hastaneye başvurmamaları sürecin kronik olduğunu düşündürmüştür. 0-18 yaş arası sağlam çocuk izleminde düzenli tam kan sayımı ve 4. aydan itibaren demir profilaksisi ile demir eksikliği ve anemisi önlenmeye çalışılmaktadır (4).

Özellikle adet görmeye başlayan kız çocuklarda yılda bir kan sayımı bakılarak, bu hastaların beslenme durumu gerekirse demir destekleri ile kayıpları yerine konabilir (5). Ancak bu önerilerin aileler tarafından öneminin kavranması çok önemlidir. Sağlık kuruluşlarına erişim kolaylığı artsa da ekonomik yaşam koşullarının düzeltilmesi ve birinci basamak koruyucu hekimliğin yeterince aktif çalışmasının sağlanması ile DEA'nın görülme sıklığının azalacağı ve hastaların daha erken tanı almalarının mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastroenterol 2022;9:e000759.
2. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. Iron deficiency anemia in children residing in high and low-income countries: risk factors, prevention, diagnosis and therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020;12:e2020041.
3. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Arch Pediatr 2015;50:11-19.
4. Celep G, Durmaz ZH. Iron deficiency and iron deficiency anemia in children: single-center experience. IGUSABDER 2021;13:16-29.
5. Cerami C. Iron nutriture of the fetus, neonate, infant, and child. Ann Nutr Metab 2017;71(Suppl 3):8-14.



GÜNCEL NOTLAR

Prevalansındaki düşüşe rağmen, demir eksikliği anemisi (DEA), özellikle gelişmekte olan ülkelerde, küçük çocuklarda ve ergenlerde aneminin yaygın bir nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle önlenmesi önemlidir. Birincil koruma, temel gıdalara ilave demir veya demir takviyesi yapılarak sağlanabilir. Diyet danışmanlığı ve beslenme eğitiminin önemi büyüktür. İkincil korunma, DEA'nın taranması, teşhis edilmesi ve tedavi edilmesidir. Amerikan Pediatri Akademisi, sağlıklı çocukların yaklaşık bir yaşında DEA açısından genel laboratuvar taramasını önermektedir. DEA ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi bu zamanda yapılmalıdır. DEA için risk faktörlerinin belirlendiği her yaşta seçici laboratuvar taraması yapılmalıdır.

Askorbik asit (C vitamini) nonhem demiri emilimini artırıcı olarak değerlendirilmiştir. Askorbat, proksimal bağırsağın asidik pH'ında ferrik demirin indirgenmesini desteklemek için bir elektron verir, böylece DMT1 yoluyla demir emilimini sağlar. Demir takviyelerinin portakal suyu ile birlikte tüketilmesi sıklıkla tavsiye edilmektedir; bu nedenle askorbik asit içeren oral demir takviyeleri ticari olarak mevcuttur. Meyve içeren öğünlerde radyolabelled demir kullanılarak insanlarda yapılan daha önceki çalışmalar, askorbatın demir emiliminde doza bağlı bir artışa yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, 100 mL portakal suyunda bulunan 40-50 mg askorbat, ekmek ve çay gibi 59Fe etiketli gıda maddeleriyle birlikte verildiğinde demir emilimini ~3 kat artırmıştır. Başka bir çalışmada, portakal suyuyla alınan öğünlerde demir emiliminde 2,5 kat artış bildirilmiştir. Sistematik çalışmalarda askorbik asit içeren öğünlerin demir emiliminin arttığını doğrulamıştır. Ayrıca, uzun süreli askorbat takviyesi çalışmalarında, başlangıç ölçümlerine kıyasla hemoglobin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Özellikle C vitamini içeren gıdaların sağlığa faydası ve takviye C vitamininin ucuz, güvenli olması ve yan etkisinin minimal olması nedeniyle, demir eksikliği riski taşıyan bireyler için yemeklerle birlikte (ve demir takviyeleriyle birlikte) C vitamini tüketimi makul bir öneridir.

- *Leung AKC, Lam JM, Wong AHC, Hon KL, Li X. Iron deficiency anemia: an updated review. Curr Pediatr Rev 2024;20:339-356.*
- *Ugwuanyi POE, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. Br J Haematol 2024;204:759-773.*

DEPREM SONRASI DÖNEMDE BİRİNCİ BASAMAK HASTA İZLEMİNİN ÖNEMİ: DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGU SUNUMLARI

Seda Aras Gürcan

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Güven Sahra Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Hatay

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi, dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir ve önlenebilir hastalıkların başında gelen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çocukluk çağında sık görüldüğü yaş grubu büyüme hızının artmış olduğu süt çocukluğu dönemi ve ikinci olarak da kaybın arttığı menstrüasyonun başladığı ergenlik dönemidir. Ancak vücutta gereksinimleri yeterince karşılanmayan tüm çocuklar demir eksikliği açısından risk altındadır. Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanılmaktadır. Bu nedenle demir eksikliğinin çok çeşitli klinik bulguları olsa da en önemli laboratuvar bulgusu anemidir (1,2,3,4).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın önerisi üzerine, 2004 yılından beri tüm çocuklara 4. aydan itibaren demir profilaksisi başlanmaktadır. Demir desteği izlemlerini birinci basamak sağlık hizmetleri ücretsiz olarak aile sağlığı merkezleri yürütmektedir. Erken doğan bebeklere 2. aydan itibaren 2-4 mg/kg/gün, zamanında doğan bebeklere 4. aydan itibaren 1-2 mg/kg/gün demir desteği önerilmektedir. Ancak deprem, sel gibi doğal afetlerin yaşandığı ve sağlık hizmetlerinin aksadığı bölgelerde birinci basamakta hasta izlemi çeşitli nedenlerle kesintiye uğrayabilir. Bu nedenler arasında hizmet veren sağlık merkezinin hasarlanması, takip eden hekimin ve/veya sağlık görevlisi ebe hemşirenin afet sonrası aynı yerde görevine devam edememesi, hasta ve ailesinde afet nedeniyle yaşanan kayıplar nedeniyle izleme gelinmemesi, aynı il içerisinde ikamet adres değişikliği ya da şehir dışına zorunlu göç etme, göçmen vatandaşların yaşadığı dil ve sınır problemleri sayılabilir (1,2,3,4).

Bu sunumda farklı nedenlerle hastaneye başvuran ve anemisi saptanan 3 olgu tartışılacaktır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

On aylık erkek hasta; başvurusunda herhangi bir şikayeti olmadığı, deprem sonrası ikamet değişikliği nedeniyle yeni belirlenen aile sağlığı merkezinde bebeğin 9. ayında yapılan kan sayımı sonrasında anemi saptanması üzerine polikliniğimize yönlendirildi. Başvurusunda genel durumu iyi, sistem muayeneleri

doğaldı. Büyüme ve gelişme değerlendirmesi ayına göre normaldi. Postnatal dönemde herhangi bir hastane başvurusu olmamıştı. Aşılamalarının bebeğin 2. ayından sonra ailenin ikamet değişikliği nedeniyle farklı bir bölgeye taşındığı ve düzenli yapılamadığı öğrenildi. Doğum sonrası D vitamini ve demir profilaksisinin de hiç başlanmadığı öğrenildi. Anne sütü almaya devam ediyordu ve 6. ayda ek gıda başlanmıştı. Aile öyküsünde anne ve babada beta talasemi taşıyıcılık açısından bir özellik olmadığı öğrenildi. Tetkiklerinde hemoglobin (Hb): 6,7 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 58,3, eritrosit sayısı (RBC): 4,4, eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): 23, RDW-CV: %21,2 (referans aralığı 12,7-15,1) artmış olduğu, beyaz küre ve trombosit sayısının normal aralıkta olduğu görüldü. Mentzer indeksi %13,1 idi. Periferik yaymasında eritrositler hipokromik, yer yer anizositozu mevcuttu. İki-3 adet 5-6 segmentli nötrofiller izlendi. Hastanın vitamin parametrelerinde demir 14,8 mg/dL, demir bağlama kapasitesi 417 ug/dL, ferritin 3,3 ng/mL, vitamin B12: 61 pg/mL ve folat 19 ng/mL saptandı. Ağır demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği tanısı ile replasman tedavileri başlanan hasta izleme alındı. Mevcut koşullarda sahra hastanesinde retikülosit düzeyi çalışılamadığı için hemogram kontrolü yapıldı. Bir hafta sonra kontrol Hb 7,6 gr/dL, 1 ay sonra ise 8,5 gr/dL yükselmişti. Demir ve vitamin B12 replasmanlarına en az üç ay süre ile daha devam edilmesi ve izlem planlandı. Anne sütü alan bebeğin annesinin de kan sayımı ve vitamin B12 kontrolü planlandı.

Olgu 2

On beş aylık erkek hasta, halsizlik, iştahsızlık ve soluklukla acil servise başvuran hasta kan sayımında ağır anemi saptanınca tarafımıza yönlendirilmişti. Başvurusunda genel durumu iyi ancak soluk görünümdeydi, 1/6 sistolik üfürüm duyuldu, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persantilleri normaldi. Tercüman aracılığıyla anamnez alınan hastanın gelişim değerlendirmesinin yaşıtlarına göre benzer olduğu öğrenildi. Aşılamaları düzenli yapılamamıştı. D vitamini ve demir profilaksisi hiç kullanmamıştı. Anne sütü almaya devam ediyordu. Göçmen olarak Türkiye'ye yeni gelen ailenin kendi ülkelerinde evlilik öncesi tarama tetkikleri yapılmamıştı. Tetkiklerinde Hb: 7 gr/dL, MCV: 53,6, RBC: 5,1, MCHC: 27, RDW-CV %22 (artmış); beyaz küre ve trombosit sayısı normal saptandı. Mentzer indeksi %10,1 idi. Periferik yaymasında eritrositler yer yer hipokromik izlendi. Hastada demir: 23 mg/dL, demir bağlama kapasitesi: 343 ug/dL, ferritin: 8,3 ng/mL, vitamin B12: 367 pg/mL ve folat: 9,3 ng/mL saptandı. Hb elektroforezinde HbA: %95,9, HbF: %0,4, HbA2: %2,3 saptandı. Ağır demir eksikliği tanısı ile demir tedavisi başlandı. Bir hafta sonra Hb: 7,7 gr/dL'ye yükselmişti. Bir buçuk ay sonra ise Hb: 9 gr/dL'ye yükselmişti. Aileye beslenme ve ek gıda ile ilgili bilgi verildi. Demir tedavisine kesintisiz üç ay devam edilmesi planlandı.

Olgu 3

On altı aylık erkek hasta; sünnet yapılması için başvurusunda işlem öncesi yapılan tetkiklerde anemi saptanması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilmişti. Başvurusunda genel durumu iyi, sistem muayeneleri doğaldı. Büyüme ve gelişme değerlendirmesi ayına göre normaldi. Aile sağlığı merkezi deprem sonrası yıkıldığı için sonrasında düzenli bebek izlemi olmamıştı. Doğum sonrası D vitamini ve demir profilaksisi başlanmıştı ancak düzenli devam etmediği öğrenildi. Beslenme öyküsü sorgulandığında çok fazla inek sütü tüketimi olduğu öğrenildi (>2 su bardağı/gün). Aile öyküsünde anne ve babasında evlenmeden önce yapılan tarama tetkiklerinde babada beta talasemi taşıyıcılık saptandığı, annenin ise normal olduğu öğrenildi. Tetkiklerinde Hb: 6,7 gr/dL, MCV: 53,5, RBC: 5,1, MCHC: 24,5, RDW-CV: %20,8 (artmış); beyaz küre

ve trombosit sayısı normal aralıktaydı. Mentzer indeksi %10,4 idi. Periferik yaymasında eritrositler belirgin hipokromikti, anizositozu mevcuttu. Demir: 14,17 mg/dL, demir bağlama kapasitesi: 615 ug/dL, ferritin: 1,54 ng/mL, vitamin B12: 595 pg/mL ve folat: 3,54 ng/mL saptandı. Elektif olarak anestezi altında yapılması planlanan sünnet işlemi ertelenerek, hastaya ağır demir eksikliği ile demir tedavisi başlandı. On gün sonra bakılan kontrol Hb: 7,3 gr/dL saptandı. Beslenme ile öneriler verildi ve inek sütü tüketimi sınırlandırıldı. Bir ay sonra kontrol hemogram ve babası beta talasemi taşıyıcı olduğu için Hb elektroforezi planı yapıldı.

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi halen ülkemizde sık görülen bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliğini saptamak için riskli olgularda kan sayımı ve periferik yayma birlikte demir düzeyi ve eşlik eden diğer vitamin parametreleri birlikte değerlendirilmelidir. Ancak olanakların kısıtlı olduğu afet bölgesinde kan sayımı ve periferik yayma kuvvetle demir eksikliği anemisi düşündürüyorsa direkt tedaviye başlanabilir. İleri tetkik yapılamadığı durumlarda hastanın tedavi ile düzelmesi de tek başına bir tanı koyma yöntemidir ve tanının doğrulanmasına yardımcı olur. Ancak en baştan demir parametrelerini istemek bilimsel olarak daha doğrudur, hastanın daha doğru izleminin yapılmasını sağlar (1,2,3,4).

Demir eksikliği anemisi tanısı konduktan sonra afet bölgesinde mümkün olan en ulaşılabilir destek tedavileri, zenginleştirilmiş gıdaların sağlanması çok önemlidir. Beslenme konusunda ise afet koşullarında da sağlanabilecek olan alternatif seçenekler sunularak özellikle annelerin bilgilendirilmesi, gerekli durumlarda diğer aile bireylerinin eğitiminin yapılması; demir tedavisi başlanması ve demir tedavisinin yeterli süre ve dozda devam edilmesi hem koruyucu hem de tedavi edici hekimlik açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bör Ö, Gülen H, Ünal Ş. Kalıtsal Anemiler. 1st ed. İstanbul, Galenos Yayınevi, 2021.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri. 2020.
3. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Arch Pediatr 2015;50:11-19.
4. Çağlayan Ç, Etiler N. The assesment of pregnant and infant follow-up studies in Körfez district of Kocaeli after the Marmara Earthquake in 1999. TAF Preventive Medicine Bulletin 2006;5:364-373.

GÜNCEL NOTLAR

Depremle mücadelede devletlerin tedbirleri birçok yaşamın kurtarılmasına yardımcı olmaktadır. Deprem öncesi alınması gereken önlemler ve deprem sonrasında yapılan uygulamalar barınma ve acil müdahalelere ek olarak gıda ve beslenmeye de ilişkin olmalıdır. Japonya, İran, Pakistan, Hindistan gibi çok şiddetli depremlerle karşılaşan ülkeler kısa ve uzun süreli araştırmalarla depremin insan sağlığı üzerindeki etkilerini göstermiştir. Yapılan çalışmalarla, deprem sonrası karşılaşılan beslenmeye ilişkili hastalıkların oluşumuna karşın önlemler alınarak anemi, malnütrisyon, çocuklarda büyüme geriliği, kardiyovasküler hastalıklar ve gastrointestinal hastalıkların önüne geçilebileceği vurgulanmaktadır. Diyabetli hastalar, gebeler ve çocuklar için deprem öncesi alınacak ekstra önlemler riskleri azaltacaktır. Deprem sonrası meydana gelebilecek herhangi bir gıda tedarik zincirindeki bozulmaya karşın tedbirli olmak ve ihtiyaç olan sistemi önceden oluşturmak için güçlü politikalar oluşturulmalıdır. Deprem ve benzeri acil durumlar için uzun raf ömrüne sahip, pişirme ihtiyacı bulunmayan gıda depolanması, su ve gıdaların kontaminasyonunun önlenmesi için gıda hijyen ve sanitasyonuna gerekli önemin verilmesi, gıda tedarik zincirinin planlanması, depremzedelere gıda tedariki sırasında özel beslenme ihtiyacı olan grupların ve toplumun yeme alışkanlıklarının dikkate alınması, deprem sonrası beslenme ile ilgili görev alacak kişilerin belirlenerek gerekli eğitimin verilmesi vb. süreçlerin planlanması ve uygulanması deprem sonrası karşılaşılacak beslenme sorunlarını önlemek açısından önem taşımaktadır. Demir eksikliği anemisi en çok 9 ay ile 3 yaş arası çocuklarda ve ergenlik döneminde görülür. Demir eksikliği anemisi, demir talebinin artması, demir alımının yetersiz olması, demir emiliminin azalması (malabsorbsiyon), kan kaybının artması ve nadiren plazma demir taşınmasının kusurlu olmasından kaynaklanabilir. Hafif demir eksikliği anemisi olan çocukların çoğu asemptomatiktir. Solgunluk en sık görülen belirtidir. Hafif-orta şiddette demir eksikliği anemisinde iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, uyuşukluk, egzersiz intoleransı, sinirlilik ve baş dönmesi görülebilir. Şiddetli demir eksikliği anemisinde taşikardi, nefes darlığı, terleme ve kılcal damar dolumunun zayıf olması meydana gelebilir. Demir eksikliği anemisi, erken çocukluk döneminde ortaya çıktığında, özellikle şiddetli ve uzun süreliyse, nörogelişimsel ve bilişsel eksikliklerle sonuçlanabilir ve bu durum demir eksikliği anemisinin düzeltilmesiyle bile her zaman tamamen geri döndürülemeyebilir. Düşük hemoglobin ve hipokromi, mikrositoz ve belirgin anizositoz gösteren periferik kan filmi demir eksikliği anemisi şüphesini uyandırmalıdır. Düşük serum ferritin seviyesi tanıyı doğrulayabilir. Demir eksikliği anemisinin ilk basamak tedavisi oral demir tedavisidir. Bu, demir eksikliği anemisinin tedavisinde en uygun maliyetli ilaç olan demir preparatlarından birinin ağızdan uygulanmasıyla başarılabilir. Optimum yanıt, günde 3-6 mg/kg elementel demir dozajıyla elde edilebilir. Parenteral demir tedavisi veya kırmızı kan hücresi transfüzyonu genellikle gerekli değildir (1).

Prevalansındaki azalmaya rağmen, demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde küçük çocuklarda ve ergenlerde yaygın bir anemi nedeni olmaya devam etmektedir; bu nedenle önlenmesi önemlidir. Birincil koruma, demir takviyesi veya temel gıdaların demirle zenginleştirilmesi ile sağlanabilir. Diyet danışmanlığı ve beslenme eğitiminin önemi fazla vurgulanamaz. İkincil koruma, demir eksikliği anemisinin taranmasını, teşhis edilmesini ve tedavi edilmesini içerir. Amerikan Pediatri Akademisi, sağlıklı çocuklar için yaklaşık bir yaşında demir eksikliği anemisi için laboratuvar



GÜNCEL NOTLAR

taraması yapılmasını önermektedir. Demir eksikliği anemisi ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi de bu dönemde yapılmalıdır. Demir eksikliği anemisi için risk faktörlerinin belirlendiği her yaşta seçici laboratuvar taraması yapılmalıdır (2).

- *Özcan Araç FÖ, Ateş Duru Ö. Assessment of food requirements in natural disasters and nutritional interventions: An analysis in terms of earthquake examples. Health Care Acad J 2021;8:337-341.*
- *Leung AKC, Lam JM, Wong AHC, Hon KL, Li X. Iron deficiency anemia: An updated review. Curr Pediatr Rev 2024;20:339-356.*

CASTLEMAN HASTALIĞI: TEDAVİYE DİRENÇLİ NADİR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

İbrahim Kartal

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

Anemi dünya çapında çocukları ve yetişkinleri etkileyen yaygın bir hastalıktır ve olguların önemli bir kısmını demir eksikliği oluşturmaktadır (1). Bu nedenle periferik kan yaymasında hipokrom, mikrositik anemisi görülen ve düşük serum demiri bulunan bir çocukta, klinisyen oral demir tedavisi başlama eğilimindedir. Ancak bazı durumlarda ya hemoglobin (Hb) düzeyi düzeltilemez ya da gözlemlenen yanıt tatmin edici değildir. Burada sistemik belirtilerle ilişkili anemisi olan ve oral demir tedavisine yanıt vermeyen ergen bir erkek olgusu sunmayı amaçladık. Kapsamlı bir araştırmadan sonra, aneminin altında yatan nedenin Castleman hastalığı (CH) olduğu teşhis edildi.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında bir erkek çocuğunda, 6 ay boyunca oral demir tedavisine dirençli açıklanamayan demir eksikliği anemisi, kilo kaybı, yorgunluk olan hasta kliniğimize sevk edildi. Laboratuvar incelemesinde kırmızı kan hücresi $4,73x10^6$/µL, Hb 7,4 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 65,5 fL, ortalama korpüsküler Hb (MCH) 18,8 pg, MCH konsantrasyonu 28,7 g/dL, eritrosit dağılım genişliği indeksi %23,9, demir 16 mg/dL ve ferritin 376,9 ng/mL, transferrin satürasyonu %6,6, demir bağlama kapasitesi 455 µg/dL, direkt Coombs testi 2+ idi. Tarama laboratuvarı değerlendirmesi, açıklanamayan, sürekli yüksek C-reaktif protein ve eritrosit sedimantasyon hızı (80 mm/h) açısından dikkate değerdi.

Romatolojik ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi altta yatan kronik enflamatuvar hastalıklara yönelik kapsamlı değerlendirme tanısal değildi. Palpabl lenfadenopati (LAP) veya kitle yoktu.

Tanısal tetkik kapsamında yapılan batın ultrasonografisinde epigastrik alanda pankreas inferiorunda en büyüğü 55x39 mm boyutlu, yuvarlak, hipoekoik, doppler bakıda kanlanan birkaç adet solid lezyon izlendi (lenf nodu?) olarak raporlandı. Batın manyetik rezonans görüntüleme bulgusu en büyüğü 47x39x58 mm boyutlarında multipl patolojik özellikte, diffüzyon kısıtlayan ve kontrastlanan LAP ile uyumlu kitlesel lezyon olarak yorumlandı. Akciğere yönelik yapılan görüntülemede patoloji tespit edilmedi. Klinik olarak lenfoma veya diğer lenfoproliferatif hastalık şüphesi ile yapılan cerrahi rezeksiyon ve mikroskobik inceleme, plazma hücre varyantı CH olarak raporlandı. Hasta unisentrik CH tanısı aldı. Tam rezeksiyondan altı ay sonra

hastanın Hb konsantrasyonu, MCV, diğer enflamatuvar belirteçler normale döndü. Hastanın iştahı önemli ölçüde arttı ve 10 kilo aldı.

TARTIŞMA

Daha önce kronik hastalık anemisi olarak da adlandırılan enflamasyon anemisi (İA), genellikle kronik enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar veya enflamatuvar barsak hastalığından kaynaklanır (2). İA'nın laboratuvar özellikleri arasında düşük serum demir konsantrasyonu, düşük ila normal serum transferrin düzeyi ve normal ila yüksek serum ferritin düzeyi bulunur (2). İA genellikle normokromik ve normositiktir. Ancak uzun süreli enflamasyon kronik olarak demirin emilimini ve yeniden kullanımını bozarak hipokromi ve mikrositozla birlikte demir eksikliği eritropoezine yol açar. İA'nın tedavi yönetimi, altta yatan enflamatuvar durumun tanımlanmasını ve tedavi edilmesini gerektirir. Hepatositler tarafından salgılanan demir düzenleyici bir hormon olan hepsidin, demirin makrofajlardan plazmaya salınmasını bozar (3). Hepsidin benzer şekilde demirin duodenal enterositler tarafından emilimini bozar. Enflamasyon ve hepsidin arasındaki mekanik bağlantı, hepsidinin ekspresyonunu indükleyen enflamatuvar sitokin interlökin-6'dır (IL-6) (2).

CH, lenfoproliferasyonun tek veya birden fazla bölgede oluşmasına bağlı olarak tek merkezli veya çok merkezli olabilen, neoplastik olmayan, nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır (4). Bu hastaların lenf düğümlerinde üretilen yüksek IL-6 ve diğer sitokin düzeylerinin sistemik enflamasyon ve anemiye neden olduğu düşünülmektedir. Kronik enflamasyon, demirin barsak emiliminin kronik olarak bozulması nedeniyle, özellikle büyümekte olan bir çocukta kombine İA ve demir eksikliğine yol açabilir. Demir durumuna ilişkin yaygın laboratuvar ölçümlerinin enflamasyon bağlamında yorumlanması zordur. Enflamasyon, demiri yeterli olan bir hastada serum demir konsantrasyonunu azaltabilir ve bu da yanlış bir şekilde demir eksikliğinin kanıtı olarak yorumlanabilir (5).

Tam cerrahi rezeksiyon, tek merkezli-CH olan çoğu hastayı tedavi eder. Burada, CH'nin tanısının zorluğunu ve küratif rezeksiyona verilen dramatik hematolojik ve klinik yanıtları vurgulamak için demire dirençli mikrositik anemi ile başvuran gizli, tek merkezli-CH olan çocuk olgusunu tanımladık.

Sonuç olarak; ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi sistemik belirtilerin eşlik ettiği; tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olan çocuklarda, CH gibi nadir görülen hastalıklar da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ, Murray CJ. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014;123:615-624.
2. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol 2011;154:289-300.
3. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004;306:2090-2093.
4. Gündüz E, Kırkızlar HO, Ümit EG, Karaman Gülsaran S, Özkocaman V, Özkalemkaş F, Candar Ö, Elverdi T, Küçükyurt S, Paydaş S, Çeneli Ö, Karakuş S, Maral S, Ekinci Ö, İpek Y, Kis C, Güven ZT, Akdeniz A, Celkan T, Eroğlu Küçükdiler AH, Akgün Çağlıyan G, Özçelik Şengöz C, Karataş A, Bulduk T, Özcan A, Belen Apak FB, Canbolat A, Kartal İ, Ören H, Töret E, Özdemir GN, Bakanay Öztürk ŞM. Castleman Disease: A Multicenter Case Series from Turkey. Turk J Haematol 2022;39:130-335.

5. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. Br J Haematol 2005;129:3-17.



GÜNCEL NOTLAR

Castleman hastalığı (CH), karakteristik histopatolojik özelliklere sahip bir dizi nadir bozukluğu içerir. Unisentrik CH (UCH), genellikle tedavi edilebilen, iyi huylu, lokal bir lenfoid doku hiperplazisidir. Multisentrik CH (MCH), çoğunlukla interlökin-6'nın (IL-6) aşırı üretimine veya IL-6 ile ilişkili sinyal yollarının düzensizliğine bağlı olan karmaşık semptomatolojiye sahip, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sistemik bir hastalık olarak ortaya çıkar. Terapötik açıdan bakıldığında, idiyopatik MCH'yi insan herpesvirüs-8 (HHV-8 + MCH) ile ilişkili olgulardan ayırmak önemlidir. IL-6 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sıklıkla diğer laboratuvar parametreleriyle ilişkilidir. Prospektif bir çalışmada sitokinler, IL-6 blokajına verilen yanıtla değil, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, Hb ve IgG skoruyla ilişkili bulunmuştur. Sitokin ölçümleri klinik rutinde mevcut değilse alınmayabilir. VEGF, polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-proteini, deri değişiklikleri sendromu ile ilişkili MCH'ye ilişkin bulguların ortaya çıkarılmasında yararlı olabilir. HHV-8 + MCH için HHV-8 virüsünün kantitatif ölçümü, CRP ile birlikte hastalık aktivitesini değerlendirmek için önemli bir parametredir.

- *Hoffmann C, Hentrich M, Tiemann M, Rosenwald A, Weber F, Willenbacher W, Hübel K. Recent Advances in Castleman Disease. Oncol Res Treat 2022;45:693-704.*

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ: ÇİNKO FAZLA ALIMI BİR RİSK FAKTÖRÜ OLABİLİR Mİ?

Hale Ören

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Demir ve çinko canlılarda en fazla bulunan eser elementlerdir (1,2). Çinkonun hem eksikliği, hem de fazlalığı anemiye neden olabilir. Çinko eksikliği sıklıkla demir eksikliği anemisi ile birlikte saptanır, özellikle gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi dönemde ve ergen kızlarda daha fazla görülür (2,3). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda çinko düzeyinin de değerlendirilmesi, çinko düzeyi düşükse demir ve çinko tedavisinin birlikte verilmesi önerilmektedir (2). Demir ve çinko benzer yiyeceklerde bulunur, diyette yetersiz alım demir ve çinkonun birlikte eksikliğine yol açabilirken, bazı gıdalarda bulunan fitat gibi maddeler demir ve çinkonun emilimini inhibe edebilir (2,4). Çinkonun fazla alımı ise bakır eksikliği yanı sıra demir eksikliğine yol açabilir (1,2,4,5). Bu makalede anemi nedeniyle çocuk hematoloji polikliniğine getirilmiş ergen bir erkekte bağışıklık sistemini güçlendirebilmek için fazla çinko alımı sonrası gelişen demir eksikliği anemisi konusunun gündeme getirilmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında erkek hasta bir aydır bulantı hissi ve iştahsızlık nedeniyle çocuk hematoloji polikliniğine getirildi. Öyküsünden iki ay önce bir hastanede yapılmış olan tam kan sayımının, vitamin B12, folik asit, çinko ve demir parametrelerinin normal bulunduğu, beslenmesinin daha önceki dönemde demirden zengin olduğu ancak son bir aydır bulantı hissi ve iştahsızlık nedeniyle iyi beslenemediği, kronik hastalığı, sık ishali ve kanamasının olmadığı, sürekli bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Aile öyküsünde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları ve gelişimi normaldi. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, kemik hassasiyeti ve nöropatoloji saptanmadı. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı 6400/µL, Hb 12,0 g/dL, MCV 78 fL, retikülosit %2, trombosit sayısı 384.000/µL idi. Serum demiri 60 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 452 µg/dL, transferrin satürasyonu %13, ferritin 10 ng/mL, çinko 168 (50-150) µg/dL ve vitamin B12 düzeyi 240 pg/mL bulundu. Rutin idrar tetkiki sonucu normal, gaitada gizli kan testi negatifti. Demir eksikliği anemisi ve yüksek çinko düzeyi saptanan hastanın öyküsü tekrar alındığında üniversite sınavına hazırlandığı, 2 aydır bağışıklık sistemini güçlendirebilmek ve okula devamsızlık yapmamak için günde 2 kez çinko takviyesi aldığı öğrenildi. Çinko alımı sonlandırıldı, beslenme önerilerinde bulunuldu. Kontrolde anemisinin düzeldiği, demir parametrelerinin ve çinko düzeyinin normal düzeyde olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Çinko insan vücudunda sentezlenmeyen ve yeterli seviyelerin korunmasını gerektiren, insanlar için her gün belirli bir miktarda alınması gereken önemli bir eser elementtir; protein, lipid, nükleik asit metabolizması ve gen transkripsiyonu dahil birçok metabolik süreçte yer alır (1). Üreme, bağışıklık sistemi, yara onarımına ilaveten hücresel olarak makrofaj, nötrofil, doğal öldürücü hücreler ve kompleman sistemi aktivasyonunda rolü vardır. Çinko eksikliği kalıtsal olarak emilim bozukluğu, dışardan alım azlığı, artmış metabolik gereksinim veya artmış atılım sonucu oluşabilmekte, anemiye neden olabilmektedir (1).

Çinko fazlalığı veya toksisitesi çocuklukta seyrek olarak bildirilmiştir (1,2,4). Oral çinko desteği verilen çocuklarda serum demir düzeylerinin düşebildiği rapor edilmiştir (2,5). Çinko desteği yaparken toksik limitleri aşmamak için dikkatli olunmalıdır. Akut zehirlenme belirtileri bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, baş ağrısı, sersemlik hissi, uyuşukluk, yürüme bozukluğu, letarji, kusma, epigastrik ağrı ve abdominal kramptır. Kronik aşırı alımı nötropeni, lökopeni, bakır ve/veya demir eksikliği, anemi, büyüme geriliği, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düşüklüğü ve LDL yükselmesiyle sonuçlanır (1). Çinkonun bakır ve demir ile barsaklardan benzer emilim ve transport yollarını kullandığı, yüksek çinko düzeyinin bakır ve demir emilimini azalttığı bilinmektedir (1,4). Hastamızda kısa bir süre önce hemoglobin değeri ve demir parametreleri normal bulunmuş, ek hastalık gelişmediği halde çinko kullanımını takiben çinko fazla alımına bağlı semptomlar gelişmiş, çinko kan düzeyi yüksekliği yanında demir eksikliği anemisi bulguları saptanmış, çinkonun kesilmesinden sonra semptomları kaybolmuş, anemisi ve demir eksikliği bulguları tamamen düzelmiştir. Hastadan çinko düzeyi istenmeseydi nutrisyonel anemi gibi değerlendirilip tedavi ve takip edilebilir, iştahsızlık ve bulantı hissi için ileri tetkikler istenebilirdi. Yine ilaç öyküsü alınırken vitamin/eser element desteklerinin de hasta ve ailesine ısrarla sorulması gerektiği düşünüldü.

Sonuç olarak kendisi destek için çinko alan veya tedavi için çinko verilen hastalarda çinkonun düzeyi yakından izlenmeli, eksikliği kadar fazlalığının da anemiye yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Solomons NW. Update on zinc biology. Ann Nutr Metab 2013;62:8-17.
2. Jeng SS, Chen YH. Association of zinc with anemia. Nutrients 2022;14:4918.
3. Gürgöze MK, Olçücü A, Aygün AD, Taşkın E, Kılıç M. Serum and hair levels of zinc, selenium, iron, and copper in children with iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res 2006;111:23-29.
4. Fosmire GJ. Zinc toxicity. Am J Clin Nutr 1990;51:225-227.
5. de Brito NJ, Rocha ÉD, de Araújo Silva A, Costa JB, França MC, das Graças Almeida M, Brandão-Neto J. Oral zinc supplementation decreases the serum iron concentration in healthy schoolchildren: a pilot study. Nutrients 2014;6:3460-3473.



GÜNCEL NOTLAR

Demir eksikliği anemisi en sık dokuz aylıktan üç yaşına kadar olan çocuklarda ve ergenlik döneminde görülür. Demir eksikliği anemisi, artan demir ihtiyacı, yetersiz demir alımı, azalmış demir emilimi (malabsorpsiyon), artan kan kaybı ve nadiren bozuk plazma demir taşınmasından kaynaklanabilir. Hafif demir eksikliği anemisi olan çocukların çoğu asemptomatiktir. Solukluk en sık görülen bulgudur. Hafif ve orta dereceli demir eksikliği anemisinde iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, letarji, egzersiz intoleransı, sinirlilik ve baş dönmesi görülebilir. Ağır demir eksikliği anemisinde ise taşikardi, nefes darlığı, terleme ve kapiller dolumda azalma görülebilir. Erken çocukluk döneminde ortaya çıktığında, özellikle şiddetli ve uzun süreli ise, demir eksikliği anemisi nörogelişimsel ve bilişsel eksikliklere neden olabilir ve demir eksikliği anemisinin düzeltilmesiyle bile her zaman tam olarak geri döndürülemeyebilir. Düşük hemoglobin ve hipokromi, mikrositoz ve belirgin anizositoz gösteren bir periferik kan filmi, demir eksikliği anemisi şüphesi uyandırmalıdır. Düşük serum ferritin seviyesi tanıyı doğrulayabilir. Oral demir tedavisi, demir eksikliği anemisi için ilk basamak tedavidir. Bu, demir eksikliği anemisinin tedavisi için en uygun maliyetli ilaç olan demir preparatlarından birinin ağızdan verilmesiyle sağlanabilir. Optimal yanıt günde 3 ile 6 mg/kg elemental demir dozajıyla elde edilebilir. Parenteral demir tedavisi veya kırmızı kan hücresi transfüzyonu genellikle gerekli değildir.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ: TİP III VON WILLEBRAND HASTALIĞI VE ANJİYODİSPLAZİ

Gülcan Erbaş, Serap Karaman, Ayşegül Ünüvar

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

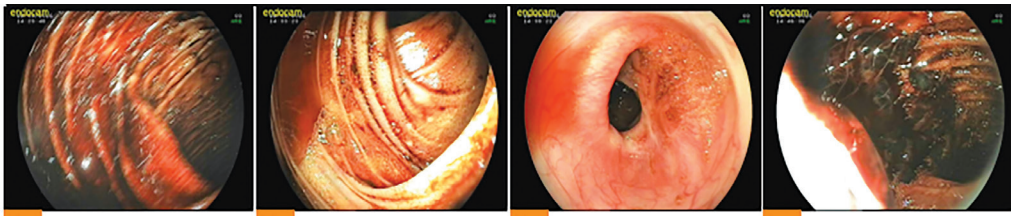
GİRİŞ

Von Willebrand hastalığı (vWH) kalıtsal kanama diyatezlerinin en sık görüleni olup toplum genelindeki sıklığı yaklaşık %1 civarındadır. Hastalık, von Willebrand faktörünün (vWf) niceliksel (tip I ve tip III vWH) veya niteliksel (tip II vWH) anormalliklerine bağlıdır. Tip III, vWH tanılı hastaların %1'ini oluşturmaktadır ve diğer alt tiplere kıyasla daha uzun süreli ve ciddi kanamalar ile ilişkilidir. Bu hastalarda artmış anjiyodisplazi ve damar anormallikleri sıklığı bildirilmiştir. Özellikle anjiyodisplazinin neden olduğu kronik gastrointestinal kanamalar, sıklıkla demir eksikliği anemisine (DEA) neden olurken, bazen hayatı tehdit edecek ciddiyette akut kanamalar görülebilmektedir. Bu hastaların takibinde gelişen DEA'da, etiyoloji iyi araştırılmalı, özellikle gastrointestinal sistemde (GİS) kanama varlığında, demir eksikliğinin altta yatan nedeni açısından anjiyodisplazinin gelişmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Beta-bloker kullanımı ile, gastropati ve gastrointestinal anjiyodisplazi varlığında kanama sıklığının azaldığı bilinmektedir. Hastamıza bir yandan oral demir tedavisi verilirken, diğer yandan haftada 3 gün profilaktik faktör tedavisi, traneksamik asit ve beta-bloker tedavisi verilerek ve kanama sıklığı azaltılarak tekrar demir eksikliğinin gelişmesinin önüne geçilmiştir (1,2,3,4,5).

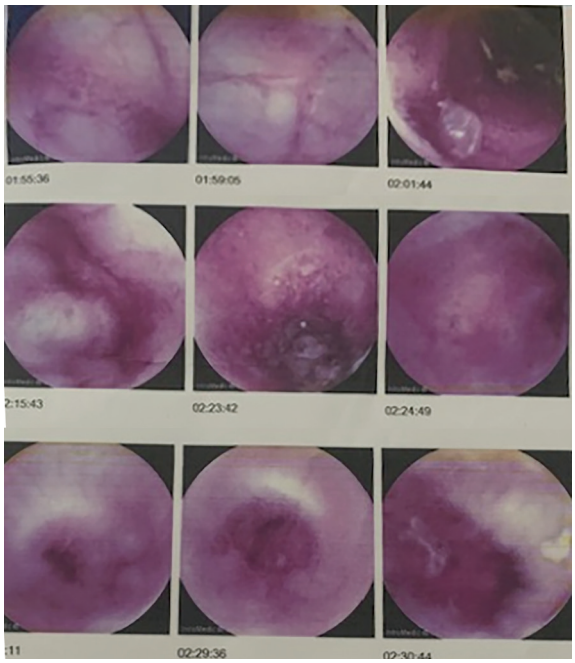
OLGU SUNUMU

Bilinen tip III vWH tanılı 10 yaşında erkek hasta, halsizlik ve solukluk şikayetiyle acil servise başvurdu. Hasta tekrarlayan burun kanamaları nedeniyle tetkik edilip 2 yaşında tanı almıştı. Üç yaşında şiddetli gastrointestinal kanama ile başvuran hastanın üst GİS endoskopisinde abondan kanama, biyopside arteriovenöz malformasyon (AVM) görüldü. Yoğun faktör tedavisine rağmen kanamanın kontrol altına alınamaması nedeniyle hastaya total gastrektomi, jejunojejunal anastomoz, özefagojejunostomi operasyonu yapıldı. Ameliyat materyalinin patolojik incelemesinde tüm mukozada dağınık halde büyüğü 0,5 cm çapında, bazıları noktasal AVM ile uyumlu kanama alanları izlendi. Beş yaşına kadar haftada iki gün düzenli faktör profilaksisi ile kanamasız izlenen hastanın 3 ay arayla iki kez burun kanaması oldu, bir kez koterizasyon uygulanmak zorunda kalındı. Hastada 8,5 yaşında melena, bundan iki ay sonra da melena ve hematemez gelişti. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin değeri 6,6 gr/dL, hematokrit %21, ortalama eritrosit

hacmi: 72 fL olup, diğer seriler normaldi. Serum demiri 5 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi: 455 mcg/dL ve ferritin değeri 2 ng/mL olarak ölçüldü. Gaitada gizli kan pozitif olup, periferik kan yayması DEA ile uyumlu bulundu. Kolonoskopik incelemede kanamanın ileumun proksimalinden kaynaklandığı düşünüldü. Meckel divertikülü araştırma sintigrafisinde divertikül saptanmadı. Oral demir preparatı (Fe+2) 4 mg/kg/gün olarak günde 2 kez başlanan hastanın iki ay sonra kanaması tekrarladı, hastaya diagnostik laparotomi yapıldı, Meckel divertikülü görülmedi, jejunal poşta lümen içi kanama görüldü (Şekil 1). On yaşına kadar 4 kez daha GİS kanaması olan hasta, bu süreçte aralıklı oral demir tedavisine devam etti. Yapılan endoskopik incelemelerinde odak bulunamadı. Kanama sıklığında artış görülen hastanın faktör profilaksisi 3 gün/haftaya yükseltildi. Son kanama atağında Tc-99m ile işaretli eritrosit sintigrafisi ve kapsül endoskopik incelemede tüm ince bağırsakta yer yer kırmızı noktalanmalar izlendi, ileum seviyesinde kanama odakları görüldü (Şekil 2). Bu bulgular anjiyodisplazi ve damar anomalileri olarak yorumlandı. Bu aşamada transfüzyon ihtiyacı



Şekil 1. Endoskopide jejunumda kanama odakları



Şekil 2. Kapsül endoskopide tüm ince bağırsakta yer yer kırmızı noktalanmalar

oluşturan sık kanama atakları nedeniyle hastanın tedavisine propranolol 2 mg/kg/gün eklendi. Hastanın 4 yıldır kanaması olmayıp polikliniğimizde izlemi devam etmektedir (1,2,3,4,5).

TARTIŞMA

vWf eksikliği olan hastalarda özellikle GİS'de damar anormallikleri, telanjiektazi ve anjiyodisplazi artmış sıklıkta görülmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda kronik ve fark edilmeyen GİS kanamaları olabilir ve bu durum karşımıza DEA şeklinde çıkabilir. Kanama aşikar olduğunda, GİS endoskopisi ile mukoza incelenir. Ancak fark edilmeyen kayıplarda demir eksikliği nedeni araştırılırken, bu hastalarda anjiyodiplazi ve buna bağlı GİS kanamasının gelişmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Faktör tedavisi akut kanamaların tedavisinde etkili olurken tekrarlayan kanamaların önlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Akut kanamalarda embolizasyon ve cerrahi rezeksiyon denenebilir ancak yaygın lezyonlu hastalarda tercih edilmemektedir. Propranolol yaygın lezyonlu hastalar da dahil olmak üzere GİS kanamaların önlenmesinde faydalı bir seçenektir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibisyonu, bu endikasyonda propranololun muhtemel etki mekanizması olarak düşünülmektedir. Sık GİS kanaması ile başvuran olgularda tedaviye beta-bloker eklenmesi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB; Working Party on von Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006;4:2103-2114.
2. Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. Thromb Haemost 2014;112:427-431.
3. Stark C, Kiss J, Lemström K. Propranolol for gastrointestinal bleeding in two patients with continuous flow left ventricle assist device. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:1284-1285.
4. Krikis N, Tziomalos K, Perifanis V, Vakalopoulou S, Karagiannis A, Garipidou V, Harsoulis F. Treatment of recurrent gastrointestinal haemorrhage in a patient with von Willebrand's disease with octreotide LAR and propranolol. Gut 2005;54:171-172.
5. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. Br J Haematol 2019;187:418-430.



GÜNCEL NOTLAR

Von Willebrand hastalığı (vWH), daha çok hafif veya orta şiddette deri ve mukoza kanamalarıyla karakterizedir. Sık görülen semptomları arasında deride kolay morluklar oluşması, burun kanaması, diş eti kanaması, menometroraji, travmalardan veya yüzeyel kesilerdan sonra uzun süreli kanamalar ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları sayılabilir. Kanamanın şiddeti von Willebrand faktörünün (vWf) düzeyine ve fonksiyon bozukluğuna göre farklılıklar gösterir. Tip III vWH (vWf düzeyinin <%1, FVIII düzeyinin <%5 olduğu ağır olgular) gibi vWf'nin düzeyi çok düşük olan veya fonksiyonlarında ciddi bozukluk olan hastalarda kanama semptomları daha ciddi olup erken çocukluk çağında başlar. Bu hastalarda ciddi mukozal kanamalara ek olarak hemofilideki gibi spontan eklem ve kas içi kanamalar da görülebilir. Bazı hastalarda GİS'de gelişen anjiyodisplaji nedeni ile yaşamı tehdit eden ve faktör tedavisi ile durdurulamayan GİS kanamaları görülebileceği gibi sürekli ve kronik kanamalarda demir eksikliği anemisi (DEA) gelişebilir. Sistemsel yaklaşımla bu hastalarda GİS kaynaklı kayıplar araştırılmalıdır. En sık alım eksikliği nedeni ile karşımıza çıkan DEA'nın, altta yatan başka hastalıkların seyrinde gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

- *Rauch A, Paris C, Repesse Y, Branche J, D'Oiron R, Harroche A, Ternisien C, Castet SM, Lebreton A, Pan-Petesch B, Volot F, Claeyssens S, Chamouni P, Gay V, Berger C, Desprez D, Falaise C, Biron Andreani C, Marichez C, Pradines B, Zawadzki C, Itzhar Baikian N, Borel-Derlon A, Goudemand J, Gerard R, Susen S; French Reference Center on von Willebrand Disease. Gastrointestinal bleeding from angiodysplasia in von Willebrand disease: Improved diagnosis and outcome prediction using videocapsule on top of conventional endoscopy. J Thromb Haemost 2021;19:380-386.*

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE RUTİN KONTROLDE SAPTANAN ASEMPTOMATİK AĞIR DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGUSU

Nihal Ekin Dağ[1], Hasan Fatih Çakmaklı[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Nutrisyonel anemiler, hematopoez için gerekli olan mikrobesinlerin eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Demir eksikliği (DE) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen en sık mikronutrient eksikliği olup global bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle 6-24 aylar arasında bebek ve çocuklarda aneminin en yaygın nedeni DE'dir. DE anemisi süt çocukluğu döneminde geri dönüşümsüz nörogelişimsel etkilenmelere yol açabileceğinden çocuklarda DE'nin erken tanı ve tedavisi önceliklidir (1,2,3). Bu sunumda DE ile ilişkili ağır bir nutrisyonel anemi olgusunu klinik, laboratuvar bulguları ve etiyolojik tartışması ile sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Altı aylık erkek hasta rutin çocuk sağlığı muayenesi için özel bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur. Başvuruda yakınması olmayan hastanın muayene sırasında soluk görünmesi nedeniyle yapılan tetkiklerinde anemisinin saptanması üzerine anemi etiyolojisinin araştırılması ve tedavi düzenlenmesi açısından tarafımıza yönlendirilmiştir.

Hastanın hastanemize başvurusundaki fizik muayenesinde, genel durumu iyi, kalp tepe atımı: 135/dakika, SpO_2: %97, solunum sayısı: 32/dakika, vücut ağırlığı 6450 gr (3-10p), boy 60 cm (<3p), baş çevresi 45 cm (75-90p), soluk görünümde ve mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürümü mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normal olarak saptandı.

Hastanın özgeçmişinde, 37 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden sezaryen ile ikiz eşi olarak 34 hafta, 1350 gr olarak doğduğunu, doğar doğmaz ağladığını ancak geç preterm ve düşük doğum ağırlığı olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 26 gün boyunca izlendiğini, yatışı sırasında damar yolu uygulamasıyla sekonder selülit nedeniyle antibiyoterapi ve fizyolojik sarılık sebebiyle fototerapi aldığı öğrenildi. Doğumunda, ikiz eşine göre vücut ağırlığının biraz daha düşük ve renginin biraz daha soluk olduğunu ailesi belirtti. Gelişimi ayıyla uyumluydu. Anne sütüne ek olarak tamamlayıcı beslenmeye beşinci ayda başlanmıştı. Aşıları güncel aşı takvimine göre uygulanmıştı. Demir profilaksisini hiç kullanmadığı öğrenildi.

Hastanın doğumundan beri takipli olduğu, demir profilaksisinin önerilmediği ve altıncı ayda tetkik edilip sonuçlarına göre tedavi planlanacağı öğrenildi.

Hastanın tam kan incelemesinde mikrositer anemisi tespit edildi; hemoglobin (Hb): 5,4 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 61,4 fL, RDW: %23,1 Htc: %24,7, lökosit sayısı: 14.960/mm^3, nötrofil sayısı: 4030/mm^3, trombosit sayısı: 373.000/mm^3 saptandı. Yapılan periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisinde ağır hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve kalem hücreleri mevcuttu. Biyokimyasal tetkiklerinde total bilirubin: 0,63 mg/dL, direkt bilirubin: 0,34 mg/dL, indirekt bilirubin: 0,29 mg/dL, alanin aminotransferaz: 18 U/L (0-50), aspartat aminotransferaz: 31 U/L (0-50), laktat dehidrogenaz: 157 U/L (120-300) olarak ölçüldü, diğer kan parametreleri normal aralıktaydı. Direkt coombs testi immünoglobulin ve C3D negatif idi. Hastanın retikülositinin 55.000/mm^3 ile artmamış olduğu izlendi. Akut faz reaktanları negatifti. Hastanın mikrositer anemi etiyolojisine yönelik tetkikleri; ferritin: 1,4 ng/mL (30-400), serum demiri: 14 µ/dL (37-145), total demir bağlama kapasitesi: 564 µ/dL (250-450), transferrin satürasyonu: %2 (10-40) olarak izlendi. Ayırıcı tanısı için yapılan ileri incelemelerinden Hb elektroforezi normaldi (HbA: %93,7, HbA2: %2,6, HbF: %4,9).

Hastanın klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri incelenerek demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı konuldu. Hastanın taşikardisinin ve üfürümünün olması nedeniyle serviste izleme alındı. Oral ferröz demir 5 mg/kg/gün olarak başlandı. Hastanın klinik olarak stabil olduğu ve oral demir tedavisini tolere edebildiği görüldükten sonra poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Demir tedavisinin onuncu gününde Hb: 7,9 g/dL, MCV: 74 fL RDW: %23,1, Htc: %34,1, lökosit sayısı: 7960/mm^3, nötrofil: 1800/mm^3, trombosit sayısı: 533.000/mm^3, retikülosit sayımı: 206.500/mm^3 artmış olarak saptandı. Tedavinin birinci ayında Hb: 12,2 g/dL, MCV: 81,4 fL, RDW: %21, Htc: %34,1, lökosit sayısı: 7360/mm^3, nötrofil sayısı: 1540/mm^3, trombosit sayısı: 224.000/mm^3 olarak görüldü. Tedavisinin üçüncü ayında bakılan demir parametreleri, ferritin: 22,9 ng/mL (30-400), serum demiri: 60 µ/dL (37-145), demir bağlama kapasitesi: 336 µ/dL (250-450), transferrin satürasyonu: %18 (13-45) olarak izlendi. Hastanın oral ferröz demir tedavisine yanıt verdiği ve 1 aylık tedaviden sonra Hb değerinin normal değere geldiği görüldü ve depoları doldurmak amacı ile 3 mg/kg/gün olacak şekilde 2 ay boyunca tedavisine devam edildi. Üç aylık tedavisinin ardından 9 aylık olan hastamıza oral demir +2 profilaksi olacak şekilde dozu düzenlendi, 2 yaşa kadar kullanılması önerildi. Demir profilaksisinin kullanılmasının önemi vurgulandı.

TARTIŞMA

Anemi; Hb düzeyinin yaş ve cinsiyete göre iki standart sapmanın altında saptanması olarak tanımlanır. Nutrisyonel anemiler ise hematopoez için gerekli olan mikrobesinlerin eksikliklerinden kaynaklanmakta olup en sık görülen mikrobesin eksikliği DE'dir (1,2). Nutrisyonel anemiler genellikle MCV göre gruplandırılır; MCV'nin yaşa göre normal değerden düşük olması durumunda mikrositer anemi olarak değerlendirilir ve en yaygın nedeni DEA'dır (2).

İnsan vücudunda pek çok hayati fonksiyonu olan demir, eritrositler ve eritroblastlardaki Hb'de; kas hücrelerindeki miyoglobinde, sitokromlar ve katalazlar gibi diğer demir içeren proteinlerde; dolaşımda transferrine bağlı olarak; ferritin ve hemosiderin gibi demir depo proteinleri olarak bulunur. DNA replikasyonu ve diğer birçok metabolik süreç için gereklidir (1). Ancak bunun dışında demir, normal miyelin sentezi için kritik öneme sahiptir. Erken DE, miyelinizasyon ve majör dopamin yolaklarındaki değişiklikler

yoluyla gelişmekte olan beyni olumsuz yönde etkiler. Hızlı miyelinizasyonun olduğu 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda kalıcı olarak nörobilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olabilmektedir (3,4,5).

Epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda DE prevalansının, süt çocukluğu dönemi, okul öncesi çocuklar ve ergenler (özellikle kızlarda) olmak üzere üç dönemde arttığını göstermiştir. DEA prevalansını kontrol altına alacak stratejik müdahalelerin yapılabilmesi için risk faktörlerini anlamak oldukça önemlidir. Bebeklerde DEA risk faktörleri perinatal ve infant dönemi olarak ayrılabilir. Perinatal risk faktörleri; maternal DE, prematürite, ikizden ikize transfüzyon veya fetal-maternal kanama gibi perinatal kanama olaylarıdır (3). DEA için en önemli risk faktörlerine sahip spesifik yenidoğan popülasyonları ise gebelik yaşına göre küçük bebekler, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler ve diyabetik anne bebekleridir. İnfantil risk faktörleri; öncelikle diyet faktörleri, örneğin; demirden zengin tamamlayıcı besinlerin verilmeden uzun süreli sadece anne sütü ile beslenme, demir içeriği düşük formül mamaların kullanılması, inek sütü, keçi sütü veya soya sütü ile beslenme, demirden zengin besinlerin tamamlayıcı beslenmede yetersiz olması ve aşırı inek sütü alımıdır. Beslenme dışı risk faktörleri ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik enfeksiyonlar, gastrointestinal (GI) malabsorbtif hastalıklar, GI kan kaybıyla giden hastalıklardır (3). DEA prevalansının arttığı diğer dönemlere bakıldığındaki risk faktörleri diyetle yetersiz alım, demirin doğal şelatörü olduğu bilinen fitatlar ve polifenollerden zengin olan tahıl bazlı beslenme, vejetaryen beslenme, adölesanlarda kas kitlesinde artış ve menstrüel kanamadır. Bizim olgumuzda prematürite, düşük doğum ağırlığı, ikiz eşi, olası ikizden ikize transfüzyon olması nedeniyle DE ve DEA gelişmesi açısından oldukça riskli bir hasta olmasına rağmen demir profilaksisi önerilmemişti. Altıncı ayda yapılacak kan sayımı sonucuyla demir tedavisi başlanması planlanmıştı.

DEA sıklıkla asemptomatiktir, sinsi gelişir ve hastaların yakınmaları daha çok doku hipoksisi ile ilişkilidir. Öyküde yorgunluk, iştahsızlık, huzursuzluk, irritabilite, pika bulunabilir (2). Fizik muayenede solukluk, taşikardi, splenomegali ve sistolik üfürüm saptanabilir. Kronik olgularda anguler stomatit, dil papillalarında atrofi, gastrik atrofi görülebilir (2). Bununla birlikte büyümede duraklama ya da gerileme, immünitede azalma, enfeksiyon eğiliminde artış olabilir. Ancak DE'nin hematolojik olmayan etkilerinden şüphesiz en önemlisi nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisidir. Olgumuzda DEA'nın en sık bulgusu olan solukluk vardı, ayrıca taşikardisi ve sistolik üfürüm mevcuttu.

DEA tanısı için kullanılan laboratuvar belirteçleri ucuz, kolay erişilebilir ve basit testler oldukları için oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Tam kan sayımında Hb, Hct, eritrosit sayısı, MCV düşük, RDW yüksek bulunur. Retikülosit sayısı normaldir. Beyaz küre sayısı normaldir ve trombositoz sıklıkla eşlik edebilir. Periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz ve kalem hücreler görülebilir. Serum ferritini demir depolarını göstermede iyi bir belirteçtir ve 12 µ/dL'nin altında olması DE'yi gösterir. Ancak ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu unutulmamalıdır ve bu nedenle C-reaktif protein düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Bununla birlikte DEA'da serum demir düzeyi azalır, serum total demir bağlama kapasitesi artar ve transferrin satürasyonu %15'in altındadır (2). Olgumuzda da laboratuvar bulguları DEA'yı destekler nitelikteydi.

Büyümenin ve gelişmenin ayrıca miyelinizasyonun en hızlı olduğu ilk 2 yaşta hem DE hem DEA olması durumunda; büyüme ve gelişmenin devamı ve kalıcı nörokognitif bozuklukları önlemek için etkili tedavi yapılması çok önemlidir. Tedavinin amacı hem Hb düzeyinin düzeltilmesi hem de vücut demir depolarının

doldurulmasıdır. DEA tedavisinde biyoyararlanımı daha fazla olduğu için oral ferröz (+2 değerli) demir preperatları (demir sülfat, demir süksinat, demir glisin sülfat vb.) tercih edilmeli, tedavi dozu elementer demire göre hesaplanmalı ve 3-6 mg/kg/gün olacak şekilde başlanmalıdır. Tedaviye Hb düzeyi normale geldikten sonra 6-8 hafta daha devam edilmelidir. DEA durumunda tanının en önemli yollarından birisi de demir tedavisine yanıtın izlenmesidir. Tedaviye yanıt sırası ile ilk 12-24 saatte semptomlarda düzelme, 36-48 saatte kemik iliği yanıtı ve eritroid hiperplazi, 48-72 saatte retikülositozun başlaması ile görülür ve 5-7 günde retikülositoz pik yapar, 4-30 günde Hb düzeyi yükselir, 1-3 ayda demir depoları dolar (2). Biz de olgumuzun tedavisinde önerilere uygun şekilde oral +2 değerlikli demiri 5 mg/kg/gün olarak başladık. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, onuncu günde hastanın retikülositinin arttığı ve birinci ayda Hb'de 2 mg/dL'lik artış olduğu görüldü. Tedaviye 3 ay devam edildi ve sonrasında demir profilaksi dozunda (1-3 mg/kg/gün) olacak şekilde düzenlendi. Biz bu olgu sunumunda rutin demir profilaksisinin prematürelerde ve riskli çocuklarda ikinci ayda, tüm çocuklarda dördüncü ayda başlanmasının önemine tekrar dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 8th edn. Saunders, Philadelphia; 2015.
2. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky' s Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Sixth Edition, Academic Pres, San Diego, USA; 2016.
3. Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E. Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. J Pediatr 2013;163:1260-1266.
4. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010;126:1040-1050.
5. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. Pediatr Res 2021;89:63-73.



GÜNCEL NOTLAR

Bebeklerde (hem anne sütüyle hem de mamayla beslenen) ve küçük çocuklarda doğumdan 3 yaşına kadar demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisinin (DEA) teşhisi ve önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Bu dönemde DEA ve anemi olmadan DE'nin nörogelişim üzerinde uzun süreli zararlı etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çocuk doktorları ve çocuk hematologları DE ve DEA'yı ortadan kaldırmak için çaba göstermektedir. Özellikle bebeklerde DEA için risk faktörleri perinatal ve bebeklik dönemindekileri içerir. Perinatal risk faktörleri arasında annede DE, prematürite ve ikizden ikize transfüzyon veya fetal-maternal kanama gibi perinatal hemorajik olaylar yer alır. DEA için en büyük risk faktörlerine sahip spesifik yenidoğan popülasyonları arasında gebelik yaşına göre küçük bebekler, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler ve diyabetik annelerin bebekleridir. İnfantil risk faktörleri, demir açısından zengin tamamlayıcı gıdaların zamanında verilmemesi, uzun süreli yalnızca anne sütü ile beslenme, düşük demir içeren bebek maması kullanımı gibi beslenme faktörlerini içerir. Diyet dışı risk faktörleri arasında ise kronik enfeksiyonlar, gastrointestinal (GI) malabsorbtif hastalıklar ve süt proteininin neden olduğu enterokolit gibi GI kan kaybına neden olan bozukluklar, paraziter hastalıklar neden olmaktadır.

Tarama programları kapsamında miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren preperatları başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir. DEA'da kılavuzlarda güncel önerilerde; tedavi için demir tuzlarının (demir sülfat veya demir fumarat veya demir glukonat) kullanılması önerilirken, uzatılmış salınımlı veya enterik kaplı demir tabletlerinin veya lipozomal demir formülasyonlarının kullanılması tercih edilmemektedir. Tedavide Hb normale döndükten sonra 2-3 aya kadar oral doz olarak 2-3 mg/kg/gün elementel demir verilmesi ayrıca demirin günlük tek doz oral demir verilmesi ancak GI yan etki durumunda bölünmüş dozlarda verilmesi gerektiği önerilmektedir. Tedavi sırasında şiddetli anemisi olan hastalar 7. günde, orta ve hafif anemisi olan hastalar ise 14. günde kontrole çağrılmalıdır.

- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

KLİPPEL TRENAUNAY SENDROMU VE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Hülya Kangal Şimşek, Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

Klippel Trenaunay sendromu (KTS) deri pigmentasyonları ve ekstremite hipertrofisi ile ortaya çıkan varislerle karakterize konjenital bir sendromdur (1). Nadir görülen doğuştan bir hastalık olup mor-kırmızı renkte kütanöz hemanjiyomlar, doğuştan venöz anomaliler ve iskelet ve yumuşak doku hipertrofisi ile karakterizedir (2). KTS erken bebeklik döneminde ortaya çıkmaktadır. Burada oldukça nadir rastlanan, KTS tanısı konulan ve dirençli demir eksikliği anemisi gelişen olgumuzu sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında erkek olgu, dirençli demir eksikliği anemisi nedeniyle çocuk hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Öyküsünden ve hastane kayıtlarından yenidoğan dönemindeki fizik muayenesinde yüzde kırmızı-mor deri lekesi, deride yaygın kutanöz vasküler lezyonları mevcut olduğu ve sol alt ekstremitesi sağa göre daha kalın olarak saptandığı öğrenildi. Hemihipertrofi ve hemanjiomlar açısından tetkik edilmişti. Kardiyolojik değerlendirmesinde ventriküler septal defekt, göz muayenesinde glokom saptanmıştı. Beyin ve batın görüntülemelerinde patoloji saptanmadı. Yüzde kırmızı-mor deri lekesi, yaygın kapiller malformasyonları, ekstremite hipertrofisi ve glokom saptanan olguda tanı olarak KTS düşünülmüştü. İlk kez dört yaşında demir eksikliği anemisi tanısı konulan olguya, beslenme önerilerinde bulunulduğu, oral demir tedavisi başlandığı, yeterli süre ve uygun dozda tedaviye rağmen tedavi cevabı yetersiz olması nedeniyle altı yaşında çocuk hematoloji bölümüne yönlendirildiği öğrenildi. Hastamızın boy ve kilosu 50 persentil ile uyumlu idi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin (Hb) 9,6 gr/dL, kırmızı kan hücresi: 3,7 milyon/uL, MCV 75 fL, RDW %19, trombosit sayısı $368x10^6$/L, beyaz küre sayısı $6,6x10^6$/L, retikülosit %2,3, direkt coomb's testi negatif, demir 27 μg/dL, total demir bağlama kapasitesi 410 μg/dL, ferritin 7,79 ng/mL, demir satürasyonu %6,7, vitamin B12 715 pg/mL ve folik asit 13 ng/mL saptandı. Aktif kanaması saptanmadı. Gaitada gizli kan testi negatifti. Çölyak antikorları normal idi. Tedaviye uyumu tam olan olgunun bağırsak emilim bozuklukları açısından oral demir emilim testi yapıldı. Demir emilimi yeterli olarak değerlendirildi. Gastroenteroloji bölümü ile görüşülen olguya endoskopi ve kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide yaygın segmental tutulum gösteren vasküler ektaziler saptandı. Hastanın dirençli demir eksikliği anemisi, vasküler ektazilerde meydana gelen aralıklı kanamalara bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Hastaya intravenöz demir tedavisi başlandı. Hemogram takiplerinde Hb yükselmesi saptandı. Multidisipliner konseyde görüşülen

olguya damarsal lezyonlarına yönelik öncelikle propranolol başlanması, yanıt alınamazsa sirolimus tedavisi planlandı. Aralıklı olarak intravenöz demir tedavisine devam edildi.

TARTIŞMA

KTS görülme sıklığı 50 binde iki olup, ilk olarak 19. yüzyılın başında Klippel ve Trenaunay tarafından tanımlanmıştır. KTS doğumda mevcut olup, genellikle bir alt ekstremiteyi, bazen iki ekstremiteyi, gövde ve yüzü de etkileyebilmektedir. Bu sendrom gövde ve ekstremitelerde irregular ve asimetrik kapiller ve kavernöz hemanjiyomlar, arterio-venöz fistüller, lenfödem, ekstremitelerde hipertrofi ve çeşitli organ büyümeleri ile karakterizedir. Sıklıkla doğumda açıkça görülebilen, bazen de daha sonra farkedilen ekstremite hipertrofisi mevcuttur (3). KTS'de gastrointestinal tutulum nadir değildir (4,5). Gastrointestinal tutulum tipik olarak, etrafındaki ve duvar içi venöz malformasyon ağının neden olduğu ödemli ve kalınlaşmış kolorektum ile ortaya çıkar. Hafif veya masif, yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişen tekrarlayan rektal kanamalara neden olabilmektedir (5).

Gastrointestinal tutulumu genellikle yaygın olduğundan yararlı olmayabilir. Aralıklı olarak az miktarda kan kaybı olan hastalar düzenli takip ile konservatif olarak tedavi edilebilir. Vasküler malformasyonların tedavisinde propranolol, sirolimus kullanılabilir (2,5,6). Transfüzyon bağımlılığı ve yaşamı tehdit eden kanama atakları kesin cerrahi tedavi gerektirebilir (5,6).

Olgumuzu yaygın vasküler anomalileri ve ekstremite hipertrofisi olması nedeni ile KTS tanısı ile izleme aldık. Oral tedaviye yanıtsız demir eksikliği anemisi nedeni ile yapılan kolonoskopisinde yaygın vasküler patolojileri saptadık. Vasküler malformasyonları için propranolol tedavisi ve aralıklı intravenöz demir tedavisi ile olgumuzu takibe aldık.

Sonuç olarak, KTS olgularında oral demir tedavisine dirençli anemi varsa barsak vasküler anomalileri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Usta S, Günday M. Klippel Trenaunay sendromu. Turk Gogus Kalp Dama 2013;21:179-182.
2. al-Salman MM. Klippel-Trénaunay syndrome: clinical features, complications, and management. Surg Today 1997;27:735-740.
3. Kihiczak GG, Meine JG, Schwartz RA, Janniger CK. Klippel-Trenaunay syndrome: a multisystem disorder possibly resulting from a pathogenic gene for vascular and tissue overgrowth. Int J Dermatol 2006;45:883-890.
4. Kocaman O, Alponat A, Aygün C, Gürbüz Y, Sarisoy HT, Celebi A, Sentürk O, Hülagü S. Lower gastrointestinal bleeding, hematuria and splenic hemangiomas in Klippel-Trenaunay syndrome: a case report and literature review. Turk J Gastroenterol 2009;20:62-66.
5. Wang H, Lin W, Xie C, Yang W, Zhou J, Guo Z. Gastrointestinal involvement in Klippel-Trénaunay syndrome: pathophysiology, evaluation, and management. Orphanet J Rare Dis 2023;18:288.
6. Pföhler C, Janssen E, Buecker A, Vogt T, Müller CS. Successful treatment of a congenital extra-truncal vascular malformation by orally administered propranolol. J Dermatolog Treat 2015;26:59-62.



GÜNCEL NOTLAR

Klippel-Trenaunay sendromu (KTS), esas olarak alt ekstremiteleri etkileyen, konjenital ve nadir görülen bir vasküler malformasyon bozukluğudur. Kılcal, lenfatik ve/veya venöz malformasyonlar ve yumuşak doku ve/veya kemiğin aşırı büyümesi ile karakterizedir. Fosfoinositid 3-kinaz/PIK3CA sinyal yolundaki somatik mozaisizmden kaynaklandığına inanılmaktadır. İnsidansı 1/100.000'dir. KTS hastalarında gastrointestinal sistem (GIS) tutulumunun neden olduğu kanama son derece nadirdir ve sıklıkla gözden kaçar. GIS tutulumu KTS olgularının yaklaşık %20'sini oluşturur. Gastrointestinal kanama yaklaşık %1'inde gözlenir ve demir eksikliğine bağlı mikrositer anemi gelişebilir. Sigmoid kolon ve rektum en sık etkilenen bölgelerdir. Kompresyon ve kanamaya neden olan diğer bölge tutulumları ise merkezi sinir sistemi, GIS, uterus ve idrar kesesidir. Klinik belirtiler semptomsuzdan yaşamı tehdit eden gastrointestinal kanamaya kadar değişir. Bu nedenle, durum farkındalığı uygun klinik yönetim için çok önemlidir. KTS tanısı fizik muayene ve görüntüleme tetkiklerine bağlıdır. Tedavi açısından kendi kendini sınırlayan kanaması olan hastalarda konservatif yaklaşımlar kullanılabilir. Lokalize lezyonlar için endoskopik lazer tedavisi ve endoskopik klipleme gibi endoskopik tedaviler uygulanabilirken, etkilenen sigmoid kolon ve rektumun sfinkter koruyucu eksizyonu ve ardından kolon poşunun anal anastomozu ve koruyucu halka ileostomisi gibi cerrahi rezeksiyon da uygulanabilir.

- *Han L, Chen S, Jiang S. Gastrointestinal bleeding with Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. BMC Gastroenterol 2021;21:315.*

HEİNER SENDROMU: DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NADİR BİR NEDENİ

Burcu Kılınç Oktay[1], Ayşe Ayzıt Kılınç Sakallı[2], Süheyla Ocak[1], Hilmi Apak[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

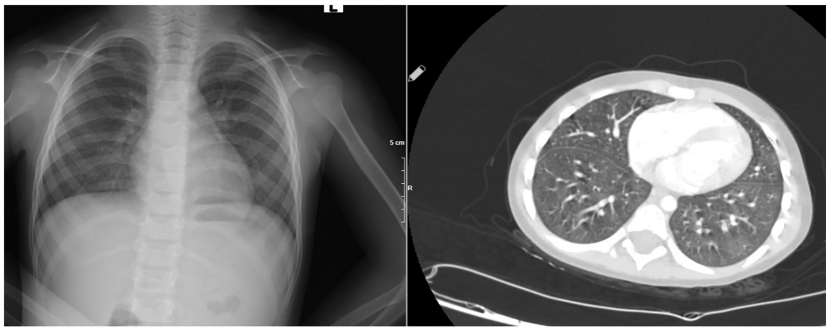
GİRİŞ

Heiner sendromu inek sütü proteinine bağlı gelişen non-immünoglobulin E (IgE) aracılı hipersensitivite sendromudur. Genellikle infant ve çocuklarda görülür. İnek sütü protein alerjisi, demir eksikliği anemisi ve pulmoner hemosideroz ile karakterize bir sendromdur (1). Genellikle akciğer bulguları ile prezante olsa da dirençli demir eksikliği araştırılırken de tanı alabilmektedir. Biz de dirençli demir eksikliği ile tetkik edilirken Heiner sendromu tanısı alan bir olguyu paylaşmayı amaçladık.

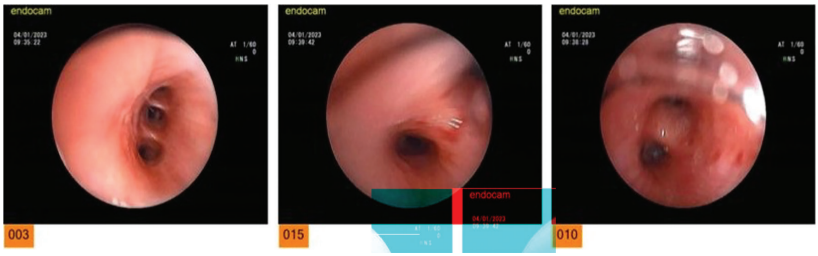
OLGU SUNUMU

Beş yaşında kız hasta tarafımıza dirençli demir eksikliği nedeniyle yönlendirildi. İki buçuk yaşında halsizlik, solukluk ile dış merkeze başvurusunda hemoglobin 3,4 gr/dL, MCV 54 fL, RDW %20, demir 150 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi 471 ug/dL, ferritin 17,8 ug/L, periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler ve poikilositoz saptanmıştı. Gönderilen hemoglobin elektroforezi normal saptanmıştı. Eritrosit transfüzyonu verilip demir tedavisi ile takip edilmişti. Hastanın sonrasında 4 kez daha transfüzyon öyküsü mevcuttu. Bir kez de pnömoni nedeniyle 1 hafta servis yatışı öyküsü mevcuttu. Özgeçmişinde miadında doğan, sarılık veya fototerapi öyküsü olmayan bir hastaydı. İlk bir yaş demir profilaksisi almamıştı, anne sütü 1,5 yıl almıştı, ek gıdaya 6 aylıkken başlamıştı. Ek gıda ilişkili sorun yaşamamıştı. Mukuslu kanlı gaita, melena tariflememekteydi. Büyüme gelişmesi yaşıtlarıyla benzerdi. Soygeçmişinde aralarında akraba evliliği olmayan sağlıklı anne babanın 2. çocuğuydu. Kardeşi 9 yaşında sağlıklıydı. Ailede anemisi olan transfüzyon alan kimse yoktu. Hasta tetkik amacıyla servise yatırıldı. Fizik muayenesinde solukluk ve sarılığı mevcuttu. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Yatışında tetkiklerinde hemoglobin 6,8 gr/dL, MCV 70 fL, mutlak retikülosit 200.000/mm^3, direkt coombs negatif, ferritin 178 ug/L, B12 465 ng/L, folat 10 ng/mL idi. Osmotik frajilite testi, G6PD düzeyi, pirüvat kinaz düzeyi, hemoglobin elektroforezi normaldi. Gastrointestinal sistem kanama açısından bakılan gaitada gizli kan testi negatifti. Çölyak tetkikleri normal saptandı. Gastroskopide patoloji saptanmadı. Daha önce pnömoni öyküsü olan ve şüpheli hemoptizi öyküsü olan hastaya akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Her iki akciğerde yaygın buzlu cam dansitesinde alanlar izlendi, ön planda pulmoner hemosideroz düşünüldü (Resim 1). Bronkoskopide bronş mukozasında hiperemi, ödem ve yer yer noktasal kanama alanları saptandı (Resim 2). Gönderilen bronkoalveolar lavaj sıvısının patolojisinde

hemosiderin içeren alveolar makrofajlar görüldü. İnek sütü alerjisi açısından alerji bilim dalına konsülte edildi. Total IgE değeri 378 IU/mL yüksek saptandı. Eozinofili saptanmadı. Deri prick testinde inek sütü alerjisi saptandı. Steroid, antihistaminik tedavi ve inek sütü diyeti altında remisyona giren hasta, halen remisyonda izlenmektedir.



Resim 1. Akciğer grafisinde interstisyel konsolidasyon alanları ve tomografide buzlu cam dansitesinde alanlar



Resim 2. Bronkoskopide mukozal hemoraji ve noktasal kanama odakları

TARTIŞMA

Heiner sendromu klinik olarak sıklıkla tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, kronik öksürük, rinit, tekrarlayan wheezing atakları, büyüme gelişme geriliği, anemi bulguları ile karşımıza çıkabilir. Bu bulgular sıklıkla çocukluk çağında görüldüğünden tanısı geç konulabilmektedir. İlk olarak 1962 yılında Heiner ve ark. (1) 7 hastada bu bulguları saptamış, inek sütü protein alerjisi ile ilişkilendirmiş ve sendrom olarak tanımlamışlardır. Masif hemoptizi veya hematemez ile gidebildiği gibi bizim olgumuzdaki gibi belirgin akciğer bulgusu da vermeyebilmektedir (2). İnek sütü protein alerjisi olmayan hastalar idiyopatik pulmoner hemosideroz (İPH) olarak takip edilmektedir ve klinik daha kötü seyretmektedir. Beş adet İPH olgulu bir çalışmada olguların 4'ü bizim hastamızdaki gibi pulmoner semptomları hafif olup ciddi demir eksikliği anemisi ile tanı almıştır (3). Tanıda spesifik bir test yoktur. Ayırıcı tanıda akla gelmesi çok önemlidir. Akciğer tomografisinde ve bronkoskopide pulmoner hemoraji odakları görülebilir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında veya gastrik lavajda hemosiderin yüklü makrofajlar saptanabilir. İnek sütü protein diyeti ile bulguların gerilemesiyle tanı kesinleşir. Tedaviye dirençli demir eksikliği olgularında pulmoner hemosiderozun akılda tutulması ve anamnezde pulmoner semptomların iyi gözden geçirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. Am J Dis Child 1962;103:634-654.
2. Koc AS, Sucu A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: The case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. Respir Med Case Rep 2019;26:206-208.
3. Koker SA, Gözmen S, Oymak Y, Karapinar TH, Can D, Genç S, Vergin RC. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis Mimicking Iron Deficiency Anemia: A Delayed Diagnosis? Hematol Rep 2017;15;9:7048.

GÜNCEL NOTLAR

İdiyopatik pulmoner hemosiderozu olan bir çocukta semptomlar inek sütünün kesilmesi ile düzeliyorsa Heiner sendromu düşünülmelidir. Heiner sendromlu çocuklara değişik derecelerde demir eksikliğine rastlanabilmekte ve bu olgularda olduğu gibi altta yatan hastalık nedeni ile demir tedavisine yeterli yanıt elde edilememektedir. Oral demir tedavisine yanıtsız anemisi olan bir çocukta, en sık nedenler hastanın oral tedaviye uyumsuzluk göstermesi, yetersiz doz ve sürede demir tedavisi verilmesidir. Bunun dışında altta yatan hastalıklar, emilim bozuklukları, enflamatuvar durumlar, kronik kan kaybı veya genetik nedenli demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi düşünülmelidir. Demir eksikliği tedavisinde tedaviye yanıtın izlenmesi ve yeterli yanıtın olmadığının fark edilmesi, altta yatan hastalıkların tanınması için önemlidir. Demir eksikliği anemisi olgularında hepsidin düzeyi düşük olanların daha iyi demir emilimi göstermesi ve hemoglobindeki yükselmenin daha hızlı olması nedeniyle serum hepsidin düzeyleri oral demir tedavisine yanıtın izlenmesinde faydalı bulunmakla birlikte klinik pratikte kullanıma girmemiştir.

- *Lee NH. Iron Deficiency Anemia. Clin Pediatr Hematol Oncol 2020;27:101-112.*
- *Lee JY, Park M, Jung JH, Kim SY, Kim YH, Hahn SM, Kim S, Lee MJ, Shim HS, Sohn MH, Kim KW, Kim MJ. Children with Heiner Syndrome: A Single-Center Experience. Children (Basel) 2021;8:1110.*
- *Koc AS, Sucu A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: The case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. Respir Med Case Rep 2019;26:206-208.*

SIK GÖRÜLEN SORUNUN BASİT ÇÖZÜMÜ: HİPOKROM MİKROSİTER ANEMİ AYIRICI TANISI

Gülcan Erbaş, Hikmet Gülşah Tanyıldız, Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Anemi; hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve eritrosit sayısının (Rbc) o yaş ve cinsiyet için normal kabul edilen değerin iki standart sapma değer altına inmesi olarak kabul edilir. Hb ve Htc değerlerine göre anemi saptanan çocuklarda eritrosit ile ilgili diğer parametreler aneminin tipini belirlemek açısından değerlidir. Bu parametreler içinde en yararlısı ortalama eritrosit hacmidir (MCV). MCV değerlerine göre anemiler mikrositer, normokrom ve makrositer olarak sınıflandırılır. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) ise daha az tanısal değeri vardır. Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık görülen mikrositik anemi çeşididir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya çapında iki milyar anemi olgusunun yaklaşık %50'si demir eksikliği anemisidir. Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu ve Afrika'da yaygın olarak görülen talasemi ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer önemli mikrositer anemi nedenidir. Türkiye'de beta talasemi minör (BTM) sıklığı %2,1 olduğu bildirilmektedir (1).

Tanı alan hastalarda demir tedavisine başlamadan önce demir eksikliğine yol açan beslenme yetersizliği, gastrointestinal kanama, malabsorbsiyon, inek sütü alerjisi gibi nedenler araştırılmalıdır. Talasemiler, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobin (Hb) zincirlerinden birinin veya birkaçının hasarlı sentezi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Talasemi minör beta talaseminin heterozigot ve hafif anemi ile seyreden taşıyıcılık şeklidir (β-TT) (1). DEA ve β-TT ayırıcı tanısında birçok eritrosit indeksi; Mentzer indeks (MI), RBC, Green&King indeks (G&K), England & Fraser indeks (E&F), Ricerca indeks (RI), Srivastava indeks (SI), Shine & Lal indeks (S&L), Besmann (BSM-RDW), Sirdah (SRD), Ehsani (EHS), Jayabose (JYB) geliştirilmiştir (2). RBC β-TT'de genellikle artmıştır. DEA'da ise anemi derecesine göre azalmıştır. MCV/RBC olarak tanımlanan Mentzer indeksi (Mİ) TT'de 13'ün altında iken, DEA da bu değer 13 ve üstündedir (3). RDW TT'de normaldir, DEA'da ise artmış olarak bulunur. Bu olgu sunumunda, hipokrom mikrositer anemili hastada DEA ve β-TT ayırıcı tanısında eritrosit parametrelerinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Bilinen hastalık öyküsü olmayan 1 yaş erkek olgu, halsizlik ve solukluk şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Solukluk dışında fizik muayene bulguları normal saptandı. Hepatosplenomegali yoktu. Öz geçmişinde

prematür doğum öyküsü olduğu, anne sütünü 3 ay aldığı ve günde 1 litre inek sütü tükettiği öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde belirgin hipokrom mikrositer anemiye karşın eritrosit sayısı normal, trombositlerde artış, retikülositopeni, artmış RDW saptandı. (Hb 6 gr/dL, Hctt %21, MCV 48,3, MCH 13,8, RDW %17,4, RBC 4,35x10^6, PLT 472.000/mm^3, retikülosit %0,2). Periferik yaymada; anizositoz, hipokrom, mikrositer eritrositler, target hücreleri vardı. Serum demiri 8 ug/dL, total demir bağlama kapasitesi (TDBK): 500 mcg/dL ve ferritin değeri 8 ng/mL olarak ölçüldü. Hastaya oral demir preparatı (Fe+2) 6 mg/kg/gün olarak günde 2 kez başlanan hastanın kontrol değerlendirilmesinde Hb'inde artış saptanmasına karşın MCV düşüklüğü ve RBC artışı, RDW yüksekliği dikkat çekmekteydi: Üç aylık tedavi sonrası Hb 12 gr/dL, Hct %37,1 MCV 61,5, MCH: 20,1 RDW %31,4, RBC 6,03x10^6, PLT 784.000/mm^3 idi, demir parametreleri (ferritin 50 ng/mL) normal saptandı. Ayırıcı tanı için yapılan Hb elektroforezde HbA2 %6, HbF %2 HbA1 %92 saptandı. Talasemi taşıyıcısı olarak değerlendirildi. Hastanın anne ve babasından yapılan değerlendirmede annenin de talasemi taşıyıcısı olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Klinik olarak asemptomatik olan talasemi taşıyıcılığı DEA ile en çok karışan mikrositer anemi şeklidir ancak gelişmekte olan ülkelerde 1/3-1/4 oranında DEA ve TT birlikte görülmekte olup 5 yaş altında bu oran 1/2 oranında olabilmektedir, ancak tedavi yaklaşımları açısından DEA'nın TT dan ayırt edilmesi çok önemlidir. Öyküde DEA için risk grubunda olma (süt çocukluğu, adölesan yaş), erken doğum öyküsü (demir depoları gebeliğin son 3 ayında dolduğundan), demirden fakir beslenme, anne sütü alımı ve süresi, inek sütü tüketimi ve miktarı sorgulanmalıdır. Hastamızda tüm bu faktörler DEA'yı destekleyici nitelikteydi. Literatürde DEA ve β-TT ayrımına yönelik, tam kan sayımında yaygın olarak kullanılan cihazlardan alınan parametrelerin bir araya getirildiği 45'ten fazla indeks tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi Mentzer indeksidir (Mİ: MCV/RBC) (3). Ülkemizde 290 çocukta yapılan bir çalışmada, Mİ'nin DEA ve β-TT arasında ayrımı sağlayan en güvenilir indeks olduğu bildirdi (4). Başlangıçta hastamızın hemogram parametrelerine göre hesaplanan 11 indeks değerlerinden 7'si talasemi taşıyıcılığını desteklemekte idi (Tablo 1). DEA ve β-TT birlikteliğinde Hb ve MCV daha düşük, RBC normal beklenir. DEA ve β-TT birlikte olan durumlarda hemoglobin elektroforezi başlangıçta ayırt edici olamayabilir, HBA2 normal ya da düşük saptanabilir. Demir tedavisi sonrası hemoglobin elektroforezi tekrar edilmelidir.

Sonuç olarak DEA ve TT ayrımında basit kan sayımı parametrelerinden en yararlı olabilecek olanlar MCV, RBC, MCH ve bunlar kullanılarak hesaplanan indekslerdir. Eritrosit indeksleri çocuk ve erişkinlerde değerlendirilmiş ve coğrafi bölgelere göre saptanan farklılıklar mutasyon çeşitliğine bağlanmıştır. DEA ve TT'nin sık olduğu Akdeniz ülkelerinde Mentzer indeksi, Sirdah ve Shine-Lal indekslerinin daha anlamlı olduğu ve tercih edilebileceği bildirilmiştir (5). Yaygın olarak kullanılan Mİ hesaplandıktan sonra düşük bulunanlarda serum demir, ferritin ve TDBK'ye bakılarak demir eksikliği varsa önce bu düzeltilmeli ve gerekli o Hb elektroforezi yapılarak talasemi dışlanmalıdır. Ferritin ve TDBK'si normal olan ve Mİ düşük olanlarda ise Hb elektroforezi hemen istenmelidir. Bu yaklaşımla talasemi taşıyıcıları erken tanı alarak gereksiz demir tedavisi verilmesinden korunabilir. Talasemi taşıyıcılarına genetik danışmanlık verilmesi hasta çocuk doğumunun önlenmesinde yaşamsal önem taşımakta olup evlilik öncesi tarama bu nedenle yapılmaktadır.

Tablo 1. Eritrosit indeksleri (5)

	İndeks	Formül	DEA	β–TT	Hastamız
1	England-Fraeser (E-F)	MCV-RBC-(5-HB) -3,4	>0	<0	10 (DEA)
2	RBC	RBC	<5	>5	4,5 (DEA)
3	Mentzer (Mnt)	MCV/RBC	>13	<13	11 (β-TT)
4	Srivastata (Srv)	MCH/RBC	>3,8	<3,8	3,17 (β-TT)
5	Shine-Lal (SH-L)	MCV^2xMCH/100	>1530	<1530	321 (β-TT)
6	Bessman (Bsm)	RDW	>15	<15	17,4 (DEA)
7	Ricerca (Ric)	RDW/RBC	>4,4	<4,4	4 (β-TT)
8	Green-King (G-K)	MCV^2xRDW/100Hb	>65	<65	67,6 (DEA)
9	Jayabosse (Jyb)	MCV/(RBCxRDW)	>220	<220	0,63 (β-TT)
10	Sirdah (Srd)	MCV-RBC-(3-Hb)	>27	<27	25,9 (β-TT)
11	Ehsani (Ehs)	MCV- (10 RB)	>15	<15	4,8 (β-TT)

MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RBC: Eritrosit sayısı, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, β-TT: Beta talasemi, DEA: Demir eksikliği anemisi

KAYNAKLAR

1. Ağaoğlu L. Hemolitik anemiler. In: Cantez T, Ömeroğlu RE, Baysal SU, Oğuz F (ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Nobel Kitapevi, 2003:442-424.
2. Reis FMP, Andrade RR, Rodrigues CFS, Barbosa FT. Discriminant indexes to simplify the differential diagnosis between iron deficiency anemia and thalassemia minor in individuals with microcytic anemia. Rev Assoc Med Bras (1992) 2020;66:1277-1282.
3. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am 2002;49:877-891.
4. Vehapoglu A, Ozgurhan G, Demir AD, Uzuner S, Nursoy MA, Turkmen S, Kacan A. Hematological indices for differential diagnosis of Beta thalassemia trait and iron deficiency anemia. Anemia 2014;2014:576738.
5. Balcı T, Durmuş A, Türkyürek C, Bayram E. Evaluation of diagnostic accuracy tests of erythrocyte indexes in the differential diagnosis of beta thalassemia minor and iron deficiency anemia: a preliminary report. Cukurova Med J 2021;46:1009-1017.



GÜNCEL NOTLAR

Yeni otomatik tam kan sayımı analizörlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, artık daha geniş bir yelpazede yeni "endeksler" mevcuttur. Hızlı bir şekilde retikülositleri tanımlayan bu makineler hem retikülosit MCV'yi hem de retikülosit MCHC'yi belirleyebilir ve bundan bir MCH (CHr/Ret-He) türetebilir. Gelişmekte olan kırmızı hücreye demir iletiminin talebi karşılayamadığı "fonksiyonel" DE gelişen, EPO alan hastalarda daha yeni endeksler bulunmaktadır. CHr/Ret-He demir eksikliğinin başlamasıyla birlikte düşer ve ilk demir takviyesi ile artar. Ancak CHr/Ret-He talasemide azalabilir. Bu nedenle kullanılmadan önce hemoglobinopatilerin dışlanması gerekir.

- *Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: evaluation and diagnostic tests. Med Clin North Am 2017;101:263-284.*

KATILMA NÖBETİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLGU SUNUMU

Nesrin Şenbil[1], Şule Toprak[2]

[1]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
[2]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ

Katılma nöbeti; çocukluk çağında görülen epileptik olmayan tekrarlayıcı bir durumdur. Altı ay-5 yaş arası çocuklarda %0,1-4,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Başlangıç yaşı iki yaşından öncedir, nadiren yenidoğan döneminde görülür, en sık 6-18 ay arasında ortaya çıkar, 6-7 yaş civarında sona erer. Olguların %20-35'inde ailede katılma nöbeti öyküsü vardır, düşük penetranslı otozomal dominat kalıtım gösterdiği düşünülmektedir (1). Klinik olarak en sık siyanotik tipte karşımıza çıkar, pallid (soluk) tip ve mikst tipler daha nadirdir. Demir eksikliği anemisi/demir eksikliğinin siyanotik tip katılma nöbetlerine yatkınlık yaptığı bilinmektedir (2). Bu yazıda, Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi'nde Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde katılma nöbeti tanısı alan ve etiyolojisinde demir eksikliği saptanarak hematoloji ve onkoloji polikliniğinde izlenen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta tüm vücudunda kasılma, kendini kaybetme nedeniyle ile getirildi. Bir yaşından itibaren, bazen haftada 1-2 kez olduğu, bazen birkaç ay olmadığı, sorulanlara yanıt vermeme, ölmüş gibi hareketsiz kalma, dudaklarında morarma, bazen tüm vücudunda kasılmanın olduğu, genellikle 3-4 dakika sürerek bittiği çok kısa süren halsizlikten sonra eski haline geldiği öğrenildi. Dış merkezde epilepsi tanısı konularak antiepileptik ilaç (karbamazepin) başlandığı ancak yakınmalarının düzelmediği, EEG ve beyin MRG'nin normal olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu, bilişsel ve motor gelişimi yaşıyla uyumlu idi. Soygeçmişinde babasında senkop öyküsü dışında özellik yoktu. Fizik ve nörolojik muayenesi normaldi. Ayrıntılı öyküsünde yakınmalarının istediği bir şey olmadığında ağlama sonrası başladığı, kendiliğinden hiç olmadığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobin 10,5 g/dL, kırmızı küre sayısı $4,49x10^6$ uL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 68 fL, RDW %19,6, beyaz küre sayısı 12500/mm^3, trombosit sayısı 245.000/mm^3, retikülosit oranı %1,07, periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositler tespit edildi. Serum transferrin satürasyonu %7, ferritin 5 ng/mL olarak bulundu. Siyanotik tip katılma nöbeti düşünülen hastanın antiepileptik tedavisi kesildi. Demir eksikliği nedeni, günlük süt tüketiminin 500 cc üzerinde olması idi. Beslenmesi düzenlenen ve demir eksikliği tedavisi başlanan hastanın demir parametreleri 3 ay sonra düzeldi, katılma nöbeti tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Katılma nöbetlerinin etiyopatogenezi tam olarak açıklanamıştır. Santral otonomik regülasyon bozukluğu, beyin sapında gecikmiş myelinizasyon, oksidan-antioksidan sistem regülasyonunda bozukluğun neden olabileceği düşünülmektedir. Siyanotik tipte ağlama, öfke-kızgınlık gibi durumlar sonrası nefes ekspiriyumda tutulur, siyanoz atağın başlangıcında görülür. Nefes tutulduğu sırada tüm vücutta görülen rijiditenin bir parçası olarak solunum kaslarında ve glottisde görülen spazm göğüs içi basınçta artışa neden olur, kardiyak geri dönüş azalır. Sonuçta serebral perfüzyonda azalma ve artmış kortikal aktivite sonrası nöbetin olduğu düşünülmektedir. Pallid tip genellikle ani canının yanması, sessiz bir ağlama sonrası nefes tutma ile karşımıza çıkar. Nervus vagus ilişkili kardiyak inhibisyon ve parasempatik hiperaktivite, nadiren kardiyak aritmiler suçlanmıştır. Katılma nöbetinin tanısında detaylı öykü ve ailenin nöbet sırasında aldığı video kayıtları yeterlidir. EEG uzamış nöbetler sonrası sekonder hipoksiye bağlı epileptik nöbet şüphesi var ise, olayın başlangıcı net olarak tarif edilemiyor ise yapılabilir. Özellikle pallid tip nöbetlerde kardiyolojik inceleme yapılmalıdır.

Demirin katılma nöbetlerindeki etkisi de net olarak açıklanamamıştır. Demir eksikliği olanların huzursuzluk ve aşırı ağlamaya yatkın olması nedeniyle atakları tetiklemesi, katekolamin metabolizmasında ko-faktör olan demirin santral sinir sistemi gelişiminde ve otonomik disregülasyonda yer alması, serebral eritropoetin, nitrik oksid ve interlökin-1 düzeylerinin azalması, demir eksikliği anemisinin artmış oksidatif strese yol açması patofizyolojide suçlanmıştır (2). Tedavide demir verilmesinin anemi olmasa bile katılma nöbetlerini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çoğunluğunu siyanotik tip katılma nöbeti olan hastaların oluşturduğu bir çalışmada 4 mg/kg/gün oral demir tedavisinden 3 ay sonra anemisi olanların %96,2'sinde, anemisi olmayanların %74'ünde atakların durduğu bildirilmiştir (3). Bir başka çalışmada demir tedavisi ile katılma nöbetinin sıklığı anlamlı olarak azaldığı anemisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (4). Sadece siyanotik katılma nöbetleri olan hasta grubunun alındığı başka bir çalışmada demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği olmasa bile hemoglobin, ferritin ve serum demir düzeylerinin artması ile ataklarda belirgin azalma görülmüştür (2). Bu konudaki meta-analiz çalışmasında literatürde oldukça az sayıda yayın ve sadece bir tane randomize kontrollü çalışma olduğu belirtilerek, katılma nöbeti olan çocuklarda demir tedavisinin atak sıklığını azalttığı, demir eksikliği anemisi veya demir eksikliği saptanmayanlarda ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (5).

Aileye tetikleyici faktörlere yönelik tutum önerileri -dikkatini başka yöne çekerek ağlama süresini kısaltmak, öfke nöbetlerine yol açan durumlara dikkat gibi- anlatılmalıdır. Atak anında çocuğun yan yatırılması, serebral kan akımını azaltacağı için dik olarak tutulmaması söylenmelidir. Katılma nöbetleri prognozu iyi olan bir durum olmasına karşın epilepsi ile karıştırılmamalı, tedavisinde demir tedavisinin önemli rol oynadığı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. Curr Pediatr Rev 2019;15:22-29.
2. Hamed SA, Gad EF, Sherif TK. Iron deficiency and cyanotic breath-holding spells: The effectiveness of iron therapy. Pediatr Hematol Oncol 2018;35:186-195.

3. Arslan M, Karaibrahimoğlu A, Demirtaş MS. Does iron therapy have a place in the management of all breath-holding spells? Pediatr Int 2021;63:1344-1350.
4. Gürbüz G, Perk P, Çokyaman T, Gürbüz ÖB. Iron supplementation should be given in breath-holding spells regardless of anemia. Turk J Med Sci 2019;11;49:230-237.
5. Hecht EM, Layton MR, Abrams GA. Iron Supplementation for the Treatment of Breath-Holding Spells: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pediatr (Phila) 2020;59:819-822.

İMMÜN TROMBOSİTOPENİLİ BİR HASTADA ELTROMBOPAG KULLANIMI İLE GELİŞEN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Burçak Kurucu, Ali Fettah

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

İmmün trombositopeni (ITP), artmış trombosit yıkımı ve/veya azalmış trombosit üretiminin neden olduğu geçici veya kalıcı trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/mm^3) ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Klinik bulgular asemptomatikten hayatı tehdit eden kanamalara kadar değişkenlik gösterir. ITP olgularının çoğu zamanla kendiliğinden iyileşir, ancak olguların yaklaşık %10-20'sinde trombositopeninin 1 yıldan uzun sürdüğü kronik ITP prezentasyonu görülür (1). ITP'li çocuklarda birinci basamak tedavi; gözlem, kortikosteroid, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve anti-immünoglobulin D'yi içerir. Ancak birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ve kanama semptomları devam edenlerde trombopoietin (TPO) reseptör analogları, rituksimab, splenektomi ve diğer immünosüpresif ajanlar ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Trombopoietin reseptör agonistleri olan eltrombopag ve romiplostim kronik veya persistan ITP'li hastalarda başarı ile kullanılmaktadır. Eltombopag (EPAG) TPO reseptörünün transmembran bölgesine bağlanarak megakaryositik büyümeye ve farklılaşmaya neden olarak trombosit üretimini artırır (2). Yan etkileri arasında transaminaz yüksekliği, miyelofibrozis, katarakt, demir eksikliği/demir eksikliği anemisi bulunur. Uzun süreli kullanımına bağlı olarak hastalarda trombositopeniye bağlı kanama veya nutrisyonel alımda bir eksiklik olmadan da demir eksikliği anemisi gelişebilir. Burada uzun süreli EPAG kullanımında demir eksikliği anemisi ve tedavi ihtiyacı gelişen kronik ITP'li bir hastadan sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On yaşında kız hasta burun kanaması ve vücutta morluklar nedeni ile acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünden son 2 hafta içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisi kullandığı öğrenildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Gelişim basamakları yaşına uygundu. Başka ek hastalığı ve kullandığı ilaç olmadığı öğrenildi. Anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Fizik muayene bulgularında bacaklarda ve kollarda en büyüğü 2x3 cm'lik ekimozu vardı. Orofarenks muayenesinde üst damakta peteşileri mevcuttu. Genel durumu iyi, vitalleri stabildi. Hepatosplenomegalisi ve periferik lenfadenopatisi yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobini (Hb) 12,3 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 81 fL, kırmızı küre sayısı (RBC) 4,67x10^6/µL, eritrosit dağılım

genişliği (RDW) 14,4, trombosit sayısı 3000/mm³, ortalama trombosit hacmi 7,4 fL, beyaz küre sayısı 5300/mm³, mutlak nötrofil sayısı 2060/mm³, mutlak lenfosit sayısı 2730/mm³ ve retikülosit sayısı %1,3 olarak sonuçlandı. Periferik kan yaymasında eritrositer normoktom normositerdi, nadir tekli trombosit izlendi. Serum demiri 60 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 230 µg/dL, ferritin 22 ng/mL, vitamin B12 düzeyi 362 pg/mL, folat 10 µg/L, D vitamini 33 µg/L ile normal düzeylerde bulundu. Çinko, bakır, vitamin A ve C değerleri de normal aralıktaydı. Biyokimyasal tetkiklerinde laktat dehidrogenaz 214 U/L, diğer biyokimyasal parametreleri ve koagülasyon testleri normaldi. Tam idrar tahlilinde hematürisi yoktu. Görüntüleme tetkiklerinde akciğer grafisi ve batın ultrasonografisi normaldi. Direkt ve indirekt coombs testleri ile viral seroloji tetkikleri negatifti. Hastaya toplamda 1 gr/kg/gün IVIG tedavisi verildi. IVIG ile trombosit sayısında yükselme olmayınca megadoz metilprednizolon (30 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Steroid sonrası trombosit değerleri 10.000/mm³ üzerine çıkmadı. Hastanın takibinde kronik İTP nedeniyle hastaya eltrombopag tedavisi 25 mg/gün olarak başlandı. Takibinde trombosit değerleri 5000-15.000/mm³ arasında olması nedeni ile EPAG dozu 50 mg/kg'ye çıkıldı. Trombosit sayıları rutin kontrollerde 30.000-50.000/mm³ arasında seyretti. EPAG tedavisi ile takibinde kanama epizotları görülmedi. EPAG tedavisinin dokuzuncu ayında Hb 9,9 gr/dL, MCV 70 fL, RBC 4,01x10^6/µL, RDW 24,4, retikülosit sayısı %1,5 trombosit sayısı 40.000/mm³, beyaz küre sayısı 6000/mm³, serum demiri 15 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 412 µg/dL, ferritin 7 ng/mL, diğer nutrisyonel tetkikleri normal saptandı. Periferik yaymasında eritrositer seride hipokromi, mikrositoz, yer yer gözyaşı ve kalem hücreleri ile hedef hücreleri görüldü. Trombositler iri ve uzamış ekonge formda idi ve 7-8'li kümeler görüldü. Hastanın beslenmesi sorgulandığında yeterli olduğu öğrenildi. Demir eksikliği tanısı ile 4 mg/kg/gün oral demir tedavisi başlandı. İki ay sonra bakılan kontrolde Hb 12,7 gr/dL, MCV 86 fL, RBC 4,92x10^6/µL, RDW 13,4, retikülosit sayısı %2,1 trombosit sayısı 76.000/mm³, beyaz küre sayısı 5800/mm³, serum demiri 35 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 256 µg/dL, ferritin 31 ng/mL idi. Hastanın takibi ek komplikasyon olmadan devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Elrombopag trombopoietin reseptörünün transmambran bölgesine bağlanan non-peptid bir TPO reseptör analoğudur. TPO reseptörüne bağlandığında JAK/STAT, AKT ve MAPK yolları üzerinden sinyal aktivasyonunu sağlayarak megakaryositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını kolaylaştırır ve trombosit üretimini artırır. Eltrombopag hem pediyatrik hem de yetişkin hastalarda kronik ITP'nin tedavisi için onaylanmış ikinci nesil bir trombopoietin (TPO) reseptörü (TPO-R) agonistidir. Eltrombopag tedavisi ile trombosit sayısının arttığı, kanama epizotlarının azaldığı, ek kanama tedavisi sıklığının azaldığı ve hastaların yaşam kalitesinin arttığı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (4). EPAG'nin hepatotoksisite, miyelofibroz ve katarakt gibi bazı yan etkileri mevcuttur. Diğer taraftan EPAG kullanımı demir eksikliği anemisi gelişen kronik ITP olguları da bildirilmiştir (4). Demir eksikliği EPAG'nin demir de dahil olmak üzere çok değerlikli katyonları bağlayarak şelatör etkisi ile gelişmektedir. *İn vitro* çalışmalar da EPAG demiri, deferoksamin veya deferasiroks gibi şelatörlere benzer bir afiniteyle bağladığı gösterilmiştir. Uzun süreli kullanımda bu durum vücuttaki demiri şelate ederek demir eksikliği anemisine yol açabilmektedir. Çocuklarda ve ergenlerde demir eksikliği de bilişsel işlevlerdeki bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (5).

Sonuç olarak özellikle büyüme gelişme döneminde çocukların demir ihtiyacı ve demir eksikliği anemisi gelişiminin önemi göz önüne alındığında, nutrisyonel anemilerin sadece alım azlığına veya kayba bağlı

gelişmesi dışında bazı ilaçların etkisi nedeni ile de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle çocukluk döneminde EPAG tedavisi alanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi açısından yakından izlenmesi gerektiğini unutmamalıyız.

KAYNAKLAR

1. Lee JY, Lee JH, Lee H, Kang B, Kim JW, Kim SH, Lee JO, Kim JW, Kim YJ, Lee KW, Kim JH, Choi HS, Lee JS, Bang SM. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in Korea. Thromb Res 2017;155:86-91.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117:4190-4207.
3. Lambert MP, Witmer CM, Kwiatkowski JL. Therapy induced iron deficiency in children treated with Eltrombopag for immune thrombocytopenia. Am J Hematol 2017;92:E88-E91.
4. Koca Yozgat A, Leblebisatan G, Akbayram S, Çınar Özel S, Karakaş Z, Erduran E, Yılmaz Ş, Koçak Ü, Ünal Ş, Özdemir GN, Albayrak M, Zengin E, Oymak Y, Bör Ö, Çakmaklı HF, Söker M, Gürlek Gökçebay D, Tokgöz H, Malbora B, Karaman S, Celkan T, Şaşmaz İ, Yaralı N, Ören H, Ünüvar A, Özbek NY. Outcomes of Eltrombopag Treatment and Development of Iron Deficiency in Children with Immune Thrombocytopenia in Turkey. Turk J Haematol 2020;37:139-144.
5. Young DJ, Fan X, Groarke EM, Patel B, Desmond R, Winkler T, Larochelle A, Calvo KR, Young NS, Dunbar CE. Long-term eltrombopag for bone marrow failure depletes iron. Am J Hematol 2022;97:791-801.

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ KOMBİNE TİROİD HORMONU VE DEMİR TEDAVİSİ İLE DÜZELEN BİR KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGUSU

Yusuf Ziya Aral[1], Tolga Ünüvar[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

Anemi, hipotiroidizmi olan hastalarda sık görülen bir bulgudur. Normositik anemi en yaygın olanıdır, makrositik veya mikrositik anemi ise daha az görülür. Anemi, kemik iliği depresyonu, azalmış eritropoetin üretimi, eşlik eden hastalıklar veya eşlik eden demir, B12 vitamini veya folat eksikliğinden kaynaklanabilir (1). Demir, tiroid hormon sentezinin ilk adımlarında çok önemli olan demir içeren bir enzim olan tiroid peroksidazının aktivitesi için hayati öneme sahiptir (2). Ayrıca hipotiroidizmin asit sekresyonundaki azalma ile demir emilimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ifade edilmektedir (3).

Bu makalede, demir tedavisine dirençli anemisi olan ve konjenital hipotirodi tanısı konulan yedi yaşındaki erkek çocuk, anemisi kombine demir ve levotroksin tedavisi ile düzeldiği için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kansızlık nedeniyle pediatrik hematoloji polikliniğine yönlendirilen 7 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden 16 ay önce başvurdukları devlet hastanesinde hemoglobin (Hb): 9,6 gr/dL saptandığı ve demir eksikliği anemisi tanısıyla demir ilacı başlandığı (Tablo 1) kontrollerinde kansızlığının düzelmediği için demir ilaçlarına devam edildiği, 06.02.2008 tarihinde boğaz ağrısı yakınmasıyla başvurdukları başka bir devlet hastanesinden anemi

Tablo 1. Hastanın başvuru öncesi tam kan sayımı, serum demiri (SD) ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) sonuçları

Tarih	Hb (gr/dL)	MCV (fL)	RDW	Trombosit sayısı	Beyaz küre	SD (60-150 mcg/dL)	SDBK (200-450 mcg/dL)
24.11.2006	9,6	78,6	14,2	204000	4200	48	585
03.01.2007	9,8	78,8	11,5	172000	5300	88	402
23.12.2007	10,6	87,4	13,5	132000	6100	44	486
06.02.2008	9,2	88,1	16,5	344000	10600	19	472

nedeniyle sevkedildiği, özgeçmişinden: yenidoğan döneminde indirekt hiperbilirubinemisinin olduğu ancak uzamış sarılığının olmadığı, ilkokul 1. sınıfa gittiği okuma yazma öğrendiği, devamlı üşüyorum dediği, soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi.

Fizik bakı: Vücut ağırlığı: 17 kg (%3-10), boy: 105 cm (%3-10), genel durumu iyi, oryante, koopere, sistem muayene bulguları doğal. Laboratuvar incelemesi Hb 10,4 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 88,4 fL, MCH 30,2 pg, MCHC 34,1 gr/dL, eritrosit dağılım genişliği 14,3, kırmızı küre sayısı $3,43x10^6$ mc/L, serum B12 düzeyi 297 pg/mL (n=193-982), Hb elektroforezi normal, folik asit 7,3 ng/mL (n=3-17), total T4 1 mcg/dL (n=4,5-12,5), serbest T4 0,3 ng/dL (n=0,8-1,9), tiroid uyarıcı hormon (TSH) 1,065 mcIU/mL (n=0,4-4), total kolesterol 206 mg/dL (n=0-200), trigliserid 101 mg/dL (0-149), açlık kan şekeri 68 mg/dL, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler normal. Tiroid USG'de tiroid bezi sağ lobu 20x4x12 mm, sol lobu 14x9x13 mm boyutta, istmus 2 mm kalınlıktadır, tiroid parankimi homojendir. Yorum: beklenenden küçük tiroid bezi; tiroid sintigrafisinde sublingual tiroid dokusu izlendi. Tedavi ve izlem: Konjenital hipotiroidi tanısıyla levotiron 6 mg/kg/gün başlandı. Bir ay sonraki kontrolde sT4 ve TSH normal, Hb 10,5 gr/dL, MCV: 84 fL, ferritin 12 ng/mL saptandı ve demir eksikliği anemisi tanısıyla, ferröz demir 4 mg/kg/gün 3 ay süreyle verildi. Kontrol Hb 12,3 gr/dL'ye yükseldi.

TARTIŞMA

Makrositoz, hipotiroidizmi olan hastaların %55'ine kadarında bulunur ve besin eksikliği olmadan tiroid hormonlarının yetersizliğinden kaynaklanabilir (4). Hastamızda ilk başvuruda MCV yaşa göre hafif yüksek olduğu için hipotiroidi açısından tetkik edildi ve konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Levotiroksin tedavisi başlandı ve bir ay sonraki kontrolünde tiroid fonksiyon testleri normal, ancak hemoglobin düşük, MCV normal ve ferritin düşük saptandı ve demir tedavisi de başlandı. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda subklinik hipotiroidizmin levotiroksin ile tedavisi, demir durumu ve kan sayımı indeksleri üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Cinemre ve ark. (5) demir eksikliği anemisi ve subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda tek başına demir veya levotiroksin replasmanının hemoglobin ve ferritin düzeylerini iyileştirmediğini ve en iyi sonuçların kombine demir ve levotiroksin tedavisi ile elde edildiğini bildirmişlerdir. Hastamızda konjenital hipotiroidi tanısından önce tek başına demir preparatları anemisini düzeltmemiş, tanı konulduktan sonra da kombine levotiroksin ve demir ilacı ile anemisi düzelmiştir.

Sonuç olarak, tedaviye yantsız demir eksikliği anemili olgularda hipotiroidi akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. Pol Arch Intern Med 2017;127:352-360.
2. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. Thyroid Res 2016;9:1-7.
3. Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. Am J Med 2013;126:420-424.
4. Sims EG. Hypothyroidism causing macrocytic anemia unresponsive to B12 and folate. J Natl Med Assoc 1983;75:429-431.

5. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:151-156.



GÜNCEL NOTLAR

Konjenital hipotiroidinin, klinik tablosu başvuru yaşına göre değişir. Yaşamın ilk birkaç ayında çocukta gelişme geriliği, kabızlık, sarılık veya boğuk ağlama görülebilir. Daha sonraki aylarda, hasta karında şişkinlik, dişlerin çıkmasında gecikme, kuru deri ve gelişme geriliği ile başvurabilir. İlerleyen yaşlarda hastada boy kısalığı, zeka katsayısında azalma, kaba/ince motor koordinasyon bozukluğu, hipotoni, konuşma bozuklukları, dikkat eksikliği ve duyusal sinirsel sağırlık görülebilir. Hipotiroidizme sıklıkla demir eksikliğine bağlı mikrositer anemi eşlik eder. Doğurganlık çağındaki kadınlarda hipotiroidizm, siklus uzunluğu ve kanama miktarında değişikliklere neden olur.

- *Alam A, Ashraf H, Khan K, Ahmed A. Uncovering congenital hypothyroidism in adulthood: a case study emphasizing the urgency of screening and clinical awareness. Cureus 2023;15:e4561.*

2. BÖLÜM

VİTAMİN B12



VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN NADİR BİR PREZENTASYONU: PSÖDO-TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ

Volkan Köse, Fatma Tuba Yıldırım, Ali Fettah

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Vitamin B12, DNA sentezinde ve eritropoezde görev alan, aynı zamanda merkezi sinir sistemi gelişimi ve miyelinizasyonu için gerekli önemli bir vitamindir (1). Vitamin B12 eksikliğinde yorgunluk, glossit ve hafif nörolojik bozukluklardan ciddi hematolojik, nörolojik ve kardiyak problemlere kadar geniş bir klinik görülebilir (2). Ağır vitamin B12 eksikliği hemolitik anemi, trombositopeni, şistositoz, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) ve düşük retikülosit sayısı ile prezente olabilir. Bu klinik durum "psödo-trombotik mikroanjiyopati (TMA)" olarak tanımlanmaktadır (3). Laboratuvar bulgularının benzer olması nedeniyle primer TMA ve psödo-TMA arasında tanısal ayrım yapmak zordur. Tedavi ve prognozları farklı olan bu iki klinik durum arasında ayrım yapmak önemlidir. Bu yazıda ağır B12 eksikliğine bağlı psödo-TMA saptanan 6 yaşında bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altı yaşında erkek hasta, acil servise iki gün önce başlayan kusma ve gözlerde sararma şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde miadında 4,500 gr C/S ile doğduğu öğrenilen hastanın, başvurusuna kadar geçirdiği önemli bir hastalık veya hastanede yatış öyküsü yoktu. Gelişim basamakları yaşına uygundu. Soygeçmişinde anne ve babası arasında üçüncü dereceden akrabalık mevcuttu. Fizik muayene incelemesinde vücut ağırlığı 23 kg (63 p), boyu 126 cm (93 p) ve baş çevresi 53 cm (77 p) olarak ölçüldü. Genel durumu iyi, deri ve skleralar ikterikti. Organomegalisi ve lenfadenopatisi yoktu. Nörolojik muayenesi doğaldı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemoglobini (Hb) 6,7 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 107 fL, ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu 36 pg, trombosit sayısı 129,000/mm^3, lökosit sayısı 5,590/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 2,210/mm^3 ve mutlak lenfosit sayısı 3,140/mm^3 ve düzeltilmiş retikülosit sayısı %1,1 olarak sonuçlandı. Periferik kan yaymasında eritrositer seride makrositoz, polikromazi, bazofilik noktalanma ve şistositler izlendi. Biyokimyasal tetkiklerinde LDH 6,075 U/L, total bilirubin 3,4 mg/dL ve direkt bilirubini 0,4 mg/dL olarak sonuçlandı (Tablo 1). Akciğer grafisi normaldi. Ultrasonografide safra kesesi lümeninde safra çamuru saptandı. Direkt coombs ve indirekt coombs tetkikleri negatif olarak sonuçlanırken, haptoglobin düzeyi <0,01 g/L saptandı. Hemoglobinopati ve enzim eksiklikleri açısından gönderilen tetkiklerin normaldi. Vitamin B12 düzeyi <100 ng/L, ferritin 385 µg/L ve folat >20 µ/L olarak saptandı. Homosistein düzeyini ise >61,9 µmol/L artmış görüldü. Bisitopeni etiyolojisine yönelik enfeksiyöz etkenler negatif sonuçlandı.

Kemik iliği aspirasyonu yaymasında megaloblastik değişiklikler ve eritroid/miyeloid oranında eritrositer seri lehine aktivitede artış izlendi. Hastanın mevcut klinik bulguları ile ağır vitamin B12 eksikliğine bağlı psödo-TMA olarak kabul edildi ve siyalokobalamin 1x1,000 µg im olarak başlandı. Tedavinin birinci haftasında retikülosit artışı görüldü. Hb ve trombosit değerlerinin yükselmeye başladığı ve klinik bulguların gerilediği kaydedildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliğinin nörolojik, hematolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerine önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak vitamin B12 eksikliğinin sıklıkla halsizlik ve iştahsızlık nedeni ile başvuran hastalarda, rutin kontroller sırasında saptandığı, olguların büyük bölümünde herhangi bir fizik muayene ve laboratuvar bulgusu gelişmediği görülmektedir (4). Ağır vitamin B12 eksikliği tüm kemik iliği hücre serilerinin olgunlaşmasını engelleyerek anemi, trombositopeni ve lökopeniye yol açabilir (5). Vitamin B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak hastaların 2/3'ünde hematopoiteik sistemin etkilendiği ve olguların %10'unda hayatı tehdit edici hematolojik manifestasyonların olduğu bildirilmiştir (6). Olguların %13,2'sinde megaloblastik anemi, %5'inde pansitopeni, %2,5'inde psödo-TMA ve %1,5'inde hemolitik anemi bildirilmiştir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı bisitopeni/pansitopenisi olanlarda ayırıcı tanıda kemik iliği aspirasyonu yapılmaktadır (7). Akut lösemi tanısında hastaların %27'sinde vitamin B12 düzeyleri düşük gösterilmiştir (8). Olgumuzun başvuru sırasında bisitopenisinin olması nedeni ile kemik iliği incelemesi yapıldı ve diseritropoez bulguları ile megaloblastik değişiklikler izlendi.

Megaloblastik anemide hemolizin esas olarak kemik iliğindeki anormal, olgunlaşmamış, çekirdekli eritrositlerin yıkımı ile sonuçlanan inefektif eritropoezden kaynaklandığı bilinmektedir. Aynı zamanda vitamin B12 eksikliği ile birlikte artan homosistein düzeylerinin eritrosit membran lipidlerine zarar vererek

Tablo 1. Başvuru sırasında laboratuvar incelemeleri

Test	Sonuç	Referans aralığı
Hemoglobin (g/dL)	6,7	11,5-15
Beyaz küre sayısı (10^3/µgL)	5,59	4,5-11
Trombosit sayısı (10^3/µgL)	90	150-450
Ortalama eritrosit hacmi (fl)	107	75-87
Kırmızı küre dağılım hacmi (%)	24,1	115,-14,5
Haptoglobin (mg/dL)	<0,01	0,3-2
Retikülosit indeksi (%)	2,3	0,5-2
Total bilirubin (mg/dL)	3,42	<2
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,44	0-0,35
Laktat dehidrogenaz (U/L)	6075	155-290
Serum vitamin B12 (ng/L)	<100	354-1599
Serum folik asit (µg/L)	20	3,5-20
Ferritin (µg/mL)	380	14-101
Total demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	108	125-345

Tablo 2. Vitamin B12 tedavi yanıtı

	Referans aralığı	1. gün	7. gün	1. ay	3. ay
Hemoglobin (g/dL)	11,5-15	6,7	11,8	13,9	14,2
Beyaz küre sayısı (10^3/µg/L)	4,5-11	5,59	6,79	8,28	9,59
Trombosit sayısı (10^3/µg/L)	150-450	90	472	197	242
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	75-87	107	100,8	87,8	77
Retikülosit indeksi (%)	0,5-2	2,3	8,3	0,8	0,6
Total bilirubin (mg/dL)	<2	3,42	1,09	0,6	0,34

oksidatif strese yol açtığı ve böylece intra/ekstramedüller hemolizin meydana geldiği de öne sürülmektedir (9). Olgumuzun laboratuvar sonuçlarında görüldüğü gibi, artmış indirekt bilirubin, önemli ölçüde yüksek LDH ve düşük haptoglobin ile hemolizin eşlik ettiği makrositik bir anemisi vardı, ancak retikülosit cevabı hemolizin ciddiyetine göre beklenen düzeyde değildi. Vitamin B12 eksikliği ile başvuran olguların yaklaşık %1,5'inde hemolitik anemi saptanmıştır (6). TMA, trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve organ disfonksiyonu ile karakterize ciddi ve nadir görülen bir durumdur. Trombotik mikroanjiyopatilerin nedenleri arasında yaygın damar içi koagülopati, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom sayılabilir. Şiddetli vitamin B12 eksikliğinde ise psödo-TMA görülebilmektedir (3). Psödo-TMA, hemolitik anemi, trombositopeni, şistositoz, LDH ve düşük retikülosit üretimi ile karakterizedir (10). Primer TMA ve psödo-TMA'nın tedavi seçeneklerinin farklı olması nedeniyle iki klinik durumun ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen psödo-TMA'da intravasküler platelet agregatları veya mikrotrombüsler görülmemektedir. Özellikle TTP, psödo-TMA ile benzer laboratuvar bulgularını içermesinden dolayı ayırıcı tanıda önemlidir. TTP hızlı tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur ve psödo-TMA hastalarının yaklaşık yarısı tanı sırasında TTP olarak değerlendirilmektedir. Psödo-TMA olguları sıklıkla çok yüksek LDH düzeyleri, ılımlı bilüribin artışı, yüksek MCV ve düşük retikülosit sayısı ile prezente olmaktadır. Psödo-TMA'da çekirdekli eritrositlerin yıkımı ön planda olmasından dolayı çok yüksek LDH düzeyleri ile ilişkili iken, TTP'de olgun çekirdeksiz eritrositlerin yıkımı ile karakterize olduğu için daha ılımlı bir LDH yüksekliği görülmektedir. Bu durum TTP ve psödo-TMA ayırıcı tanısında yardımcıdır.

Psödotrombotik mikroanjiyopati, mikrotrombüslerin yokluğunda kırmızı kan hücrelerinin hemolizi ile sonuçlanan vitamin B12 eksikliğinin son derece nadir görülen bir klinik bulgusudur. Hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı olarak psödo-TMA'nın düşünülmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012;3:54-55.
2. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ 2014;349:g5226.
3. Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, Monnet X, Michot JM, Goujard C, Lambotte O. Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. QJM 2013;106:1017-1022.
4. Aygün E. Evaluation of clinical and laboratory findings of children with vitamin B12 deficiency. AJBSR 2021;11:577-581.

5. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017;129:2603-2611.
6. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, Maloisel F, Weitten T, Kaltenbach G, Blicklé JF. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haemato 200628:50-56.
7. Randhawa J, Ondrejka SL, Setrakian S, Taylor H. What should I know before ordering a bone marrow aspiration/biopsy in patients with vitamin B12 deficiency? BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2013010200.
8. Maurya S, Tripathi AK, Verma SP, Ali W, Shukla S. Assessment of baseline nutritional status, vitamin b12, and folate levels in patients with acute leukemia and their effect on ınitial treatment outcome: a prospective observational study. Indian J Med Paediatr Oncol 2022;43:171-176.
9. Wu Q, Liu J, Xu X, Huang B, Zheng D, Li J. Mechanism of megaloblastic anemia combined with hemolysis. Bioengineered 2021;12:6703-6712.
10. Fahmawi Y, Campos Y, Khushman M, Alkharabsheh O, Manne A, Zubair H, Haleema S, Polski J, Bessette S. Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. Clin Pharmacol 2019;11:127-131.



GÜNCEL NOTLAR

Psödotrombotik mikroanjiyopati, çok az sayıda kobalamin eksikliği olgusunda tanımlanmış, hayatı tehdit eden bir hematolojik durumdur. Psödotrombotik mikroanjiyopati çoğunlukla başka hastalıklar olarak yanlış teşhis edilmektedir. Başlıca klinik özellikleri arasında dispne, asteni, hafif periferik nöropati, trombositopeni ve çok sayıda şistositer hemolitik anemi yer alır. Şistositler, kanın hasarlı kılcal damarlar yoluyla dolaşımı ve endotelyal sistem homeostazisinin kaybı nedeniyle eritrositlerin parçalanmış parçalarıdır. Bunlar, trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom, yaygın intravasküler pıhtılaşma bozukluğu, kemik metastatik kanserleri ve ilaç aracılı trombotik mikroanjiyopatide görülen mikroanjiyopatik hemolitik aneminin patognomonik özellikleridir.

- *Malek A, Nasnas R. An unusual presentation of pseudothrombotic microangiopathy in a patient with autoimmune atrophic gastritis. Case Rep Hematol 2016;2016:1087831.*

B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE PROTEİNÜRİ: IMERSLUND-GRÄSBECK SENDROMU

Şule Toprak, Meryem Albayrak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ

Imerslund-Gräsbeck sendromu (IGS), seçici B12 vitamin malabsorbsiyonu ve asemptomatik aralıklı proteinüri ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır (1,2,3,4,5). İskandinavya'daki Laponlar, Kuzey Afrika Yahudileri, Norveç ve Finlandiya'daki birkaç aile gibi bazı topluluklarda kobalamin eksikliğinin sık nedeni olmakla birlikte literatürde 300 olgu bildirilmiştir (1,2,6). Gelişme geriliği, enfeksiyona yatkınlık, hematolojik ve nörolojik semptomlar gibi bulgularla seyreder. Bir hastada IGS'den şüphelenildiğinde tanıya yönelik yaklaşım moleküler gen analizidir (2). Tedavide parenteral B12 vitamini uygulaması tercih edilir (1).

Bu yazıda tekrarlayan B12 vitamini eksikliği ile izlenen ve genetik olarak IGS tanısı doğrulanan olguyu sunduk.

OLGU SUNUMU

Öğrenme güçlüğü, unutkanlık ve sık hasta olma şikayeti ile başvuran 6 yaşındaki erkek hastanın takibinin yapıldığı ilk merkezde B12 vitamini eksikliği tespit edildiği, siyanokobalamin tedavisine yeterli yanıtı vermediği ve vitamin eksikliğinin tekrarladığı öyküsü mevcuttu. Pektus ekskavatumu olan hastanın diğer sistem muayeneleri ve büyüme gelişimi normaldi. Kırmızı et ve yumurta tüketiyordu. Soygeçmişinde anne baba ikinci dereceden akraba idi. Anne, iki hala ve iki kız, bir erkek kardeşinde de B12 vitamini eksikliği olduğu öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin: 13 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 83 fL, kırmızı hücre dağılım genişliği: %13,4, retikülosit: %1,38, beyaz küre sayısı: 4400/mm^3, trombosit sayısı: 142000/mm^3, laktat dehidrogenaz: 417 U/L, homosistein: 48,3, folik asit: 16 ng/mL, vitamin D3: 14 ng/mL, transferrin satürasyonu %27, ferritin: 79 ug/L, antipariyetal antikor negatif, doku transglutaminaz IgA-IgG negatif, gayta parazit incelemesi negatif, *Helicobacter pylori* fekal antijen negatif, tiroid fonksiyon testleri normal idi. İzlemi boyunca tekrarlayan tam idrar tetkiklerinden birisinde 1+ protein saptandı.

Serum B12 vitamini düzeyinin tekrarlayan tedaviler sonrası düşük olması ve asemptomatik proteinüri bulgusu göz önüne alınarak genetik tetkiki gönderildi ve Ekson 10, homozigot, class 2 varyant: AMN c.1145T>C/p.L382P değişimi sonucu ile IGS klinik tanısını doğrulandı.

Tedavisi parenteral yapıldı. İlk hafta düşük dozdan başlayıp artırarak her gün, ikinci ve üçüncü hafta günaşırı, dördüncü haftada bir kez, sonrasında üç ay boyunca ayda bir im 1000 mikrogr siyanokobalamin şeklinde yılda iki kez tedavi planı uygulandı. B12 vitamin düzeyi, homosistein ve proteinüri takibi ile izleme alındı.

TARTIŞMA

IGS ilk olarak 1960 yılında Norveç'ten Olga Imerslund ve Finlandiya'dan Ralph Gräsbeck adlı iki doktor ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1,2,6). Tahmini prevalansı (İskandinav verilerine göre hesaplanmıştır) 6:1.000.000'dan azdır (1,2). Bu olgular genellikle yaşamın ilk 5 yılında megaloblastik anemi, serum B12 vitamini düzeylerinde azalma, gelişme geriliği, tekrarlayan gastrointestinal, solunum yolu enfeksiyonları ile başvurur ve bunlara bazen nörolojik semptomlar da eşlik eder (2,3,5). Hafif proteinüri sıklıkla görülür ancak her zaman mevcut değildir (2,3,6). IGS'de selektif malabsorbsiyon ve proteinürinin moleküler temeli, kromozom 10'daki (10p12.1) *CUBN* (cubilin proteinini kodlar) veya kromozom 14'teki (14q32) *AMN* (amnionless proteinini kodlar) genlerinden birinde veya her ikisinde olan mutasyondur (1,3). Her iki gen de vitamin B12-intrinsik faktör kompleksi için ileal mukozada bulunan reseptörün (CUBAM) iki alt birimini kodlar ve idrardan proteinin proksimal tübüler geri emilimine aracılık eden reseptörün de bileşenleridir (1,2,3,4). Dolayısıyla bu mutasyonların varlığında intestinal kobalamin emilimi ve renal protein reabsorpsiyonu bozulur.

IGS'nin tanısı, öncelikle kobalamin (Cbl) eksikliğinin çok sayıda ve yaşa göre değişen diğer nedenlerinin (beslenme bozukluğu, intrinsik faktör eksikliği, barsak parazitleri, ekzokrin pankreas yetmezliği, terminal ileit, transkobalamin-I ve transkobalamin-II mutasyonları gibi…) dışlanmasına dayanan ve sıklıkla bir nedenin bulunamadığı uzun bir süreçtir (2).

Akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda özellikle B12 vitamini tedavisine yanıt istenen düzeyde değilse, proteinüri eşlik etmese de IGS akla gelmelidir (2). IGS'den klinik olarak şüphelenilir ve tanı genetik analizle doğrulanır (3).

CUBN ve AMN mutasyonları sıklıkla Norveçli ve Finli ailelerle, Yahudiler, Türkiye, Ürdün, İspanya, İtalya veya Tunus gibi Akdeniz kökenli ailelerde rapor edilmiştir (1,2,3,6).

Ran ve ark. (7) dünya çapında toplam 53 yeni tanımlanan CUBN gen mutasyon lokusu ile 62 hasta rapor edildiğini; bunların arasında en sık mutasyona uğrayan lokusun c.9053A>C olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, Arunath ve ark. (4) CUBN'deki mutasyonların, cubilinin glomerüler filtrattan D vitamini bağlayıcı proteinin geri emilimindeki etkisine bağlı olarak anormal D vitamini metabolizması ile de ilişki kurmuşlardır. Olgumuzda da CUBN mutasyonuna bağlı IGS tanısını destekleyen düşük 25-hidroksi vitamin D seviyeleri vardı.

Tedavide, genellikle B12 vitamini eksikliği ilk olarak kas içi (im) kobalamin enjeksiyonları yapılarak düzeltilir ve bu enjeksiyonların hastanın hayatının geri kalanında düzenli olarak tekrarlanması önerilir (2,3,5). Çeşitli terapötik rejimler önerilmiştir. Bu tedavi önerilerinden birisi; 10 gün boyunca günlük artarak ulaşılan 1000 µg hidroksikobalamin im, ardından ayda bir 1000 µg im (2,5) veya 1 ay boyunca haftalık 1000 µg im, ardından üç veya altı ayda bir 1000 µg im uygulanmasıdır. İki haftalık aralıklarla ağızdan verilen 1 mg B12 vitamini ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği de bildirilmiştir (2).

Subklinik kobalamin eksikliğinin ateroskleroz, demans ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunabileceğine dair artan kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda ve kobalaminin toksik olmadığı düşünüldüğünde,

hastaların yetersiz doz yerine uygun ve tekrarlayan dozlarda kobalamin almaları önerilmektedir (2). Eğer var ise proteinürinin B12 vitamini replasman tedavisi sırasında ve sonrasında bile devam edebileceğini akılda tutmak önemlidir (5).

SONUÇ

Megaloblastik anemi tanısıyla izlenen olgularda idrar tahlili tekrarlayan kontrollerde yapılmalı, proteinüri olmasa da akraba evliliği, gelişme geriliği, tedaviye yetersiz cevap, vitamin eksikliği nedeninin açıklanamadığı durumlarda IGS akla gelmeli, genetik analiz yapılmalıdır. Otozomal resesif aktarım özelliğinden dolayı bu bozukluğun erken tespiti, asemptomatik aile üyeleri için tarama ve genetik danışmanlık sağlayacaktır. Yine erken tanı, tedaviye erken başlanması çocuklarda psikomotor gecikmeyi önlemesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Laxminarayana KP, Yeshvanth SK, Shetty JK, Permi HS, Rao C. Unusual cause of childhood anemia: Imerslund Grasbeck syndrome. J Lab Physicians 2011;3:113-115.
2. De Filippo G, Rendina D, Rocco V, Esposito T, Gianfrancesco F, Strazzullo P. Imerslund-Gräsbeck syndrome in a 25-month-old Italian girl caused by a homozygous mutation in AMN. Ital J Pediatr 2013;39:58.
3. Pacitto A, Prontera P, Stangoni G, Stefanelli M, Ceppi S, Cerri C, Gurdo G, Mencarelli A, Esposito S. Imerslund-Gräsbeck Syndrome in an Infant with a Novel Intronic Variant in the AMN Gene: A Case Report. Int J Mol Sci 2019;20:527.
4. Arunath V, Hoole TJ, Rathnasri A, Muthukumarana O, Kumarasiri IM, Liyanage ND, Costa Y, Mettananda S. A child with Imerslund-Gräsbeck syndrome concealed by co-existing α-thalassaemia presenting with subacute combined degeneration of the spinal cord: a case report. BMC Pediatr 2021;21:41.
5. Goudarzipour K, Zavvar N, Behnam B, Ahmadi MA. Imerslund-Grasbeck syndrome in a 5-year-old Iranian boy. Indian J Nephrol 2016;26:455-457.
6. Montgomery E, Sayer JA, Baines LA, Hynes AM, Vega-Warner V, Johnson S, Goodship JA, Otto EA. Novel compound heterozygous mutations in AMN cause Imerslund-Gräsbeck syndrome in two half-sisters: a case report. BMC Med Genet 2015;16:35.
7. Ran J, Chen Q, Hu Y, Yang P, Yu G, Liao X, Lei J. Isolated Proteinuria Caused by CUBN Gene Mutations: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Nephrol Dial 2023;13:27-35.



GÜNCEL NOTLAR

Başlangıçta, Imerslund-Gräsbeck sendromu (IGS) hastalarında vitamin B12 (vitB12) eksikliği aylık intramusküler vitB12 enjeksiyonları ile düzeltilmiştir. IGS vitB12'nin malabsorpsiyonundan kaynaklandığı için oral vitB12'nin etkisinin olmaması beklenirdi. Bununla birlikte son yıllarda oral tedavi uygulanmakta ve doz yeterince yüksekse, küçük ama yine de yeterli bir kısmının emileceği varsayımı kabul edilmektedir. Oral vitB12'nin yaklaşık %1'i serbest formda pasif difüzyon yoluyla emildiğinden, yüksek dozlar IGS'li hastalarda da vitB12 eksikliğini etkili bir şekilde tedavi edebilir. IGS'de vitB12'nin yaşam boyunca uygulanması gerekir.

VitB12 ile tedavi edilen IGS hastaları klinik ve hematolojik olarak normaldir. Proteinüri devam eder ancak şiddeti artmaz ve böbrek fonksiyonu kötüleşmez.

- *Kingma SDK, Neven J, Bael A, Meuwissen MEC, van den Akker M. Imerslund-Gräsbeck syndrome: a comprehensive review of reported cases. Orphanet J Rare Dis 2023;18:291.*

APATİ VE YUTKUNAMAMA ŞİKAYETLERİ İLE GELEN İNFANTTA MATERNAL KAYNAKLI VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Alper Uygun, Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

İnfantlarda nutrisyonel vitamin B12 eksikliği genellikle anne sütüyle beslenenlerde maternal vitamin B12 eksikliği sebebiyle görülmektedir (1). Yaşamın ilk 4-6 ayında normal gelişim gösteren hasta, eksiklik gelişmesi durumunda irritabilite, beslenme isteksizliği, letarji ve anemiye bağlı solukluk şikayetleri ile hastaneye getirilir (2,3,4). Çocuğunu sadece anne sütü ile besleyen vejetaryen veya düşük sosyo-ekonomik seviyedeki annelerin çocuklarında daha sık görülmektedir (4). Hayvansal kaynaklı proteinler (et, yumurta vs.) tüketmeyen anneler emzirme döneminde bebeğine anne sütü ile yeterli vitamin B12 sağlayamaz. Vitamin B12 eksikliği derinleştikçe bebeklerde başlıca nörokognitif fonksiyonlar bozulmakta, çevreyle ilgisiz, apatik, anne sütü dışında hiçbir gıdayı yutamayan, kaşıkla su dahi verseniz yutamayan, öğüren, aspire eden ve öksüren bebeklere dönüşebilmektedir. Hastalar yavaş gelişen semptomatik megaloblastik anemi veya pansitopeni ile başvurabilmektedir. Çoğu olguda anne ve bebeğin vitamin B12 ile tedavisi sonrası çocukta nörolojik bulgularda dramatik düzelme çevre ile ilginin artması ve yutkunma fonksiyonunun düzelmesi görülmektedir (5,6,7).

Burada apati ve yutkunamama bulguları ile başvuran, makrositik anemisi olan, maternal kaynaklı vitamin B12 eksikliği tespit edilen bir infant olguyu bildiriyoruz.

OLGU SUNUMU

Dokuz aylık kız hasta dış merkeze apati ve yutkunamama şikayeti ile başvuruyor. Hemoglobin (Hb) değeri 7 gr/dL olan hasta tarafımıza anemi nedeniyle sevk edildi. Hasta kliniğimize başvurduğunda anemisi ile orantısız halsizliği, apati hali ve sürekli uyku hali mevcuttu. İki aylık iken başını tutabilen ve altı aylık iken destekli oturabilen hasta poliklinik muayenesinde başını tutamıyor ve destekli oturamıyordu. Hastanın annesi çocuğu anne sütü ile beslediğini ve ek gıdaya geçişte zorlandığını, yutamadığını, öğürdüğünü ve hiçbir ek gıda veremediğini belirti. Soygeçmişinde hastanın ilk çocuk olduğu ve anne-baba arasında akrabalık bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde halsizlik ve solukluk olup çevreyle ilgisiz, apatik ve nörogelişimi yaşıtlarına göre geri idi. Nabız: 160/dk idi. Laboratuvar testlerinde Hb: 6,3 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 102 fL ve eritrosit dağılım genişliği: %22,9 ölçüldü. Trombosit ve beyaz küre sayıları normal sınırlarda idi.

Demir parametreleri normal sınırlarda, folik asit değeri ise yüksek, vitamin B12 düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük bulundu. İdrar proteini negatif bulundu. Vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan hastada akrabalık olmaması, aile de benzer hastalık öyküsünün olmaması, annenin beslenmesinde hayvansal proteinlerin yetersiz olması ve idrarda protein olmaması nedeniyle selektif intestinal vitamin B12 eksikliği (İmerslund-Grasbeck sendromu) ekarte edildi. Annesinde hafif anemi ve vitamin B12 düzeyi hafif düşük tespit edildi. Hasta ve annesine vitamin B12 tedavisi başlandı. Annesine kendisi ve bebeği için beslenme önerileri verildi. Tedavinin ilk günü içinde hastanın apati hali kayboldu, aktifleşti, oyuncaklarla oynadığı görüldü. Oral beslenme isteği arttı ve yutkunabildiği görüldü. Hb değeri: 9,8 g/dL ve 12,7 g/dL gelen hastanın, vitamin B12 tedavisi beyin gelişiminin devam ettiği üç yıla tamamlanacak şekilde planlandı.

TARTIŞMA

Nutrisyonel eksiklikler düşük sosyo-ekonomik seviyeye sahip topluluklarda sık görülmektedir. Yenidoğan infant ilk 6 ay anne sütüne bağımlıdır ve anne sütündeki mineral ve vitaminlerin eksikliğini bebekte etkisini gösterebilir. İnfantlarda anemi, pansitopeni, apati, yutkunamama ve gelişim basamaklarında kayıp gelişmesi halinde maternal kaynaklı vitamin B12 eksikliği düşünülmeli, hem anne hem çocuk beraber tedavi edilmelidir. Çocuklarda beyin gelişimi ilk üç yaşta çok önemli olduğundan ve hastalığa sebep olan durum genellikle devam edeceği için hastalara uzun süreli vitamin B12 desteği vermek gereklidir (1,2,3,4,5,6,7).

KAYNAKLAR

1. Demir N, Koc A, Üstyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health 2013;49:820-824.
2. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review 2015;30:1831-1837.
3. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac O, Chéron G. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. Pediatr Emerg Care 2008;24:538-541.
4. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altınel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 Deficiency in Infants. Indian J Pediatr 2015;82:619-624.
5. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr Rev 2008;66:250-255.
6. Zengin E, Sarper N, Caki Kiliç S. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B deficiency due to maternal dietary deficiency. Acta Paediatr 2009;97:97-102.
7. Karakurt N, Albayrak C, Yener N, Albayrak D. Does Vitamin B12 Deficiency in Infants Cause Severe Clinical Symptoms Necessitating Intensive Care? J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2019;6:134-139.



GÜNCEL NOTLAR

İki randomize, kontrollü çalışmada, 1.000-2.000 µg/günlük vitamin B12 oral takviyesinin, serum vitamin B12 seviyelerini standart parenteral dozlamayla eşit derecede yükseltmede etkili olduğu gösterilmiştir. Minimum etkili oral dozun 647-1.032 µg/gün olduğu ifade edilmiştir. Her gün 500 µg ağız yoluyla alınan vitamin B12 miktarı, her ay alınan 1.000 µg enjeksiyona eş değer olarak belirtilmektedir. Günlük önerilen vitamin B12 ihtiyacı 2,5 µg'dir. Eğer 500 µg dozun %1'i absorbe edilirse emilen miktar 5 µg'ye eşittir (günlük önerilen gereksinimin iki katı). Genellikle günlük 1000 µg reçete edilir ise fazlasıyla yeterli olacağı ve ara sıra kaçırılan dozları da masumlaştıracağı vurgulanmaktadır. Vitamin B12 eksikliği olanlara, yutma veya tedaviye uyumda sorun yaşamadıkları ya da ciddi klinik semptomları olmadığı sürece, ağızdan 1.000 µg/gün vitamin B12 reçete edilmesi önerilir. Bu belirtilen durumlarda parenteral uygulama endikedir. Kanada ve İsveç dışındaki ülkelerde, vitamin B12 nadiren ağız yoluyla verilir. Oral formülasyonların reçetelenmemesi öngörülemeyen emilim veya etkinlik ile ilişkili endişeler nedeniyledir. Vitamin B12'nin şiddetli anemide dahi ağız yoluyla yeterli emilebilir olduğuna dair yazılar bulunmaktadır. Emilimin, intrinsik faktörün tamamen yokluğunda bile difüzyon yoluyla gerçekleşeceği belirtilmektedir. Semptomatik bireylerde, oral tedaviye başlanılan anda 1 parenteral dozun verilmesi de mantıklı denilmektedir. Bir kez tedavi başlanıldıysa serum B12 vitamini seviyelerinin fizyolojik aralıkta veya yukarıda çıkacağı ifade edilmektedir. Türkiye'de ve dünyada oral tedavi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

- *Jones R. Swallow your pride. Can Fam Physician 2008;54:978-979.*
- *Duyvendak M, Veldhuis GJ. Oral better than parenteral supplementation of vitamin B12. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:B485.*
- *Rodd BG, Tas AA, Taylor KDA. Dysphagia, texture modification, the elderly and micronutrient deficiency: a review. Crit Rev Food Sci Nutr 2022;62:7354-7369.*

METABOLİK HASTALIK MI? NUTRİSYONEL EKSİKLİK Mİ?

Şefika Akyol[1], Nurhak Aslan[2], Sultan Aydın[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Antalya
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ

Vitamin B12, hayvansal kaynaklı gıdalardan kazanılır ve infantil dönemde eksikliğinin en sık nedeni maternal eksikliktir. Klinik bulguların ortaya çıkma zamanı ve ağırlığı, maternal vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü ile koreledir (1,2). Ağır vitamin B12 eksikliği, nörometabolik hastalığı taklit eden bulgularla gelebilir. Ayrıca infantil dönemde hemolitik anemi bulguları ile başvuran hastalarda ağır vitamin B12 eksikliği akılda tutulmalıdır. Burada 15 yaşında anneden doğan, ağır nörolojik ve ciddi hemoliz bulguları olan altı aylık erkek olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

Altı aylık erkek hasta, bir haftadır devam eden ishal, kusma, beslenememe yakınmaları ile çocuk acil servisine başvurdu. Hastamızın annesi 15 yaşında ve sığınmacıydı. Gebelikte takip edilmediğinden antenatal öyküsü alınamadı. Başvuruda ağır dehidrate ve kaşektik görünümde idi. Ön fontaneli çöküktü ve nörolojik olarak apatikti. Deride hiperpigmente görünümü mevcuttu, karaciğer ve dalak kot altında 3 cm olarak palpe edildi. Laboratuvarda; hemoglobin 6,5 g/dL, RBC 1,9 milyon, MCV 116,7 fL, RDW %30,5, beyaz küre sayısı 6.400/mm^3 ve mutlak nötrofil sayısı 2,920/mm^3 bulundu. Retikülosit %9 ve direkt Coombs negatifti. Na 150 mmol/L, K 2,6 mmol/L, BUN 18 mg/dL, kreatinin 0,53 mg/dL, LDH 3000 U/L, C-reaktif protein 42 mg/L, toplam bilirubin 2,4 mg/dL, indirekt bilirubin 2,1 mg/dL ve albümin 2,8 mg/dL idi. Tam idrar tetkikinde dansite 1025, aseton 3+ ve ürobilinojen normal saptandı. Kan gazında; pH 7,08, HCO_3 7 mmol/L ve laktat 2,1'di. Nutrisyonel değerlendirmesinde; vitamin B12 düzeyi 0 ng/L, homosistein >50 umol/L, ferritin 311 µg/L ve transferrin satürasyonu %9'du. Periferik yaymasında hipersegmente nötrofiller, makroovalositer hipokromik eritrositler, anizositoz ve poikilositoz izlendi.

Hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlendi. İshal etiyolojisine yönelik gönderilen tetkiklerde herhangi bir mikrobiyolojik etken saptanmadı. Hastanın kaşeksisi, metabolik asidozu olması ve başvurudaki nörolojik bulguları nedeniyle metabolik hastalıklar açısından yapılan idrar ve kan testleri normal sonuçlandı. Hastamızın annesinin gebelik döneminde mikronutrisyen desteği almadığı ve hastaya demir profilaksisi verilmediği öğrenildi. Vitamin B12 intramusküler tedavisi başlandı. Enflamasyon ve yoğun bakım izlemi döneminin ardından demir tedavisi verildi. İzlemde başvuru bulgularında iyileşme görüldü.

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliği, infantil dönemde çok çeşitli klinik bulgulara yol açabilir. Yavaş ilerleyen nörolojik hasara neden olabileceği gibi, nöbet gibi akut bulgular da izlenebilir. Nörolojik bulgular genellikle santral sinir sistemi ilişkilidir. En sık görülen nörolojik bulgular; hipotoni, büyüme gelişme geriliği, letarji, apati, konvülsiyon ve tremordur. Ek olarak deride anormal pigmentasyon, hipotoni, karaciğer ve dalak büyüklüğü, beslenmeyi reddetme, kaşeksi, gelişme geriliği ve diyare izlenebilir (2,3). Hastamızda da benzer bulgular mevcuttu.

İnfantil vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni, düşük maternal vitamin B12 düzeyleri ile birlikte yalnızca anne sütü ile beslenmedir (1,2). Literatüre benzer olarak hastamızın annesinde düşük sosyo-ekonomik düzey ilişkili olarak hayvansal gıdanın az tüketimi mevcuttu ve hasta yalnızca anne sütü ile beslenmekteydi.

Nutrisyonel eksikliklerde miyelinizasyonda, dendritik dallanma ve sinaps bağlantılarında bozulma ile erken beyin gelişimi etkilenir. Vitamin B12'nin çocukluk çağında büyümeye ve kognitif fonksiyonlara direkt etkisi mevcuttur. Patofizyolojide, vitamin B12'nin miyelinizasyondaki ve homosisteinden metionin sentezindeki rolü üzerinde durulmaktadır (4). İnfantil dönemde nörolojik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden ortaya çıkabileceği ve megaloblastik aneminin olguların yalnızca 1/3'ünde mevcut olduğu bildirilmektedir (2). Eksiklik nedeniyle nörokognitif hasar gelişen çocuklarda tedavi ardından kısa dönemde iyileşme görülse dahi, uzun dönemde kognitif fonksiyona etkisinin tahmin edilmesi güçtür (2,4). Hastamızda başvuruda nörolojik bulguların yanında LDH yüksekliği, retikülositoz ve periferik yaymada hemoliz bulguları mevcuttu. Vitamin B12 eksikliği, ağır hemolitik anemi bulguları ile ortaya çıkabilir.

Hastamızda başvuruda var olan dirençli ishal, beslenememe, kaşeksi ve metabolik asidoz nedeniyle öncelikli olarak metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda ele alındı. Fakat metabolik tetkikleri normal sonuçlanan hastanın bulgularının intramusküler vitamin B12 tedavisi ile dramatik gerilediği izlendi. Sonuç olarak vitamin B12 eksikliğinin önlenmesi tedaviden daha etkili bir yaklaşım olacaktır (5). Eksikliğin sık görüldüğü bölgelerde, sağlık otoritelerinin gebe ve bebeklere yönelik yapacağı tarama programları ile erken tanı ve nörolojik disfonksiyon gelişmeden tedavi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Powers JM. Nutritional anemias. In: Lanzkowsky's Manual of Pedıatrıc Hematology and Oncology. Seventh Edition. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P (eds). Elsevier, 2021;61-80.
2. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy. J Child Neurol 2016;31:565-568.
3. Demir N, Koc A, Üstyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health 2013;49:820-824.
4. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. Food Nutr Bull 2008;29(Suppl 2):S126-S131.
5. Singh G, Le D, Schnabl K, Leaker MT, Steele M, Sparkes RL. Vitamin B12 Deficiency in Infancy: The Case for Screening. Pediatr Blood Cancer 2016;63:740-742.



GÜNCEL NOTLAR

Vitamin B12 biyokimyasal metabolik yollarda rol oynar. B12 eksikliği, vitamin ihtiyacının arttığı, büyüme ve gelişmenin gerçekleştiği çocukluk çağında sık görülür. Eksikliğinde çeşitli hematolojik, nörolojik, psikiyatrik ve gastrointestinal bozukluklar gözlenmektedir. Ayrıca vitamin B12 eksikliği oksidatif stres ve DNA hasarı ile ilişkilidir. Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda ağızdan B12 tedavisi ile oksidatif stres ve DNA hasarının azaldığı, klinik parametrelerin düzeldiği belirlenmiştir.

Vitamin B12 eksikliği, erişkin yaşlarda da sıkıntı yaratan nöropsikiyatrik semptomlara neden olabilir. Risk altındaki popülasyonların taranmasını gerektiren depresyon, anksiyete, psikoz, demans ve deliryum gibi klinik belirtilerde etiyolojik bir role sahip olabilir. Vitamin B12 eksikliğinin nöropsikiyatrik belirtilerinin altında yatan birkaç mekanizma arasında tek karbon metabolizmasındaki değişiklik, genetik hassasiyet ve folat metabolizmasındaki değişiklik yer alır. Yaşlılarda serum vitamin B12 düzeyinin yüksek tutulması Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabilir. Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili diğer zihinsel değişiklikler arasında ilgisizlik, ajitasyon, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, işitsel ve görsel halüsinasyonlar yer alır. Serum vitamin B12 yanı sıra plazma metilmalonik asit ve homosistein de tanıya yardımcı olur.

Etiyolojisi belirsiz katatoni olgularında, vitamin B12 düzeyini kontrol etmek gerekir. Vitamin B12 düzeyleri 200 pg/mL'nin üzerine çıkarıldığında katatonik semptomların tersine döndüğünü gösterdi. Özellikle endişe verici olan, vitamin B12 düzeyinin normal aralığa yakın olabilmesidir. Bu da tanıyı geciktirebilir.

- *Firat CK, Ozkan BN, Guler EM. Beneficial effects of vitamin B(12) treatment in pediatric patients diagnosed with vitamin B(12) deficiency regarding total-native thiol, oxidative stress, and mononuclear leukocyte DNA damage. Free Radic Res 2022;56:631-639.*
- *Sahu P, Thippeswamy H, Chaturvedi SK. Neuropsychiatric manifestations in vitamin B12 deficiency. Vitam Horm 2022;119:457-470.*
- *Alhujaili NA. Catatonia and vitamin B12 deficiency - A hidden cause? A review article. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2023;27:3294-3299.*

BİSİTOPENİ VE LAKTAT DEHİDROGENAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTADA AYIRICI TANI: B12 EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ

Zeliha Güzelküçük[1], Erdal Ünlü[2], Ayça Koca Yozgat[1], Turan Bayhan[3], Neşe Yaralı[3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara
[2]Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırşehir
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Megaloblastik anemiler, B12 veya folik asit eksikliğine bağlı makrositoz ve aneminin beraber olduğu, kemik iliği incelemesinde anormal morfolojili hücrelerin görüldüğü anemilerdir (1,2). Mide ameliyatı, bağırsaklarda emilim bozuklukları, beslenme eksikliği ve kalıtsal B12 metabolizma bozuklukları yer alır (2). Megaloblastik aneminin klinik ve laboratuvar özellikleri arasında anemi, sitopeniler, megaloblastik morfolojik değişiklikler, sarılık, solukluk, nörolojik bulgular yer alır. Sıklıkla sitopeniler ve inefektif eritropoeze bağlı laktat dehidrogenaz (LDH) artışı dikkat çekici derecede fazla olabilmektedir (3). Burada bisitopeni ve LDH yüksekliği olan ve B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı alan 16 aylık kız hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On altı aylık kız hasta; soluk olması nedeni ile hastaneye başvurduğunda bakılan tetkiklerinde anemisi olması sebebi ile çocuk hematoloji bölümüne yönlendirildiği öğrenildi. Daha önce bilinen bir hastalık öyküsü yoktu. Bir yaşına kadar anne sütü alan hastanın iştahlı bir çocuk olmadığı, kırmızı et tüketiminin az olduğu öğrenildi. Gelişinde genel durumu iyi, huzursuz, derisi soluk ve hafif sarı görünümdeydi. Fizik bakıda; ateş: 36,5 ºC, kan basıncı: 80/40 mm/Hg, kalp tepe atımı: 130/dak, solunum sayısı: 30/dak, oksijen satürasyonu: %94 idi. Genel hipotonisitesi dikkat çekiciydi. 2/6 derece sistolik üfürüm dışında kalp sesleri doğaldı. Karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmadı. Tam kan sayımında; beyaz küre sayısı 6370/mm^3, hemoglobini 6,2 g/dL, MCV 89,4 fL, RDW 38,4 (11,5-15%) trombosit değeri 121.000/mm^3 ve retikülositi %1,6 saptandı. Periferik yaymada; makrositoz, makroovalositoz, poikilositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon görüldü. Biyokimyasında; total bilirubini 1,4 mg/dL, direkt bilirubini; 0,4 mg/dL, LDH; 4170 IU/L (225-400). Direkt ve indirekt coombs testi negatifti. B12 değeri; 44 pg/mL (197-771), folik asit; 12,3 ng/mL (3,89-26,8), homosistein ve metil malonik asit düzeyi yüksek saptandı. Diğer metabolik testlerinde anormallik saptanmadı. İdrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonu; çok sayıda çift çekirdekli

normablast, dev çomak ve metamiyelositler ve myeloid hücrelerde çekirdek/stoplazma oranının arttığı görüldü. Atipik hücre popülasyonu görülmedi. Hastaya B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı ile B12 tedavisi başlandı. Kısa zamanda klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi.

TARTIŞMA

Bisitopeni ve LDH yüksekliği olan hastamızda ilk akla gelen tanı hematolojik maligniteler olmuştur. Ancak hastamızda; düşük B12 seviyesine ek olarak kemik iliği incelemesinde megaloblastik değişiklikler saptanması üzerine B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı almıştır. Özellikle nörolojik gelişimin hızlı olduğu bu yaş grubunda klinik bulgular ağırlaşmadan B12 vitamini düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir (3). Bu nedenle; süt çocukluğu döneminde vitamin B12 eksikliğinin saptanması, uygun tedavinin gecikmeden başlanması gelişme çağındaki çocuklar üzerine olan etkilerin önlenmesi için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. Med Clin North Am 2017;101:297-317.
2. B12 vitamin eksikliği tanı ve tedavi klavuzu. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/VIT%20B.pdf
3. Rodrigues V, Dias A, Brito MJ, Galvão I, Ferreira GC. Severe megaloblastic anaemia in an infant. BMJ Case Rep 2011;2011:bcr0220113835.



GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini dozu

Tedavi yolu değiştiği gibi, yaşa bağlı olarak (bebek, çocuk, ergen) çocuklarda B12 vitamini tedavisinin dozu ve süresi de değişmektedir. Çocuklarda B12 vitamini eksikliği anemisinin tedavisinde 100-1000 µg arasında değişen dozlarda günlük oral B12 vitamini ve 25-1000 µg arasında değişen dozlarda parenteral B12 vitamini kullanılmaktadır. Oral B12 vitamini açken verilmelidir çünkü yiyecekler B12 vitamininin emilimini engeller. Çeşitli çalışmalara dayanarak öneriler şu şekilde:

Oral: Oral B12 vitamini tedavisi (bebeklerde 500 µg, büyük çocuklarda 1000 µg) diyetle alınan B12 vitamini eksikliğine bağlı makrositik anemiyi tedavi etmek için kullanılmalıdır. Bu doz bir hafta boyunca her gün, sonraki hafta gün aşırı, haftada 2 kez, haftada bir kez, bir ay boyunca her 15 günde bir ve daha sonra en az 3 aylık tedavi süresini tamamlamak için ayda bir verilebilir. Alternatif olarak, günlük oral B12 vitamini tedavisi (bebeklerde 500 µg, daha büyük çocuklarda 1000 µg) 3 ay boyunca verilebilir.

Parenteral: Tedaviye ilk 2-3 gün boyunca IM (veya derin SC veya IV) yolla günde 25 µg B12 vitamini verilerek başlanması önerilir. Bunu, sonraki 7 gün boyunca (nörolojik özellikleri olan çocuklarda 3 haftaya kadar) günde 100 µg (bebeklerde 50 µg) parenteral B12 vitamini verilmesi, sonraki 7 gün boyunca dönüşümlü olarak 100 µg IM/derin SC/IV B12 vitamini verilmesi ve sonraki 1 ay boyunca her hafta IM/derin SC/IV 1000 µg B12 vitamini verilmesi takip eder. Küçük çocuklarda, özellikle yetersiz beslenen veya ciddi anemisi olanlarda, hayatı tehdit eden hipokalemi olma riski ve titreme ve diğer istemsiz hareketlerin kötüleşmesi veya ortaya çıkması şeklinde nörolojik bozulma olasılığı bulunduğundan, B12 vitamininin başlangıç dozu daha düşük tutulmalıdır (25-50 µg). Daha ileri idame tedavisi (ayda 1000 µg) gerektiğinde oral veya parenteral yolla verilebilir.

IM veya SC enjeksiyonlar hematom oluşumuna yol açabileceğinden, hastanın trombositopenisi olduğu durumlarda intravenöz yol kullanılmalıdır.

- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

PANSİTOPENİ TABLOSUNDA GELEN APATİK OLGUDA B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Ömer Furkan Kızılsoy[1], Melek Hüroğlu[2], Gökalp Rüstem Aksoy[3], Elif Güler Kazancı[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Bursa

GİRİŞ

Vitamin B12, kobalamin adı verilen bir grup bileşenin ortak adıdır. DNA sentezinde, hematopoetik sistemde, nörolojik sistemin gelişiminde önemli rol oynar (1). Çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliği ender görülen ve non-spesifik belirtiler gösteren bir hastalıktır. Genelde vejetaryen beslenen ya da pernisiyöz anemili anne bebeklerinde görülür (2,3).

OLGU SUNUMU

Beş aylık erkek hasta, iki gün öncesinde başlayan ve artarak devam eden sarılık ve uyku hali şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Bilinen hastalığı olmayan olgunun genel durumu düşkündü ve apatik görünümü mevcuttu. Fizik muayenesinde derisinin ikterik görünümde olması ve nörolojik muayenesinde hipotonisitesi dışında bulgusu yoktu. Laboratuvar bulgularında hemoglobin (Hb) 6,2 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi 93,9 fL, lökosit sayısı 9,610/mm^3, nötrofil sayısı 230/mm^3, trombosit sayısı 108.000/mm^3, laktat dehidrogenaz (LDH) >2928 U/L idi. Akut faz reaktanları negatif idi. Anemi, nötropeni, trombositopeni, lenfositoz ve LDH yüksekliği olan hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi planlandı. Toksoplazma, Rubella, CMV, EBV, hepatit virüsleri ve insan immün yetmelik virüsü yönünden gönderilen serolojik testler negatif idi. Periferik yaymada eritrositlerde anisositoz ve hemoliz bulguları izlendi, atipik hücre görülmedi. Vitamin B12 düzeyi <100 ng/L (197-771) saptandı.

Pansitopeni ile takip edilen hastanın çift yönlü akciğer grafisinde mediasten doğal izlendi. Batın ultrasonografisinde patolojik bir bulgu yoktu. Derin anemisi ve düşkünlüğü olan hastaya ışınlanmış ve filtrelenmiş eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Vitamin B12 tedavisi başlandı. Annede bakılan Vitamin B12 düzeyinde de düşüklük tespit edildi. Vitamin B12 tedavisi sonrası hastanın LDH düzeyinde gerileme ve trombosit sayısında artış izlendi. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları düzelen olgu beslenme önerileri ile yakın izleme alındı.

TARTIŞMA

Kobalaminler veya vitamin B12 türevleri sınırlı sayıda enzim, tarafından kullanılan kompleks organometalik kofaktörlerdir. Suda çözünür bir vitamin olan B12 vitamini, diğer suda çözünür vitaminlerin aksine bitkiler tarafından sentezlenmez. Esas olarak yalnızca bazı bakterilerce üretilir. Hayvansal gıdalardaki B12 vitamininin kaynağı da hayvanların midelerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilen ve bağırsakta absorbe edilen B12'dir (4).

Nutrisyonel B12 vitamini eksikliği görülen bebeklik dönemi olgularının çoğunda neden maternal vitamin B12 seviyelerinin düşük olmasıdır (2). Varkal'ın (5) çalışmasında da eksikliğin en önemli nedeni olarak B12 vitamini eksikliği olan annelerden anne sütü ile beslenme gösterilmiş olup; çocukluk döneminde en yüksek eksiklik oranı 0-6 ay grubunda izlenmiştir.

Bulgular B12 vitamini düzeylerine ve yaş gruplarına göre değişiklik göstermekle birlikte en sık görülen bulgular; gelişme geriliği, hipotoni, iştahsızlık, stomatit ve glossittir. Ağır olgularda ise duyu kayıpları, paraliziler ve kişilik değişiklikleri görülür. En önemli hematolojik bulgu anemidir (2). B12 eksikliği seyrinde ortaya çıkan hematolojik sorunlar, sadece anemi semptomlarını değil, aynı zamanda lökosit ve trombosit düşüklüğüne eşlik eden klinik belirtilere de yol açabilir.

B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık %90'ında nörolojik komplikasyonlar olur. Bazen nörolojik belirtiler B12 eksikliğinin ilk bulgusu olabilir. Nörolojik bulguların patolojik olarak demiyelinizasyonla başladığı, bunu aksonal dejenerasyon ve sonuçta geri dönüşümsüz aksonal ölümün izlediği bildirilmiştir.

Klinik bulgu ve semptomlarda tedavi sonrasında iyileşme görülse de eksikliğin derecesi ve süresine bağlı olarak kalıcı nörolojik sekeller bildirilmiştir (2). Bu nedenle erken tanı ve tedavi vitamin B12 eksikliğinin uzun dönem prognozunda çok önemlidir.

Olgumuzda izlendiği gibi ağır nörolojik bulgularla hastaneye başvuran ve tetkiklerinde pansitopeni tablosu izlenen hastalarda B12 vitamin eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aslaner H, Mıstık S, Aslaner HA. Vitamin B12 Eksikliği ve Tedavisi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2018;10:18-24.
2. Arıca V, Şilfeler İ, Arıca SG, Tutanç M, Doğan M, Gücük S. Vitamin B12 deficiency with presenting nutritional difficulty: A case report. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2012;2:44-47.
3. Papp F, Rácz G, Lénárt I, Kóbor J, Bereczki C, Karg E, Baráth Á. [Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected by expanded newborn screening]. Orv Hetil 2017;158:1909-1918.
4. Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş A. Çocukluk Çağında Vitamin B12 Eksikliği Klinik Bulgular ve Tedavi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;33:61-64.
5. Varkal MA. Vitamin B12 Deficiency in Ambulatory Pediatric Outpatient Cases. Journal of Child 2022;22:15-20.

GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini eksikliği olan bebeklerde gelişim geriliği, infantil tremor sendromu görülebilir. Nörolojik semptomlar arasında parasteziler, hipotoni, nöbetler, algısal bozukluklar, gelişimsel gecikme veya gerileme, sinirlilik veya bilişsel gecikme yer alır. Ciddi eksiklik trombositopeniye bağlı kanama belirtilerine neden olabilir. Karaciğer ve/veya dalakta hafif büyüme görülebilir. Bu nedenle, bu hastalar akut lösemi ve aplastik anemi olgularını taklit edebilir. Eklemlerde hiperpigmentasyon, ikter ve stomatit gibi dermatolojik belirtiler, altta yatan B12 vitamini eksikliği olan çocuklarda yaygın olarak görülür. Bunlar hematolojik ve nörolojik komplikasyonların gelişmesinden önce ortaya çıkabilir ve bu bulgular erken tanıya yardımcı olabilir (1,2).

B12 vitamini uygulamasının yan etkileri: Oral formülasyonların aksine, enjeksiyonlar daha alerjiktir; HO-Cbl, CN-Cbl'den daha alerjiktir, ancak alerjik reaksiyonlar tüm kobalamin formları ve yollarıyla ortaya çıkar. Bulantı, kaşıntı, titreme, ateş, sıcak basması, bulantı, baş dönmesi veya nadiren anafilaksi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Parenteral B12 vitamini uygulanmadan önce hastadan duyarlılık öyküsü alınmalıdır. Alerjik reaksiyon durumunda premedikasyon için hidrokortizon kullanılabilir veya duyarsızlaştırma denenebilir. İntravenöz B12 vitamini 45-60 dakika boyunca infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Bazı çocuklarda nörolojik semptomlarda geçici kötüleşme bile görülebilir. Siyano-Cbl optik sinir hasarına neden olabileceğinden, optik sinir atrofisi veya Leber hastalığı olan çocuklarda siyano-Cbl'den kaçınılmalıdır. B12 vitamini tedavisine başladıktan sonra, özellikle şiddetli anemisi olanlarda geçici hipokalemi riski bulunduğundan, tedavinin ilk birkaç gününde serum potasyum seviyelerinin izlenmesi gerekir (1,2,3).

- *Azad C, Jat KR, Kaur J, Guglani V, Palta A, Tiwari A, Bansal D. Vitamin B12 status and neurodevelopmental delay in Indian infants: a hospital-based cross-sectional study. Paediatr Int Child Health 2020;40:78-84.*
- *Finkelstein JL, Fothergill A, Venkatramanan S, Layden AJ, Williams JL, Crider KS, Qi YP. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024;1:CD013823.*
- *Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B12 deficiencymethylcobalamine? Cyancobalamine? Hydroxocobalamin?- clearing the confusion. Eur J Clin Nutr 2015;69:1-2.*

HEMOLİTİK ANEMİ İLE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Tuğçe Dilara Soyubelli[1], Gökalp Rüstem Aksoy[2], Elif Güler Kazancı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Bursa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Bursa

GİRİŞ

Megaloblastik anemiler; DNA sentezindeki bozukluk sonucu oluşan, tüm myeloid ve eritroid seri hücrelerinde çekirdek ve sitoplazma gelişiminin bozulması ile seyreden, periferik kanda karakteristik değişikliklerle bulgu veren bir grup hastalıktır (1). Vitamin B12 eksikliği, çocukluk çağında en sık megaloblastik anemi nedenidir. Sıklıkla diyette alım kusuruna bağlı gelişir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş grubunda anemi, nörolojik gelişimde gerilik ile bulgu verir (2). Hematolojik belirtiler ise tipik olarak transfüzyona bağımlı olabilen makrositik anemiyi içerir. Diğer kan hücresi serileri de akut lösemi veya aplastik anemiyi taklit edecek şekilde etkilenebilir. Hemolitik anemi şeklinde prezentasyon nadiren tanımlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Bir yıl dört aylık kız hasta, bir haftadır devam eden halsizlik, mide bulantısı, kusma semptomları ile getirildiğinde laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin (Hb): 6,5 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 105 fL, lökosit sayısı 8320/mm^3, nötrofil sayısı 1340/mm^3, trombosit sayısı 94.000/mm^3, laktat dehidrogenaz (LDH) >1921 U/L, total bilurubin 0,79 mg/dL tespit edildi. Direkt coombs testi ve akut faz reaktanları negatif idi. Anemi, trombositopeni, lenfositoz ve LDH yüksekliği olan hastanın hemolitik anemi ön tanısı ile yatışı yapıldı. Toksoplazma, Rubella, CMV, EBV, hepatitler ve insan immün yetmezlik virüsü yönünden gönderilen enfeksiyöz testler negatif saptandı. Hastanın vitamin B12 düzeyi: <100 ng/L (197-771) idi. Periferik kan yaymasında lökositlerde atipik buldu ve hipersegmentasyon saptanmadı. Eritrositlerde şekil bozukluğu, hemoliz bulguları ve trombositopeni görüldü. Bisitopenisi olan hastanın çift yönlü akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografisinde patolojik bir bulgu tespit edilmedi. Vitamin B12 tedavisi başlandı ve tedavisi sonrası kontrol Hb 8,4 gr/dL, MCV 94,9 fL, lökosit sayısı 4790/mm^3, nötrofil sayısı 2460/mm^3, trombosit sayısı 366.000/mm^3, LDH 742U/L idi. Fizik muayenede deri rengi pembeleşen, aktivitesi iyi olan hasta yakın poliklinik takibi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

B12 vitamin eksikliği ilk kez 1962 yılında Jadhav ve ark. (1) tarafından tanımlandıktan sonra, araştırmacıların ilgisi B12 vitamini eksiklik nedenleri ve eksiklik durumunda görülen klinik bulgulara yönelmiştir. B12

vitamin eksikliği tespit edilen olguların %90'dan daha fazlasında B12 vitamini eksikliği yetersiz diyet alımından kaynaklanmaktadır (2). Annelerinde B12 vitamini eksikliği olan yeni doğan ve süt çocuklarında, B12 vitamini eksikliği bulguları yaşamın erken aylarında ortaya çıkmaktadır (3). Varkal'ın (4) çalışmasında da eksikliğin en önemli nedeni olarak B12 vitamini eksikliği olan annelerden anne sütü ile beslenme gösterilmiş olup; çocukluk döneminde en yüksek eksiklik oranı 0-6 ay grubunda izlenmiştir. B12 vitamini eksikliğinin hematoloji bulguları arasında nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşur. MCV ve ortalama eritrosit Hb (MCH) artmıştır. Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve oval makrositler mevcut olup, kemik iliği hiperselülerdir. Laboratuvar incelemede, anemi, trombositopeni yanı sıra MCV değerinin normalden yüksek, B12 vitamin ve folik asit serum düzeyi düşüklüğü ve periferik yaymada hipersegmentasyon saptanır. Aneminin başlangıcı gizli ve yavaştır. Çoğunlukla halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık dışında asemptomatiktirler. B12 eksikliğinin teşhisinin kolay, tedavisinin ucuz ve etkili olması, oluşması muhtemel sorunlar düşünüldüğünde büyük bir avantaj sağlamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamin prevalansının belirlenmesi gerektiği, çünkü erken tedaviyle megaloblastik aneminin kalıcı zararlarının giderilebileceği belirtilmiştir (5). Rutin klinik uygulamalarda B12 vitamin eksikliğinin daha fazla göz önünde bulundurulması, erken tanı ve tedavi için uygun olacaktır. Hemolitik anemi saptanan çocuklarda, ayrıcı tanıda B12 vitamin eksikliği de düşünülmelidir.

B12 vitamini eksikliğinde eritrositlerin intramedüller yıkımı iyi bilinen ancak iyi anlaşılmamış bir durumdur. Yüksek homosistein seviyeleri literatürde hem intravasküler hem de intramedüller hemoliz için olası bir etiyoloji olarak tanımlanmıştır ve homosisteinin vitamin B12 ve folat eksikliğinde hemoliz riskini artırmadaki rolü *in vitro* olarak gösterilmiştir. Bu ortamdaki hemoliz mekanizması iyi anlaşılmamış olsa da, önerilen bir mekanizma homosisteinin endotel hasarına ve ardından mikroanjiyopatiye yol açan pro-oksidan özellikleriyle ilişkilendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jadhav M, Webb JK, Vaishnava S, Baker SJ. B12 vitamini deficiency in Indian infants. A clinical syndrome. Lancet 1962;32:903-907.
2. Abdalla E, Al-Sadi A, Fadul A, Ahmed AH, Musa M. Non-immune Intravascular Hemolytic Anemia, an Unusual Presentation of Severe Vitamin B-12 Deficiency. Cureus 2022;14:e26507.
3. Leclair AD. Pollock BJ. Elliott D. Movement preparation in adult with and without down syndrome. Am J Ment Retard 1983;97:628-633.
4. Varkal MA. Vitamin B12 Deficiency in Ambulatory Pediatric Outpatient Cases. Journal of Child 2022;22:15-20.
5. Casterline JE, Allen LH, Ruel MT. Vitamin B-12 deficiency is very prevalent in lactating guatemalan women and their infants at three months postpartum. J Nutr 1997;27:1966-1972.



GÜNCEL NOTLAR

Hemoliz, ilaçlardan otoimmün ve viral hastalıklara, B12 vitamini veya folat eksikliklerine kadar farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hemolizli hastaların %10'unda B12 vitamini eksikliği neden olabilir. Kobalamin, tetrahidrofolat rejenerasyonunda rol oynadığı için DNA ve RNA sentezinde yer alan metabolik süreçler için gerekli olan önemli bir elementtir; bu nedenle, B12 vitamini eksikliği inefektif hematopoezise yol açarak hemolize neden olur. Ayrıca, B12 vitamini homosisteini metil metiyonine dönüştürmek için gereklidir, homosistein yüksekliği hemolize yol açabilir.

- *Fraga C, Losa A, Cascais I, Garrido C, Lachado A, Couto Guerra I, Bandeira A, Cleto E, Costa E. Severe Hemolytic Anemia: Atypical Presentation of Cobalamin Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol 2024,46:172-174.*

AĞIR HİPOTONİ VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Ayşenur Bahadır

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon

GİRİŞ

Çocuklarda megaloblastik aneminin en yaygın nedeni DNA sentezinin esansiyel vitaminleri olan folik asit ve B12 (kobalamin) vitamin eksiklikleridir. B12 vitamini, nükleik asit ve protein sentezinde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında, mitokondriyal işlevlerde, eritroid seri formasyonunda ve sinir lifi miyelinizasyonunda önemli bir role sahiptir. Endojen olarak sentezlenemeyen B12 vitamini insanlar için esansiyeldir. Vitamin B12'nin uzun süren eksikliği kalıcı nörolojik hasara neden olabildiğinden, eksikliğin erken saptanması ve erken tedavisi özellikle süt çocukluğu ve ergenlik gibi hızlı büyüme dönemlerinde olan çocuklar için son derece önemlidir (1,2,3).

Bu yazıda megaloblastik anemi, hipotoni ve bilişsel gerilik ile başvuran ağır nutrisyonel vitamin B12 eksikliği olgusu tartışıldı.

OLGU SUNUMU

On beş aylık kız hasta dış merkezde bakılan tetkiklerinde anemi saptanması üzerine gönderilmişti. Hastanın son 1 aydır halsizlik ve son 1 haftadır solukluk şikayeti vardı. Tutunarak adımlayabilen hasta son 1 aydır adımlamayı bırakmıştı. 1-2 anlamlı kelime kullanan hasta artık konuşmak istemiyordu. Ağırlığı 10 kg (25-50p), boyu 80 cm (50-75p), vücut kitle indeksi 15,6 (25-50p), baş çevresi 46,5 cm (25-50p) idi. Hasta, soluk görünümdeydi, organomegalisi yoktu. Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri (DTR) alınmıyordu, dilde fasikulasyon yoktu, aksiyel ve periferik hipotonisi mevcuttu, vertikal tutuş ve horizontal tutuşunda ekstremiteler zorlukla fleksiyonda tutulabiliyordu, destekli adım atamıyordu, ayaklarının üzerine ağırlık verebiliyordu, başını dik tutabiliyordu, otururken aksiyel hipotoniye bağlı olduğu düşünülen trunkal ataksisi mevcuttu, etrafa ilgisizdi, basit komutları almıyordu. Hastanın yapılan tetkiklerinde; hemoglobin 8,5 gr/dL MCV 102 fL, B12 <50 ng/L, homosistein 164 µmol/L, folik asit 19 µg/L, ferritin 23,3 µg/L idi (Tablo 1). Tiroid fonksiyon testleri ve kreatin kinaz değerleri normal sınırlardaydı. Periferik yaymasında 5 ve 6 segmentli hipersegmente nötrofiller, makro-ovalisiter eritrositler ve kemik iliği aspirasyonunda megaloblastoid değişiklikler izlendi.

Nöromotor gelişiminde gerilik ve son 1 aydır nöromotor gelişiminde kayıp olması, hipotonisitesi olması, DTR'leri alınamaması nedeni ile hasta olası nörolojik hastalıklar açısından değerlendirildi. Elektromiyografide polinöropati bulgusu yoktu, ön boynuz motor nöron bulgusu saptanmadı. Olguda bilişsel kayıp da tarif edildiği için, nörodejeneratif hastalıkların ekarte edilmesi için metabolik tarama tetkikleri gönderildi ve

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

	Hb (gr/dL)	MCV (fl)	WBC (/mm³)	Trombosit (/mm³)	ANS (/mm³)	Rtc (%)	LDH (U/L)	Bilirubin (D/İD) mg/dL	Vitamin B12 (ng/L)	Homosistein (µmol/L)
Tanı	**8,5**	**102**	**10200**	**171000**	**2600**	**0,93**	**2914**	**0,51/2,7**	**<50**	**164**
1. ay	**13,4**	**82**	**10600**	**516000**	**3800**		**292**	**0,2/0,5**	**919**	**5,7**
15. ay	**12,3**	**78**	**8600**	**435000**	**3900**	**0,64**	**275**	**0,1/0,3**	**433**	**3,8**

Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit volümü, WBC: Beyaz küre, ANS: Absolü nötrofil sayısı, Rtc: Retikülosit, LDH: Laktat dehidrogenaz

normal olarak değerlendirildi. Hastaya Denver gelişim testi yapıldı ve takvim yaşı 15 aylık olan hastanın kişisel sosyal gelişiminin 8 ay, ince motor gelişiminin 8,5 ay, dil gelişiminin 11,5 ay, kaba motor gelişiminin 10,5 ay olduğu izlendi. Genel gelişimi 11 aylık olarak değerlendirilen hasta tüm gelişim basamaklarının gerisinde olarak bulundu.

Hastanın beslenme öyküsünde hala ek gıda alımının iyi olmadığı, anne sütü ile beslendiği ve annesinin kırmızı et tüketiminin iki haftada bir, yumurta tüketiminin haftada bir olduğu öğrenildi. Annenin bakılan B12 seviyesi düşük olarak saptandı.

Ağır vitamin B12 eksikliği tanısı koyulan hastaya, nörolojik tutulumu olması nedeni ile intramusküler olarak siyanokobalamin tedavisi başlanıldı. Tedavi devamında hastanın kliniğinde hızlı iyileşme izlendi. Tedavinin birinci ayında hastanın laboratuvar ve klinik bulgularının düzelmesi, vitamin B12 eksikliğinin nutrisyonel olması nedeni ile oral vitamin B12 tedavisine geçildi. Toplam 8 ay tedavi verildi. Hastanın tedavisi sonlandırılmadan önce yapılan Denver gelişim testi yaşıyla uyumlu olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda gelişememe, uyuşukluk, yeme problemleri, irritabilite, solgunluk, glossit, kusma, ishal, sarılık görülebilir. Nörolojik semptomlar parestezi, duyu bozuklukları, hipotoni, romberg testi pozitifliği, nöbetler, gelişimsel gecikme ve gerileme, nöropsikiyatrik değişiklikler, beyin/spinal manyetik rezonans değişiklikleri (spinal kordda subaküt kombine dejenerasyon) olabilir. Hematolojik bulgu olmadan da nörolojik bulgu görülebilir. Bizim olgumuzun, megaloblastik anemisi ve nörolojik bulguları vardı, annesinde de B12 eksikliği mevcuttu (1,2,3).

Vitamin B12 tedavisi için çok farklı tedavi rejimleri vardır. Bizim olgumuzun ağır nörolojik bulguları olması nedeni ile tedavi intramusküler başlandı. Nörolojik semptomları ve ciddi anemisi olmayan, B12 emilimi normal olan çocuklarda oral B12 tedavisi verilebilir. Hastamızın tedavisi tedavinin birinci ayından sonra oral olarak devam edildi.

Nörolojik bulguların düzelme derecesi ve süresi tedavi öncesi bulguların ağırlığına bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lanskowsky P. Megaloblastic anemia. In Lanskowsky P, Lipton JM, Fish JD, Eds. Lanskowsky's Manuel of Pediatric Hematology and Oncology 16.th ed, USA. 2016:84-101.
2. Pehlivan A, Erduran A, Bahadır A, Reis GP. 6-18 Yaş Arası Çocuklarda Nütrisyonel Vitamin B12 Eksikliğinde Oral Kobalamin Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics 2023;32:8-17.
3. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. Acta Clin Croat 2019;58:295-302.



GÜNCEL NOTLAR

Sinir sistemi erken gelişim döneminde miyelinize olur. B12 eksikliğine bağlı miyelinizasyon kusurları sonucunda santral sinir sisyeminde (SSS) oluşan iletim kusurları da birçok fonksiyonu etkilemektedir. Burada oluşan kusurlar, bilişsel becerilerin kazanılması SSS'nin miyelinizasyon dönemine denk geldiği için bilişsel becerilerde gerileme ve beyin atrofisi ile sonuçlanmaktadır. Hem kalıtsal hem de besinsel kobalamin eksikliklerinde manyetik rezonans grüntülemede (MRG) beyinde beyaz cevher kaybı ve gecikmiş miyelinizasyon bulguları ortaya çıkmaktadır. T2 ve difüzyon ağırlıklı MRG'de korpus kallozum spleniumunda yeni sinyal değişiklikleri tanımlanmış olsa da, bu değişiklikler B12 eksikliğini öngörmek için yeterince spesifik değildir.

- *Acıpayam C, Günes H, Güngör O, Ipek S, Sarıs N, Demir NS. Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. J Paediatr Child Health 2020;56:751-756.*

SÜT ÇOCUKLUĞUNDA DEMİR EKSİKLİĞİNE EŞLİK EDEN NUTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Ceren Kılcı[1], Lale Olcay[2]

[1]Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Şanlıurfa
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Nutrisyonel vitamin B12 (VB12) eksikliği anemi, kilo alamama, gelişimde gecikme ya da gerileme ile belirti verir (1). VB12, merkezi sinir sisteminin gelişimi için önemlidir ve çalışmalar orta düzeydeki VB12 eksikliğinin bile gelişme çağındaki infantlar için zararlı olabileceğini göstermiştir (2). Demir eksikliğinin de süt çocuklarındaki nörolojik gelişimi üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. Normal süt çocuklarında 1 mg/kg/gün demir normal büyümeyi desteklemek için gereklidir. Prematüre/düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarında, neonatal dönemde anemisi olan infantlarda ya da belirgin kilo kaybı olanlarda 2. haftadan itibaren 2 mg/kg/gün demir önerilmektedir (3). Prematüre doğup demir profilaksisi hiç almamış olan; apati, huzursuzluk ve hipotoni ile başvuran, laboratuvar bulguları da belirgin mikrositoz ve derin demir eksikliği ile uyumlu olan, ancak tedbir olarak bakılan VB12 düzeyi de düşük bulunarak demir ve VB12 tedavileri birlikte verilen 7 aylık bir süt çocuğu sunulmaktadır.

Bu olgu özellikle prematürelerde VB12 ve demir eksikliğinin bir arada olabileceğine, bu birlikteliğin süt çocuğunun nörolojik gelişimini çok daha olumsuz etkileyeceğine ve demir profilaksisinin önemine dikkat çekmek için sunuldu.

OLGU SUNUMU

Yedi aylık erkek hasta rutin kontrolde anemi tespit edilerek bölümümüze yollanmıştı. Öyküsünden, 34 haftalık, sezaryen ile (amnion sıvısının ileri derecede azalması nedeni ile) 2.000 gr doğduğu, iki gün süre ile pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatırıldığı; ancak taburculuk sonrası ailenin kontrollerine gitmediği ve demir profilaksisinin verilmediği öğrenildi. Sadece anne sütü alıp, 6. ayda ek gıdayı bebeğin reddettiği de tespit edildi. Baş kontrolü (düzeltilmiş yaşa göre 2,5 ay, takvim yaşına göre 4. ay) gecikmiş olarak başlamıştı. Ailede VB12 eksikliği öyküsü bulunmuyordu.

Fizik incelemede boy, kilo ve baş çevresi persentilleri 3-10 persentil idi. İleri derecede soluk, subikterik, huzursuz, apatik ve hipotonik idi. Hemoglobin 6,9 g/dL, ortalama korpüsküler hacim 50,2 fL, eritrosit dağılım genişliği %23,5, kırmızı kan hücre 4,9 milyon/mm^3 idi. Serum demiri 10 mg/dL, serum demir bağlama kapasitesi (UIBC) 487 µg/dL, transferrin satürasyonu %2, ferritin 9,5 mg/L ve VB12 164 pg/dL idi. İdrarda protein yoktu. Doku transglutaminaz IgA <2 RU/mL saptandı.

Tedavide birinci haftada siyanokobalamin 100 ug/gün her gün im; 2. haftada 100 ug/gün im günaşırı; 3. ve 4. haftalarda 100 ug/gün im haftada iki kez olacak şekilde yükleme (VB12 hücum tedavisi) yapıldı. Hücum tedavisi bittikten sonraki +30. günde "VB12 İdame Tedavisi" başlandı. İlk 3 ay, her ay (45'er gün ara ile) 100 ug im VB12 (siyanokobalamin) im yapıldı. Sonraki 12 ay süre ile iki ayda bir im VB12 (100 ug im) yapıldı (İdame tedavisi süresi toplam 15 ay olacak şekilde uygulandı). Hastamızın tedavi sonrası takibindeki VB12 değerlerine Tablo 1'de yer verildi.

Tablo 1. Olgunun tedavi süresince B12 düzeyi izlemi

	Serum demiri (µg/dL)	Serum demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	Ferritin (µg/L)	VB12 dozu (mcg)	İdame VB12 dozu
Hücum tedavisi öncesi	10	487	9,5	164	
Hücum tedavisi sonrası	18	337	29,1	2000	
İdame 1. ay öncesi (hücum tedavisi bittikten sonraki +30. gün)	32	303	23,3	599	100
2. ay idame tedavisi öncesi	42	304	14,9	674	100
3. ay idame tedavisi öncesi (45 günde bir yapılmış)	52	302	10,7	589	100
İdame 8. ay öncesi (2 ayda bir yapılmış)	35	267	13,4	788	100
İdame 14. ay öncesi	52	289	21,5	569	
İdame bitiminden 10 ay sonra	29	275	17,9	875	
İdame 29. ay öncesi	45	295	15	591	

*Tedavi olarak birinci haftada siyanokobalamin 100 ug/gün im, her gün; 2. haftada 100 ug/gün im günaşırı; 3. ve 4. haftalarda 100 ug/gün im haftada iki kez olacak şekilde "VB12 Hücum Tedavisi" uygulandı. Hücum tedavisi bittikten sonraki +30. günde "VB12 İdame Tedavisi" başlandı. İlk 3 ay, her ay (45'er gün ara ile) 100 ug im VB12 (siyanokobalamin) im yapıldı. Sonraki 12 ay süre ile iki ayda bir im VB12 (100 ug im) yapıldı (İdame tedavisi süresi toplam 15 ay olacak şekilde uygulandı)

Demir profilaksisi almadığı öğrenilen hastaya 2 ay süre ile demir sülfat tedavisi (6 mg/kg/g elementer demir dozu ile) başlandı. Takip sırasında aralıklarla toplamda 3-4 ay demir verilmeye devam edildi. İkinci ay demir parametrelerinde: demir 18 µg/dL, UIBC - 337 µg/dL, ferritin - 29 µg/L idi.

Hastamız ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenmekteydi. Annesinin VB12 düzeyleri, 150 pg/dL idi. Anne vejetaryen değildi. Hastamız ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenmekteydi. Anne de erişkin hematoloji bölümünce tedavi edildi. Annenin midesinde ülser olduğu öğrenildi. Olgunun hücum tedavisi sonrası 1. ayda yapılan fizik incelemesi doğaldı. Hastanın iştahı belirgin açıldı. Emeklemeye ve ek gıda almaya başladı. Çok hareketlendi. On beş aya tamamlanan idameden 1,5 yıl sonra VB12 591 pg/dL olup fizik muayene tamamen normaldi.

TARTIŞMA

Yenidoğanlarda depo kısıtlı (özellikle hamilelik boyunca annenin alımı kısıtlı, preterm doğum) olduğundan doğumdan aylar sonra VB12 eksikliği gelişebilir. Çölyak hastalığı, İmerslund-Grasbeck sendromu varlığı,

parazit nedeni ile barsaktan olabilecek diğer emilim bozuklukları ve mide hastalıkları da VB12 eksikliğinin diğer nedenleridir. VB12 eksikliğinde apati, gelişimsel gerilik, istem dışı hareketler ve deri pigmentasyonunda değişiklikler gözlenir (2). Hastamızda proteinüri olmayıp çölyak hastalığı bulguları, ve *Helikobakter pilori* saptanmamıştır. Annede de VB12 eksikliği olması nedeni ile anne sütü ile yetersiz alım söz konusu idi. Anneye VB12 tedavisi verildi. Hastanın izleminde VB12 eksikliğinin tekrarlamadığı görüldü.

VB12 eksikliği tedavisi değişik doz ve sürede verilmektedir. Bu çalışmaların birinde siyankobalamin 1000 μg/gün 1 hafta, daha sonra 100 μg/gün haftada bir 1 ay verilmesi önerilmektedir. Diğer bir çalışmada ise; siyankobalamin 100 μg/gün 1 hafta, 100 ug/gün gün aşırı 1 hafta, daha sonra 15 gün haftada 2 gün, sonra ayda 1 defa 100 μg/gün kan tablosu düzelinceye kadar önerilmektedir (4). Olgumuz ikinci ayda başlanması gereken profilaktik demiri de almamıştır.

Anne sütü ya da demir eklenmiş mama alamayan çocuklara dördüncü ayda koruyucu olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi ve prematürelere en geç ikinci ayda 2 mg/kg/gün demir desteği yapılmalıdır (5). Yaşamın ilk yılında vücut ağırlığı 3 katına ve Hb 2 katına çıkar. Her kg artışı için 35-45 mg demir artışı gereklidir. Yenidoğanda 75 mg/kg olan demir diyette demir yoksa zamanında doğmuş bir bebekte 6 ay ve prematürede ise 3-4 ayda tükenir (3). Demir profilaksisi düşük doğum ağırlıklı doğanlarda 3 mg/kg/gün dozunda; en erken 2. haftada, ideali 6-8 haftada başlanıp 12-15 aya kadar sürdürülmelidir (6).

VB12 tedavisinden sonra kan demir düzeyi hızla düşer. Bu nedenle VB12 tedavisi verilirken hastalar demir düzeyleri yönünden yakından izlenmelidirler (7). Bu nedenle, zaten ağır demir eksikliği anemisi bulunan hastaya, bu ilave neden dolayısı ile demir tedavisi uzun süreli olarak verilmiştir. Hastaya demir tedavisi de eklenmiş ve VB12 tedavisi sırasında 3-4 ay aralıklarla idame tedavisi uygulanmıştır.

Bu olgu, yalnız süt çocuklarında (özellikle prematüre doğanlarda) demir profilaksisinin önemini vurgulamakla kalmamakta, aynı zamanda demir eksikliğine VB12 eksikliğinin de eklenebileceğini göstermektedir.

Süt çocuklarında VB12 düzeylerinin rutin taraması yapılmamaktadır, ancak eksikliğinde, özellikle merkezi sinir sistemi belirtilerinde birçok önemli sonuç görülebilir (8). Yenidoğan-süt çocuğunda hayatın ilk birkaç ayında emmede isteksizlik, (sonra ek gıdaya direnç), gelişme geriliği, apati (gülmeme), zayıflık, iritabilite, tremor, havale, atetoid baş hareketleri, fasikülasyon, yavaş mental gelişme, kazanılmış motor hareketlerde geriye dönme, huzursuzluk, havale, hareket bozuklukları görülebilir. Simetrik miyelopati (spinal kordun subaküt kombine dejenerasyonu), nöropati görülebilir ve geç tedavi alan olgularda geri dönüşümsüz olabilir (9). VB12 eksikliği hastaların %98'inde 0-2 yaş arasında gözlenmektedir. Tüm süt çocuklarının, VB12 eksikliği yönünden incelenmesi kan düzeyinin 300-350 pg/dL'nin üzerinde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz (10).

Sonuç olarak, sağlık çalışanlarının bütün dikkat ve ısrarlarına rağmen, demir profilaksisini vermeyen ebeveynlerin hala bulunduğuna, hastaların yakından izlenmesi gerektiğine ve demir eksikliği ile VB12 eksikliğinin bir arada bulunarak belirtileri ağırlaştırabileceğine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dror KD, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr Rev 2008;66:250-255.
2. Solomon L. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin,methylmalonic acid, and homocysteine testing. Blood 2005;105:978-985.
3. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 7th ed., United Kingdom, Elsevier, 2022, pp. 71-80.
4. Erduran E, Özbek N. Çocuklarda Demir ve Vitamin B12 eksikliği. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Nutrisyonel Anemiler Alt Çalışma Grubu; Kasım 2015.
5. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi (https://www.neonatology.org.tr/ neonatoloji/tani-ve-tedavi-rehberleri).
6. Sağlık Bakanlığı Demir gibi Türkiye Programı Rehberi, 2004.
7. Carmel L et al. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, Elsevier, Philadelphia, 2015, pp. 322.
8. Taskesen M, Yaramis A, Selahattin G, Pirinççioğlu AG, Söker M. Neurological presentations of nutritional vitamin B12 deficiency in 42 breastfed infants in Southeast Turkey. Turk J Med Sci 2011;41:1091-1096.
9. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997;77:137-139.
10. Kılcı C, Olcay L. A common problem in infants: Vitamin B12 deficiency. Turk J Pediatr 2023;65:1-8.

GÜNCEL NOTLAR

Vitamin B12 insan sütünün normal bir bileşenidir. Emziren kadınlar günlük 2,8 mcg almalıdır. Altı ay ve daha küçük bebekler için 0,4 mcg alınmalıdır. Bazı otoriteler emzirme süresinde günde 5,5 mcg önermektedirler. Bu önerilen günlük alım miktarlarına ulaşmak veya bilinen bir eksiklik durumunu düzeltmek için takviye gerekli olabilir. B vitamin komplekslerinde düşük dozda (1-10 mcg) vitamin B12 bulunur ve prenatal süt vitaminini hafif artırabilir. Annede eksiklik durumunda 50-250 mcg'lik daha yüksek günlük dozlara ihtiyaç vardır. Anne sütüyle beslenen bebek bu gibi durumlarda aşırı vitamin B12'ye maruz kalmaz. Yaşları 4-11 ay arası değişen, yalnızca anne sütüyle beslenen bebeklerde vitamin B12 eksikliği ile uyumlu biyokimyasal, hematolojik ve klinik bulgular saptanmıştır. Bu bebeklerin annelerine 50 mcg tek doz kas içi vitamin B12 verildikten sonraki 5-8 gün içinde bebeklerde önemli ölçüde Hb artışı, mental durumda iyileşme, anormal deri pigmentasyonunda gerileme ve tremorlarda azalma saptanmıştır (1,2).

- *Vitamin B12. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Bethesda MD: National Institute of Child Health and Human Development, 2023.*
- *Aoxuan Li. Vitamin B12: Insights into Health Implications and Diagnostic Challenges. Highl Sci Eng Technol 2024;83:253-258.*

WİLSON HASTALIĞINA YANLIŞLIKLA NUTRİSYONEL ANEMİ TANISI

Yaşar Doğan[1], Uğur Deveci[1], Saadet Akarsu[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyonun nedeni çok faktörlüdür. Çocukların %70'inden fazlasında yetersiz enerji alımı mevcuttur. Ayrıca kusma, iştah kaybı, mukozal konjesyon, bağırsak hareketliliğinde azalma, asit ve organomegali nedeniyle erken doyma gözlenir. Çeşitli nedenlerden dolayı diyet yapmak da alımı azaltır. Safra asitlerinin atılımındaki bozukluk nedeniyle uzun zincirli yağ asitlerinin emilimi bozulur (1). Karaciğer hastalığı nedeniyle ortalama eritrosit volümü (MCV) artmış hastaları, toplumumuzda sıkça görülen vitamin B12 ve folik asit eksikliklerinden ayırt etmek gereklidir. Eğer Wilson hastalığı (WD, hepatolentiküler dejenerasyon) tanısı erken konur ve tedavi edilirse hastalar normal bir yaşam beklentisine sahiptirler. Tedavi yapılmayan WD hastaları nörolojik semptomları başladıktan sonra 2-5 yıl içinde kaybedilirler (2). Anemi nedeniyle takip edilen olgularda karaciğer yetmezliği bulguları atlanmamalıdır.

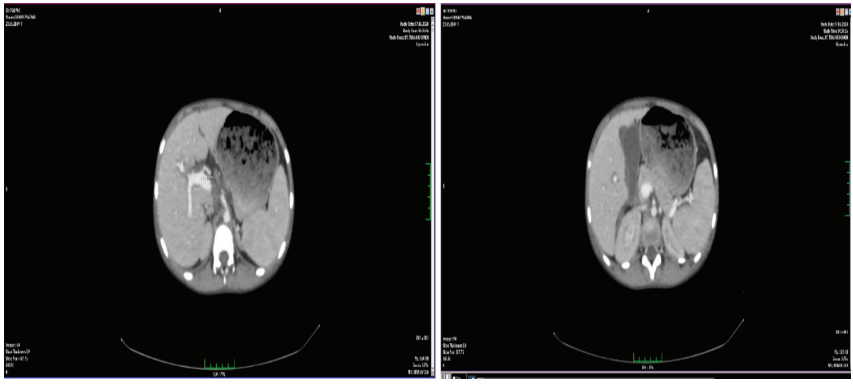
OLGU SUNUMU

Sarılık, solukluk, kusma ve karında şişlik şikayeti ile başvuran 11 yaş erkek olguda; beş gün önce gözlerde ve yüzde başlayan sarılık, sonrasında tüm vücuda yayıldı. Kusmaları yemek ile ilişkisiz, günde 4-5 sefer koyu yeşil/sarı renkliydi. Karında şişlik bir ay önce fark edildi.

Üç ay süreyle devam eden solukluğu mevcuttu. Kliniğimize başvurmadan bir hafta önce mevcut yakınmalarla bir başka merkeze yatırılan olguya, vitamin B12 eksikliği tanısı konularak; iki kez eritrosit süspansiyonu ve 7 gün İM vitamin B12 tedavisi verildi. Özgeçmişinde özellik olmayan olgunun, anne ve babası akraba olmayıp; ailede başka hastalığı olan birey saptanmadı. Altı kardeşi sağ ve sağlıklı idi. Fizik muayenesinde ağırlık 28 kg [-1,63 standart sapma skoru (SDS)], boy 141 cm (-0,47 SDS), TA: 90/60 mm/Hg, ateş 37 ºC, SS 22/dk, KTA 75/dk, genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, deri ve sklera ikterik soluk görünümde idi. Abdomen muayenesinde yaygın asit, traube kapalı, karaciğer midklaviküler hatta 2 cm, dalak ise 4 cm palbabl olarak saptandı. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 12.510/µL, eritrosit sayısı 1,43x10^6/µL, hemoglobin 5,5 g/dL, MCV 124,2 fL, MCHC 31,1 g/dL, eritrosit dağılım genişliği %16,7, trombosit sayısı 197.000/µL, retikülosit oranı %22,74, sedimantasyon 21 mm/h, C-reaktif protein 15,5 mg/L, aspartat aminotransferaz (AST) 59 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 12 U/L (AST/ALT>4), ALP 14 U/L, total bilirubin 8,2 mg/dL (ALP/T. bilirubin<2), direkt bilurubin 5 mg/dL, gama glutamil transferaz 105 U/L, toplam protein 5,8 g/dL,

albümin 2,6 g/dL, ürik asit 1,3 mg/dL, indirekt Coombs pozitif, direkt Coombs negatif, protrombin zamanı 27,4 sn, aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi 30,3 sn, INR: 2,26, vitamin B12 1042 pg/mL, ferritin 2048,2 ng/mL, folik asit 14,82 ng/mL ve alfa 1 antitripsin 2,47 g/L (n=0,9-2 g/L) olarak saptandı. Ultrasonografide, karaciğer parankimi kronik karaciğer hastalığını destekleyen hafif heterojen granüler görünümde olup (15 cm), safra kesesi görünümü ise akut/subakût kolesistit olarak değerlendirildi. Dalak boyutu 13 cm olarak ölçüldü.

Batın bilgisayarlı tomografide asit izlenmekte olup karaciğer parankimi heterojen, periportal ödem, safra kesesinde Frigyalı şapkası görünümü ile perikolesistik sıvı eşlik etmekteydi. Ana portal ven çapı 13 mm, splenik ven çapı 7 mm ile dolgun görünümde idi (Resim 1). Ön planda fulminan WD düşünüldü. INR değeri yüksek olan hastaya karaciğer biyopsisi yapılamadı. Serum seruloplazmin düzeyi 0,18 g/L (n=0,2-0,4 g/L), 24 saatlik idrarda bakır düzeyi 885 µg/gün/L (n=40 µg, >0,65 µmol) ve *ATP7B* geni H1069Q [c.3927_3931del (p.Glu1309fs)] homozigot pozitif olarak saptandı. D-Penisilamin, çinko, N-asetil sistein ve ursodeoksikolik asit tedavileri başlandı. Takipte hemoglobin seviyesi 17 g/dL'ye çıkıp 15 g/dL düzeyinde sabit sürdürüldü.



Resim 1. Batın BT'de asit, heterojen karaciğer parankimi, periportal ödem, safra kesesi Frigyalı şapkası görünümü
BT: Bilgisayarlı tomografi

TARTIŞMA

WD nadir görülen kalıtsal bir bakır metabolizması bozukluğudur. WD'nin görülme sıklığı yaklaşık 1/35.000-100.000 canlı doğumdadır (3). Hastalığın taşıyıcı sıklığı ise 1:90'dır (2). Başlangıcı genellikle 5-35 yaş arasındadır. WD'nin hepatik belirtilerinin erken çocukluk döneminde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Nörolojik semptomlar ise ergenlerde daha sık görülür. Karaciğer, beyin, göz ve diğer vücut dokularında aşırı miktarda bakır bulunmasıyla karakterizedir ve ana klinik semptomlar genellikle hepatik (%42) ve/veya nörolojik (%34) tutuluma bağlıdır. Hemolitik anemi, özellikle WD'nin ilk belirtisi olarak nadir görülen bir komplikasyondur. Otozomal resesif bir bozukluktur ve 21 ekzondan oluşan 13. kromozomun (13q14.1) uzun kolunda yer alan ve P-tipi adenosin trifosfatı taşıyan bakırı kodlayan *ATP7B* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (4). Bu gen tarafından kodlanan protein, bakırın seruloplazmine bağlanmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, WD'de bakır birincil olarak karaciğerde ve ikincil olarak merkezi sinir sistemi gibi diğer organlarda birikir. Bazı hastalarda asemptomatik diğerlerinde ise olgumuzdaki gibi akut karaciğer yetmezliğine kadar

uzanan geniş bir hastalık yelpazesi bulunur (3). İlk klinik belirtiler olguların %42'sinde hepatik, %34'ünde nörolojik, %10'unda psikiyatrik, %12'sinde hematolojik ve endokrinolojik ve %1'inde renal kökenlidir. Hastaların yaklaşık %25'inde başvuru anında birden fazla organın tutulumuna ait belirtiler vardır (4). Teşhis; klinik belirti ve semptomların yanı sıra serum seruloplazmin ölçümü, idrarla bakır atılımı, karaciğer biyopsisi veya genetik testlerinin bir kombinasyonunu gerektirir (3). Normal seruloplazmin değerleri hastaların %10'unda görülebilir. Seruloplazmin ve serum bakır değerinin normal olması WD tanısını dışlatmaz. Düşük seruloplazmin değerleri hipoproteinemi durumlarında, Menkes hastalığında, kronik karaciğer hastalığında, nefrotik sendromda ve aseruloplazminemide de görülebilir. Ayrıca düşük seruloplazmin düzeyi normal popülasyonun %1'inde ve heterozigot WD taşıyıcılarının %10-20'sinde bulunur (3). Tedavi ömür boyu sürdürülmeli. Şelatör ajanlar (penisilamin ve trientin) ve bakır emilimini önleyiciler (çinko tuzları) gibi bazı ilaçları içermektedir. Karaciğer nakli son dönem hastalar için bir seçenek olmalıdır. WD fulminan hepatite yol açmışsa ve medikal tedaviye cevapsızlık varsa karaciğer transplantasyonu denenebilir (3).

Olgumuz her makrositer aneminin nutrisyonel nedenler ile gelişmediğini vurgulamak için sunulmuştur. Ayrıca anemilerde, altta yatan nedenin tespit edilip ona göre eritrosit süspansiyonu planı yapılması; mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Güngör Ş, Selimoğlu MA, Varol Fİ. Nutritional assessment of children with Wilson's disease: single center experience. Turk Pediatri Ars 2019;54:246-255.
2. Kalaycı AG. Wilson Hastalığı. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1:87-93.
3. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. Med Clin (Barc) 2023;160:261-267.
4. Ye XN, Mao LP, Lou YJ, Tong HY. Hemolytic anemia as first presentation of Wilson's disease with uncommon ATP7B mutation. Int J Clin Exp Med 2015;8:4708-4711.

GÜNCEL NOTLAR

Makrositer anemisi olan bir çocuğun vitamin takviyelerine yetersiz cevap vermesi durumunda, ilaç uyumu ve dozu yeniden kontrol edilmelidir. Başlangıçta oral tedaviye başlanmışsa, parenteral B12 vitamini tedavisine geçmek ve yanıtı yeniden değerlendirmek tercih edilebilir. Hipotiroidizm, tiamine yanıt veren makrositik anemi, kronik hemolitik anemi, hipoplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, B12 vitamini ve (veya) folat metabolizmasının genetik bozuklukları ve altta yatan karaciğer hastalığı gibi makrositik aneminin diğer nedenlerinin değerlendirilmesi önerilir. Eşlik edebilecek demir eksikliği de akılda tutulmalıdır.

- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

ÇOCUKLARDA AFEBRİL KONVÜLSİYONUN NADİR BİR NEDENİ: VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

Simge Çınar Özel[1], Özge Kucur[2], Duygu Doğan[3]

[1]Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Tekirdağ
[2]Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Tekirdağ
[3]Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Kliniği, Tekirdağ

GİRİŞ

Vitamin B12 vücutta merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere çeşitli sistemleri etkileyen vitaminlerden biridir. Nutrisyonel B12 eksikliği; hematolojik bozuklukların varlığından bağımsız olarak gelişme geriliği ve/veya nörolojik bulgular ile kendini gösterebilir. Özellikle süt çocukluğu döneminde nutrisyonel B12 vitamin eksikliğinde apati, irritabilite, ataksi, parestezi, hiporefleksi, klonus, afebril konvülsiyonlar ve komaya ulaşabilecek nörolojik bulgular görülebilir.

Biz bu olgu sunumumuzda konvülsiyon ile başvuran, B12 vitamin eksikliği saptanan ve B12 tedavisi ile nöbetleri gerileyen, nörolojik bulguları düzelen hastamızı sunmayı hedefledik.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 11 aylık kız hasta, gözünde istemsiz ani kırpma hareketi ve yukarı doğru kayma şeklinde fokal konvülsiyon nedeniyle getirildi. Özgeçmişinde term doğmuş, bir gün yenidoğan sarılığı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmış ve fototerapi almıştı.

Son birkaç aydır hareketlerinde yavaşlama fark edilmiş, destekli oturması 9. ayda olmuştu. Beslenmesinde anne sütü daha ön planda olup, ek gıdaya düzenli başlanmamıştı. Soygeçmişinde akraba evliliği vardı, anne baba 2. derece kuzendi. Ailesinde bilinen epilepsi öyküsü yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 12 kg (75-90 p), boy 76 cm (50-75 p), baş çevresi 46,5 cm (25-50 p) idi. Hipoaktif, hipotonik, belirgin ödemliydi. Karaciğer ve dalak ele gelmiyordu. Laboratuvar olarak; hemoglobin 6,9 g/dL, hematokrit %21,4, eritrosit dağılım genişliği 91,5 fL, ortalama eritrosit hemoglobin 29 pg, eritrosit sayısı $2,38x10^6/mm^3$, lökosit sayısı $5,72x10^3/mm^3$, trombosit sayısı $329x10^3/mm^3$, nötrofil sayısı $0,66x10^3/mm^3$ idi. RDW-CV %24,2 ve RDW-SD %78,2 idi. Periferik yaymada eritrositlerde anizositoz ve makrositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon vardı. Direkt Coombs negatif idi. Biyokimyasal tetkiklerinde laktat dehidrogenaz 500 U/L ve albümin 1,82 g/dL olması dışında normaldi. Serum Fe 56 mcg/dL, total demir bağlama kapasitesi 110 mcg/dL, transferrin satürasyonu %50, vitamin B12 düzeyi <50 pg/mL, folat 10 ng/mL olarak saptandı. Hastanın konvülziyonları olması nedeniyle yapılan lomber ponksiyonunda beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskobisi ve kültürü normal

saptandı. Metabolik hastalık açısından çalışılan BOS ve kan amino asitlerinde patoloji saptanmadı. Kontrastlı beyin manyetik rezonansta bilateral frontotemporal bölgede ekstrenal subaraknoid mesafede belirginleşme şeklinde özgül olmayan bulgular izlendi.

Elektroensefalografisinde (EEG) hafif derecede serebral disfonksiyon varlığı ile bilateral frontotemporal bölgelerden kaynaklanarak yayılım gösteren epileptik aktivite izlendi. Hastaya antiepileptik olarak fenobarbital ve levatirasetam başlandı. Hastanın hipoalbüminemisi nedeniyle yatışı sırasında bir kez albümin verildi. Hastaya intramusküler B12 tedavisi başlandı. Çocuk gastrenteroloji ve beslenme bölümü tarafından beslenmesi düzenlendi. Tedavinin birinci haftasında hipotonisitede gerileme, göz temasında artma ve konvülsiyonlarda azalma izlendi. Hastanın takip ve tedavisinin altıncı ayında konvülsiyonlarının olmaması ve kontrol EEG'sinin normal saptanması üzerine antiepileptik tedavisi kesildi. Muayenesinde kas gücü tam olup bağımsız yürümesi izlendi. Hastanın tetkiklerinde sitopenisi olmayıp B12 düzeyi >2.000 pg/mL olarak ölçüldü.

TARTIŞMA

Vitamin B12 temel olarak insan vücudunda iki reaksiyonda rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan birincisi homosisteinin metilasyon ile metionine dönüşmesinde kofaktör olması, ikincisi ise metilmalonil-CoA'nın süksinat-CoA'ya dönüşümüdür. B12 eksikliği ise bu reaksiyonları yavaşlatarak metilmalonil-CoA gibi öncül metabolitlerin artmasına neden olur. Homosistein ve metilmalonik asit nörotoksik olarak artarak santral ve periferik sinir sisteminde bulguların oluşmasına neden olurlar.

Genellikle vitamin B12 eksikliğine bağlı bulgular 4.-8. aylardan itibaren oluşmaya başlamasına rağmen bulguların spesifik olmaması tanının gecikmesine neden olabilir. Apati, gelişme geriliği, hipotonisite, göz temasında azalma, kazanılmış nörolojik fonksiyonlarda gerileme olan çocuklarda eşlik eden makrositik anemi varlığında mutlaka vitamin B12 eksikliği açısından değerlendirme gereklidir. Süt çocukluğu döneminde anemisi olan bebeklerde demir eksikliği anemisi de sık görüldüğünden, her iki besinin eksikliğinin birlikteliği aneminin makrositik değil de normositik olmasına neden olabilir.

Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde vitamin B12 eksikliği, konvülsiyonla başvuran hastalarda akılda tutulmalıdır. Tanının erken konup, tedaviye erken başlanması uzun dönemde kalıcı nörolojik hasar oluşmaması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kirik S, Çatak Z. Vitamin B12 Deficiency Observed in Children With First Afebrile Seizures. Cureus 2021;13:e13745.
2. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. Acta Clin Croat 2019;58:295-302.
3. Arıcan P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpınar P, Haspolat S, Duman O, Olgac Dundar N. Various Neurological Symptoms with Vitamin B12 Deficiency and Posttreatment Evaluation. J Pediatr Neurosci 2020;15:365-369.
4. Dubaj C, Czyż K, Furmaga-Jabłońska W. Vitamin B12 deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant - a case report. Ital J Pediatr 2020;46:40.
5. Eren E, Akyol P, Türedi A, Olgar Ş, Ayata A, Tunç B. Vitamin B12 eksikliği epilepsi ilişkisi: İki vaka sunumu. S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2005:12;49-52.



GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini; eritropoez, miyelin kılıfı sentezi, sinyal nörotransmisyonu, nöronal bütünlük ve diğer önemli süreçlerde yer alan çoklu enzimatik reaksiyonlar için temel bir kofaktördür. Klasik hematolojik sonuçlarının yanı sıra, eksikliğinin hem periferik hem de merkezi sinir sistemi üzerinde ciddi yansımaları olabilir. Klinik olarak deliryum, hafıza bozukluğu, subaküt kombine dejenerasyon ve nadiren optik nörit gibi çeşitli nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösterir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik hasarın tersine çevrilebilirliğini sağlamak tanıdan şüphelenildiğinde mümkün olduğunca erken tedavi uygulanmalıdır (1). B12 vitamini eksikliğine bağlı hematolojik bulguları olan çocukların en az 3 ay süreyle tedavi edilmesi gerekir. Nörolojik belirtileri olan çocuklar en az 6 ay süreyle tedavi edilmelidir. B12 vitamini eksikliğinin altında yatan geri dönüşümsüz bir nedeni olan çocuklar (örn. pernisiyöz anemi, kalıtsal B12 vitamini metabolizması bozuklukları), altta yatan malabsorbsiyon bozuklukları ve B12 vitamini eksikliğine yol açan güçlü kültürel uygulamaları (örn. katı veganizm) olanlar ömür boyu B12 vitamini tedavisi gerektirir (2).

- *Laroussi S, Bouattour N, Daoud S, Moalla KS, Sakka S, Damak M, Farhat N, Mhiri C. Reversible dementia and seizures due to metformin-induced vitamin B12 deficiency. Encephale 2024;S0013-7006(24)00020-4.*
- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLARLA GİDEN AĞIR NUTRİSYONEL B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Cem Çanakçı[1], Nur Ayça Çelik[2], Hasan Fatih Çakmaklı[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Nutrisyonel anemiler, kan parametreleri üzerindeki etkilerinin yanında ciddi ve bir kısmı geri dönüşümsüz nöropsikiyatrik etkilenmelere neden olabilirler. Vitamin B12 (vitB12) eksikliği, gelişmekte olan ülkelerde, hayvansal gıdaların tüketilmesinin kısıtlı olduğu toplumlarda önemli bir nutrisyonel eksikliktir (1). Bu sunumda nöropsikiyatrik patolojiler ile sosyoekonomik problemlerin iç içe girdiği vitB12 eksikliği ilişkili ağır bir nutrisyonel anemi olgusunu kinik, laboratuvar, sosyal bulguları ve etiyolojik tartışması ile sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

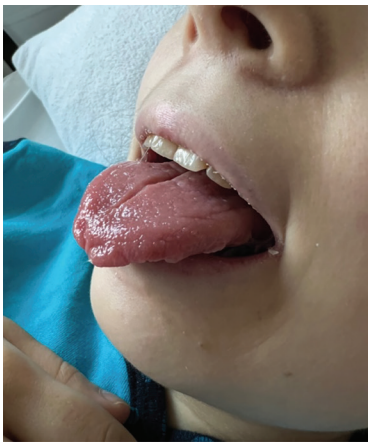
On yedi yaş kız hasta kilo kaybı, halsizlik, solukluk ve 1 aydır yürümede zorlanma şikayetleri ile Giresun'da ilçe devlet hastanesine başvurusunda genel durumunun bozuk, takipneik ve taşikardik olması, ağır anemisinin tespit edilmesi üzerine hastanemizin yoğun bakım ünitesine kabul edildi.

Başvuru fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 43,0 kg (-2,8 SDS), taşikardi, takipne, karaciğer ve dalak midklaviküler hatta kosta altı 5 cm ele geldiği tespit edildi. Sağ el üstünde akrodermatitis enteropatika (Şekil 1), dilde atrofik glossit (Şekil 2) mevcuttu.

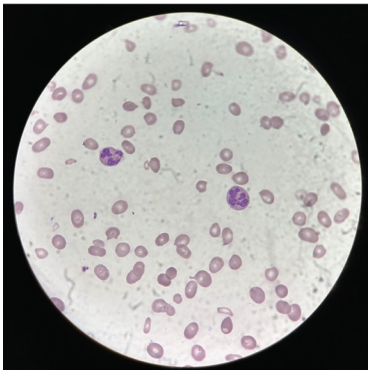
Hastanın özgeçmişinde; Giresun'un küçük bir dağ köyünde takipsiz gebelikle evde doğduğu, aşılarının eksik olduğu, son iki yıldır okula gitmediği, evden neredeyse hiç çıkmadığı, bakım ihtiyacı olan babaannesine tek başına baktığı, hastanın et yemediği öğrenildi. Geçmiş tıbbi kayıtları incelendiğinde, 8 ve 3 yıl önce vitB12 eksikliği tanısının konulduğu ancak hastanın tedaviye uyum göstermediği görüldü.



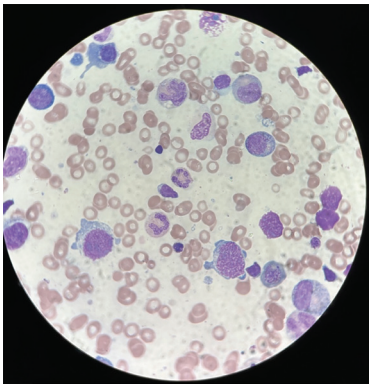
Şekil 1. Akrodermatitis enteropatika; başvurudaki ve çinko tedavisi sonrası 1 hafta görüntüsü



Şekil 2. Atrofik glossis



Şekil 3. Hipersegmente nötrofiller



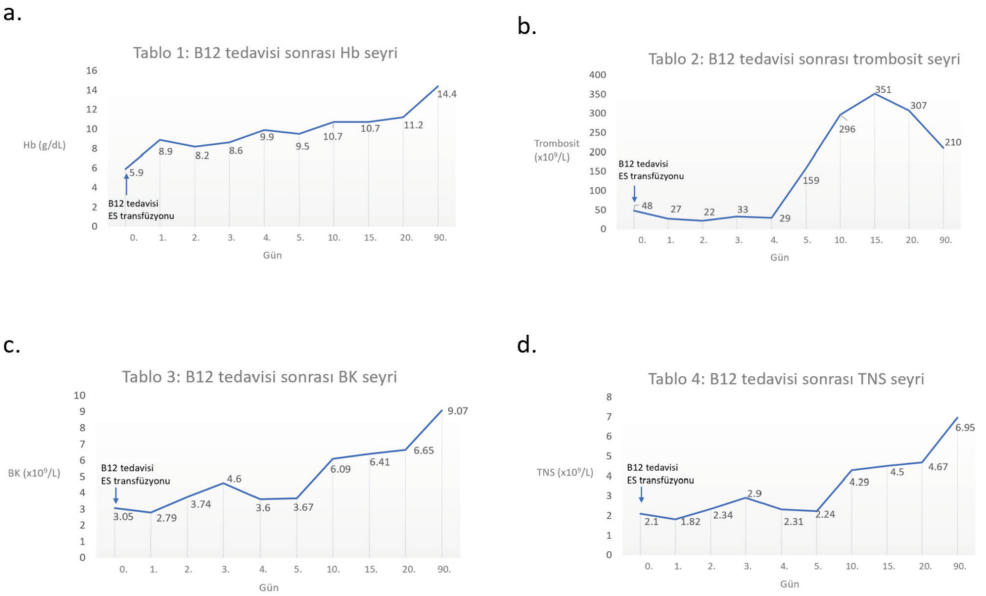
Şekil 4. Kemik iliği yaymasında megaloblastik değişiklikler

Tam kan sayımında, ağır makrositer anemi ve trombositopeni tespit edildi; hemoglobin (Hb): 4,1 g/dL - ortalama eritrosit hacmi (MCV): 103,8 fL - eritrosit dağılım genişliği (RDW): %18,9 - hematokrit (Htc): %11,3 - lökosit sayısı (BK): 6,46x10^9/L - nötrofil sayısı: 2,01x10^9/L - trombosit sayısı (Plt): 102x10^9/L. Biyokimyasal tetkiklerinde laktat dehidrogenaz: 5972 U/L (135-214 U/L) - aspartat aminotransferaz: 179 U/L - diğer kan parametreleri normal aralıktaydı. Direkt coombs negatif sonuçlandı. Hastanın retikülositinin 30x10^9/L ile artmamış olduğu izlendi Akut faz reaktanları negatifti. Hastanın makrositer anemi etiyolojisine yönelik ilk tetkikleri; vitB12 <83 pg/mL - folik asit: 0,98 ng/mL (3,89-20) - tiroid stimüle edici hormon: 1,6 µIU/mL (0,5-4,3) - çinko: 55 (76-110) olarak izlendi.

Hastanın organomegalisi, makrositer anemisi ve trombositopenisine yönelik ayırıcı tanılar açısından incelemesi yapıldı. Periferik yaymasında belirgin hipersegmentasyon saptandı (Şekil 3). Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde, eritroid seride yaygın megaloblastik değişiklikler, hipersegmente nötrofiller, çift çekirdekli eritroid olgun hücreler gibi megaloblastik anemi ile uyumlu bulgular izlendi (Şekil 4). Kan ve idrar aminoasitlerinin değerlendirilmesinde orotik asidüri gibi makrositer anemi ilişkili metabolik hastalık ile uyumlu bulgu saptanmadı. Trombositopenisi, anemisi ve nörolojik bulguları nedeniyle bakılan ADAMTS13 aktivitesinin normal olduğu izlendi.

Hastanın klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri incelenerek vitB12 eksikliği tanısı konuldu. Ağır ve semptomatik anemisi olması nedeniyle eritrosit transfüzyonu yapılan hastanın, tedavi sonrasında yetmezlik bulguları düzeldi ve izlemine çocuk hematolojisi servisinde devam edildi. VitB12 eksikliğine yönelik 1 hafta boyunca her gün, sonra 10 gün boyunca 3 günde bir, sonra 1 ay boyunca 15 günde bir devamında 5 ay boyunca ayda bir olacak şekilde 1000 mcg vitB12 kasiçi (im) olarak başlandı. Tedavinin 5'inci gününde artan retikülositi 95x10^9/L olarak yükseldiği saptandı. Trombositopenisi tedavinin 6'ncı gününde düzeldi. Sistemik vitB12 ve folik asit tedavileri ile makrositer anemide tedrici olarak düzelme izlendi (Şekil 5).

Servis izleminde hastaya çoklu vitamin ve mineral eksikliklerine yönelik ileri incelemeler yapıldı. Takibi sırasında vitB12'nin yanında folik asit, kalsiyum, çinko, D vitamini, A vitamini ve demir



Şekil 5. Hastanın hemogram parametrelerinin [a. Hemoglobin (Hb), b. Trombosit, c. Beyaz küre sayısı (BK), d. Total nötrofil sayısı (TNS)] seyri

destekleri ile izlendi. Çoklu eksikliklerinin altında izole nutrisyonel eksiklik dışı malabsorbsiyon sendromları açısından çocuk gastroenteroloji bölümü ile birlikte incelendi. Alfa 1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, otoimmün gastrointestinal hastalıkları, çölyak hastalığı açısından tetkiklerinde patoloji saptanmayan hastanın endoskopik muayenesinde de malabsorbsiyon sendromları ile uyumlu bulgu saptanmadı. Ön planda nutrisyonel eksiklik düşünülerek hasta çoklu vitamin desteği ile takibe alındı. Hipokalsemisine yönelik çocuk endokrinolojisi ile yapılan incelemeler sonucunda, vitamin D seviyesindeki düşüklük, parathormon yüksekliği de görülmesiyle ön planda nutrisyonel D vitamini eksikliğine bağlı rikets tanısı konularak tedavi ve takibi düzenlendi. Ağır ve tekrarlayan vitB12 eksikliği olan hastada İmerslund-Grasbeck sendromu açısından yapılan incelemede proteinüri saptanması üzerine çocuk nefrolojisi ve çocuk genetik ile birlikte değerlendirildi. Kontrol tetkiklerinde proteinürinin devam etmemesi ve genetik incelemenin negatif sonuçlanması ile İmerslund-Grasbeck sendromu dışlandı. Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde tespit edilen hafif derecede serebral atrofi vitB12 eksikliğine ikincil olarak değerlendirildi.

Hastanın özgeçmişindeki sosyal özellikleri, ağır nutrisyonel malnütrisyonu nedeniyle çocuk ihmali açısından sosyal pediatri bölümü, çocuk ruh sağlığı bölümü ve Ankara Çocuk Koruma Birimi ile birlikte değerlendirildi. Depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu nedeniyle çocuk ruh sağlığı bölümünün önerisi ile hastaya sertralin başlandı. Eksik aşılarının tamamlanması için plan oluşturuldu. Hastanın sosyal açıdan desteklenme gerekliliği, sağlık hizmetine ulaşımının desteklenmesi gerekliliği ve sosyal hizmetler destek ihtiyacı belirlendi. Hasta sosyal hizmetlere bildirildi ve yaşadığı şehirde sosyal hizmetler ile birlikte izlenmesi kararlaştırıldı. Hastanın takipler için Ankara'ya gelmesinin zor olması nedeniyle yaşadığı ilçenin hastanesindeki pediatri

hekimiyle iletişime geçilerek hastanın ortak izlenmesi için plan oluşturuldu. Üç haftalık klinik izlemi sonucunda taburculuk öncesi hemogramı; Hb: 11,2 g/dL - MCV: 89,6 fL - RDW: %15,5 - Htc: %31,9 - BK: 6,74x10^9/L - Plt: 295x10^9/L şeklindeydi. Taburculuktan 3 ay sonraki poliklinik kontrolünde Hb: 14,4 g/dL - MCV: 78,6 fL olarak izlendi.

TARTIŞMA

Anemi; Hb değerinin yaşa göre alt sınırdan (-2 SD) düşük olması olarak tanımlanır. Anemi saptanan çocukta ortalama eritrosit hacminin yaşa göre normal değerlerin üst sınırından (+2 SD) yüksek olması da makrositer anemi olarak değerlendirilir. Makrositer anemi nedenleri ayırıcı tanısında en önemli neden vitB12 eksikliğidir. VitB12 eksikliğinde retikülosit düşüktür, uzun süren ağır eksikliklerde nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir. Periferik yaymada eritrositlerin makrositer görülmesinin yanında nötrofil çekirdeklerinde hipersegmentasyon görülür. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi ilişkili hiperselülarite ve megaloblastik değişiklikler izlenebilir. Kesin tanı vitB12 düzeyi ölçümü, gri bölgedeki hastalarda metilmalonik asit ve homosistein düzeyi ölçümü ile konulur. Hastamızda da makrositer anemi, trombositopeni, vitB12 eksikliği ile uyumlu periferik yayma ve kemik iliği bulguları mevcuttu (2,3,4,5).

VitB12 hematopoezin yanında miyelinizasyonda ve mental psikomotor gelişimde de rol almaktadır. VitB12 eksikliğine bağlı görülen nöropsikiyatrik semptomlar; irritabilite, güçsüzlük, letarji, hipotoni, tremor, büyüme gelişme problemleri, okul başarısında düşme, parestezi gibi sensöryal defisitler ve majör depresyon ve psikoza kadar ilerleyebilecek psikopatolojilerdir. Solukluk, glossit, bulantı, diyare görülebilen diğer bulgulardır. Olgumuzda vitB12 eksikliği ile uyumlu olarak glossit, solukluk ve majör depresyon klinikleri öne çıkmaktaydı.

VitB12 eksikliği diyet kaynaklı ve malabsorbsiyonlar nedenli görülebilmektedir. Diyete bağlı vitB12 eksikliği sıklıkla sosyoekonomik nedenlerle hayvansal gıdalardan eksik beslenenlerde ve ağır vejetaryen ve vegan diyete sahip hastalarda görülmektedir. VitB12 eksikliği nedeni olan malabsorbsiyonlar ise proton pompa inhibitörlerinin yan etkisi ve çölyak hastalığı gibi sık nedenlerden herediter intrinsik faktör eksikliği gibi nadir nedenlere geniş bir etiyolojik liste oluşturmaktadır. Sağlıklı bir bireyin vitB12 ihtiyacının diyetle karşılanması gerekmektedir. Tamamen hayvansal kaynaklardan karşılanan bu ihtiyaç temel olarak, kırmızı et, yumurta, balık ve kümes hayvanlarında bulunmaktadır. Annede vitB12 eksikliği yoksa anne sütü infantlardaki ihtiyacı karşılamaya yetmektedir. Ekstrinsik kaynaklara ek olarak bir miktar vitB12 de intestinal bakterilerin sentezi ile elde edilmektedir (2,3,4,5). Olgumuzun da vitB12 açısından fakir diyet özellikleri bulunmaktaydı. Klinik izlemi sürecinde hastaya ve ailesine bu gerekli beslenme özellikleri açısından eğitim verildi.

Tedavide vitB12 replasmanı kullanılmaktadır. Malabsorbsiyon durumunda parenteral, izole nutrisyonel eksiklik durumunda oral veya parenteral replasman klinik duruma göre yapılabilmektedir. Olgumuzda olduğu gibi ağır ve nörolojik bulgular bulunan hastalarda parenteral tekrarlayan dozlar ile tedavi düzenlemesi yapılmalıdır. Tedaviye yanıt ilk günden itibaren görülmeye başlanır. İlk gün inefektif hematopoez düzelmeye ve hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar. İkinci gün retikülositte başlayan yükselme beşinci günde zirve yapar. Tedavinin ikinci haftasında hipersegmentasyon ortadan kalkmaya ve eritrosit hacmi normale gelmeye başlar. Sekizinci haftada kan parametrelerinin normale gelmesi beklenir. Nörolojik iyileşme ikinci haftada belirgin izlenmeye başlanır. Dil ve gastrointestinal bulgular ikinci haftada ortadan kalkar (2,3,4,5).

Sunduğumuz olguda da hem hemogram parametrelerinde ve hem de klinik özelliklerinde, tedaviye yanıtı literatür ile uyumlu süreçte izledik.

Olgumuz sosyal ve psikiyatrik özellikleri ile öne çıkmaktaydı. Çocuk koruma birimi, sosyal pediatri bilim dalı, çocuk psikiyatrisi anabilim dalı ve sosyal hizmetler birimi ile yapılan multidisipliner yaklaşım olgunun izleminde kritik noktayı oluşturmaktaydı. Olgu anemi nedeniyle yoğun bakım izlemi gerektirecek seviyeye gelmişti. Fakat bu durum, hastanın asıl problemi olan sosyal sıkıntıları gün yüzüne çıkarmış oldu. Hasta ve ailesi sosyal hizmetlerin takibine girdi. Bulunduğu ilçede yaşayan pediatri uzmanı ile iletişime geçilerek takibi planlandı. Bu yaklaşım ile sadece anemi tedavisi değil çocuğun yüksek yararını gerektiren diğer sosyal müdahaleler de gerçekleştirildi. Bu olgu gelişmekte olan ülkelerde vitB12 eksikliği açısından, veganlık gibi özel diyet yapan gruplar dışında da dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca nutrisyonel eksiklik durumlarının altında yatan sosyal ve psikolojik durumlara da azami dikkat gösterilmesini ve hastaya her zaman biyopsikososyal model kapsamında yaklaşılması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
2. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp Biol Med (Maywood) 2007;232:1266-1274.
3. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-2221.
4. Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. Pediatr Radiol 1997;27:155-158.
5. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. Haematologica 2006;91:1506-1512.

GÜNCEL NOTLAR

Şiddetli akut malnütrisyonda, protein-enerji malnütrisyonunun yanı sıra mikro besin eksikliği de büyüme ve gelişmenin önünde büyük bir engeldir. Demir eksikliği, nutrisyonel anemilerin en sık görülenidir. Şiddetli akut malnütrisyonlu çocuklarda görülen en yaygın klinik semptomlar ishal, pnömoni, akut gastroenterit ve akut solunum yolu enfeksiyonudur. Şiddetli akut malnütrisyonlu çocuklarda demir eksikliği ve B12 eksikliği görülme olasılığı daha yüksektir. Ciddi B12 vitamini eksikliği daha sık anemi ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli akut malnütrisyonlu çocuklarda görülen ciddi anemi vücudun savunma mekanizmasını sürekli değiştirerek hematopoezi etkilemektedir (1).

B12 vitamini eksikliğinin nörolojik belirtileri olan çocuklarda parenteral veya oral B12 vitamini kullanılarak, farklı doz ve tedavi süreleriyle çeşitli B12 vitamini takviyesi protokolleri denenmiştir. Bununla birlikte, nörolojik belirtileri olan çocuklarda hızlı ve kesin yanıt alma ihtiyacı nedeniyle, başlangıç tedavisinin parenteral B12 vitamini ile yapılmasını önerilir. Cerrahi olgular, altta yatan otoimmün durumlar veya B12 vitamini emilimi ve taşınmasındaki genetik kusurlar dahil olmak üzere B12 vitamini malabsorpsiyonunun geri dönüşümsüz nedenlerine bağlı malabsorpsiyonu olan hastalarda parenteral B12 vitamini ile tedavi tercih edilebilir. Alternatif olarak, bazı çalışmalarda gösterildiği gibi, geri dönüşü olmayan malabsorpsiyon nedenleri olan çocuklara ömür boyu günlük oral veya dilaltı B12 vitamini verilebilir. Kronik atrofik gastrit veya pernisiyöz anemi nedeniyle B12 vitamini eksikliği olan yetişkinlerde yapılan iki ayrı randomize kontrollü çalışmada, oral B12 vitamini parenteral B12 vitamini kadar etkili olmuştur (2).

- *Shukla P, Pandey SK, Singh J, Bajaj N, Tripathi G, Dwivedi S. Clinico-etiopathogenesis of vitamin B12, folic acid and iron deficiency in severe acute malnutrition children: a tertiary care hospital experience from central India. Indian J Clin Biochem 2024;39:221-225.*
- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

GENİTAL BÖLGEDE YARALAR İLE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNE BAĞLI ANEMİLİ OLGU

Saide Ertürk[1], Duygu Özkorucu Yıldırgan[1], Zeynep İpekli[2], Cengiz Bayram[1], Ali Ayçiçek[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

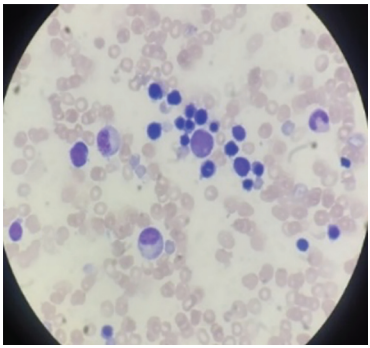
Gıdalarla yeterli miktarda vitamin ve minerallerin alınamaması dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli anemi nedenlerindendir. Besinsel anemiler, sık görülen önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olmasına rağmen, tanı ve tedavi geciktiğinde kalıcı nörolojik ve gelişimsel sorunlarla karşımıza gelebilmektedir. Bu sebeple tanısal gecikmeden doğabilecek kalıcı sekellerin yaşanmaması için sitopenisi olan bir hasta ile karşılaşıldığında öncelikle en fazla karşılaşılan nedenlerin araştırılması önem taşımaktadır. Bu yazımızda iki farklı hastanede tanısı konulamayıp, myelodisplastik sendrom, lösemi ön tanıları ile hastanemize yönlendirilen ve vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı alan olgumuzu sunduk.

OLGU SUNUMU

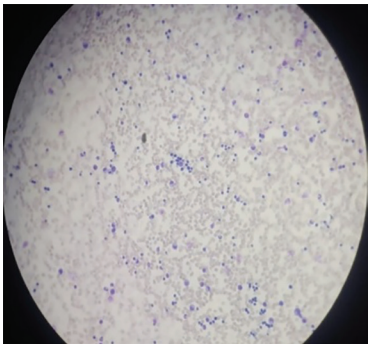
On dört aylık erkek hasta, 1,5 ay önce başlayan halsizlik, solukluk, beslenmede azalma şikayetleri nedeniyle iki farklı ilde tetkik edilmişti. Bu dönemde verilen ilaçları kullanmış, ancak şikayetlerinin gerilememesi, anemi, agranülositoz, ağız çevresi, dil ve genital bölgede yaralarının başlaması üzerine hastaneye yatırılıp çevre ilde bulunan çocuk hematoloji ve onkoloji bölümüne danışılmıştı. Bu merkezde kemik iliği incelemesi yapılan hasta myelodisplastik sendrom, lösemi ön tanıları ile daha üst bir merkeze yönlendirilmesi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öz ve soygeçmişinde; perinatal öykü doğal, ilaç kullanma öyküsü yok, diğer kardeşleri sağlıklı, akraba evliliği yoktu. Fizik incelemesinde; vital bulgular stabil, vücut ağırlığı: 9 kg (3-10p), boy: 74 cm (10-25p), huzursuz, soluk, düşkün görünümde, etrafa ilgisi azalmış, parmak uçları, göğüs, diz ve dirseklerde pigmentasyon artışı, ağız ve çevresinde kabuklanmış yaralar, skrotumu kaplayan yoğun eritemli lezyonlarla seyreden ciddi dermatit ve hepatomegali (karaciğer kot altında 4 cm) mevcuttu.

Hastanın E-Nabız verilerine ve önceki tetkiklerine ulaşılamadı. Aileden ayrıntılı bilgi elde edilemedi. Hastanemizde yapılan incelemelerde lökosit sayısı: 5,23x10^9/L, hemoglobin (Hb) 9,3 gr/dL, ortalama korpusküler hacim (MCV): 82,9 fL, trombosit sayısı: 44.000/mm^3, nötrofil sayısı: 880/mm^3, vitamin B12 <100 pg/mL, folik asit: 4,83 ng/mL, laktik dehidrogenaz: 1665 U/L, demir: 121 mg/mL, ferritin: 330 pg/mL bulundu.

Periferik yayma incelemesi; ileri derecede hiposellüler idi, eritrositlerde anizositoz seyrek makro-ovalostoz nadir fragmantasyon nötrofil ve trombositlerin azalması dışında belirgin bir özellik görülemedi. Metilmalonik asit düzeyi çalışılamadı. Bilirubin çinko, C vitamini düzeyleri normal, parvovirüs B19, insan immün yetmezlik virüsü, hepatitler, Epstein-Barr virüs dahil viral seroloji, direkt ve indirekt coombs testleri negatif idi. Tam idrar tahlilinde proteinüri yoktu.



Şekil 1a. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler



Şekil 1b. Kemik iliğinde eritroid hiperaktivite



Şekil 2. Tedavinin 10. günü

Pansitopenisi nedeniyle hastanemizde yapılan kemik iliği aspirasyon yaymasının Giemsa boyama incelemesinde megaloblastik değişiklikler (Şekil 1a) ve eritroid hiperaktivite (Şekil 1b) vitamin B12 eksikliği ile uyumlu bulundu, vitamin B12 tedavisi düzenledi ve retikülosit krizinin kontrolü planlandı.

Hastanın tedavisinin 5. gününden sonra yapılan tetkiklerinde retikülosit %13, Hb 11 gr/dL, trombosit sayısı 716.000/mm^3, nötrofil sayısı 3.280/mm^3, laktik dehidrogenaz 686 U/L, vitamin B12 >4000 pg/mL bulundu. Skrotumda yoğun eritemli dermatitde belirgin gerileme gözlendi (Şekil 2). Genel durumunda iyileşme olan ve kan sayımında sitopenileri düzelen hasta takiplerine devam edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Eğer annede vitamin B12 düzeyi yeterli ise çocuğunda hayatın ilk yıllarında vitamin B12 eksikliği görülmesi nadirdir. Çocuklarda en sık annedeki eksikliğe bağlı olarak gelişir ve plasentadan geçiş iyi olduğu için doğumda vitamin B12 eksikliği görülmez. Annede ağır eksiklik olması ya da hayvansal proteinlerden fakir ek gıdalar nedeniyle gelişen eksiklik, bebeklik döneminde sitopeni, irritabilite, apati, iştahsızlık, büyüme gelişme geriliği ile kendini gösterir (1). Klinikte hematolojik, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları tek tek ya da birlikte olabilir (2). Başvurduğunda 14 aylık olan hastamızın şikayetleri solukluk, halsizlik, beslenememe, dermatit şeklinde son 1,5 ay içerisine gelişmişti ve hematolojik bulgular ön plandaydı. Ek hastalık, ilaç kullanımı yoktu, kaba motor gelişiminde gerilik, belirgin nörolojik kayıp tespit edilmedi. Yaygın pigmentasyonu, deri enfeksiyonları, hepatomegalisi mevcuttu. Olgumuzu müstesna kılan yönü ise ağız, dil ve genital bölgesindeki yaralardı.

Bebeklik döneminde vitamin B12 eksikliğinde anemi ve makrositoz görülmeyebilir değişik derecelerde sitopeniler olabilir (1). Hastamızın kan sayımında MCV normal sınırlarda, anizositoz, trombositopeni, nötropeni ve periferik yaymasında belirgin hiposellülarite izlenmişti.

Malignite ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilmesi ve pansitopenisi nedeniyle yaptığımız kemik iliği incelemesinde eritroid öncü hücreler artmış ve eritroid serideki artışa bağlı olarak eritroid/myeloid oranı belirgin artmıştı.

Bu olguların kemik iliğinde nükleusu olgunlaşmamış, sitoplazması matür olan (nükleer-stoplazmik uyumsuz) megaloblastik öncülerin yıkımı nedeniyle serum LDH, demir, indirekt bilirubin, ferritin düzeyleri yükselebilir. Hastamızın LDH, demir düzeyleri yüksek, ferritin değeri üst sınıra yakın idi.

Ayırıcı tanıya giren İmerslund-Grasbeck sendromu; beraberinde sıklıkla proteinüri görüldüğü, intrensek faktör doğumsal eksikliği ve pernisiyöz aneminin konjenital tipi; yaşamın ilk haftalarında ortaya çıktığı, kobalaminin aktif forma dönüşümü için gerekli enzim eksikliklerinin; ilk bir yaşta bulgu verdiği ya da ağır nörolojik bulgularla seyrettiği bilindiğinden hastamızın yaşı ve muayene bulguları nedeniyle, bu tür konjenital hastalıklar düşünülmedi. Transkobalamin II eksikliğinden ise; vitamin B12 düzeyinin normal olması beklendiğinden uzaklaşıldı.

Vitamin B12 eksikliği tanısında serum düzeyinde düşüklük, homosistein ve metil malonik asit düzeyinde artış beklenir, bu testlerden en az ikisinin varlığı ile tanı doğrulanmalıdır. Ancak klinik bulguları oturmuş tipik olgularda vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü tek başına yeterli olabilir (3). Hastamızın muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak verilen vitamin B12 tedavisi sonrası 5. gününde retikülositozu görüldü, sitopenileri ve klinik bulguları düzeldi. Böylece tüm testlerin yanı sıra, vitamin B12 tedavisine gözlenen olumlu yanıt ile de hastamızın tanısı doğrulandı.

Sonuç olarak olgumuz, halsizlik, beslenmede azalma şikayetlerine, sitopeni eşlik ediyorsa kemik iliği aspirasyonu gibi invaziv tetkikler yerine, anamnez ve detaylı fizik muayene bulgularının daha önemli olduğunu, vitamin B12 eksikliğinin deride yaralar ile de gelebileceğini vurgulamak için sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, Gülersu İ, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA. Pediatrik Hematoloji. 1st ed. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2011 p. 192.
2. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 6th ed. Phialdelphia, W.B.Saunders, 2003. p. 419-455.
3. Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, Gülersu İ, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA. Pediatrik Hematoloji. 1st ed. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2011 p. 207.

GÜNCEL NOTLAR

Kobalamin eksikliği olan daha büyük çocuklarda parestezi, ataksi, olağandışı hareketler, glossit, kişilik değişiklikleri ve el ve ayak parmaklarının dorsumunda ve maksilla, kollar ve medial uyluklarda olağandışı pigmentasyon görüldüğü bildirilmiştir. Megaloblastik anemili hastalarda özellikle vitamin B12 eksikliğinde eklem kıvrım yerlerinde hiperpigmentasyon görülebilir (1).

Tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi: İyilik hissi ile birlikte klinik iyileşme tedaviden sonraki 24 saat içinde başlar. Glossit 2. günden itibaren iyileşmeye başlar ve tedavinin ikinci haftasının sonunda düzelir. Klinik değerlendirme, şiddetli anemisi olanlar için ilk hafta içinde ve orta veya hafif anemisi olan çocuklar için ikinci hafta içinde planlanabilir. Ancak, herhangi bir iyileşme yoksa, semptomlarda kötüleşme varsa veya nörolojik belirtiler ortaya çıkıyorsa, daha erken değerlendirilmesi gerekir. Semptomatik iyileşmeye ek olarak, tam kan sayımı (CBC) ve ortalama korpusküler hacim (MCV) ile laboratuvar değerlendirmesi önerilir. Laboratuvar incelemeleri (hemoglobin, CBC) için ilk takip ziyaretinin zamanlaması, şiddetli anemisi olanlar için 7. gün, orta derecede anemisi olanlar için 14. gün ve hafif anemisi olanlar için 28. gün olabilir. Tedavi yanıtını değerlendirmede en faydalı objektif parametre, 48-72 saat içinde başlayan ve tedaviye başladıktan sonraki ilk haftanın sonunda zirve yapan retikülosit oranındaki artıştır ve retikülositoz genellikle aneminin ciddiyetiyle orantılıdır. MCV 14. günden itibaren düşmeye başlar ve genellikle 6-8. haftalarda normalleşir. Hipersegmente nötrofiller tedavinin 10-14 günü içinde kaybolur. MCV dahil olmak üzere CBC 6-8 hafta içinde tamamen normal olmalıdır. Suboptimal yanıt durumunda, eşlik eden demir eksikliğinin yanı sıra alternatif tanıların da araştırılması önemlidir. Nörolojik iyileşme de ilk hafta içinde başlar ve tipik olarak 6-12 hafta içinde tamamlanır. Tedaviye rağmen nörolojik semptomların kötüleşmesi durumunda alternatif bir tanı aranmalıdır. B12 vitamini eksikliğine bağlı kalıcı nörolojik sekeller, özellikle küçük çocuklarda daha sık görülür. Mevcut kanıtlara göre, tedaviye yanıtı değerlendirmek için tedaviden hemen sonra serum B12 vitamini ve holotranskobalamin II'nin ölçülmesini önermiyoruz çünkü bunların seviyeleri uygulamadan sonra hızla yükselebilir (2).

- *Singh H, Subramanian A, Dibhar DP, Suri V, Bhalla A. Knuckle hyperpigmentation in a young male: A clinical sign of B12 deficiency not to be missed. Trop Doct 2024;29:494755241234081.*
- *Chandra J, Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

ERGENLİKTE DİKKAT: ALGILAMA BOZUKLUĞU VE NUTRİSYONEL ANEMİ

Şefika Akyol[1], Özlem Tüfekçi Gürocak[2], Şebnem Yılmaz[2], Hale Ören[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Antalya
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

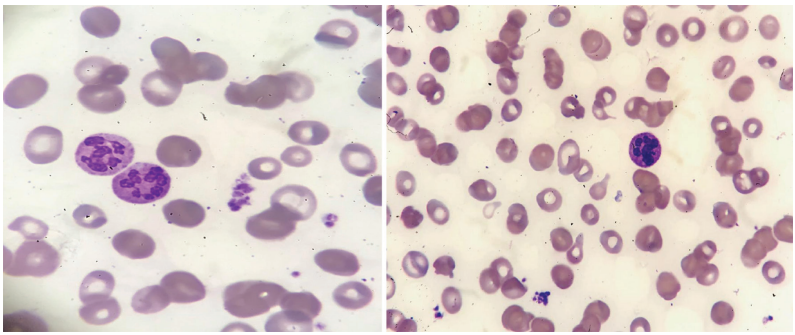
GİRİŞ

Nutrisyonel anemiler, çocukluk çağında en sık görülen anemi nedenlerinin başında gelmektedir ve temel sebebi beslenme yetersizlikleri ve yanlış beslenmedir (1). Obezite de ergenlikte sıklıkla yanlış beslenme ve hareketsiz yaşamdan dolayı ortaya çıkmakta, günümüzde toplumda %21,9 oranında görülmektedir (2).

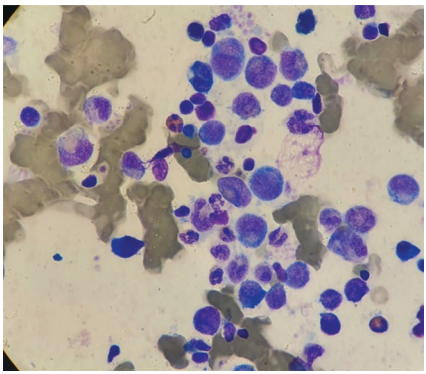
OLGU SUNUMU

On dört yaşında kız hasta, üç gündür devam eden ateş yüksekliği, karın ağrısı, bulantı, kusma ve sık idrar yapma ile idrarda yanma yakınmaları ile bir merkeze başvurdu. Değerlendirmesinde hiperbilirubinemisi olması nedeniyle kolanjit ön tanısı ile hastanemiz çocuk acil servisine yönlendirildi. Hastanın karbonhidrattan zengin beslenme alışkanlığı olduğu öğrenildi. Ailede önemli bir hastalık öyküsü yoktu. Fizik bakıda; ağırlık 62 kg (SDS: 0,83 75-90p), boy 157 cm (SDS: -0,9, 10-25p), vücut kitle indeksi 25.1 (SDS: 1.41, 90-95p) idi. Deride hiperpigmentasyon ve skleralarında ikter mevcuttu. Dil yüzeyi düz, parlak kırmızı idi ve papillaları atrofikti. Ayrıca sol kostovertebral açı ve suprapubik bölgede hassasiyet saptandı. Karaciğer non-palpabl, dalak kot altında 1 cm palpe edildi. Nörolojik değerlendirmesinde, konuşmasında yavaşlık ve hafıza problemleri dikkat çekti.

Laboratuvar sonuçlarında; lökosit sayısı 14.300/mm^3, mutlak nötrofil sayısı 13.300/mm^3, hemoglobin 9,1 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 128,7 fL, eritrosit sayısı 2,08 milyon, eritrosit dağılım genişliği %17,8, trombosit sayısı 178.000/mm^3 idi. Retikülosit oranı %7 ve direkt coombs testi sonucu negatif bulundu. Periferik yaymasında makrositer oval eritrositler, hipersegmente polimorfonükleer lökositler mevcuttu; anizositoz ve poikilositoz izlendi (Şekil 1). Total bilirubin 6,75 mg/dL, indirekt bilirubin 5,2 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH) 436 U/L ve C-reaktif protein 193 mg/L saptandı. Nutrisyonel değerlendirmesinde vitamin B12 <50 pg/mL, homosistein >50 umol/L, ferritin 381,8 ng/mL ve transferrin satürasyonu %6,3 olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda selüler kemik iliğinde her seride megaloblastik değişiklikler izlendi (Şekil 2). Hastanın idrar analizinde lökositüri, hematüri ve lökosit esteraz pozitifliği saptandı. İdrar kültüründe 1x10^6 koloni/mL *E. coli* üremesi oldu. Piyelonefrit tedavisi yanında vitamin B12 eksikliğine yönelik tedavisi intramusküler olarak başlandı. Enfeksiyon tedavisi sonrasında oral demir tedavisi verildi. Beslenmesi düzenlendi.



Şekil 1. Periferik yayma: Makrositer oval eritrositle, anizositoz, poikilositoz ve hipersegmente nötrofiller



Şekil 2. Kemik iliği aspirasyonu yayması: Dev bant ve metamiyelositler, diseritropoez, dismiyelopoez, plazma hücrelerinde artış ve artmış apopitoz

TARTIŞMA

Vitamin B12 ve demir eksikliği anemisi gelişmekte olan ülkelerde en sık diyet ile yetersiz alım ve yanlış beslenme sonucu gelişir. Hastamız obezite sınırında, dengesiz ve kötü beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak diyetle yetersiz alıma sahipti. Obezite ve metabolik sendromu olan çocuk ve adölesanlarda, demir, vitamin B12, E, B2 ve folik asit düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (3). Günümüzde özellikle ergenlerde kötü beslenme, obezite ve hareketsiz hayat tarzı çok yaygınlaşmış olup, bu hastalarda nutrisyonel eksikliklerin giderilmesi kadar yaşam tarzları ve diyetlerine yönelik de önlemler alınmalı ve hastalar ilgili bölümlere yönlendirilmelidir.

Hastamızda anemiye eşlik eden makrositoz varlığı, periferik yaymasında makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistositler ve nötrofillerde hipersegmentasyon bulunması, serum B12 düşüklüğü ve homosistein yüksekliği tanıyı destekleyen pozitif patolojik laboratuvar bulgularıdır. Tam kan sayımında pansitopeni ve retikülositopeni saptanabilir (1). İnefektif eritropoeze bağlı olarak artmış retikülosit, LDH, indirekt bilirubin, ferritin düzeyleri ve düşük haptoglobulin düzeyi izlenebilir. Hastamızdaki retikülositoz, indirekt bilirubin ve LDH yüksekliği vitamin B12 eksikliğinden kaynaklanabileceği gibi enfeksiyona bağlı non-immün hemolitik anemiye de bağlı olabilir. Serum B12 düzeyi duyarlı bir tanı testi değildir ve farklı yayınlarda farklı sınır değerler bildirilmiştir (4,5). Normal değeri 200-800 pg/mL'dir, <80 pg/mL düzeylerinin açık eksiklik göstergesi olduğu bildirilmektedir (1).

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları başvuru yaşına göre değişir. Solukluk, halsizlik, taşikardi gibi anemi nedenli semptomlar yanında, infantlarda sıklıkla nörogelişimsel gerilik mevcut iken daha büyük çocuklarda parestezi, ataksi, periferal nöropati, baş ağrısı, baş dönmesi ve nörokognitif değişiklikler gibi geniş spektrumlu nörolojik bulgular görülebilir. Nörokognitif bulguların hematolojik anomalilerden daha önce ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (1,6). Hastamızda da konuşmada yavaşlık ve hafıza sorunları mevcuttu.

Tedavi ardından bu bulgularında gerileme kaydedildi. Uzun süre tedavisiz kalmış olan hastalarda nörolojik bulguların geri dönüşümsüz olabileceği ve vitamin B12 tedavisi ardından da iyileşme göstermeyebileceği unutulmamalıdır (6).

Nutrisyonel anemilerde sıklıkla vitamin B12 eksikliği ve demir eksikliği birlikte bulunur. Eritrosit morfolojisine göre değerlendirirken MCV'nin yüksek olması vitamin B12 eksikliği yanı sıra demir eksikliğinin de mevcut olabileceğini unutturmamalıdır. Hastamızda enfeksiyon nedeniyle ferritin yüksek bulunmuş, ancak transferrin satürasyonu %6 saptanmıştır. Bu nedenle nutrisyonel anemisi olan çocuk ve ergenlerde sadece eritrosit morfolojisine göre değerlendirme yapılmamalı, demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğinin birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak yanlış beslenme alışkanlıkları özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir nutrisyonel anemi nedenidir. Ergenlerde sağlıklı yaşam için obeziteden kaçınma ve doğru beslenmenin önemi her fırsatta dile getirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Powers JM. Nutritional anemias. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Seventh Edition. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, editors. Elsevier 2021. pp. 61-80.
2. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. Obes Rev 2005;6:9-10.
3. Kardaş F, Yücel AD, Kendirci M, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Akın L, Gül Ü, Gökay S, Üstkoyuncu PS. Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome. Turk J Pediatr 2021;63:48-58.
4. Ok Bozkaya I, Yarali N, Kizilgün M, Ozkan S, Tunc B. Relationship Between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12 in Children. Indian J Hematol Blood Transfus 2017;33:537-540.
5. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.
6. Arıcan P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpınar P, Haspolat S, Duman O, Olgac Dundar N. Various Neurological Symptoms with Vitamin B12 Deficiency and Posttreatment Evaluation. J Pediatr Neurosci 2020;15:365-369.



GÜNCEL NOTLAR

Vitamin B12 farmakolojik bileşik seçimi: Siyanokobalamin (CN-Cbl); tedavide etkili olabilmesi için metilkobalamin (Me-Cbl) ve 5-deoksiadenozilkobalamin (Ado-Cbl) gibi metabolik olarak aktif koenzimlere dönüşüm gerektiren sentetik B12 vitamini formudur. Hidroksokobalamin (HO-Cbl); B12 vitamininin uzun etkili formudur, daha az sıklıkta enjeksiyona ihtiyaç duyulur ve bu nedenle persistan anemi veya kalıtsal metabolik B12 vitamini metabolik bozukluğu olan çocuklarda tercih edilir. Güncel pratikte, biyoyararlanım, biyokimyasal etkiler veya klinik etkinlik açısından Me-Cbl veya Ado-Cbl kullanımının CN-Cbl veya HO-Cbl kullanımına göre faydalarını gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır ancak Me-Cbl kolay bulunabilen, ucuz ve etkili olduğu için B12 vitamini eksikliğine bağlı aneminin tedavisi için tercih edilebilir.

- *Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.*

YALNIZCA ANNE SÜTÜYLE BESLENEN SÜT ÇOCUĞUNDA BÜYÜME GERİLİĞİ, HİPOTONİ VE APATİ NEDENİ: KOBALAMİN EKSİKLİĞİ

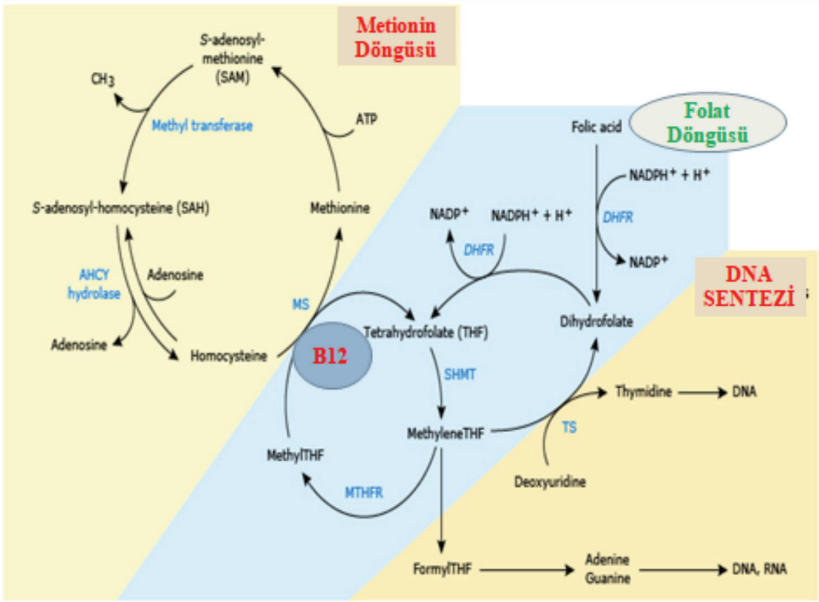
Zafer Bıçakçı[1], Mustafa Özay[1], Emre Akgüneş[2], Şeyda Karahan[2]

[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum
[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

GİRİŞ

Vitamin B12 (kobalamin, Cbl) önemli bir vitamindir. Kobalamin gebelik sırasında ve doğumdan sonra anne sütü yoluyla fetüse aktarılır. Bu nedenle, kobalamin eksikliği olan bir anneden doğan bir bebekte, doğuştan eksiklik olabilir ve yalnızca anne sütüyle beslenmesi halinde daha fazla eksiklik riskiyle karşı karşıya kalabilir. Bebekte kobalamin eksikliği pansitopeni ve/veya makrositozla ortaya çıkabilir (1,2). Beslenme ile ilgili kobalamin eksikliği genellikle 6-12 aylık bebeklerde kusma, uyuşukluk, titreme, anormal hareketler, büyüme geriliği, hipotoni ve gelişimsel becerilerin kaybıyla başlar. Kanda metilmalonik asit ve homosistein artışı ve bazen hiperglisinüri olabilir (3). Kobalamin ve folat, DNA ve RNA sentezinde kritik bir rol oynar. Bu nedenle her iki vitaminin eksikliği DNA sentezini bozabilir ve bu da hücre döngüsünün DNA sentezi (S) fazında hücrenin durmasına, DNA replikasyon hataları yapmasına ve/veya apoptotik ölüme neden olabilir (4). Kobalamin ve folatın temel kesişimi, metil-tetrahidrofolatın (metil-THF) tek karbonlu metil grubunun metiyonin oluşturmak üzere homosisteine aktarıldığı metiyonin sentaz reaksiyonunda meydana gelir. Kobalamin (metilkobalamin olarak) bu reaksiyon için kofaktör görevi görür. Folatın DNA sentezindeki temel rolü, diğer moleküllere eklenen metil gruplarını sağlamaktır. Kobalaminin temel rolü, 5-metil-tetrahidrofolatı tekrar THF'ye dönüştüren reaksiyonda kofaktör olarak görev yapmaktır. Bu daha sonra tek karbon donörleri olarak işlev görebilecek formlara dönüştürülebilir. THF üretimi, homosisteinin metiyonine dönüşümüyle birleştirilir. THF daha sonra folatın karbon veren 10-formil-THF ve metilen-THF formlarına dönüştürülür. Kobalamin eksikliği folatın 5-metil-THF formunda hapsolmasına neden olabilir (metil-THF tuzağı hipotezi). Ayrıca kobalamin eksikliği, tek karbon donörü olarak da kullanılan S-adenosilmetiyonin yapımında kullanılan metiyonin eksikliğine neden olabilir (format açlığı hipotezi) (5). Bu nedenlerle kobalamin eksikliği serumda homosistein artmasına neden olabilir. Kobalamin eksikliğinde her laboratuvarda metil malonik asit ölçülememektedir. Fakat homosistein ölçülebilmektedir. Kobalamin eksikliği tanı ve tedavisinin takibinde homosistein kullanılabilir (Şekil 1).

Bu sunudaki amacımız; yalnızca anne sütü ile beslenen ve herhangi bir ek gıda almayan, gelişme geriliği nedeniyle yapılan tetkiklerinde kobalamin eksikliği tanısı konan hastayı sunmaktır.



Şekil 1. Vitamin B12 ve folatın; metionin-folat döngüsündeki ve metil folat "tuzağının" DNA sentezindeki rolleri

OLGU SUNUMU

On dört aylık kız hasta. İştahsızlık ve gelişme geriliği nedeniyle getirildi. Yalnızca anne sütü ile beslenen herhangi bir ek gıda almayan hastanın yapılan tetkiklerinde kobalamin eksikliği tanısı kondu. Boy 78 cm %50, vücut ağırlığı 8500 gr %3-10, baş çevresi 47 cm %50-75 idi. Genel bir vücut hipotonisitesi, apatisi, halsizliği ve solukluğu vardı. Hastanın laboratuvarında kobalamin pg/mL <0,001, serum metil malonik asit 4841 ng/mL (0-46,6), spot idrarda metil malonik asit 698 mg/g (<15) olarak tespit edildi. Annesinin kobalamin düzeyi 164 pg/mL olarak tespit edildi. Hastanın tanı anında ve tedavisinin 7. gününde hemogram ve bazı biyokimyasal bulgularındaki değişim gösterilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hastanın tanı anında ve tedavinin 7. gününde hemogramındaki değişim.

	Lökosit x10^9/L (4,5-13)	Hemoglobin g/dL (14,4-18,3)	HCT % (41,2-52)	Trombosit sayısı x10^9/L (145-345)	MCV fL (76-95)	Retikülosit % (0,52-3,53)
Tanı anında	6260	5,1	15,8	137.000	103,3	2,32
Tedavinin 7. gününde	7740	6,1	23,7	373.000	98,8	9,18

HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Tablo 2. Bazı biyokimyasal bulgularındaki değişim.

	LDH U/L (135-225)	Total bilirubin mg/dL (0,1-1,2)	Serum demiri µg/dL (60-180)	TIBC µg/dL (172-537)	Ferritin ng/mL (24-340)	Homosistein µmol/L (5-15)	Folat ng/mL (5,29-24,8)
Tanı anında	6909	2,68	130,2	391,74	43,40	150	20,20
Tedavinin 7. gününde	2878	1,77	31,11	344,41	17,60	4,17	11,84

LDH: Laktat dehidrojenaz, TIBC: Total iron binding capasity

Kobalamin eksikliği nedeniyle ilk bir hafta her gün siyanokobalamin 100 µg/gün'den intramusküler başlandı. Genel durumu düzelen hastanın hipotoni, apatisi kayboldu, iştah ve aktivitesinin arttığı gözlendi. Yedinci günde retikülosit krizi (%9,18) gözlendi. Daha sonra gün aşırı, haftada 3 gün, haftada bir 100 µg/gün'den verildi. İlk aydan sonra ayda bir intramusküler 1000 µg/gün'den 6 ay verilmesi planlandı. Homosistein düzeyi 150 µmol/L'den 4,17 µmol/L'ye, serum demiri 130,2 µg/dL'den 31,11 µg/dL'ye, serum ferritini 43,40'tan 17,60'a, laktat dehidrojenaz (LDH) 6909'dan 2878'e, total bilirubin 2,68 mg/dL'den 1,77 mg/dL'ye geriledi.

TARTIŞMA

Hematopoietik öncü hücreler vücutta en hızlı bölünen hücreler arasındadır ve dolayısıyla kobalamin ve folat eksikliklerinin neden olduğu anormal DNA sentezine karşı en duyarlı hücre türlerinden biridir. Bu eksikliklerin hematopoez üzerinde iki ana etkisi vardır (6). Megaloblastik değişiklikler, nükleer bölünme döngüsünün sitoplazmik olgunlaşma döngüsüne (yani nükleer-sitoplazmi uyumsuzluk) göre yavaşlamasından kaynaklanır. Kemik iliğindeki çekirdekli öncü hücrelerin herhangi birinde, sitoplazmik olgunluğa göre olgunlaşmamış veya morfolojik olarak anormal çekirdekler, dev metamiyelositler ve artan mitotik figürler dahil olmak üzere çeşitli megaloblastik değişiklikler görülebilir. Bu değişiklikler izole anemiye ve/veya diğer sitopenilere neden olabilir. Eritroid dışı sitopeniler (lökopeni ve trombositopeni) tipik olarak hafiftir (6).

Etkisiz eritropoez (intramedüller hemoliz olarak da adlandırılır), kemik iliğinde gelişen eritropoietik öncü hücrelerin erken ölümü (örn. fagositoz veya apoptoz) olduğunda ortaya çıkar. Kemik iliğinde hiperselülerite ve yüksek serum demiri, indirekt bilirubin ve LDH ve düşük haptoglobin dahil olmak üzere hemolizin laboratuvar bulguları olabilir. Retikülosit sayısı genellikle düşüktür (6). Hastamızda intramedüller hemoliz göstergelerinden serum demiri, inirekt bilirubin, ferritin ve LDH seviyeleri yüksekti. Tedaviden sonra intramedüller hemoliz göstergelerinin hızlı bir şekilde azaldığı ve eritrosit üretimini gösteren retikülositin ise artmış olduğu gözlendi.

Kobalamin eksikliği folatın 5-metil-THF formunda hapsolmasına (metil-THF tuzağı) neden olabilir (5). Hastamızın tanı anındaki folat değeri 20,2 ng/mL idi. Tedavinin 7. günündeki folat değerinin 11,84 ng/mL'ye düştüğü gözlendi. Folat düzeyindeki bu düşüşün nedeni ise 5-metil-THF formunun tuzaktan kurtulması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; yalnızca anne sütüyle beslenen küçük çocuklarda büyüme geriliği, hipotoni, nöromotor beceri kaybı ve apati varsa kobalamin eksikliği akla gelmelidir. Metil malonik asit çalışılmayan laboratuvarlarda kobalamin eksikliği tanı ve takibinde serum homosistein düzeyi kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
2. Goraya JS, Kaur A, Setia S. Epileptic Spasms During Recovery From Nutritional Infantile Vitamin B12 Deficiency. Pediatr Neurol 2023;146:50-54.
3. Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e584.
4. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017;129:2603-2611.
5. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clin Proc 1994;69:181-186.
6. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. Annu Rev Nutr 2004;24:105-131.

GÜNCEL NOTLAR

Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında vitamin B12 eksikliğinin klinik belirtileri: Kobalamin eksikliğinin ilk belirtileri arasında mide bulantısı, huzursuzluk, iştahsızlık, güçsüzlük ve gelişim geriliği yer alır. Yenidoğan ve sütçocukluğunda yetersiz kobalamin seviyesi, gençlikte zihinsel ve nörolojik gelişimi üzerinde uzun süre kalıcı olumsuz etkilere neden olabilir. Anne sütü ile beslenen ve annelerinde kobalamin düzeyi yetersiz olan bebeklerin hematopoetik (megaloblastik anemi), nörolojik (hipotoni, kas hareketlerinin istemli koordinasyon eksikliği ve gelişim geriliği) ve gastrointestinal sistem sorunlarıyla karşılaşma riski daha yüksektir. Gelişim geriliği, anormal göz hareketleri, huzursuzluk, baş ağrısı, hafif tremor ve konvülsiyonlar, nörolojik bozuklukların diğer semptomlarıdır. Araştırmalara göre, yenidoğanlarda kobalamin eksikliğinin nörolojik yan etkileri, sinirlerin geç maturasyonu veya erken dejenerasyonu, Sadenozilmetiyonin-S-adenozilhomosistein oranındaki değişiklik ve nörotrofik ve nörotoksin sitokinler arasındaki eşitsizlikten kaynaklanıyor olabilir. Bebeklerde kobalamin eksikliği metilasyon yanıtlarının bozulmasına neden olmaktadır.

- *Anwar S, Kumar V, Raut R. A review on factors causing vitamin B12 deficiency in pregnant women and infants. IJCRT 2024;12:1-13.*

HAYVANSAL KAYNAKLI BESİN ALMAYAN BİR ADÖLESANDA PANSİTOPENİ NEDENİ: KOBALAMİN EKSİKLİĞİ

Zafer Bıçakçı[1], Mustafa Özay[1], Emre Akgüneş[2], Şeyda Karahan[2]

[1]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum
[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

GİRİŞ

Vitamin B12 (kobalamin) özellikle iki enzimatik reaksiyonda önemli bir rol oynar. İlk reaksiyonda metilmalonik asit, kofaktör olarak kobalamin kullanılarak süksinil-CoA'ya dönüştürülür. Bu nedenle kobalamin eksikliği serum metilmalonik asit düzeylerinin artmasına neden olabilir. Kobalamin eksikliğinin nörolojik etkilerinden metilmalonil-CoA birikiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kobalamin aynı zamanda homosisteinin metiyonine dönüşümünde folik asit ile kofaktör olarak da görev yapar (1). Metiyonin, DNA'nın yapı taşları olan pürin ve piridin sentezi için gereklidir. Kobalamin veya folik asit eksikliği homosistein düzeylerinin artmasına neden olabilir. Kobalamin eksikliği, nükleik asit metabolizmasının bozulmasına neden olarak sitoplazma ile nükleer olgunlaşma arasında asenkronizasyona neden olarak megaloblastik anemiye yol açar (2). Karakteristik bulgular arasında makrositoz, periferik yaymada hipersegmente nötrofiller, dev bantlar ve proeritroblastlarla birlikte hiperselüler kemik iliği yer alır (3). İnsanlar kobalamini sentezleyemediği için diyetle hayvansal kaynaklı gıdalardan alınması gerekir. Bebeklerde ve çocuklarda kobalamin eksikliğinin en yaygın nedeni, diyetle alımın yetersiz olması veya hayvan kaynaklı gıdalara erişim eksikliğidir (4).

Bu sunudaki amacımız; hayvansal kaynaklı besin kullanmayan kobalamin eksikliğine bağlı pansitopeni saptanan 16 yaşındaki erkek adelösan hastayı sunmaktır.

OLGU SUNUMU

Bilinen sistemik bir hastalığı olmayan 16 yaş erkek hasta bir gün önce başlayan ölçülmeyen ateş, kuru öksürük, halsizlik, sırt ve baş ağrısı, iştahsızlık şikayetiyle başvurdu. Hastanın iştahsızlığının uzun süredir olduğu ve hayvansal kaynaklı gıdaları yeterince almadığı öğrenildi. Skleralarında ikteri bulunan hasta, halsiz ve soluk görünümdeydi. Dalak kot altında yaklaşık olarak 4 cm ele geliyordu. Hastanın laboratuvarında pansitopenisi vardı. Kobalamin 55 pg/mL (126-505) ve homosistein 75,7 µmol/L (5-15) olarak tespit edildi. Periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofiller, makrositer eritrositler vardı. Blast görülmedi. Abdominal ultrasonografide dalağın vertikal uzunluğu 140 mm idi (normal <120 mm). Kemik iliği aspirasyonu yapılan hastanın kemik iliği hiperselüler olup megaloblastik eritropoezi gösterdi. Hastanın tanı anında, tedavisinin 7. ve 15. günlerinde hemogram ve bazı biyokimyasal bulgularındaki değişim gösterilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Hastanın tanı anında, tedavinin 7. ve 15. günlerinde hemogramındaki değişim

	Lökosit $x10^9$/L (4,5-13)	Hemoglobin g/dL (14,4-18,3)	HCT % (41,2-52)	Trombosit sayısı $x10^9$/L (145-345)	MCV fL (76-95)	Retikülosit% (0,52-3,53)
Tanı anında	2840	8,3	24,1	91.000	123	0,57
Tedavinin 7. gününde	2990	10,8	31,8	543.000	105	7,64
Tedavinin 15. gününde	6610	13,1	39,7	675.000	100	1,38

HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Tablo 2. Bazı biyokimyasal bulgularındaki değişim

	LDH U/L (135-225)	Total bilirubin mg/dL (0,1-1,2)	Serum demiri µg/dL (60-180)	TIBC µg/dL (172-537)	Ferritin ng/mL (24-340)	Homosistein µmol/L (5-15)	Folat ng/mL (5,29-24,8)	Haptoglobin g/L (0,3-2)
Tanı anında	4982	5,4	10,19	239,9	178,5	75,7	4,94	0,13
Tedavinin 7. gününde	1669	0,64	26,7	341	96,4	15,6	6,91	0,12
Tedavinin 15. gününde	513	0,61	111,4	282,5	44,8	10,4	7,41	0,49

LDH: Laktat dehidrojenaz, TIBC: Total iron binding capasity

Kobalamin eksikliği nedeniyle ilk bir hafta her gün siyanokobalamin 100 µg/gün'dan intramusküler başlandı. Genel durumu düzelen, halsizlik ve iştahsızlığının gerilediği gözlendi. Daha sonra gün aşırı, haftada 3 gün, haftada bir 100 µg/gün'den siyanokobalamin verildi. İlk aydan sonra ayda bir intramusküler 1000 µg/gün'den 6 ay verilmesi planlandı. PT 18,6 sn (12-16), aPTT 36,3 sn (25-35) olması üzerine 10 mg K vitamini intravenöz olarak yapıldı. Tedaviden sonra PT ve aPTT'nin normale geldiği gözlendi. D-dimer 4048 ng/mL'den (0-550) tedavi sonunda 202 ng/mL olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Kobalamin hemapoetik sistem, nörolojik sistemin gelişiminde, myelinizasyonda ve DNA sentezinde koenzim olarak önemli rol alır. Kobalamin eksikliği sıklıkla karşılaşılan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada kobalamin eksiklik oranının %10,8 olduğu bildirilmiştir (5).

Hematopoietik öncü hücreler vücutta en hızlı bölünen hücreler arasındadır ve dolayısıyla kobalamin ve folat eksikliklerinin neden olduğu anormal DNA sentezine karşı en duyarlı hücre türlerinden biridir. Bu eksikliklerin hematopoez üzerinde iki ana etkisi vardır (6). Megaloblastik değişiklikler, nükleer bölünme döngüsünün sitoplazmik olgunlaşma döngüsüne (yani nükleer-sitoplazmi uyumsuzluk) göre yavaşlamasından kaynaklanır. Kemik iliğindeki çekirdekli öncü hücrelerin herhangi birinde, sitoplazmik olgunluğa göre olgunlaşmamış veya morfolojik olarak anormal çekirdekler, dev metamiyelositler ve artan mitotik figürler dahil olmak

üzere çeşitli megaloblastik değişiklikler görülebilir. Bu değişiklikler izole anemiye ve/veya diğer sitopenilere neden olabilir. Eritroid dışı sitopeniler (lökopeni ve trombositopeni) tipik olarak hafiftir (6). Etkisiz eritropoez (intramedüller hemoliz olarak da adlandırılır), kemik iliğinde gelişen eritropoietik öncü hücrelerin erken ölümü (örn. fagositoz veya apoptoz) olduğunda ortaya çıkar. Kemik iliğinde hiperselülerite ve yüksek serum demiri, indirekt bilirubin ve laktat dehidrojenaz (LDH) ve düşük haptoglobin dahil olmak üzere hemolizin laboratuvar bulguları olabilir. Retikülosit sayısı genellikle düşüktür (6). Hastamızda intramedüller hemoliz göstergelerinden indirekt bilirubin, ferritin ve LDH seviyeleri yüksekti. Tedaviden sonra intramedüller hemoliz göstergelerinin hızlı bir şekilde azaldığı, D-dimer, PT/aPTT değerlerinin normale geldiği, haptoglobinin ve eritrosit üretimini gösteren retikülositin ise artmış olduğu gözlendi.

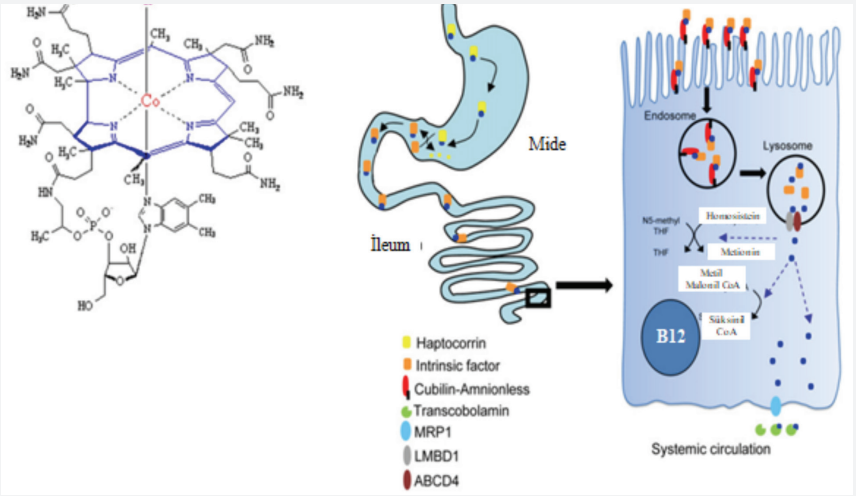
Sonuç olarak; pansitopeni ile başvuran ve öyküsünde hayvansal kaynaklı besin almayan hastalarda kobalamin eksikliği de düşünülmelidir. Kobalamin eksikliği olan hastalarda tedavisi hemen başlanmalı ve takipleri düzenli bir şekilde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003;67:979-986.
2. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. Clin Med Res 2006;4:236-241.
3. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. Nutrients 2013;5:4521-4539.
4. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89:693S-696S.
5. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2005;48:308-315.
6. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. Annu Rev Nutr 2004;24:105-131.

GÜNCEL NOTLAR

B12 Vitamininin Gıda Kaynakları: B12 vitamini (kobalamin) mikrobiyal kökenli, suda çözünen temel bir mikro besindir. Et, kümes hayvanları, balık, yumurta, süt ve diğer süt ürünleri dahil olmak üzere hayvansal gıda ürünlerinde doğal olarak bulunur. B12 vitamini genellikle bitkisel gıdalarda bulunmaz, ancak zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar yüksek biyoyararlanıma sahip hazır bir B12 vitamini kaynağıdır. Bazı besinsel maya ürünleri de B12 vitamini içerir. 2012-2016 Hollanda Gıda Tüketim Araştırması'nın sonuçlarına göre, süt ürünleri, et, (kabuklular dahil) balık, takviyeler ve yumurtanın toplam B12 vitamini alımına katkısı sırasıyla %38,5/%30/%8,5/%8,4 ve %4,6'dır.



B12 vitamininin yapısı ve emilimi: Üst gastrointestinal sistemde diyetle alınan B12 vitamini (şekilde mavi renkle tanımlıdır), haptokorrine bağlanır. Duodenumda haptokorrinin parçalanmasından sonra, B12 intrinsik faktöre bağlanır ve terminal ileuma ulaşır. Enterositin apikal kutbunda Amnionless ile birlikte eksprese edilen Cubilin, intrinsik faktör-vitamin B12 kompleksini bağlar ve internalize eder. Daha sonraki endositik taşıma Cubilin ve Amnionless'in plazma membranına geri dönüşümü ve intrinsik faktörün lizozomal degradasyonu ile sonuçlanır. B12 vitamini lizozomdan LMBD1 ve ABCD4 aracılığıyla çıkar. B12 vitamini bazolateral taşıyıcı MRP1 aracılığıyla kan dolaşımına salınır,transkobalamin II ile dokulara taşınır.

- *Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, Eussen SJPM. Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. Front Nutr 2019;6:93.*

SÜT ÇOCUĞUNDA CİDDİ NÖROLOJİK BULGULAR VE PANSİTOPENİ İLE BELİRTİ VEREN NUTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Zhala Abdullayeva, Hasan Fatih Çakmaklı, Mehmet Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Vitamin B12 eksikliği, megaloblastik aneminin en önemli nedenlerinden biri olup, diyetle alım yetersizliği, emilim ve metabolik bozukluklar, transkobalamin transport bozuklukları nedeniyle oluşmaktadır. Süt çocukluğunda genellikle vejetaryen diyet veya kötü sosyo-ekonomik koşullar nedeniyle alım yetersizliği olan anne bebeklerinde görülür. Hematopoez ve miyelinizasyonda önemli rolü vardır. Eksikliğinde ağır anemi/pansitopeni, sık enfeksiyon, dermatit, büyüme geriliği, nöromotor gelişmede duraksama, irritabilite, tremor, hipotoni ve nöbet gibi nörolojik bulgular görülebilir (1,2).

OLGU SUNUMU

Yedi aylık erkek olguk son 20 gündür çok uyuma (günde 21 saat), başını tutamama, hareketlerinde yavaşlama ve çevreye ilgisinde azalma yakınmaları ile yapılan tetkiklerinde pansitopeni saptanmıştı. Laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobin (Hb): 5,8 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 93,4 fl, kırmızı hücre dağılım genişliği: %18, lökosit: 4490/mm^3, total nötrofil sayısı (TNS): 560/mm^3, trombosit: 126.000/mm^3, retikülosit: %0,3; laktat dehidrogenaz (LDH): 4890 U/L, vitamin B12: <50 pg/mL saptanan hastaya tek doz (500 mcg) vitamin B12 verilmiş ve eritrosit transfüzyonu uygulanarak gelişim basamaklarında gerilik nedeniyle merkezimize yönlendirilmişti. İki gün sonra başvuru fizik muayenesinde ağırlık 9.100 gr (25-50 p), boyu 66 cm (25 p) ve baş çevresi 42,5 cm (3-10 p), genel durumu orta olan hastanın karaciğeri midklavikular hatta 4 cm palpabl idi ve splenomegali yoktu. Öyküsünde 6. aya kadar nöromotor gelişiminin normal olduğu belirtilen hastanın hipotonisitesi olup başını tutamadığı, destekle oturamadığı, bacaklarına ağırlık vermediği görüldü. Özgeçmişinde takipli gebelikten 28 yaş anneden G4P2Y2 olarak 38 hafta 3.350 gram olarak C/S ile doğmuş ve postanatal bir özellik olmamıştı. İlk 6 ay sadece anne sütü alan hastaya 6 aylıkken ek gıdaya (yoğurt, sebze ve meyve püreleri) geçilmişti. Soygeçmişinde hasta annesinin 2 yıl önce vitamin B12 eksikliği nedeniyle tedavi aldığı öğrenildi. Tek doz vitamin B12 ve transfüzyon uygulandıktan sonra başvuran hastanın laboratuvar incelemesinde Hb: 11,6 gr/dL, MCV: 82,9 fL, lökosit: 7.340/mm^3, TNS: 1150/mm^3, trombosit: 96.000/mm^3, retikülosit: %0,47, direkt Coombs: Negatif, total bilirubin: 1,94, indirekt bilirubin: 1,57 mg/dL, LDH: 4667 U/L, vitamin B12: 764 pg/mL, folik asit: 15 ng/mL ve ferritin: 185 ng/mL olarak saptandı. Periferik yaymada

polikromazi ve makrositer eritrositler görüldü. Plazma homosistein düzeyi 26,7 µmol/L (normal: 5-14 µmol/L) bulundu. Imerslund-Grasbeck sendromu açısından proteinüri yoktu.

Bu bulgularla nutrisyonel vitamin B12 eksikliği tanısı konulan hastaya intramusküler vitamin B12 tedavisine devam edildi ve diyeti düzenlendi. İlk olarak 500 µg vitamin B12 uygulandıktan sonra, 100 µg dozundan ilk 1 hafta günaşırı, ardından 1 ay süre ile haftada bir gün ve idame tedavisi olarak ayda bir kez devam edildi. Tedavinin dördüncü gününde retikülosit %7,5'e yükseldi. Tedavi öncesi pansitopenisi olan hastanın tedavi başlandıktan 1 hafta sonra bakılan laboratuvar incelemelerinde mutlak nötrofil sayısı ve trombosit değerlerinin normale geldiği, tedavi öncesi yüksek olan LDH'nin belirgin azaldığı ve 1 ay sonra kontrolde normal olduğu görüldü. Ayrıca hastada serum demiri ve transferrin satürasyonu düşük olup, ferritin normal sonuçlandı. Hastanın bize başvurusunda viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcuttu ve ferritin yüksekliğinin akut enfeksiyon durumuna bağlı olduğu düşünüldü. Demir profilaksisi almayan hastada bu durum demir eksikliği olarak değerlendirildi ve vitamin B12 tedavisine ek olarak demir tedavisi başlandı.

Etiyolojiye yönelik olarak, ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen hastanın annesinin vitamin B12 düzeyi 71 pg/mL olarak saptandı ve anneye tedavi başlandı.

Hasta, ilk 6 ayda normal gelişimi olup zamanla kazanılan becerilerin kaybı ve nöromotor gelişmede duraksama ile seyreden hastalıkların ekartasyonu açısından çocuk nöroloji ve çocuk metabolizma hastalıkları bölümleri tarafından değerlendirildi. Yapılan incelemelerde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve metabolik tetkikleri normal sonuçlandı. Ayrıca vitamin B12 eksikliğinde kraniyal MRG'de görülebilen atrofi ve gecikmiş miyelinizasyon bulguları hastamızda tespit edilmedi.

Tedavi öncesi başını dik tutamayan, destekli oturamayan, bacaklarına ağırlık veremeyen, ellerini ağzına götürmekte, objeye uzanmakta ve yatarken dönmekte zorlanan hastada tedaviden 1 hafta sonra anlamlı iyileşme görüldü. Gelişimsel pediatri ve çocuk nöroloji bölümü izlemi ile hasta ailesine gelişimi destekleme önerileri verildi. İzlemde dil, bilişsel ve hareket alanlarında destek ihtiyacı olması nedeniyle bireysel özel eğitim için yönlendirildi. Son olarak, 6 yaşında olan hasta alıcı, ifade edici dil ve kaba motor becerileri yaşıtları ile uyumlu olup, sadece ince motor becerilerinde destek ihtiyacı olması nedeniyle özel eğitime devam etmektedir.

TARTIŞMA

Vitamin B12 büyüme-gelişme, DNA sentezi ve santral sinir sisteminin (SSS) gelişimi/miyelinizasyonu için gereklidir (1). Temel olarak hematopoietik sistem, SSS ve gastrointestinal sistemi etkilemektedir. Megaloblastik aneminin en önemli nedenlerinden biridir. Ağır anemiye nötropeni ve trombositopeni de eşlik edebilir. Glossit, bulantı, diyare gibi gastrointestinal sistem bulguları, halsizlik, çabuk yorulma, parestezi, tremor, ataksi, öğrenme güçlüğü, depresyon gibi nöropsikiyatrik belirti ve bulgular görülebilir. Süt çocukluğu döneminde iştahsızlık, beslenme güçlüğü, apati, büyüme ve nöromotor gelişmede gerilik ve nöbet gibi nörolojik bulgular gösterebilir.

Laboratuvar tetkiklerde makrositer anemi, periferik yaymada makrositer oval şekilli eritrositler, anizositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon, retikülositopeni, homosistein yüksekliği ve inefektif eritropoeze bağlı LDH yüksekliği görülür. Bazı hastalarda kraniyal MRG incelemesinde beyinde atrofi ve gecikmiş miyelinizasyon bulguları görülebilir (1,2).

İnfantlarda vitamin B12 eksikliğinin en önemli nedeni annenin gebelik ve emzirme dönemindeki vitamin B12 eksikliğidir. Bu nedenle, vitamin B12 eksikliği tespit edilen süt çocuklarının annesi de bu açıdan değerlendirilmelidir. Vitamin B12 transplasental yolla anneden bebeğe geçerek ilk 6-12 ayda çocuğun ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek miktarda depolanır ve bu nedenle sağlıklı çocukta yaşamın bu döneminde genellikle eksiklik belirtileri görülmez. Ancak B12 vitamini eksikliği olan bir annenin bebeği bu eksiklikle doğabilir ve yalnızca anne sütüyle beslenmesi durumunda ilk 4-6 ayda vitamin B12 eksikliği bulguları ortaya çıkabilir (1,3). Bu durum süt çocukluğu döneminde megaloblastik anemi ve önemli nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Non-spesifik bulgularla prezente olabileceği için tanıda gecikme olabilir. Megaloblastik anemi tedavi ile geri dönüşümlüdür ancak vitamin B12 eksikliği erken dönemde tespit edilip tedavi edilmediği durumda kalıcı nörolojik hasara neden olabilir. Tedavi sonrasında klinik ve radyolojik bulgularda dramatik iyileşmeye rağmen, sıklıkla uzun süreli bilişsel ve gelişimsel gerilik görülebilir (2,3,4). Süt çocukluğu döneminde vitamin B12 eksikliğinin erken teşhisi ve tedavisi, nörolojik hasarı önlemek için önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak hastamızda vitamin B12 eksikliğine bağlı pansitopeni ve ciddi nörolojik bulgular mevcuttu. Tedavi ile akut dönemde klinik bulgularda belirgin iyileşme görülmüş olsa dahi yaşı ile uyumlu normal nöromotor gelişimin sürdürülebilmesi için artmış desteğe ihtiyacı oldu.

KAYNAKLAR

1. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-160.
2. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr Rev 2008;66:250-255.
3. Tanyildiz HG, Yesil S, Okur İ, Yuksel D, Sahin G. How Does B12 Deficiency of Mothers Affect Their Infants? Iran J Pediatr 2017;27:e12898.
4. Singh G, Le D, Schnabl K, Leaker MT, Steele M, Sparkes RL. Vitamin B12 Deficiency in Infancy: The Case for Screening. Pediatr Blood Cancer 2016;63:740-742.
5. Kılcı C, Olcay L. A common problem in infants: vitamin B12 deficiency. Turk J Pediatr 2023;65:931-938.



GÜNCEL NOTLAR

Beslenme desteği tüm yaş gruplarında, özellikle çocuklarda ve yaşlılarda çok önemlidir. Büyüme geriliği, kusma, anoreksiya ve hematolojik bozuklukların eşlik ettiği veya etmediği nörolojik değişiklikler gibi spesifik olmayan semptomları olan çocuklarda beslenmeye bağlı vitamin B12 eksikliği düşünülmelidir. Semptomlar; zayıflık, yorgunluk, baş dönmesi, hızlı kalp atışı ve nefes alma, soluk deri, ağrı, kolay morarma ve kanama, dilde ağrı, mide rahatsızlığı, kilo kaybı, ishal veya kabızlık, motivasyon ve enerji eksikliği, kas zayıflığı ve ekstremitelerde karıncalanma gibi geniş bir belirti grubunu içerir. Diğer nörolojik bulgular arasında duyu değişikliği, ekstremitelerde parestezi, yürüyüş ataksisi, görme bozukluğu, baş dönmesi, tat veya koku kaybı, idrar veya dışkı tutamama, kutanöz duyu kaybı, titreşim duyusunun bozulması, propriyosepsiyon, psikiyatrik belirtiler, hafıza bozukluğu, kişilik değişiklikleri, konvülsiyonlar, hipotoni, gelişimsel gecikme, ortostatik hipotansiyon, postural ortostatik taşikardi, zayıf aktivite ve gelişimsel gecikme yer alır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde bebeklik ve ergenlik döneminde yaygın olmakla birlikte, özellikle hafif semptomları olan çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin kalıcı nörolojik hasarını önlemek için yüksek düzeyde farkındalığa ihtiyaç vardır. Vitamin B12'nin adenosilkobalamin ve metilkobalamin olarak iki formu bulunur. İki enzimatik reaksiyonda ko-faktörlerdir. Bunlardan biri veya her ikisi de miyelin oluşumunu etkileyebilir. Vitamin B12 eksikliğinde plazma homosisteini artar. Artmış homosistein seviyesi, nörotoksisite ve N-metil-D aspartat reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla ilişkili bir dizi nörodejeneratif hastalıkla ilişkilidir. Vitamin B12 eksikliği durumunda, homosistein öncülünün seviyeleri etkilenir. Çünkü azalan S-adenosilmetiyonin:S-adenosilhomosistein (SAM:SAH) oranı DNA sentezini ve hücre geri dönüşümünü etkiler. Çünkü kobalamin yokluğunda folat geri dönüştürülemez. Sinir sistemi semptomları anemiden aylarca önce gelişebileceğinden, nörolojik semptomları olan hastalar, aneminin eşlik ettiği veya etmediği vitamin B12 eksikliği açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Acil ve doğru tedavi hastalığın ilerlemesini engellediğinden dikkatli ve bilinçli bir yaklaşım şarttır.

- *Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. Acta Clin Croat 2019;58:295-302.*

LÖSEMİ ÖN TANISI İLE BAŞVURUP MEGALOBLASTİK ANEMİ TANISI ALAN OLGU

Asude Büyükçapar[1], Gökceçiçek Edikli[1], Can Acıpayam[2]

[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
[2]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

GİRİŞ

Megaloblastik anemiler, makrositoz ve aneminin beraber olduğu, kemik iliği incelemesinde anormal morfolojili (megaloblast) ve hiperplazik eritroid serinin görüldüğü anemilerdir. Genellikle DNA sentezinde gerekli olan vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı oluşur. Megaloblastik anemi kliniğinde pansitopeni, hepatomegali ve splenomegali görülebilir (1). Burada lösemi ön tanısı ile başvurup megaloblastik anemi tanısı alan hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dokuz aylık erkek hasta solukluk, kusma ve ishal şikayetleri ile dış merkeze müracaat etti. Dış merkezde bakılan tetkiklerinde hemoglobin düşüklüğü saptanan hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu verildiği öğrenildi. Dış merkez takiplerinde pansitopeni tablosu gelişen hasta, lösemi ön tanısıyla, pansitopeni etiyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize başvurdu. Hastanın ilk fizik muayenesinde genel durumu orta, deri soluk görünümde olarak değerlendirildi. Hepatosplenomegali saptanmadı. Nörolojik muayenesinde desteksiz oturamadığı ve gelişimsel basamaklarının yaşıtlarına göre geri kaldığı görüldü. Hastanın bakılan tetkiklerinde, hemogramında; lökosit sayısı (WBC) 4960/mm^3, nötrofil sayısı 570/mm^3, hemoglobin (Hg) 8,6 g/dL, hematokrit (Hct) %24,3, MCV 87,4 fL, trombosit sayısı 34.000/mm^3 olarak görüldü. Biyokimyasal tetkiklerinde; direkt bilirubin 0,36 mg/dL, total bilirubin 0,85 mg/dL, laktat dehidrogenaz 1387 U/L olarak saptandı. İdrar tetkikinde proteinüri saptanmadı. Direkt coombs testi (IGG) negatif, retikülosit oranı %1,42, folik asit 17 ug/L, vitamin B12 56 ng/L ve ferritin 215 ug/L olarak saptandı. Periferik kan yaymasında eritrositler hafif makrositerdi, anizositoz, poikilositoz vardı, trombositler 5'li küme yapmış olarak görüldü. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde, megaloblastik anemiye ait bulgular saptandı. Annenin vitamin B12 düzeyi düşük saptanıp anneye de vitamin B12 tedavisi başlandı.

Klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak hastaya vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı konuldu. Tedavi olarak 1 mg/gün'den vitamin B12 oral olarak bir hafta verildi. Bir haftalık tedavi sonucunda bakılan tetkiklerinde WBC 11840/mm^3, nötrofil sayısı 1640/mm^3, Hg 10,4 g/dL, Hct %32,5, MCV 90,8 fL, trombosit sayısı 775000/mm^3 ve vitamin B12 1149 ng/L olarak görüldü. Hastanın tekrarlanan

nörolojik muayenesinde artık desteksiz oturabildiği ve hemoglobin değerlerinde dramatik artış olduğu görüldü. Hasta vitamin B 12 tedavisi ile kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde besinsel vitamin B12 eksikliği yaygındır. Vitamin B12 eksikliği olan annelerden doğan çocuklarda megaloblastik anemi sıklıkla görülür ve belirtiler genellikle 4-14 ay arasında ortaya çıkar (2). Meksika'da yapılan bir çalışmada 1-5 yaş arası çocuklar değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliğinin en çok 4 yaşta görüldüğü rapor edilmiştir (3).

Megaloblastik anemide en sık rastlanan bulgu solukluk olarak bildirilmiştir. Pansitopeni; anemi, lökopeni ve trombositopeninin birlikte olmasıdır. Pansitopeni ile seyreden hastalıklar oldukça fazla olup birçok hastalığın ilk bulgusu olabilir. Pansitopeni yapan en sık nedenler; malign miyeloid hastalıklar (%42), malign lenfoid hastalıklar (%18), aplastik anemi (%10) ve megaloblastik anemi (%7,5) olarak bildirilmiştir. Tilak ve Jain'in (4) çalışmasında da en sık pansitopeni nedeninin megaloblastik anemi (%68) ve aplastik anemi (%7,7) olduğu gösterilmiştir (5).

Bizim olgumuz da 9 aylıkken ağır vitamin B12 eksikliğine bağlı pansitopeni tablosu ile başvurup megaloblastik anemi tanısı almıştır. Annenin de vitamin B12 düzeyine bakıldığında düşük olduğu görülmüştür. Vitamin B12 tedavisi ile hastanın kliniği ve hemogramı 7. günde normale gelmiştir. Bu sebeple pansitopeni ile gelen infantlarda megaloblastik anemi ön tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Elkıran T, Çelebi H. Megaloblastik anemili hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2001;6:534-539.
2. Katar S, Nuri Ozbek M, Yaramiş A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:559-562.
3. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Avila-Arcos MA, Rebollar-Campos Mdel R, Villalpando S. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. Salud Publica Mex 2012;54:116-124.
4. Tilak V, Jain R. Pancytopenia-a clinico-hematologic analysis of 77 cases. Indian J Pathol Microbiol 1999;42:399-404.
5. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. J Pediatr 1992;121:710-714.



GÜNCEL NOTLAR

Bebeklik döneminde pansitopeninin ayırıcı tanısında viral baskılanma, konjenital kemik iliği yetmezliği sendromları ve özellikle yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi de saptanmışsa lösemi ön plana çıkmaktadır. Emziren annelere demir ve vitamin takviyesi veya bebek mamalarındaki takviye nedeniyle bebeklik döneminde beslenme eksiklikleri nadirdir. Vitamin B12 eksikliğinde tipik olarak makrositik anemi ve duyusal-motor anormallikler ortaya çıkar. Vitamin B12, birçok hücrenin yapımında özellikle hematopoetik sistem hücrelerinin yapımında görevli DNA sentezinde önemli bir elementtir. Bu sebeple eksikliğinde kemik iliğinde tüm hücre serilerini etkileyen pansitopeni gelişebilmektedir. Özellikle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütündeki B12 vitamini konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle bebekte megaloblastik anemiye hatta ağır eksikliklerde pansitopeniye yol açabilir. Annedeki beslenme bozuklukları (vejetaryen beslenme), emilim bozuklukları, pernisiyöz anemi ve diğer kronik hastalıklara bağlı bebekte de B12 eksikliği gelişmesi kaçınılmazdır. Anne sütü bağımlı beslenme düzeni olan bebeklerde bebeğin sağlığı anne sağlığı ile doğrudan ilişkili olduğu için annenin de nutrisyonel vitaminler açısından desteklenmesi önem arz etmektedir.

- *Bennani H, Ouarradi AE, Lazrek H, Yahyaoui H, Chakour M. A New Case of Association of Megaloblastic Anemia and Pancytopenia of Infants. Clin Lab 2023;69.*

PANSİTOPENİ, SPLENOMEGALİ VE LÖKOERİTROBLASTOZ İLE TANI ALAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Tuğba Belgemen Özer

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ

Vitamin B12 eksikliği megaloblastik anemi ve pansitopeninin iyi tanımlanmış bir nedenidir. Splenomegali ve lökoeritroblastoz ise vitamin B12 eksikliğinin daha az bilinen, nadir klinik bulgularındandır. Eski yayınlarda bildirilmiş olmalarına karşın, güncel derlemelerde bu bulgulardan sıklıkla bahsedilmemektedir. Lökoeritroblastoz megaloblastik anemi dışında septisemi, viral enfeksiyonlar, akut hemoliz, hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon, juvenil miyelomonositik lösemi, osteopetroz, miyelofibroz ve kemik iliğinin infiltratif hastalıklarında da görülür. Bu sunumda vitamin B12 eksikliğine bağlı ağır megaloblastik aneminin eşlik ettiği pansitopeni, periferik yaymada immatür miyeloid ve eritroid hücreler ve splenomegali bulguları olan 13 yaşında bir kız hasta oldukça nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On üç yaşında kız hasta bir aydır olan halsizlik ve bacak ağrıları nedeniyle başvurduğu çocuk polikliniğinde pansitopeni, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve splenomegali saptanması üzerine akut lösemi ön tanısıyla polikliniğimize yönlendirildi. Öyküsünden bir yıldır bu yakınmalarının olduğu, son bir aydır yakınmalarının arttığı, kilo kaybı, kanama, ateş gibi yakınmalarının olmadığı, beslenmesinin hayvansal gıdalardan fakir olduğu öğrenildi. Fizik incelemede; solukluk, taşikardi, kalpte 2°/6 sistolik üfürüm ve midklaviküler hatta kot altı 1 cm ele gelen dalak büyüklüğü saptandı. Diğer sistem ve nörolojik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit sayısı: 1,01x10^6 U/L, hemoglobin: 4,3 g/dL, hematokrit %12,1, ortalama eritrosit hacmi: 120,1 fL, ortalama korpüsküler hemoglobin: 43,2 pg, MCHC: 35,9 g/dL, kırmızı hücre dağılım genişliği: %24,7, lökosit sayısı: 2000/mm^3, nötrofil sayısı: 1100/mm^3, trombosit sayısı: 68.000/mm^3 bulundu. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, makroovalositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon, %48 segment, %36 lenfosit, %8 monosit, %4 normoblast ve %4 miyelosit izlendi. Atipik hücre ya da blast görülmedi. Retikülosit %5,6, düzeltilmiş retikülosit %1,8, direkt Coombs testi negatif bulundu. Kemik iliği aspirasyonunda belirgin eritroid hiperplazi, çok sayıda dev eritroblastlar, dev metamiyelositler ve granülositlerde azalma görüldü, blast görülmedi. Vitamin B12: 91 pg/mL (200-1200), folat: 5 ng/mL (3-20), serum demiri: 106 ug/dL, serum demir bağlama kapasitesi: 148 ug/dL, ferritin: 152.23 ng/mL, total bilirubin: 0,6 mg/dL, direkt bilirubin:

0,18 mg/dL, LDH >1995 IU/L, diğer biyokimyasal incelemeler ve tam idrar incelemesi normal saptandı. Hastaya ağır anemi nedeniyle eritrosit transfüzyonu ve intramusküler vitamin B12 tedavisi uygulandı, beslenme önerilerinde bulunuldu. Tedavinin üçüncü günü lökosit sayısı: 3400/mm^3, hemoglobin: 8,8 g/dL, nötrofil sayısı: 1400/mm^3, trombosit sayısı: 102.000/mm^3'e yükseldi. Ayaktan takip edilmek üzere taburcu edilen hastanın bir ay sonraki kontrolünde dalak büyüklüğünün kaybolduğu, tam kan sayımı ve patolojik yayma bulgularının tamamen normale geldiği görüldü.

TARTIŞMA

Literatürde hastamıza benzer klinik ve laboratuvar bulgular ile başvuran ve ön planda akut lösemi tanısı düşünülen üç olgunun bildirildiği sadece iki yayın bulunmaktadır. Bu sunum ile oldukça nadir görülmelerine karşın splenomegali ve lökoeritroblastozun ağır vitamin B12 eksikliğinin tanısal ipuçları olabileceğine dikkat çekildi. Çocukluk çağında çok da sık rastlamadığımız lökoeritroblastozun görüldüğü diğer hastalıklar gözden geçirilmiş oldu.

KAYNAKLAR

1. Mehta AB, Hoffbrand AV. Haematological aspects of systemic disease. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, editors. Postgraduate haematology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:965-978.
2. Halfdanarson TR, Walker JA, Litzow MR, Hanson CA. Severe vitamin B12 deficiency resulting in pancytopenia, splenomegaly and leukoerythroblastosis. Eur J Haematol 2008;80:448-451.
3. Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B12 deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute leukaemia. BMJ Case Rep 2014;2014:bcr2014203742.

GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini eksikliği pek çok farklı klinik tabloya yol açabildiği gibi, bu olguda olduğu gibi pansitopeni, splenomegali ve lökoeritroblastik periferik yayma bulguları ile başvurabilmektedir. Akut pansitopeni ile başvuran bir çocuğun organomegalisi ve periferik yaymada myeloid veya eritroid öncüller saptanması hematolojik malignitelerle ayırıcı tanı yapılması için kemik iliği biyopsisi gibi invaziv bir işlem yapılmasına neden olabilmektedir. Bu olguda da saptanan LDH yüksekliği hem B12 eksikliğinde hem de hematolojik malignitelerde görülebilen ortak bir bulgudur. Lösemi gelişen bir hastada B12 eksikliği koinsidans olarak da bulunabilir. Kemik iliği biyopsisinde megaoblastik eritropoezin görülmesi ve lösemik infiltrasyonun olmaması bu olgularda B12 vitamini eksikliğine bağlı pansitopeni tanısını kesinleştirmektedir. Öyküde B12 vitamini eksikliği düşündüren risk faktörleri (vejetaryen beslenme gibi) olması, B12 tedavisine yanıt olarak kısa sürede pansitopeninin düzelmesi, ayırıcı tanıda kemik iliği biyopsisi gibi invaziv işlemlerin yapılmasını engelleyebilir.

- *Aldarawsha HA, AlDoory SA, Saleh SM, Chencheri NC. Demystifying the Mystery of Vitamin B12 Deficiency in an Infant with Developmental Delay. Dubai Med J 2022;5:227-231.*
- *Patel A, Chabot F, Hamid O. From Weakness to Wellness: A Rare Case of Severe Pancytopenia and Vitamin B12 Deficiency. Cureus 2023;15:e44017.*

SÜT ÇOCUĞUNDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NEDENİ İLE GELİŞEN PSÖDOTROMBOTİK MİKROANJİYOPATİ

Şule Toprak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ

Vitamin B12 özellikle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde önemli bir ana besindir. Hücre metabolizmasında ve DNA sentezinde kofaktördür. Eksikliği megaloblastik anemi, gelişme geriliği, nörolojik bulgulara neden olabilir ve hematolojik maligniteye benzeyen pansitopeni ile sonuçlanabilir (1). Vitamin B12 eksikliğinin nadir görülen bir klinik tablosu da hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz ile karakterize psödo (yalancı) trombotik mikroanjiyopatidir (PTMA) (1,2,3,4,5). PTMA nadir görülen bir tablo olup trombotik trombositopenik purpuraya (TTP) benzer bulguları nedeniyle olguların yaklaşık %38,8'inin yanlış tanı aldığı bildirilmiştir (1).

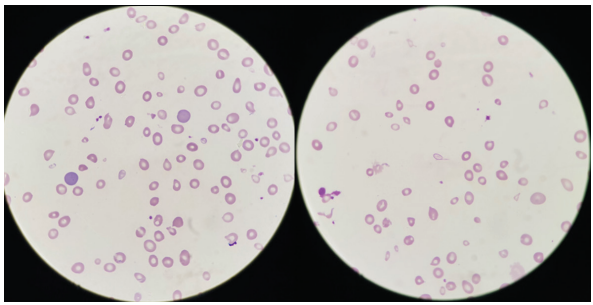
Annesindeki malnütrisyon nedeniyle vitamin B12 eksikliği gelişen ve PTMA tanısı alan 9 aylık olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dokuz aylık, erkek süt çocuğunun; 3 gündür ateş ve öksürüğü olduğu, ilk takibinin yapıldığı hastanede entübe edildiği ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı, kanama öyküsü, idrar renginde koyulaşma, sarılık olmadığı, anne sütü ile beslendiği, ek gıda başlanmadığı, demir ve vitamin D profilaksisi almadığı, aşılarının yapılmadığı, prenatal, natal, postnatal öyküsünde özellik olmadığı öğrenildi. Anne-baba akrabalığı ve soygeçmişte özellik yoktu. Ailenin sosyo-ekonomik durumu kötü olduğu için hayvansal ürün tüketimi azdı.

Fizik muayenede genel durumu kötü, soluk, taşikardik, takipneik, hipotonik, entübe, S3 gallo ritmi +, kot altı karaciğer 4 cm, dalak 3 cm ele geliyordu. Vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi 3 persentil altında idi. Laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilen hastada ciddi makrositer anemi (Hb 1,9 g/dL, MCV 100 fL), trombositopeni ve nötropeni dikkat çekici idi. Hafif indirekt bilirubin ve ALT, ciddi LDH yüksekliği (LDH 3045 U/L) vardı. Vitamin B12 (82,6 ng/L), transferrin satürasyonu (%12) ve D vitamini (25-hidroksi vitamin D 5,8 µg/L) düzeyleri düşüktü. Ferritin 243 µg/L olup yüksekliği akut faz reaktanı olması nedeni ile mevcut solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirildi. Düzeltilmiş RTC sayısı ve RTC yapım indeksine bakıldığında mevcut aneminin derecesine göre yetersiz retikülosit yanıtı vardı. Direkt coombs testi negatif, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz normal, doku

transglutaminaz IgG-IgA negatif, tiroid fonksiyon testi normal, viral seroloji testleri negatif, IgG yaşına göre hafif düşük, IgA ve IgM yaşa göre normal, folat, çinko düzeyi, böbrek fonksiyonları-elektrolitler, PT, aPTT değerleri normaldi. Periferik yayma değerlendirmesinde %12 polimorfonükleer lökosit, %80 lenfosit sayıldı ve blast görülmedi. Trombosit sayısı tam kan sayımı ile uyumluydu. Eritrositlerde anizositoz, poikilositoz, makrositoz, yer yer polikromazi, bazofilik noktalanma, şistositler ve bazı eritrositlerde cabot halkası izlendi (Resim 1). Akciğer grafisinde bilateral parakardiyak infiltrasyonu saptandı. Alt solunum yolu enfeksiyonu, beslenme yetersizliğine bağlı vitamin B12 eksikliği ilişkili PTMA tanıları olan hastaya enfeksiyona yönelik tedavi başlandı ve 5 mL/kg aralıklı yapılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası Hb 9,4 g/dL'ye yükseltildi. Vitamin B12 desteği için siyanokobalamin 1 hafta 500 µg/gün (her gün), 1 hafta 500 µg/gün gün aşırı kas içi uygulandı. Sonraki 15 gün haftada 2 gün devam edildi. Kobalamin tedavisi sonrası birinci haftada ekstübe edilen hastaya D vitamini ve oral +2 değerli demir tedavisi başlandı. Tedavinin 3. haftası genel durum ve fiziksel aktivitede belirgin iyileşme görüldü (Tablo 1). Annede bakılan vitamin B12 düzeyi 176 ng/L olup düşüktü.



Resim 1. Periferik kan yaymasında makrositoz, polikromazi, fragmante eritrositler, cabot halkası

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliği etiyolojisinde yetersiz diyet alımı, malabsorpsiyon, ilaçlar, pernisiyöz anemi ve kobalamin metabolizma defekti gibi genetik bozukluklar yer alır (1). Süt çocukluğu döneminde vitamin B12 eksikliği tespit edilen olguların çoğunda annedeki vitamin B12 yetersizliği nedendir. Bu durum çoğunlukla malnutrisyonla ilişkilidir (1,2). Bizim olgumuzda da annenin vitamin B12 seviyesi düşüktü. Hayvansal gıdaları az tüketmesi muhtemel neden olarak düşünüldü.

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik sorunlar, bireylerin 2/3'ünde ortaya çıktığı ve hastaların yalnızca %10'unda semptomatik pansitopeni, %2,5'inde PTMA, %2,5'inde ciddi anemi (Hb düzeyleri <6 g/dL) ve %1,5'inde hemolitik anemi gibi ciddi belirtiler olduğu gösterilmiştir (5).

Psödotrombotik mikroanjiyopatinin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak öne sürülen iki mekanizma intermedüller hemoliz ve hiperhomosisteinemidir (1,4). İntermedüller hemoliz başka bir deyişle periferik dolaşıma ulaşmadan önce kemik iliğinde parçalanan eritrositler ve yüksek homosistein seviyesi nedeniyle azalan glutatyon peroksidaz aktivitesi sonucu biriken reaktif oksijen radikallerinin endotel hasarı yapması PTMA gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Pseudotrombotik mikroanjiyopati ile TTP arasında ayrım yapmak, tedaviler belirgin şekilde farklı olduğu için büyük önem taşımaktadır. Trombotik trombositopenik purpurada (MAHA, trombositopeni, ateş, nörolojik bozukluk, böbrek yetmezliği) plazmaferez, ritüksimab gibi tedavilere ihtiyaç varken, PTMA, vitamin B12 takviyesi ile tedavi edilebilir. İki

Tablo 1. Tedavi öncesi ve 3 hafta sonra laboratuvar değerleri

	Tam kan sayımı							Biyokimya					
	Hb g/dL	MCV (fL)	RDW (%)	BK/NEU (x10³/uL)	Tromb. Sayısı (x10³ /uL)	RTC (%)	RPI	AST U/L	ALT U/L	LDH U/L	Total/İ. bilirubin (mg/dL)	Vit B12 (ng/L)	CRP (mg/L)
Başvuru değerleri	**1,9**	**100**	**36,3**	5,65/**0,34**	**109**	**5,7**	**0,3**	9	**65**	**3045**	1,75/**1,11**	**82**	**56**
Üç hafta sonraki değerler	13,9	79	19,4	13,9/5,54	272	1,3	0,5	24	26	359	0,3/0,2	>2000	2

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BK: Beyaz küre sayısı, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, NEU: Nötrofil, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, RPI: Retikülosit yapım indeksi, RTC: Retikülosit

klinik tablonun ayrımında LDH, bilirubin, retikülosit ve trombosit düzeyleri değerlendirilmelidir. Yüksek LDH düzeyi ve nispeten normale yakın indirekt bilirubin artışı PTMA'yı düşündürür (2). Diğer önemli laboratuvar bulgusu düşük retikülosit sayısıdır. İntramedüller hemoliz, düşük retikülosit sayısının (etkisiz eritropoez) nedenidir. Ağır anemik olgularda kemik iliği üretimi değerlendirilirken düzeltilmiş retikülosit sayısı ve retikülosit yapım indeksi (RPI) kullanılmalıdır. Retrospektif bir çalışmada 40 yıllık süre içinde değerlendirilen B12 eksikliği olgularından 41 tanesinde PTMA kliniği geliştiği, bu olguların tamamında RPI <%3 olduğu görülmüştür (4). Bizim hastamızda hesaplanan RPI %0,3 idi. Bu değer kemik iliği yanıtının yetersiz olduğunu göstermektedir. Olgunun tedavi sonrası izleminde RPI değerinin yükselmeye başladığı saptandı. Trombosit sayıları TTP ilişkili trombositopenide daha ciddidir (2). Olgumuzun trombosit sayısının, 109.000/µL gibi ılımlı düşük olması bu bilgi ile örtüşür niteliktedir.

Sonuç olarak vitamin B12 eksikliği; hemolitik anemi, trombositopeni, periferik kan yaymasında hemoliz ve şistositoz varlığı gibi bulgularla TTP'yi taklit edebilir. Vitamin B12 eksikliğinde görülen PTMA'nın erken-doğru teşhisi ve vitamin B12 ile basit-doğru takviyenin uygulanması gereksiz-yoğun tedavileri engelleyecek, hastalık süresini kısaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Morrissey D, Sun Y, Koilpillai S, Kropf J, Carlan SJ. Pseudo-Thrombotic microangiopathy secondary to vitamin B12 deficiency. Case Rep Med 2022;2022:7306070.
2. Veit K. Pseudothrombotic microangiopathy and vitamin B12 deficiency in pernicious anemia. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2017;30:346-347.
3. Abosheaishaa H, Nassar M, Ghallab M, Abdelwahed M, Ali A, Ibrahim B, Kimball E. Anemia and vitamin B12 deficiency presenting as pseudothrombotic microangiopathy and developing secondary thrombocytopenia after treatment: A case report. Cureus 2022;14:e32095.
4. Fahmawi Y, Campos Y, Khushman M, Alkharabsheh O, Manne A, Zubair H, Haleema S, Polski J, Bessette S. Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. Clin Pharmacol 2019;11:127-131.

5. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, Maloisel F, Weitten T, Kaltenbach G, Blicklé JF. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haematol 2006;28:50-56.



GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini eksikliği, trombotik trombositopenik purpurayı (TTP) taklit eden yalancı trombotik mikroanjiyopati (yalancı TMA) olarak ortaya çıkabilir. TTP, von Willebrand faktörünü (vWF) parçalayan bir metaloproteinaz enzimi olan ADAMTS13 eksikliğinden kaynaklanan, yaşamı tehdit eden tıbbi bir durumdur. ADAMTS13 eksikliği otoantikorlara ikincil olarak edinilebilir veya enzimin sentezlenememesi nedeniyle doğuştan olabilir. Mekanizma ne olursa olsun, ADAMTS13 aktivitesinin kaybı, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu tetikleyen, mikrotrombüslere ve doku iskemisine yol açan ultra büyük vWF multimerleri ile sonuçlanır. Tedavi edilmediğinde, bu durum %90'ın üzerinde bir ölüm oranı taşır. Tedavinin temel taşı, dolaşımdaki otoantikorları eş zamanlı olarak ortadan kaldıran ve ADAMTS13 seviyelerini yenileyen plazma değişimidir.

Kobalamin eksikliği olan trombotik mikroanjiyopati, makrositik anemi ve etkisiz eritropoez ile kendini gösterir ve yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), düşük haptoglobin ve periferik kan yaymasında şistositlerle sonuçlanan intramedüller hemolize yol açar. Kobalamin eksikliğine bağlı trombotik mikroanjiyopati, tüm B12 vitamini eksikliği olgularının %0,6 ila %2,5'i kadar düşük bir prevalansa sahiptir. Belirsiz prezentasyonu ve nispeten nadir görülmesi nedeniyle, genellikle TTP olarak yanlış teşhis edilir ve plazmaferez ile uygunsuz şekilde tedavi edilir. B12 vitamini takviyesi tedavinin temel dayanağı olmasına rağmen, altta yatan etiyoloji olarak B12 vitamini eksikliğinin fark edilmemesi nedeniyle genellikle gecikmektedir. Bu nedenle, bu durumun erken tanınması ve teşhis edilmesi, aynı zamanda gereksiz plazma değişim günlerinin sayısını sınırlayabilir ve uygun-etkili tedavinin erken başlatılmasına izin verebilir.

BARSAK YETMEZLİĞİNE BAĞLI DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ VE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Oğuz Salih Dinçer, Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

Barsak yetmezliği (BY), büyüme, hidrasyon veya besin dengesi için paranteral beslenmeye kronik bağımlılığı zorunlu kılacak kadar şiddetli olabilen barsak fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. BY sebepleri arasında barsak ameliyatlarına bağlı kısa barsak sendromu veya malabsorbsiyon sendromları bulunabilir. BY olan çocuklarda nutrisyonel eksiklik gelişme riski, ameliyat sonrası anatomiye, rezeke edilen barsak miktarına ve malabsorbsiyonun derecesine bağlıdır. Bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı artan enflamasyon, bozulmuş peristaltizm ve kronik hasar görmüş barsak mukozası da bu duruma katkıda bulunabilmektedir. Bu hastalarda, nutrisyonel eksiklikler; enfeksiyon, anemi, büyüme geriliği ve hatta ölüm riskinin artmasına neden olabilir (1,2,3).

Burada ameliyatlar sonrası gelişen kısa barsak sendromuna bağlı BY olan, bu nedenle dirençli demir ve vitamin B12 eksikliği tanısı alan bir çocuk hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında erkek hasta, çocuk hematoloji polikliniğine sürekli olan demir tedavisi ihtiyacı nedeniyle yönlendirildi. Hastanın öyküsünden dış merkezde dokuz günlükken volvulus nedeniyle, iki yaşında malrotasyon nedeniyle, üç yaşında ise perforasyon şüphesi nedeniyle üç kez barsak rezeksiyonu yapıldığı öğrenildi. Son ameliyatı sonrasında kolostomi ile izlenmiş ve yaklaşık bir yıl sonra kolostomisi kapatılmıştı. Hangi barsak segmentlerinden ve toplam ne kadar barsak ekzisyonu yapıldığı öğrenilemedi. Bu süreçte kistik fibrozis açısından değerlendirildi. Ancak kesin bir tanı konulamadı. Tekrar eden enfeksiyon atakları ve karaciğer hastalığı gözlenmemişti. Soygeçmişinde anne, baba ve bir erkek kardeşi sağ ve sağlıklıydı. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Beslenme öyküsünde kırmızı et ve yumurta gibi gıdaları düzenli olarak tükettiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde; soluk görünümde, kan basıncı, nabız, solunum sayısı yaşı ile uyumlu normal sınırlarda idi. Boyu 125 cm (25-50 p) ve vücut ağırlığı 22 kg (10-25 p) ölçüldü. Batın muayenesinde ameliyat skarları dışında pozitif bulgu saptanmadı.

Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde; hemoglobin (Hb) 6,6 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 61,5 fL, kırmızı küre sayısı 4,11 milyon/mL, ortalama eritrosit hemoglobin (MCH): 16 pg, ortalama eritrosit

hemoglobin konsantrasyonu (MCHC): 25 g/dL, eritrosit dağılım genişliği (RDW): %19,2, beyaz küre sayısı: 11,3x10^6/L, trombosit sayısı: 700x10^6/L, ferritin: 4,39 ng/mL, vitamin B12 düzeyi: 123,8 pg/mL (normal; >200), demir düzeyi: 13 µg/dL, demir bağlama kapasitesi: 406,9 µg/dL ve transferrin satürasyonu: %3 olarak görüldü. Demir emilim testi yapıldı ve yetersiz bulundu.

Mevcut bulgular ile değerlendirildiğinde hastaya BY'nin sebep olduğu demir eksikliği anemisi ve vitamin B12 eksikliği tanısı konuldu. İntravenöz demir ve intramusküler vitamin B12 tedavisi sonrası hızla yanıt alındı. Tedavinin ikinci haftasında Hb: 9,9 gr/dL, MCV: 75,5 fL, MCH: 20,5 pg, MCHC: 27,2 g/dL, RDW: %32,8, PLT: 490x10^6/L, ferritin: 139,2 ng/mL, demir düzeyi: 39 µg/dL, demir bağlama kapasitesi: 362 µg/dL, demir satürasyonu %11 ve vitamin B12 düzeyi: 359,2 pg/mL olarak görüldü.

Hasta izleminde ihtiyaç halinde intravenöz demir tedavisi ve aralıklı intramusküler B12 tedavisi devam etti ve takipte beş yılı doldurdu. Büyüme gelişme geriliği izlenmeyen hastanın takipleri kliniğimizde devam etmektedir.

TARTIŞMA

BY, cerrahiye ya da konjenital anomalilere bağlı olabilir. Çıkarılan barsak miktarının uzunluğu yetersizliğin derecesini belirlemektedir. Duodenal kayıplar demir ve folat eksikliğine neden olabilirken terminal ileum kaybı B12 eksikliğine neden olabilmektedir (4).

Özellikle cerrahi sonrası total paranteral beslenmenin total enteral beslenmeye geçiş süreci en fazla dikkat edilmesi gereken süreçtir. Bu süreçte hastaları mineral ve vitamin düzeyleri çok yakın takip edilmelidir. Çoklu eksikliklere bağlı büyüme gelişme geriliği ve gecikmiş puberte gibi sorunlar bu hastalarda gözlemlenebilir.

Burada BY'ye bağlı vitamin B12 ve demir eksikliği olan bir hasta sunuldu. Olgumuz barsak ameliyat öyküsü olan pediyatrik ve adölesan popülasyonda vitamin ve mineral durum değerlendirmesinin önemini göstermektedir. Bu hastalarda beslenmenin ve büyümenin yakın takibi önemlidir. Dış merkezde yapılan ameliyat raporlarına ulaşılamamış olmasına rağmen, mevcut veriler duodenum ve jejunumu etkileyen bir rezeksiyon geçirdiğini göstermektedir.

Etkili ve iyi tolere edilen intravenöz demir preparatlarının kullanımı son yıllarda yaygınlaşmaktadır. Emilim bozukluğu olan oral tedaviye yanıtsız hastalarda sonuçları hızlı ve başarılıdır. BY tanısı alan hastaların nutrisyonel anemiler açısından yakın izlenmesi ve uygun yolla tedavi edilmeleri, gereksiz transfüzyon sıklığını azaltması açısından da çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, Forbes A, Gabe S, Gillanders L, Holst M, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Klek S, Irtun Ø, Olde Damink SW, Panisic M, Rasmussen HH, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Shaffer J; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure; Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr 2015;34:171-180.
2. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. World J Gastroenterol 2016;22:7908-7925.

3. Duro D, Jaksic T, Duggan C. Multiple micronutrient deficiencies in a child with short bowel syndrome and normal somatic growth. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:461-464.
4. Song SM, Bae KW, Yoon HS, Im HJ, Seo JJ. A case of anemia caused by combined vitamin B12 and iron deficiency manifesting as short stature and delayed puberty. Korean J Pediatr 2010;53:661-665.



GÜNCEL NOTLAR

Ciddi cerrahi ve tıbbi komplikasyon riski taşıyan zorlu ve karmaşık bir tıbbi durumdur. Pediyatrik barsak yetmezliği (BY), barsak kütlesinde veya fonksiyonunda besin ve sıvıların emilmesi için gereken minimum seviyenin altına kritik bir azalma olarak tanımlanır. BY'de nihai amaç, sağlıklı bir büyüme ve gelişme korunurken barsak adaptasyonunu teşvik etmek ve enteral özerkliğe ulaşmaktır. Tedavisi zor bir durumdur. Barsak fizyolojisinin, adaptasyon sürecinin, değişen mikrobiyomun ve beslenmenin bu süreçler üzerindeki etkisinin anlaşılması, hedefe yönelik, kanıta dayalı beslenme stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Bu durumun çok yönlü olması nedeniyle bu hastaların multidisipliner (cerrah, gastroenterolog, diyetisyen, uzman hemşire) bakımı gerekmektedir. Hematoloğun da bu ekibe destek vermesi kaçınılmazdır. Bu hasta popülasyonunun bakımındaki önemli ilerlemeler, hayatta kalma oranlarının iyileşmesine yol açmıştır. Yoğun tıbbi ihtiyaçları nedeniyle BY olan çocuklar, kapsamlı yönetim ve yakın izleme gerektiren uzun vadeli komplikasyonlar açısından risk altındadır. Durum heterojen ve karmaşıktır. Bu nedenle parenteral, enteral ve oral beslenmenin türü ve süresine ilişkin öneriler değişkendir.

Nutrisyonel anemiler dünyada en sık görülen anemi tipidir ve genellikle demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mikrobesinlerin en az ikisinin birlikte eksik olduğu kombine nutrisyonel anemilerde klinikte sık rastladığımız fakat literatürde nadir veri bulunan bir sağlık sorunudur. Okul çağı yaş grubundaki çocuklarda en sık demir ve vitamin B12 eksikliği birlikteliği görülürken; emilim bozuklukları ve yetersiz nütrient alımı en sık altta yatan patofizyolojik mekanizmalardır. Emilim bozukluğuna neden olan en sık kombine nutrisyonel anemi nedeninin Çölyak hastalığı olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Çölyak hastalığında gluten hassasiyeti sonucu barsak mukozasında oluşan hasar, mikronütrient emilimini etkilemekte ve çoklu emilim bozukluklarına neden olmaktadır. Çölyak hastalığı, büyüme ve gelişmedeki gerileme, ishal, kabızlık, karın ağrısı gibi semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Hastalar erken yaşta kombine nutrisyonel anemi tanısı almaktadır.

- *Belza C, Wales PW. Management of pediatric intestinal failure related to short bowel syndrome. Semin Pediatr Surg 2022;31:151175.*
- *Yılmaz S, Tuna Kırsaçlıoğlu C, Şaylı TR. Celiac disease and hematological abnormalities in children with recurrent aphthous stomatitis. Pediatr Int 2020;62:705-710.*

NSE YÜKSEKLİĞİ İLE GİDEN NADİR B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLGUSU

Hikmet Gülşah Tanyıldız, Gülcan Erbaş, Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

B12 vitamini DNA ve nörotrasmitter sentezinde görevlidir ayrıca homosistein/metiyonin döngüsü ile metilasyondan sorumlu bir kofaktördür. B12 vitamini besinlerde kobalamin şeklinde bulunur, hayvansal kaynaklıdır ve insan vücudunda sentezlenemez. B12 vitamin eksikliğinde nükleer olgunlaşma bozulurken RNA veya protein üretimi sorunsuz şekilde devam eder, bu nedenle sitoplazmik ve nükleer olgunlaşma arasında bir asenkronizm oluşur (1). Sitoplazmanın olgunlaşması ile çekirdek olgunlaşması arasındaki asenkroni, periferik kanda makrositoza, immatür nükleuslara, hipersegmente granülositlere ve pansitopeniye yol açar (2). B12 eksikliği için özellikle düşük sosyo-ekonomik düzeyi olan ve 2 yaşın altındaki çocuklar risklidir. Annelerinde B12 vitamin eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen süt çocuklarında B12 vitamin eksikliği görülme olasılığı artar. Ayrıca B12 vitamini, merkezi sinir sisteminin gelişimi, miyelinizasyonu ve normal nörolojik fonksiyonlar için gereklidir. Yenidoğan ve süt çocukluğu gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerdeki B12 vitamin eksikliği, organizmada çok daha önemli fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Nörolojik bulgu olarak hipotonisite, irritabilite, letarji, apati, psikomotor gelişmede gerilik, tremor, ataksi ve nöbetler görülebilir. Megaloblastik anemi, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni ise hematolojik bulgular arasında sayılabilir. Tam kan sayımının tek başına tanısal değeri olmamakla beraber anemiye eşlik eden makrositoz varlığında B12 vitamini eksikliği akla getirilmelidir. Ancak B12 eksiliği saptanan hastaların 1/3'ünde normositer anemi saptandığı da unutulmamalıdır. Burada hipotonisite, laterji ve makrositer anemi nedeni ile tetkik edilirken paravertabral alanda solid lezyonu saptanan ve nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyi eş zamanlı yüksek bulunan ve ayırıcı tanıda sadece B12 eksikliği tespit edilen bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On aylık erkek hasta, halsizlik, beslenmede güçlük, hipotoni, letarji yakınmalarıyla getirildi. Anamnezinden hastanın yalnızca anne sütü ile beslendiği öğrenildi ek gıda alım reddi olduğu belirtildi. Fizik muayenede hipotonisite, solukluk, 2/6 üfürüm ve hepatomegali mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 7,1 g/dL, lökosit 10.400/mm^3, hematokrit %24, trombosit sayısı 410.000/mm^3, ortalama eritrosit hacmi 112 fL, düzeltilmiş retikülosit %0,6 bulundu. Periferik yaymasında, makrositoz, anizositoz, hipersegmente nötrofiller mevcuttu. Vitamin B12 düzeyi 88,16 pg/mL (normal aralık: 191-663 pg/mL), folik asit düzeyi 12,27 ng/mL saptandı. Annenin B12 düzeyi ise pg/mL

olarak saptandı. Hastaya B12 vitamin replasmanı başlandı. Hipotonisite açısından yapılan değerlendirmede kraniyal manyetik rezonans (MR) normal saptandı. Abdomen ultrasonografide sol paravertabral alanda 36x34 mm boyutlarında hipoekoik solid görünümde yapı izlendi ve malignite açısından değerlendirme önerildi. NSE düzeyi 108,1 ng/mL (normal aralık 0-16,3 ng/mL) saptandı. Viral seroloji, (hepatit, Epstein-Barr virüs, Parvo, sitomegalovirüs) tetkikleri negatif saptandı. Nöroblastom şüphesi ile kraniyo-spinal ve batın MR görüntülemesi ile tüm vücut ^{123}I MIBG (Metaiyodobenzilguanidin) sintigrafisi yapıldı ancak patolojik bulgu saptanmadı. Kemik iliği değerlendirmesinde, megaloblastik değişiklikler dışında patoloji saptanmadı. B12 vitamini tedavisi başlanan hastanın takibinde şikayetleri kayboldu, periferik yayma bulguları düzeldi, patolojik laboratuvar değerleri ve NSE düzeyi gerileme eğilimine girdi (Tablo 1).

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları izlemi

	Referans aralığı	Başvuru değerleri	3. gün	5. gün	7. gün	13. gün	21. gün
Hemoglobin (g/dL)	**10,5-13,5**	7,1	9,4	10,6	10,5	10,9	11,2
Hematokrit (%)	**33-40**	21	28,5	31,2	32,7	34,8	34,6
Eritrosit (10^6/µL)	**3,9-5,5**	1,87	3,06	3,18	3,52	3,67	3,77
MCV (fL)	**73-87**	112,2	93,2	98	93	94,9	91,8
RDW (%)	**11-15**	25,7	27,5	28,1	26,3	22,4	17,3
Lökosit (10^3/µL)	**5-14,5**	10,4	13,2	15,2	10,2	10,9	11,7
Nötrofil (10^3/µL)	**1,6-8,3**	2,3	1,7	2,5	3,1	1,6	2
Lenfosit (10^3/µL)	**3-9,5**	7,5	9,4	9,7	6	7,3	6,6
Platelet (10^3/µL)	**200-500**	410	167	340	570	624	404
LDH (U/L)	**180-430**	4844	1562	1384	1083	477	322
T. bilirubin (mg/dL)	**0,2-1,2**	1,93	0,6	0,96	0,73	-	0,19
D. bilirubin (mg/dL)	**0-0,2**	0,49	0,26	0,32	0,27	-	0,11
İ. bilirubin (mg/dL)	**0,1-0,5**	1,44	0,34	0,64	0,46	-	0,08
NSE (ng/mL)	**0-16,3**	108,1		52,21	40,01	53,15	35,26

MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım hacmi, LDH: Laktat dehidrogenaz, NSE: Nöron spesifik enolaz

TARTIŞMA

B12 vitamin eksikliği, kemik iliği yetmezliğinin geri döndürülebilir bir nedenidir. Kemik iliğinde hiperselülariteye, artmış eritroid prekürsörlere ve displaziye yol açar (2). En önemlisi, B12 vitamini eksikliğindeki displastik kemik iliği, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve hatta akut lösemi ile karıştırılabilir. Bu durumda, bu olasılıkları dışlamak için gereksiz ve aşırı pahalı ek testlerin yapılmasına yol açabilir (3). MDS ve akut lösemiyi taklit eden B12 vitamini eksikliği olguları birçok erişkin hastada bildirilmiştir. Ancak, pediatrik hastalarda bildirilmiş bir adet olgu mevcuttur. Bu olguda; halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, kilo kaybı ve gece terlemesi şikayetleri ile gelen 15 yaşındaki hastada pansitopeni, periferik yaymada makrositoz ile nötrofillerde hipersegmentasyon, direkt bilirubin hakimiyetinde hiperbilirubinemi, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, negatif viral seroloji ve düşük B12 vitamin düzeyi saptanmış olup kemik iliği değerlendirmesinde; MDS veya

akut lösemi dışlandıktan sonra B12 vitamini tedavisi ile hematolojik bulgularda düzelme saptanmış (4). Erişkin hastalarda ise bu konuda birçok olgu bildirilmiştir. Randhawa ve ark.'nın (2) bildirdiği bir olguda; 66 yaşında bir erkek hasta bir aydır mevcut olan güçsüzlük, ekstremitelerinde uyuşma şikayetleri tespit edildi. Laboratuvar sonuçlarında pansitopeni, makrositoz, hiperbilirubinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik, LDH yüksekliği ile B12 vitamin düşüklüğü saptandı. Kemik iliği değerlendirmesi başlangıçta MDS olarak değerlendirilmesine karşın fluorescent *in situ* hybridization inceleme sonuçlarında monozomi 5/del(5q), monozomi 7/del(7q), del(20q) ve trizomi 8 negatif olarak sonuçlanmış ve B12 vitamin tedavisi sonucunda pansitopenisinin gerilediği bildirilmektedir (3). Nöroblastom (NBL), çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür (5). Erken çocukluk döneminde, adrenal medulla ve paravertebral sempatik ganglionların normal gelişimini etkileyen embriyonal bir malignitedir (6). NSE düzeyi, hastalığın evresiyle ilişkili olarak NBL hastalarında artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda genel olarak; düşük NSE seviyeleri iyi prognoz, yüksek NSE seviyeleri ise kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu durum NSE'nin, prognozu öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (7,8). Öte yandan, NSE'nin nöronlardaki fonksiyonel hasarı doğrudan değerlendiren önemli bir belirteç olduğuna inanılmaktadır (9). Çalışmalarda NSE'nin; kardiyak arrest sonrası resüsitasyon, intraserebral kanama, nöbetler, komadaki hastalar, travmatik hasarlar ve inmede yükselerek, tanıda ve prognozu öngörmede yarar sağladığı gösterilmiştir (10,11,12,13,14).

Olgumuzda mevcut olan şüpheli görüntüleme sonuçları ve yüksek NSE düzeyi, bize ayırıcı tanıda NBL'yi düşündürttü. Ancak yapılan ileri görüntülemeler ve B12 vitamini replasmanı sonrası takiplerde NSE düzeyinin gerilemesi sonucunda, NBL tanısı dışlanmış oldu. Bununla beraber, literatürde B12 vitamini eksikliği ve NSE yüksekliği ilişkisini gösteren çalışmalara rastlanılmadı. Literatürdeki tek çalışma hayvan çalışmasına ait bir araştırmadır ve sonuçlarında, 6 hafta boyunca yüksek metiyonin, düşük folat, düşük B6/B12 vitamini içeren diyetle beslenen grup, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve aralarında NSE düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiş. Olgumuz, B12 vitamini eksikliğine sekonder NSE yüksekliğini gösteren, literatürdeki ilk olgu olma özelliğini taşımaktadır. NSE yüksekliği; B12 vitamini eksikliğinin yol açtığı nöronal hasara sekonder gelişmiş olabilmekle beraber, kesin verilere ulaşmak için geniş çaplı kontrolü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Sonuç olarak, MDS veya lösemi tanılarından şüphe duyulan hastalarda; B12 vitamini eksikliği, ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir. B12 vitamini eksikliğine ait displastik değişiklikler hematolojik maligniteleri taklit edebilir. B12 eksikliğinde nöronal hasara sekonder gelişebilen NSE artışı; nörolojik semptomları olan olgularda gereksiz birçok ileri tetkik yapılmasına yol açabilir. Benzer olgularda B12 vitamin eksikliğinin ayırıcı tanılar arasında akılda tutulmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. B12 vitamini eksikliği ile NSE yüksekliği arasındaki korelasyonu gösteren kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Aitelli C, Wasson L, Page R. Pernicious anemia: presentations mimicking acute leukemia. South Med J 2004;97:295-297.
2. Randhawa J, Ondrejka SL, Setrakian S, Taylor H. What should I know before ordering a bone marrow aspiration/biopsy in patients with vitamin B12 deficiency?. BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2013010200.
3. Tanyildiz HG, Malbora B, Yesil S, Tekgunduz SA, Candir MO, Bozkurt C, Sahin G. Vitamin B12 deficiency mimicking acute leukemia in a child. J Clin Case Rep 2014;4:1-2.

4. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2011:886-922.
5. Tsubota S, Kadomatsu K. Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma. Cell Tissue Res 2018;372:211-221.
6. Zeltzer PM, Marangos PJ, Evans AE, Schneider SL. Serum neuron-specifi c enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course. Cancer 1986;57:1230-1234.
7. Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, Young B, Wailoo AJ, Burchill SA. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. Clin Cancer Res 2004;10:4-12.
8. Haque A, Ray SK, Cox A, Banik NL. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. Metab Brain Dis 2016;31:487-495.
9. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. Adv Exp Med Biol 2015;867:125-143.
10. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Cristobo I, Rodríguez-González R, Rodríguez-Yañez M, Moldes O, Agulla J, Leira R, Castillo J. Temporal profile and clinical significance of serum neuronspecific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. Clin Chem Lab Med 2009;47:1513-1518.
11. Lee SY, Choi YC, Kim JH, Kim WJ. Serum neuron- specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope. J Neurol 2010;257:1708-1712.
12. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;67:203-210.
13. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J, Verlooy P, Slaats H, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2003;29:189-195.
14. Nuru M, Muradashvilli N, Kalani A, Lominadze D, Tyagi N. High methionine, low folate and low vitamin B6/B12 (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss. Metab Brain Dis 2018;33:1923-1934.



GÜNCEL NOTLAR

B12 vitamini eksikliği megaloblastik anemi, hiperselüler ve displastik kemik iliği, büyüme gelişme geriliği, apati ve çeşitli nörolojik bulgularla seyredebilen pek çok değişken klinik tablodan sorumludur. B12 vitamini eksikliğinin kalıcı nörolojik hasara ve nöropsikiyatrik tablolara yol açabildiği bilinmekte ve hatta son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca otonom ve periferik sinir sistemini de etkilediği, reflekslerde azalma, kutanöz duyu kaybı, postüral hipotansiyon, parestezi gibi bulgular yapabildiği bildirilmiştir. B12 vitamini eksikliği tanısında serum vitamin B12 düzeyinde düşüklük her zaman saptanamayabilir, holo-transkobalaminde düşüklük, homosistein ve metilmalonik asit serum veya idrar düzeylerinde artış kullanılabilecek diğer tanısal testlerdir. NSE ise hücreye özgü bir izoenzim olup, geç nörönal matürasyonun sonucu ekprese edilir. Nöroendokrin hücreler ve periferik nöronlar için spesifik bir belirteçtir. Nöroendokrin tümörlerin, özellikle nöroblastomun, küçük hücreli akciğer kanserinin takip ve tanısında kullanılır. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde, melanom, seminom, renal hücreli karsinom, immatür teratom, merkel hücre tümörü, karsinoid tümörler, disgerminomlar, malign feokromasitomada da artabildiği bildirilmiştir. Beyin hasarı, iskemik inme, intrakraniyal kanama, nöbet, koma, Guillain-Barré sendromu ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı da NSE'nin arttığı diğer klinik tablolardır. B12 vitamini eksikliğinin demyeleninizasyon/gecikmiş myelinizasyondan sorumlu tutulması ve eksikliğinde çeşitli nörolojik tablolar gelişmesi nedeni ile çeşitli nöronal hasarlarda yükselebilen bir belirteç olan NSE'nin, B12 eksikliğinde yükselmiş bulunması hipotezi geliştirilebilir, ancak bu konuda henüz yeterli bilgi birikimi yoktur (1,2,3).

- *Van Vlaenderen J, Christiaens J, Van Winckel M, De Bruyne R, Vande Velde S, Van Biervliet S. Vitamine B12 deficiency in children: a diagnostic challenge. Acta Gastroenterol Belg 2021;84:121-124.*
- *Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. Adv Exp Med Biol 2015;867:125-143.*
- *Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, Barbati SA, Mannina L, Moreno S, Tata AM, Cavallucci V, Fidaleo M. Vitamin B12 deficiency and the nervous system: beyond metabolic decompensation-comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms. Int J Mol Sci 2024;25:590.*

VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNE BAĞLI GELİŞEN PANSİTOPENİ OLGUSU

Hatice Mine Çakmak

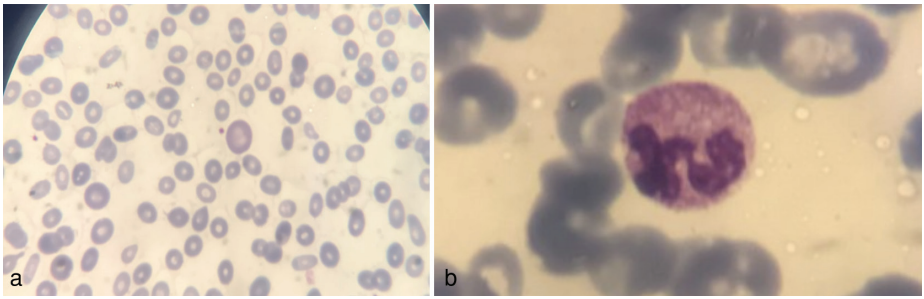
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Düzce

GİRİŞ

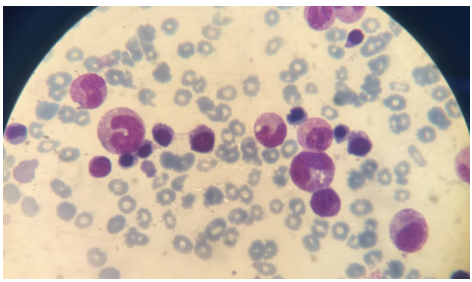
Nutrisyonel eksikliklerden özellikle de en sık olarak vitamin B12 ve folik asit eksikliklerinin; anemi, trombositopeni veya pansitopeni yaptığı bilinmektedir. B12 eksikliği yetersiz emilimle birlikte görülebilirken, folat eksikliği daha sık yetersiz alımla ilişkilendirilmiştir. Açıklanamayan pansitopeni, periferik yayma bulgularından makrositoz, hipersegmente nötrofillerin varlığında folat ve B12 eksiklikleri düşünülmelidir (1). Bu olgu sunumunda, anemisi olan, periferik yaymada makrositer anemi (anizosioz, makroovalosit, hipersegmente nötrofiller, erken miyelositer seri hücreleri) bulgularının görülmesi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapılan ve tanı alan pansitopenik nutrisyonel anemili olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On altı yaşında yabancı uyruklu göçmen erkek hasta, baş dönmesi ve bayılma şikayetleri ile hastanemiz çocuk acil servisine başvurusu sırasında yapılan tetkiklerinde pansitopeni saptanması üzerine bölümümüze yönlendirildi. Öyküsünden şikayetlerinin birkaç gün önce başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu halsiz ve düşkün, vücut ağırlığı 64 kg (50-75 p), boyu 167 cm (25-50 p) idi, periferik lenfadenopatisi saptanmadı. Karaciğer palpe edilemedi, dalak büyüklüğü midklavikuler hattı 1 cm geçmekteydi. Nörolojik muayenesi normal bulundu. Özgeçmişinde başka özellik yoktu, soygeçmişinde anne-baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Bakılan hemogramında beyaz küre 2400/mm^3, eritrosit sayısı 2.400.000/mm^3, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) 29,38 pg, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) 31,02 g/dL, eritrosit dağılım genişliği (RDW) %25,08, hemoglobin 8,38 g/dL, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 95 fL, trombosit 70.000/mm^3, nötrofil 1150/mm^3 idi. Periferik yaymasında %40 nötrofil, %48 lenfosit, %8 çomak, %4 miyelosit sayıldı, anizositoz, polikromazi, sferositler, eliptositler, ovalositler ve hipersegmente nötrofiller görüldü (Şekil 1). Folat <0,6 ng/mL, vitamin B12 96 pg/mL, ferritin 98 ng/mL, demir 36 mcg/dL bulundu. Viral serolojileri negatifti. Romatolojik testleri, immünoglobulinleri yaşa göre normal aralıkta bulundu. Periferik yaymada miyelosit bulunması nedeniyle, malignite ekartasyonu için yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesi normoselülerdi. Yapılan sayımda blast %1, miyelosit %13, metamiyelosit %19, çomak %16, segment %2, lenfosit %5, erken eritroblast %4, geç eritroblast %39, M/E: 50/39 (1,2,3) saptandı. Myelositer seri hücrelerde belirgin megaloblastik değişiklikler, granüllerin belirginleşmesi izlendi (Şekil 2).



Şekil 1. a) Periferik yaymada eritrositlerde anizositoz, polikromazi, makrositler, ovalositler, stomatositler, eliptosit ve gözyaşı hücreleri, b) Nötrofillerde hipersegmentasyon



Şekil 2. Erken miyelositer hücreler

Akım sitometride blast %2 oranında saptandı. Senkop ve baş dönmesi eşik etmesi nedeniyle 15-20 cc/kg'den eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Olgu vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı pansitopeni tanısı aldı. Olguya 20 mikrogram/kg/doz, ilk 3 doz gün aşırı, sonraki 3 doz haftada bir, sonraki 3 doz ayda bir olacak şekilde siyanokobalamin intramusküler ve folat 5 mg/gün oral tedavi verildi. Tedavinin başlangıcının 6. gününde bakılan hemogramda; beyaz küre: 4270/mm^3, eritrosit sayısı: 5.950.000/mm^3, MCH: 30,54 pg, MCHC: 34 g/dL, RDW: %21,8, hemoglobin: 13,04 g/dL, MCV: 90 fL, trombosit: 258.000/mm^3, nötrofil: 3440/mm^3 idi. Baş dönmesi kayboldu, senkop tekrarlamadı. Hastanın rutin takip ve tedavisine devam edildi.

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliği tanı ve tedavisinde kullanılan rehberde (200 ng/mL), periferik yaymada makroovalositler, hipersegmente nötrofillerin görülmesi halinde, MCV yüksekliğiyle beraber vitamin B12, folik asit eksikliği düşünülmesi gerektiğine değinilmiştir. Ayrıca; serum kobalamin düzeyinin 200 ng/L üstünde olduğu olgularda, şüphe halinde plazma homosistein, metilmalonik asit ve holotranskobalamin bakılması gerekliliğine ve hidroksikobalaminle klinik düzelme denemesine değinilmiştir. Pernisiyöz anemiye ve metabolik nedenlere dikkat edilmelidir. Folik asit düzeyinin normal olduğu ve klinik şüphenin olduğu hallerde, plazma homosisteinine bakılması önerilmektedir (2). Ağır anemi veya nörolojik bulgular varlığında, vitamin B12 intramusküler yolla kullanılmalıdır. Hem vitamin B12, hem folat eksikliği tedavisi en az 3 ay olmalıdır (3).

KAYNAKLAR

1. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. Blood Rev 2018;32:361-367.

2. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166:496-513.
3. Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, Treatment and Prevention of Nutritional Anemia in Children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.

GÜNCEL NOTLAR

Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin başlıca nedeni besinlerle yetersiz alım ve gastrointestinal sistemden emilim bozukluklarıdır. B12 vitamini ve folat; vücutta önemli tepkimelerde koenzim olarak görevlidir. Hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA oluşumunda yer aldığından eksikliğinde hematopoetik, deri ve sindirim hücreleri gibi hızla çoğalan hücrelerde bozukluklar meydana gelir, megaloblastik anemi ve sitopeni gelişebilmektedir. Megaloblastik anemi, anormal DNA sentezinin bir sonucu olarak çekirdek ve sitoplazma olgunlaşması arasındaki uyumsuzluk nedeniyle olmaktadır. Pansitopeninin nedeni kemik iliğinin süpresyonuna ve öncül hücrelerin yapımındaki eksikliklere bağlıdır. Çocuklarda bu iki önemli vitaminin eksikliğine bağlı, büyüme gelişme geriliği, nörobilişsel bozukluklar gibi semptomların gelişmesi nedeniyle hızlı tanı ve tedavi önemlidir. Hastaların tanısında kliniğin yanında laboratuvar parametrelerinden vitamin düzeyleri, hemogram ve periferik yayma değerlendirmesi önem arz ederken, ayırıcı tanıda bazı durumlarda özellikle malignite ekartasyonunda kemik iliği aspirasyon yayma değerlendirmeleri ile de tanının netleştirilmesi gerekebilmektedir (1).

Folat normal gelişim ve metabolik fonksiyon için gerekli bir mikro besindir. Folat eksikliği artan kanser, kardiyovasküler hastalık, mental disfonksiyon ve olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Son çalışmalar, otizmli çocukların serum homosistein düzeylerini kontrollerle veya referans değerleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermektedir. Otizmli hastalarda serum folat ve B12 vitamini düzeyleri azalmış olabilir. Folat gereksinimleri prematüre ve gebelik yaşına göre küçük bebeklerde, doğurganlık çağındaki kadınlarda, hamile ve emziren kadınlarda ve 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi için homozigot bireylerde artan folat ihtiyaçları dikkate alınmalıdır. Sadece folat eksikliğinin klinik belirtilerinin yokluğu değil, metabolik belirteç toplam homosisteine dayalı olarak yeterli bir metabolik duruma ulaşmak için, önerilen folat alımı yaş, gebelik ve emzirmeye göre farklılık gösterir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla yetişkinlerde folat eksikliği için karar sınırı serum folat düzeyinin 10 nmol/L'nin altında olması, üreme çağındaki kadınlarda ise kırmızı kan hücresi folat düzeyinin 906 nmol/L'nin altında olmasıdır (2).

- *Depuis Z, Gatineau-Sailliant S, Ketelslegers O, Minon JM, Seghaye MC, Vasbien M, Dresse MF. Pancytopenia Due to Vitamin B12 and Folic Acid Deficiency-A Case Report. Pediatr Rep 2022;14:106-114.*
- *Bjørke-Monsen AL, Ueland PM. Folate-a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res 2023;26;67.*

3. BÖLÜM

FOLİK ASİT (B9 VİTAMİNİ)



ERGENLİK DÖNEMİ VE FOLAT EKSİKLİĞİ

Ayşegül Ünüvar, Deniz Tuğcu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Folat, insan vücudunun düzenli işleyişi ve genomik bütünlüğün korunması için gereklidir. Folat hücre içinde DNA sentezi, DNA onarımı ve DNA metilasyonu gibi temel biyolojik süreçlerde gerekli olan iki tip (nükleotid biyosentezi ve metilasyon) reaksiyona katılır. Ayrıca, mitokondrinin doğru işleyişi ve mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) devamlılığı için de folik asit gereklidir. Folatın önemli bir metabolik reaksiyonu da, homosisteinin 5-metiltetrahidrofolatın (5-metil-THF) etkisiyle metiyonine dönüştürülmesidir (1,2,3,4,5,6,7).

OLGU SUNUMU

Hafif tip konjenital pıhtılaşma faktörü XI eksikliği (FXI düzeyi %35,6) tanılı 18 yaşında erkek çocuk bir operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde kan folat düzeyinin düşük saptanması nedeniyle ilaç mümessili olan babası ile tarafımıza başvurdu. Öyküsünde FXI eksikliği dışında folat eksikliği yaratacak ek bir hastalığı, ilaç kullanımı yoktu. Ancak, beslenme öyküsünde yeşil yapraklı sebzeleri hiç tüketmediği, et tüketiminin de değişken olduğu ifade edildi. Aile öyküsünde ve fizik muayenesinde de belirgin özellik yoktu, tartısı normal sınırlar içinde olan uzun boylu bir çocuktu. Laboratuvar tetkikleri tekrarlandığında: Tam kan sayımında hemoglobin 15,9 gr/dL, hematokrit %46,3, ortalama parçacık hacmi 84,7 fL, MCH 29,1 pg, MCHC 34,3 gr/dL, RDW %12,9, lökosit sayısı 8.800/mm^3, nötrofil 66.000/mm^3, trombosit 257.000/mm^3; biyokimyasında C-reaktif protein değerinin 17,85 mg/L olması dışında belirgin özellik olmayan hastanın folat düzeyi: 3,07 ng/mL (Lab. N: 3,1-17,5), B12 vitamini düzeyi: 391 pg/mL, ferritin: 118 ng/mL saptandı. Periferik kan yaymasında hafif polikromazi dışında özellik saptanamadı. Homosistein ve metilmalonik asit (MMA) düzeyi istendiği halde aile yaptıramadı. Dünya Sağlık Örgütü folat eksikliği tanımına ve beslenme öyküsüne göre folat eksikliği olarak değerlendirilen ergene bir ay süresince haftada bir kez oral B12 vitamini, 1 mg/gün olacak şekilde folik asit desteği verildikten sonra kontrol folat düzeyi: 17,3 ng/mL, B12 düzeyi: 446 pg/mL saptandı ve B12 ve folik asit tedavisi sonlandırıldı. Ayrıca, ilk tanıdan itibaren beslenmesi düzenlenen ergenin nelere dikkat etmesi tekrar vurgulandı, kontrole çağrıldı.

Ergenlik dönemi hızlı büyümenin olduğu, mikrobesinlere ihtiyacın arttığı, fast-food yemeklerle besin içeriğinin kötü yönde etkilendiği, taze yeşilliklerin hemen hemen hiç tüketilmediği ya da vegan/vejetaryen beslenmenin tercih edilebildiği bir dönemdir. Bu yazıda, ergenlik döneminde, demir ve B12 vitamini eksikliği yanında folat eksikliğine de yatkınlığın olabileceği vurgulanmak istendi. Ayrıca, folat eksikliği konusunda ayrıntılı literatür taraması yapılarak aşağıdaki derleme hazırlandı. Literatürde "ergenlik dönemi

ve folat eksikliği" konusunda oldukça kısıtlı sayıda verinin olduğu, bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu dikkati çekti.

TARTIŞMA

Folat eksikliği, demir ve B12 eksikliğinin yanı sıra dünya çapında en yaygın mikro besin eksikliklerinden biridir. Önerilen günlük folat alım miktarı, 1-18 yaş arasındaki çocuklar için 150-400 mikrogram/gündür. Gebelerde folat eksikliğinin bebeklerde nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilerle birlikteliği kanıtlandıktan sonra gelişmiş ülkeler bazı besinlere özellikle tahıllara folik asit ilavesi yapmaktadır, böylece bu ülkelerde beslenme ilişkili folat eksikliği giderek daha nadir bir sorun haline gelmeye başlamıştır. Örneğin; ABD'de folat eksikliği, bağırsak rezeksiyonu, kronik ishal veya kronik hemolitik anemi gibi durumlarda görülmektedir (4).

Bazı fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda folat gereksinimi artar (4):

1. Yaşamın ilk birkaç haftasında hızlı büyüme,

2. Hamilelik (büyüyen fetüsün gereksinimleri nedeniyle) ve emziren kadınlar,

3. İçeriği folatla zenginleştirilmemiş keçi sütü ile beslenme,

4. İlaç kullanımı (metotreksat, antiepileptik ilaçlar, bazı oral kontraseptifler gibi),

5. Malabsorbsiyona neden olan ince bağırsak hastalıkları,

6. Hızlı eritrosit döngüsü olan kronik hemolitik anemiler (piruvat kinaz eksikliği, talasemi, orak hücreli anemi, herediter sferositoz gibi),

7. Hepatit, HIV enfeksiyonu gibi kronik enfeksiyonlar.

Dünya Sağlık Örgütü, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlara gebe kalmadan önce ve hamilelik süresince 400 mikrogram/gün folik asit takviyesi önermektedir (8).

"Folik asit" ve "folat" içerikleri bakımından farklıdır. Folatın kökeni Latince "yaprak" anlamına gelen *folium* kelimesidir. Folat gıdalarda, özellikle yeşil yapraklılar başta olmak üzere sebzelerde (koyu yapraklı yeşillikler, brokoli, kuşkonmaz, fasulye, avokado, bezelye, mercimek, bamya, Brüksel lahanası, fındık, karnabahar, pancar, mısır, kereviz, havuç ve kabak), turunçgillerde (portakal, greyfurt, çilek), hayvansal ürünlerde (tavuk, hindi, kuzu eti, sığır eti gibi) ve karaciğerde doğal olarak bulunan, suda çözünebilen önemli bir vitamindir. "Folat", genel olarak vitaminin biyolojik olarak aktif olan tüm farklı formlarını kapsar. "Folik asit" ise, ek glutamat kalıntılarına (poliglutamatlar) sahip olması, di- veya tetra-hidroformlara indirgenmesi ve bir karbon biriminin, yani metil (-CH3) eklenmesi nedeniyle yapısal olarak folattan farklıdır. B9 vitamini olarak da bilinen folik asit tahıl, makarna, un ve ekmek gibi folik asitle zenginleştirilmiş gıdalarda ve takviyelerde bulunan, tedavide kullanılan sentetik formdur ve doğal folattan daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir. Folat yüksek ısıdan, ışıktan ve düşük pH'den belirgin olarak etkilenir (1,3,4,5,6).

Folat ilk olarak, Bombay'daki gebe tekstil işçilerinde maya ekstratının makrositer anemiyi düzelttiğinin gözlenmesi sonucunda, Londra Royal Free Hospital'de konsültan patolog olarak çalışan Lucy Wills tarafından bildirilmiştir. Daha sonra, 1941'de ıspanaktan izole edilmiş, 1943'te Stokstad ve ark. tarafından saf kristal formda sentezlenmiştir (9,10).

Besinlerdeki folat, poliglutamat formundadır, bağırsağın fırçamsı kenarında hidrolize edilir ve daha sonra ince bağırsağın üst kısmından emilerek dolaşımda başlıca folat formu olan 5-metiltetrahidrofolat (5-metil THFA) haline gelmek üzere karaciğere taşınır. Folat, tek karbon transfer reaksiyonlarına aracılık eden enzimlere bağlanır ve koenzim görevi görür. Serum folatının çoğu inaktif 5-metil THFA formundadır. Hücrelere girdikten sonra 5-metil THFA, B12 vitamininin kofaktör olarak görev yaptığı demetilasyonla biyolojik olarak aktif form olan THFA'ya dönüşür. İnsanlar folatı sentezleyemez, bu nedenle günlük folat ihtiyacı bu vitamin açısından zengin gıda tüketimiyle karşılanır. Vücudumuzda yaklaşık 5-30 miligramlık folat deposu vardır ve erişkinlerin günlük kayıpları telafi etmek için günde yaklaşık 400 mikrogram folik asit almaları gerekmektedir (1,2,3,4,5,6,11).

Folat eksikliği birçok istenmeyen sağlık sorununa neden olabilir. Hızlı hücre bölünmesi ve büyümesinin olduğu özellikle hamilelik ve çocukluk çağı folat eksikliği açısından önemli dönemlerdir. Bozulmuş DNA sentezi ve onarımı nedeniyle özellikle erişkinlerde hiperhomosisteinemi, inme, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklar ve kanser gelişimi üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçların alındığı çalışmalar yapılmıştır. Diğer taraftan, folat eksikliğinin gelişmekte olan fetüste nöral tüp defektleri ve malformasyonlarla, erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli hastalıklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur. Folik asit takviyesinin, yeterli miktarda metil grubu sağlayarak tümör oluşumunu önleyebileceği, böylece doğru bir genomik metilasyon durumunu koruyabileceği ve DNA onarım mekanizmalarını kolaylaştırabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Hamilelik sırasında folik asit eksikliğinin, çocukluk çağı lösemisinin gelişimi için bir risk faktörü oluşturabileceğine dair kanıtlar vardır. Buna karşılık bazı çalışmalar, yüksek folik asit konsantrasyonunun tümör oluşumunun başlangıç aşamalarında, hücrelerin hızlı bölünmesini kolaylaştırarak tümör büyümesini destekleyebileceğini ileri sürmektedir (2,7,12).

Folat eksikliğinin nedenleri başlıca beş başlık altında toplanabilir: Yetersiz alım, artmış gereksinim, emilim sorunları, folat metabolizması bozuklukları, artmış atılım (4).

1. Yetersiz Alım/Diyette Folat Eksikliği

- İçeriği zenginleştirilmemiş keçi sütü ile beslenme,
- Malnütrisyon (marasmus, kwashiorkor),

Yemek pişirme sırasında ısıtma işlemi folatı yok eder.

2. Artmış Gereksinim

Fenilketonüri ya da "akçaağaç şurubu idrar hastalığı" için özel diyet, hızlı büyüme (prematürite, gebelik), özellikle ineffektif eritropoez ile birlikte olan kronik hemolitik anemiler, diseritropoetik anemiler, hipermetabolik durumlar (enfeksiyon, hipertiroidizm), yaygın deri hastalıkları (dermatitis herpetiformis, psöriazis), siroz.

3. Emilim Sorunları

Çölyak hastalığı, anatomik/cerrahi (parsiyel ya da total gastrektomi, ince bağırsakta multipl divertikül, jejunum rezeksiyonu), tropikal sprue, Whipple hastalığı, amiloidoz, aklorhidri, intestinal lenfoma,

ilaçlar (geniş spektrumlu antibiyotikler, folik asit emiliminde ve/veya ütilizasyonunda bozulmaya neden olan metotreksat, difenilhidantoin, pirimidon, barbitürat, oral kontraseptif, metformin, etanol, glisin, metionin gibi aminoasitler, sülfasalazin, pirimetamin gibi ilaçlar, fenitoin, valproat ve karbamazepin gibi antikonvülsanlar), kemik iliği transplantasyonu sonrası (total vücut ışınlaması, ilaçlar, intestinal GVH hastalığı).

4. Folat Metabolizması Bozuklukları

- Konjenital: Metilenetetrahidrofolat redüktaz eksikliği (OMIM 236250), glutamat formiminotranferaz eksikliği (OMIM 229100), cblE'ye (OMIM 236270) ya da cblG'ye (OMIM 250940) bağlı fonksiyonel N5-metiltetrahidrofolat: homosistein metiltransferaz eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği, meteniltetrahidrofolat siklohidrolaz, primer metiltetrahidrofolat: homosistein metiltransferaz eksikliği

- Edinsel: Folat antagonistleri (metotreksat, pirimetamin, trimetoprim, pentamidin, vb.), B12 vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı (akut ve kronik), kronik diyaliz, kalp hastalığı.

5. Artmış Atılım

Ergenlik dönemi de gerek hızlı büyümenin gerekse nutrisyonel problemlerin eşlik ettiği bir dönem olduğundan besinlerle yetersiz folat alımı, folat eksikliğine neden olabilir. Ancak, literatürde ergenlik dönemi ile ilgili oldukça kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bangladeş'in kırsal kesiminde, 14-18 yaş arası, 310 anemik adölesan kız çocukta seçilmiş mikrobesin eksiklikleri araştırıldığında; %28'inde demir eksikliği, %25'inde folat eksikliği, %7'sinde B12 vitamini eksikliği saptanmıştır (13). Ülkemizdeki çalışmalardan ilki Oner ve ark. (14) tarafından 2006 yılında yapılmıştır. Edirne'de, 704 adölesan kız çocuk folat eksikliği açısından tarandığında; serum folat düzeylerinin %37,6'sında yeterli (≥6 ng/mL), %46'sında sınırda (3-5,9 ng/mL), %16,3'ünde eksik (<3 ng/mL) düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Kırsal kesimde yaşayan ergenlerin %20,1'inde, kentsel bölgede yaşayanların %14,7'sinde folat eksikliği saptanmıştır (14). Buna karşılık, Denizli'de 2012'de yapılan çalışmada; 12-16 yaş arasındaki 1120 çocuğun %5,6'sında anemi tespit edilmiş, ancak hiçbirinde folat eksikliği saptanmamıştır (15). Ülkemizde 2021 yılında yapılan çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan medyan 13 yaş, yaş dağılımı 8-18 yaş olan 49 çocuk nutrisyonel eksiklikler açısından değerlendirildiğinde %15'inde folat eksikliği tespit edilmiştir (16). Aynı yıl yapılan diğer çalışmada, yaşları 10-16 yaş arasında değişen 73 obez, 64 metabolik sendromlu, 71 sağlıklı adölesan değerlendirildiğinde; folat ve diğer vitamin eksiklikleri ilk iki grupta belirgin eksik olarak saptanmıştır (17).

Folat eksikliği düşünülen hastanın ayrıntılı öyküsü (beslenme, ilaç kullanımı, gastrointestinal sorunlar, folik asit ihtiyacının arttığı hemolitik anemi öyküsü, gebelik veya emziren anne gibi) altta yatan nedene işaret edebilir. Fizik muayenede solukluk, ağrılı ve kırmızı dil, anguler stomatit ve oral ülserler, anoreksiya bulguları mevcut olabilir. Nörolojik değerlendirmede periferik nöropati, bilişsel bozukluklar, depresyon, sinirlilik hali, uykusuzluk, yorgunluk ve psikoz gibi nöropsikiyatrik belirtiler saptanabilir. Semptomların çoğu B12 eksikliğinin belirtileriyle örtüşebilir (4,18).

Folat eksikliğinde makrositer anemi, periferik yaymada makrositer eritrositler ve hipersegmente nötrofiller ve pansitopeni saptanabilir. Folat eksikliğinin belirginleşmesi ile megaloblastik anemi gelişimi için ortalama 8-16 haftalık bir sürenin olduğu bildirilmektedir (1,3,4,5,6).

Folat eksikliği açısından değerlendirilen hastalar, mutlaka B12 vitamini eksikliği açısından da eş zamanlı olarak değerlendirilmelidir. Serum B12 vitamini ve folat seviyeleri öncelikle belirlenmelidir. Ayrıca, MMA ve homosistein seviyelerinin ölçümü de mümkünse yapılabilir. Serum folat seviyeleri yakın zamanda alınan folat alımını yansıtırken, eritrosit folat seviyeleri kronik (3 aylık) folat seviyelerinin göstergesidir. Serum ve eritrosit folat seviyelerinin normal referans aralıklarında geniş bir çeşitlilik vardır. Folatın normal serum düzeyi genellikle 5-15 ng/mL, eritrositlerdeki normal folat düzeyi ise 175-316 ng/mL arasında değişir. Serum folatı, eritrosit folatına eşdeğer tanı yeteneğine sahiptir ve folat durumunu değerlendirmek için tercih edilen ilk basamak testtir. Ancak, eksikliği gösteren serum folat düzeyinin cut-off değeri konusunda net bir fikir birliği yoktur. Geleneksel olarak klinisyenler 3 ng/mL'den düşük serum folat düzeyini kullanmışlardır, çünkü megaloblastik anemi genellikle bu değerin altındaki düzeylerle birliktedir. Ancak 3-4,5 ng/mL arasındaki düzeylerde büyük oranda bir "belirsiz bölge" vardır, bu değerler "sınırda eksiklik" olarak da tanımlanmaktadır. Diğer taraftan, bazı folat eksikliği tanımlamalarında serum folat düzeyinin 5 ng/mL'nin altında olması folat eksikliği olarak ifade edilirken Dünya Sağlık Örgütü 4 ng/mL'nin altındaki düzeyleri (yüksek homosistein ile birlikte) eksiklik olarak tanımlamıştır. Düşük serum folat düzeyi, duyarlı bir tanı testi olmaktan ziyade eksikliğin göstergesi olarak kabul edilmelidir. Serum folat düzeyi sonucunun hastanın öyküsü ve özellikle klinik tablosu ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, eritrosit folat düzeyinin 160 ng/mL'nin altında olması da (Dünya Sağlık Örgütü'ne göre <100 ng/mL) "düşük düzey" olarak kabul edilir (1,3,4,5,6,19). Folat eksikliği, bu tetkiklere ilave olarak, normal B12 ve MMA düzeyi ve yüksek homosistein düzeyleriyle; B12 vitamini eksikliği ise yüksek MMA ve homosistein düzeyleri ve düşük B12 düzeyleriyle doğrulanabilir (4).

Anoreksiya, akut alkol tüketimi, normal gebelik ve antikonvülsan tedavi, "yanlış pozitif" olarak azalmış serum folat düzeyi saptanmasına neden olabilir, ayırıcı tanıda bu özelliklerin varlığı da dikkate alınmalıdır. Folat eksikliği tanısı için kemik iliği değerlendirilmesi gerekli değildir, ancak folat eksikliği olan hastalarda başka nedenlerle bu inceleme yapıldıysa hipersellüler kemik iliğinde megaloblastik eritroid hiperplazi dikkati çekecektir (1,3,4,5,6).

Folik asit tedavisine başlamadan önce B12 vitamini eksikliğinin mutlaka dışlanması gerekir. Düşük serum folatı düşük serum kobalaminiyle ilişkili olabilir; iki vitaminde de eş zamanlı eksiklik saptandıysa tedaviye önce kobalamin tedavisiyle başlanmalıdır, ortalama 14 gün geçtikten sonra folik asit tedavisinin eklenmesi önerilir (1,3,4,5,6).

Folat eksikliğinin tedavisinde kullanılan doz ve süre netlik kazanmamıştır, genellikle altta yatan nedene bağlı olarak, beslenmenin düzenlenmesi ve/veya altta yatan primer gastrointestinal bozukluğun tedavisi kritik öneme sahiptir ve bu durumda yalnızca sınırlı süreli folik asit takviyesi yapılması önerilir. Tedavi için gerekli olan folik asit dozu eksikliğin nedenine bağlıdır. Farklı tedavi önerileri (3-4 hafta süresince 0,5-1 mg/gün ya da altta yatan nedene bağlı olarak 1-5 mg/gün, gibi) mevcuttur (1,3,4,5,6).

Folik asit tedavisinin genellikle yeni eritrosit popülasyonu oluşana kadar uygulanması önerilir. Tedavi süresi özellikle başlangıçtaki eksikliğin nedeninin devam edip etmediğine bağlıdır. Malabsorbsiyon veya kısa bağırsak sendromu olan hastalar için genellikle uzun süreli tedavi gerekebilir (1,3,4,5,6).

Folik asit tedavisine klinik ve hematolojik yanıt hızlıdır. Klinik semptomlar birkaç gün içinde düzelebilir. Bir-2 gün içerisinde lökosit ve trombositler artar, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler azalır. Retikülosit

artışı 2-4 gün içinde olur ve 4-7 günde pik yapar. Bunu 2-6 hafta içinde hemoglobin düzeylerinin normale dönmesi takip eder (4,6).

Folinik asit, dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin (örneğin metotreksat, primetamin gibi) toksik etkilerinin tedavisinde kullanılır. Kalıtsal dihidrofolat redüktaz eksikliği olguları folik asit yerine N-5-formil tetrahidrofolik asite yanıt verir (4,6).

Bir meta-analiz, folik asit ilavesiyle plazma homosistein konsantrasyonlarında maksimum azalmaya ulaşmak için günlük 0,8 mg veya daha fazla folik asit dozunun gerekli olduğunu bildirmiştir (20). Ancak, 2011'de yapılan randomize kontrollü bir erişkin çalışmasında, en az 6 ay boyunca günde 0,2 mg'lık bir dozun da homosistein düzeyinde optimal etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (21).

Bazı yüksek riskli hasta popülasyonunda (bariatrik cerrahi, yetersiz beslenme, kronik hemolitik anemi, kronik alkol kullanımı ve yüksek hücre yenilenmesi olan durumlar) folik asit eksikliğini önlemek için günlük 1 mg dozunda folik asit takviyesi genellikle önerilir. Doğurganlık çağındaki kadınların folat açısından zengin gıdalar yemesi ve hamileliğe bağlı komplikasyonları ve nöral tüp defektleri de dahil olmak üzere fetal anomalileri önlemek için günde 400-600 mikrogram folik asit takviyesi alması özellikle tavsiye edilir. Bu durumlar dışında folik asitin rutin takviyesi endike değildir (1,3,4,5,6). Ancak, gıda takviye programları gelişmiş ülkelerinin çoğunda uygulanmaktadır ve folat eksikliği olgularını azalttığı gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6).

SONUÇ

Sonuç olarak; folat eksikliği kolaylıkla tedavi edilebilen bir nutrisyonel eksikliktir, ancak tedavi edilmezse birçok ciddi komplikasyona yol açabilir. Folat eksikliği bir halk sağlığı sorunudur ve halkın eğitimi hayati önem taşımaktadır. Ergenlik döneminde demir ve B12 vitamini eksikliği yanında folat eksikliğinin gelişebileceği dikkate alınmalıdır. Önemli bir nokta da aşırı folat tüketiminin artmış kanser riskine yol açabileceğine dikkat çeken literatürün mevcut olmasıdır, yüksek dozda, uzun süreli tedavilerden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166:496-513.
2. Liew SC. Folic acid and diseases - supplement it or not? Rev Assoc Med Bras 1992;2016;62:90-100.
3. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: Nutritional and other causes. Med Clin North Am 2017;101:297-317.
4. Powers JM. Nutritional anemias. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, eds. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7th ed. San Diego: Elsevier Academic Press 2021:61-80.
5. Mitchell D, Foley J, Kamat A. Nutritional anemias: Iron deficiency and megaloblastic anemia. In: Kamat DM, Frei-Jones M, editors. Benign Hematologic Disorders in Children: A Clinical Guide. Switzerland; Springer 2021:15-30.
6. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, treatment and prevention of nutritional anemia in children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology- Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.

7. Cantarella CD, Ragusa D, Giammanco M, Tosi S. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. Genes Nutr 2017;12:14.
8. Wilson RD. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2015;37:534-552.
9. Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia" with special reference to yeast extract as curative agent. Brit Med J 1931;1:1059-1064.
10. Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. Br J Haem 2001;113:579-589.
11. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;253:312-319.
12. Mason JB, Tang SY. Folate status and colorectal cancer risk: A 2016 update. Mol Aspects Med 2017;53:73-79.
13. Ahmed F, Khan MR, Banu CP, Qazi MR, Akhtaruzzaman M. The coexistence of other micronutrient deficiencies in anaemic adolescent schoolgirls in rural Bangladesh. Eur J Clin Nutr 2008;62:365-372.
14. Oner N, Vatansever U, Karasalihoğlu S, Ekuklu G, Celtik C, Biner B. The prevalence of folic acid deficiency among adolescent girls living in Edirne, Turkey. J Adolesc Health 2006;38:599-606.
15. Işık Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövüt I. Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. Iran J Pediatr 2012;22:77-81.
16. Karakaya Molla G, Ünal Uzun Ö, Koç N, Özen Yeşil B, Bayhan Gİ. Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with Covid-19 infection. Clin Nutr ESPEN 2021;44:424-428.
17. Kardaş F, Yücel AD, Kendirci M, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Akın L, Gül Ü, Gökay S, Üstkoyuncu PS. Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome. Turk J Pediatr 2021;63:48-58.
18. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. Handb Clin Neurol 2014;120:927-943.
19. World Health Organization. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/162114/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf, 24 Eylül 2014 (updated 2015).
20. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. Am J Clin Nutr 2005;82:806-812.
21. Tighe P, Ward M, McNulty H, Finnegan O, Dunne A, Strain J, Molloy AM, Duffy M, Pentieva K, Scott JM. A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid inter- vention: implications for food fortification policy. Am J Clin Nutr 2011;93:11-18.

BESLENME EKSİKLİĞİNE İKİNCİL VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ GELİŞEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Mustafa Cemaloğlu[1], Emre Sefa Gültekin[1], Zeliha Güzelküçük[1], Neşe Yaralı[2]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Ankara
[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

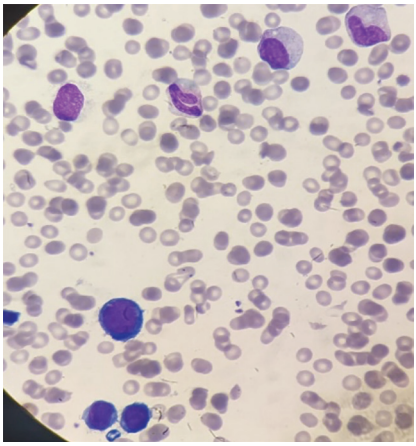
GİRİŞ

Lösemi tanısı almış hastalarda görülen beslenme yetersizliği, gelişmiş ülkelerde yaklaşık %10 civarında iken, gelişmekte olan ülkelerde %60'lara ulaşmaktadır (1). Kanserli olgularda beslenme yetersizliğine ikincil ortaya çıkan folik asit eksikliğinin, sitopeni insidansını ve tedavi ilişkili komplikasyonları artırdığı bildirilmektedir (2). Benzer şekilde vitamin B12 eksikliği de bozulmuş hematopoez ile sonuçlanır (3). Literatürde; beslenme durumu, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, hastalık sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Burada; 15 yaşında, beslenme eksikliğine ikincil vitamin B12 ve folik asit eksikliği gelişen akut miyeloid lösemi olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları anlatılacaktır.

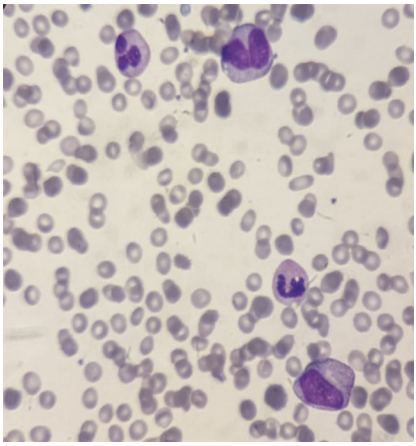
OLGU SUNUMU

Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşında kız hasta, rutin sağlık taramasında pansitopenisi saptanması üzerine hastanemize başvurdu. Geliş fizik muayenesinde; genel durumu iyi, vital bulguları yaşı ile uyumlu, vücut ağırlığı; 48 kg (10 P), boyu; 163 cm (50-75 P) idi. Sol submandibular bölgede yaklaşık 2x1,5 cm boyutlarında sınırları düzgün, mobil, çok sayıda lenf nodu ve splenomegalisi saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin değeri 7,8 g/dL, beyaz küre sayısı 440/mm^3, trombosit sayısı 70.000/mm^3 olup biyokimyasal parametrelerde anormallik saptanmadı. İlk tanı anında vitamin B12 437 pg/mL, folik asit 48 ng/mL idi. Kemik iliği morfolojik değerlendirmesinde %40 oranında blastik hücre popülasyonu görüldü. Akım sitometrik incelemede anormal popülasyon CD34 (+), MPO (+), CD33 (+), CD7 (+), HLA-DR (+), CD117 (+), CD56 (+), CD36 (+), CD99 (+) olarak tanımlandı. Akut miyeloid lösemi M1-M2 tanısı alan hastaya AML BFM 2019 protokolüne uygun olarak indüksiyon tedavisi başlandı. AIE (sitozin arabinozid, idarubisin, etoposid), HAM (yüksek doz sitozin arabinozid, mitoksantron) ve AI (sitozin arabinozid, idarubisin) tedavilerinin sonunda ateş, karın ağrısı, ishal gibi tifilit bulguları gelişti. Tifilit tablosu gelişmeden önceki tüm izlemi boyunca enteral beslenmeye direnç gösteren hasta 7 kg kaybetmişti. Nazogastrik yol ile beslenmeye ikna olmaması sebebi ile tedavinin devamında perkütan enteral gastrostomi açılması planlandı. Takipte sitopenisi uzun sürmesi sebebi ile gönderilen vitamin B12 düzeyi; 84 pg/mL, folat düzeyi; 0,73 ng/mL olarak çok düşük geldi. Tam kan sayımında tüm hücre serileri baskılanmıştı. Kontrol kemik iliğinin morfolojik değerlendirilmesinde

eritroid ve miyeloid seride megaloblastik değişiklikler görüldü (Şekil 1 ve 2). Blastik hücre görülmedi. Hastaya folik asit ve vitamin B12 destekleri başlanmasından kısa süre sonra nötrofil sayısında artış, tifilit bulgularında klinik ve radyolojik düzelme görüldü.



Şekil 1. Kemik iliğinde eritroid öncüllerde megaloblastik değişiklikler (dev normoblast)



Şekil 2. Kemik iliğinde miyeloid seride megaloblastik değişiklikler (dev metamyelositler)

TARTIŞMA

Vitamin B12 ve folik asit DNA sentezi için gerekli vitaminlerdir. Bu nedenle, hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistem hücreleri her iki vitamin eksikliğine oldukça duyarlıdır (4). Malignite tanısı ile izlenen hastalarda sıklıkla görülen beslenme yetersizliklerine ikincil vitamin eksiklikleri kemoterapi sonrası hematopoetik hücrelerin rejenerasyonunun gecikmesi ile sonuçlanabilir (5). Böyle durumlarda hayatı tehdit edebilecek enfeksiyöz komplikasyonların yönetimi de kolay değildir. Hastamızdaki B12 ve folat eksikliği tedavisi ile sitopenisi hızla düzelmiş buna bağlı olarak tifilit bulguları da ortadan kalkmıştır. Kanserli hastalarda beklenenden daha uzun süren sitopenilerde hastaların beslenme yetersizliklerine ikincil gelişen folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin akılda tutulması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. González HR, Mejía SA, Ortiz JOC, Gutiérrez APO, López JEB, Quintana JEF. Malnutrition in paediatric patients with leukaemia and lymphoma: a retrospective cohort study. Ecancermedicalscience 2021;2;15:1327.
2. Roy Moulik N, Kumar A, Agrawal S, Mahdi AA. Folate deficiency in north Indian children undergoing maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia-Implications and outcome. Pediatr Blood Cancer 2018;65.
3. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, Apostolopoulos V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. Maturitas 2017;96:58-71.
4. Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency. Vitam Horm 2022;119:405-439.
5. Tandon S, Moulik NR, Kumar A, Mahdi AA, Kumar A. Effect of pre-treatment nutritional status, folate and vitamin B12 levels on ınduction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Indian Pediatr 2015;52:385-389.

SİNÜS VEN TROMBOZU VE ANEMİNİN SEBEBİ; CROHN HASTALIĞI

Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

Enflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal sistemin remisyon ve nükslerle seyreden, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana tipi olan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolitin sadece kalın bağırsakta sınırlı tutulumu varken; CH ise gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilen, kronik, transmural ve enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık enflamasyonla ortaya çıkar ve sıklıkla enflamasyonun transmural hale gelmesiyle fibrozise yol açabilir, klinik olarak obstrüktif semptomlara da neden olabilir. Fibrozis daha da ilerlediğinde ve enflamasyon serozaya ulaştığında mikroperforasyonlar ve fistüller gelişebilir. CH, gastrointestinal sistemin herhangi bir alanını tutabilse de genellikle terminal ileum ve kolonu tutar. CH'deki bağırsak iltihabı tedavi edilmezse striktür, fistül ve apse gibi bağırsak komplikasyonlarına neden olabilir (1).

Burada serebral sinüs ven trombozuna bağlı şikayetlerle başvuran, izleminde demir eksikliği anemisi, lökositoz ve akut faz reaktan artışı gelişen ve araştırma sonucunda CH tanısı alan bir çocuk hastayı sunduk.

OLGU SUNUMU

Baş ağrısı ile çocuk acil polikliniğine başvuran 10 yaşında erkek hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökositoz saptanması nedeniyle çocuk hematoloji konsültasyonu istenmiştir. Baş ağrısı şikayetinin bir aydır devam ettiği, başka bilinen bir hastalığı olmadığı öğrenildi. Öyküsünde anne ve baba arasında akrabalık yok, üç kardeşi sağ ve sağlıklı idi. Fizik muayenesinde; diğer sistem muayeneleri normal olup, kafaiçi basınç artışını düşündüren bakış anormalliği tespit edilen hastadan acilen beyin görüntülemesi istendi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin (Hb) 12 g/dL, trombositleri $294x10^6$/L, beyaz küresi $18x10^6$/L, ortalama gövde hacmi (MCV) 76 fL ve C-reaktif protein 20 mg/L (normal sınır 0-5) bulundu. Periferik yaymada %60 nötrofil ve %40 lenfosit mevcuttu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde sağ sigmoid sinüste, sagittal ve transvers sinüste venöz trombüs ve kafaiçi basınç artışı bulguları saptandı. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi ve asetazolamid başlandı. Görsel uyarılmış potansiyel incelemesinde bilateral bozulma tespit edildi. Trombüs sebebine yönelik araştırmada genetik ve akkiz bir sebep bulunamadı. Bir ay sonraki kontrol görüntülemesinde trombüslerin devam ettiği, akıma izin vermediği ve kafaiçi basınç artışı olduğu tespit edilerek lumboperitoneal şant ameliyatı yapıldı. Sonrasında görsel uyarılmış potansiyelleri düzeldi. Dört yıl sonra lumboperitoneal şant çekilip lomber drenaj ameliyatı yapıldı.

İlk tanıdan dört yıl sonra rutin kontrollerinde hastanın bir şikayeti olmamasına rağmen anemi ve C-reaktif protein artışı dikkat çekerek araştırılmak üzere servise yatırıldı. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb 8 g/dL, trombositleri 597x10^6/L, beyaz küresi 27x10^6/L, MCV 65 fL ve C-reaktif protein 280 mg/L (normal sınır 0-5) bulundu. Periferik yaymada %72 nötrofil ve %28 lenfosit mevcuttu. Beslenme öyküsünde hayvansal proteinden zengin besleniyordu. Demir parametrelerinde ağır demir eksikliği tespit edildi. Demir eksikliği anemisi, lökositoz ve akut faz reaktan yüksekliği araştırılırken muayene tekrarında batında hassasiyet fark edildi. Batın ultrasonografinde; çekumdan itibaren hepatik fleksuraya kadar tüm çıkan kolon duvarlarında 10 mm'ye ulaşan diffüz konsantrik kalınlaşma, komşu yağlı dokusunda enflamasyona bağlı ekojenite artışı ve mezenterde milimetrik lenf nodlarının eşlik ettiği ve bulguların sağ kolonda diffüz kolit olarak yorumlandığı görüldü. Çocuk cerrahisi hastayı akut batın bulgularıyla ameliyata aldı. Terminal ileumun perfore olduğu, batın ön duvarına yapıştığı, bu bölümün çıkarılarak ileokolik anastomaz yapıldığı öğrenildi. Çıkarılan barsak segmentinin patolojik incelemesinde; transmural tutulum olan CH ile uyumlu enflamatuvar barsak hastalığı rapor edildi. Hasta çocuk gastroenteroloji bölümünün izlemine girdi. Prednizolon, infliksimab ve azatiopirin başlandı. Hastamız bu tanıdan sonra altı yıldır izlemde olup yeni bir tromboembolik olay geçirmedi ve anemisi olmadı.

TARTIŞMA

CH bir enflamatuvar barsak hastalığı olup hastalar sıklıkla gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvurmaktadırlar. Barsak kanamalarına bağlı başta demir eksikliği olmak üzere nutrisyonel anemiler görülebilir. Bizim hastamız dört yıl önce sinüs ven trombozu tanısı almış, izleminde demir eksikliği anemisi, akut faz reaktanı artışı ve lökositoz sebebine yönelik araştırılırken CH tanısı almıştır.

Biz daha önce ülseratif kolit tanısıyla izlenen bir hastamızın serebral iskemik atak ile başvurusunu bildirmiştik. Bu çalışmada tüm literatür tarandığında 24 ülseratif kolitli çocuk hastada serebral sinüs ven trombozu görüldüğü bildirilmiştir (2). CH olan 103 hasta ve 114 kontrol grubunda yapılan bir çalışmada; CH olanlarda vitamin B12 ve folik asit düşüklüğü sıklığının fazla olduğu gösterilmiş, bu durumun tromboembolik olaylara sebep olabileceği vurgulanmıştır (3). Venöz tromboembolizm CH ve ülseratif kolitte önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili yaygın bir ekstraintestinal komplikasyondur (4).

Enflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda normal çocuklara göre venöz tromboemboli riskinin 14 kat fazla olduğu ve bu venöz tromboembolik olaylara bakıldığında en sık (%50) serebral sinüs ven trombozu olduğu bildirilmiştir (5).

Çocuklarda nutrisyonel anemilerin sıklıkla alım eksikliğine bağlı görüldüğü bilinmektedir. Emilim bozukluğu ve kanamaya bağlı kronik kayıplar nadir de olsa nutrisyonel anemilere sebep olabilir. Sonuç olarak enflamatuvar barsak hastalıkları da demir eksikliğinin sebebi olarak akla gelmeli, gastrointestinal şikayetleri olmayan hastalarda da araştırılmalı, tanı konularak tedavisi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Int Res 2018;16:26-42.
2. Acikgoz M, A Guzel, K Aslan, F Korkmaz, E Yaman, C Albayrak, Albayrak D. A Significant Association in Paediatric Emergency Department, Cerebral Sinovenous Thrombosis and Ulcerative Colitis: Review of Literature. West Indian Med J 2022;69:499-508.

3. Akbulut S. An assessment of serum vitamin B12 and folate in patients with Crohn's disease. Medicine (Baltimore) 2022;101:e31892.
4. Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2021;27:6757-6774.
5. Aardoom MA, Klomberg RCW, Kemos P, Ruemmele FM; PIBD-VTE Group; PIBD-SETQuality Consortium. The Incidence and Characteristics of Venous Thromboembolisms in Paediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Prospective International Cohort Study Based on the PIBD-SETQuality Safety Registry. J Crohns Colitis 2022;16:695-707.



GÜNCEL NOTLAR

Crohn hastalarında vitamin B12 ve folat eksiklikleri oldukça yaygındır. Bu durum çeşitli komplikasyonlara yol açabilmekte ve özellikle tromboz komplikasyonlarıyla ilişkili önemli risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların gerektiğinde takviye edilebilmesi için vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından düzenli olarak takip edilmesi gerekir. Folat veya folik asit temel bir besindir ve homosisteini düşürücü etkiye sahiptir. Hastalarda vitamin B12 ve folat eksikliği varsa makrositik anemi, hiperhomosisteinemi, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar gelişebilir. Ayrıca bu tür hastalarda vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı hiperhomosisteineminin de tromboz için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (1).

Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü'nün son kılavuzları, özellikle ortalama korpusküler hacmi doğrudan yükseltebilen tiyopürin almayan hastalarda, yılda en az bir kez veya makrositoz mevcut olduğunda kobalamin ve folat seviyesinin kontrol edilmesini önermektedir. Folat eksikliği ve yüksek homosisteinin enflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili kolon kanserine katkıda bulunduğu öne sürülmüş olsa da folik asit takviyesi ile yapılan preklinik çalışmalardan elde edilen çelişkili veriler yayınlanmıştır (2).

- *Di Rosa C, Altomare A, Imperia E, Spiezia C, Khazrai YM, Guarino MPL. The Role of Dietary Fibers in the Management of IBD Symptoms. Nutrients 2022;14:4775.*
- *Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am 2017;46:797-808.*

YUTMA GÜÇLÜĞÜ İLE BAŞLAYAN FOLAT EKSİKLİĞİ VE FOLİK ASİT TAKVİYESİNİN ÖNEMİ

Meryem Albayrak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ

Folat, B9 vitamini olarak da adlandırılır ve meyvelerde, baklagillerde, özellikle de yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunur. İnsanlarda sentez edilmez. Folat, DNA replikasyonu ve hücresel proliferasyonda esansiyeldir. Pirimidin ve pürin sentezi ve metiyonin metabolizması dahil olmak üzere birçok biyokimyasal süreçte önemli bir rol oynar (1). Folik asit aynı zamanda S-adenozilmetiyonin (SAM) üretiminde de yer alır. Çalışmalar, düşük SAM seviyelerinin nükleotid dengesine zarar verebileceğini ve bunun da DNA hasarına yol açarak hepatosit apoptozunu tetiklediğini bildirmiştir. SAM aynı zamanda güçlü bir antioksidan olan glutatyon sentezinde de hayati bir rol oynamaktadır (2).

Bu yazıda yutma güçlüğü nedeniyle başvuran ve tüberküloz tanısı alan olgu sunumuyla enflamatuvar-enfeksiyöz hastalıklarda nutrisyonel değerlendirme ve takviyelerin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında, yabancı uyruklu, kız hasta; iki ay boyunca yutma güçlüğü yaşaması, sadece sıvı gıdalarla beslenmesi, disfaji ve ağrılı yutma şikayetlerinin artması ve son iki haftadır oral alımının çok azalması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmadığı, ülkesinden göç nedeniyle son dönemde çok seyahat ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39 °C, vücut ağırlığı 5-10 persentilde, boyu 50 persentil idi. Orofarenksinde hiperemi, servikal ve aksiller bölgelerde 2 cm üzerinde lenfadenopatileri vardı. Hepatosplenomegalisi yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 9,4 gr/dL, MCV 88 fL, beyaz küre sayısı 21.400/mm^3, trombosit sayısı 462.000/mm^3, periferik yaymada nötrofil %62, lenfosit %18, monosit %20, C- reaktif protein 54, sedimantasyon 95 mm/st idi. Ferritin (678 ng/mL) ve vitamin B12 (1320 pg/mL) düzeyleri yüksek, folat düzeyi 3,1 µg/L tespit edildi. Akciğer grafisinde patoloji saptanmayan hastanın, PPD'sinde 25 mm endurasyon, tüberküloz PCR ile *Mycobacterium tuberculosis* 3.390x10^4 (pozitif) ve ARB (aside direçli basil) taramasında pozitif boyanma saptandı. Toraks ve servikal bilgisayarlı tomografilerde özellikle mediastende çoklu kistik lenfadenopatiler görüldü. Lenfadenopatilerin dış basısı nedeniyle özefagusun daraldığı ve yutma güçlüğüne neden olduğu tespit edildi. Beslenmesindeki bozulma ve taze sebze-meyve alamaması nedeniyle folat eksikliği geliştiği düşünüldü. Üçlü antitüberküloz tedavi (izoniyazid, rifampisin, etambütol) ve 1 mg folik asit ve C vitamini desteği başlandı. Üç ayda bulguları belirgin gerileyen hasta, Verem Savaş Dispanseri ile birlikte izleme alındı.

TARTIŞMA

Folat eksikliği; diyetle yetersiz alım (yoksulluk, malnütrisyon, keçi sütü ile beslenme, prematürite), malabsorbsiyon (Çölyak hastalığı, jejunal rezeksiyon), gereksinimin artması (hızlı büyüme, malignite), folat metabolizması bozukluklarına (MTHFR eksikliği, glutamat formiminotransferaz eksikliği) ve ilaçlara bağlı (metotreaksat, antimalaryal ilaçlar, difenilhidantoin…) olarak gelişebilir. Folat depoları hızlı boşalır. Folatsız diyetten 2-3 ay sonra megaloblastik anemi gelişebilir. Olgumuz 2 aydır taze sebze ve meyve tüketememişti ve folat eksikliği mevcuttu (3). Ferritin ve vitamin B12 enflamasyon durumunda artış gösterdikleri için düşük tespit edilmedikleri düşünüldü. Folat eksikliği bulunan olgumuzda antitüberküloz tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonlar özellikle karaciğer toksisitesi de göz önüne alındığında folik asit desteği gerekli ve önemli idi.

Jiang ve ark.'nın (4) çalışmasında, folik asidin tüberküloz ilaçlarına bağlı karaciğer hasarında koruyucu bir rolü olduğu gösterilmiştir. Folik asit hepatoselüler nekrozu, karaciğer fibrozunu ve steatozu hafifletmiştir. Folik asidin N-asiletanolamin metabolizmasını değiştirdiğini ve dolayısıyla kannabinoid sistemi inhibe ettiğini göstermiştir. Aktive olmuş kannabinoid sistemi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu gibi çeşitli karaciğer hastalıklarıyla ilişkilidir. Folik asit ayrıca palmitoiletanolamid seviyesini artırıp, triasilgliserit ve lizofosfatidilkolin seviyesini azaltarak olası enflamasyonu hafifletmiştir. Ayrıca, folik asit rifampin ve asetilisoniazidin klirensini hızlandırmış ve dolayısıyla ilaç toksisitesini azaltmıştır.

Suzuki ve ark.'nın (5) yaptığı kesitsel bir çalışmada (5) ise diyet takviyelerinin izoniazid kaynaklı karaciğer hasarı üzerindeki etkilerini belirlemek için DSÖ küresel bireysel olgu güvenlik raporu veri tabanından 3302 izoniazid kaynaklı karaciğer hasarı hastasının verilerini toplanmıştır. Çalışmada, folik asitin izoniazid kaynaklı karaciğer hasarından koruyabileceği sonucuna varılmıştır.

Antitüberküloz tedavisi başladığımız olgumuzda izlem boyunca demir parametreleri, vitamin B12 ve folat düzeylerini kontrol ettik. Beslenmesini düzenledik ve folik asit desteği verdik. Sonuç olarak; beslenmenin kısa süre bozulduğu durumlarda bile folat eksikliğinin hızla gelişebileceğini ve özellikle ağır enfeksiyon/enflamasyonda folik asit takviyesinin tedaviyi desteklemek açısından önemli olduğunu ve seçili olgularda kullanılabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, Radhakrishnan N, Sharma R, Manglani M, Rawat AK, Gupta P, Gomber S, Bhat S, Gaikwad P, Elizabeth KE, Bansal D, Dubey AP, Shah N, Kini P, Trehan A, Datta K, Basavraja GV, Saxena V, Kumar RR. Diagnosis, treatment and prevention of nutritional anemia in children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology- Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. Indian Pediatr 2022;59:782-801.
2. Halsted CH. B-vitamin dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. Clin Chem Lab Med 2013;51:457-465.
3. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166:496-513.
4. Jiang L, Gai X, Ni Y, Qiang T, Zhang Y, Kang X, Xiong K, Wang J. Folic acid protects against tuberculosis-drug-induced liver injury in rats and its potential mechanism by metabolomics. J Nutr Biochem 2023;112:109214.
5. Suzuki A, Yuen NA, Ilic K, Miller RT, Reese MJ, Brown HR, Ambroso JI, Falls JG, Hunt CM. Comedications alter drug-induced liver injury reporting frequency: data mining in the who Vigibase™. Regul Toxicol Pharmacol 2015;72:481-490.

BELİRGİN ABDOMİNAL DİSTANSİYON VE AĞIR ANEMİ İLE BAŞVURAN BİR ÇÖLYAK OLGUSU

Yusuf Ziya Aral

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten içeren yiyeceklerin yenmesi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir. Tipik semptomları kronik ishal, steatore, abdominal distansiyon, karın ağrısı, yetersiz kilo alımı ve kilo kaybıdır. Tanı gecikirse, gelişme geriliği, anemi, osteopeni/osteoporoz ve periferik nöropati gibi malabsorpsiyonun diğer sonuçlarıyla başvurabilir (1,2). Kuloğlu ve ark. (3) 109 çölyak olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında sık rastlanan semptom ve bulgu olarak ishal (%53,2), gelişme geriliği (%45,9), boy kısalığı (%42,2), karın ağrısı (%40,4), abdominal distansiyon (%26,6), demir eksikliği anemisi (%81,6), çinko eksikliği (%64,1), folik asit eksikliği (%18,3) ve B12 vitamini eksikliği (%8) bildirmişlerdir.Bu makale abdominal distansiyon ve/veya ağır anemisi olan çocuklarda özellikle de kombine nutrisyonel anemi varlığında çölyak hastalığı düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Solukluk ve çabuk yorulma yakınmasıyla başvurdukları Nazilli Devlet Hastanesi'nden ağır anemi nedeniyle sevk edilen 6 yaşındaki kız hastanın öyküsünden 11 aylıkken karında şişlik, ishal ve gelişme geriliği yakınmaları ile başvurdukları hastanede malnutrisyon düşünülerek yatırıldığı, folbiol ve demir tedavileri verildiği, kraniyal manyetik rezonansın normal saptandığı; 2,5 yaşında İzmir'de anemi, bronkopnömoni, gelişme geriliği ve ılımlı mental motor retardasyon nedeniyle 15 gün hospitalize edildiği; 3,5 yaşında karında distansiyon nedeniyle ultrasonografi yapıldığı ve normal saptandığı, idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla tedavi edildiği, öz ve soygeçmişinde başka bir özellik olmadığı öğrenildi. Fizik incelemede VA: 12,5 kg (<%3), boy: 88 cm (<%3) kalp tepe atımı: 143/dk, S: 30/dk genel durumu orta, bilinç açık, koopere, mezokardiak odakta 2/6 derece sistolik üfürüm mevcut, karın belirgin distandü (Resim 1), hepatosplenomegali yok, diğer sistemler doğal görünümde idi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin (Hb) 2,8 gr/dL, MCV 63 fl, MCH 17,8 pg, MCHC %28,1, RDW: 23,3, beyaz küre sayısı 11.600/mm^3; trombosit sayısı 194.000/mm^3, ferritin 2,27 ng/mL (N: 15-300 ng/mL), vitamin B12 150 pg/mL (N: 200-900 pg/mL), folat 2,23 ng/mL (N:4-20 ng/mL), D. Coombs testi (-), anti gliadin antikoru IgA pozitif (1/100 titrede), anti endomisyum IgA pozitif (1/10 titrede) saptandı. Klinik izlem ve tedavi: Çölyak hastalığı tanısı konulan olguya eritrosit süspansiyonu, IV demir, paranteral B12 vitamini, folbiol, çinko verildi. Glutensiz diyet önerildi. Karın distansiyonu tedricen azaldı ve 2 ay sonra düzeldi (Resim 2). Üç ay sonraki kontrolünde Hb düzeyi 12,2 gr/dL, MCV 78 fL saptandı.



Resim 1. Belirgin abdominal distansiyon



Resim 2. Glutensiz diyet sonrası abdomen görünümü

Çocuk gastroenteroloji polikliniği izlemi önerildi. Hastanemizde 11 yaşındayken antikor pozitifliği devam ettiği için bir ay serbest beslendikten sonra endoskopi ve duedonal biopsi yapıldı. Biyopsi bulguları "Çölyak hastalığının Marsh Tip 3a'sı ile uyumlu" olarak yorumlandı.

TARTIŞMA

Gelişme geriliği, belirgin abdominal distansiyonu olan ve ağır nutrisyonel anemi (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği), saptanan hastada antigliadin ve antiendomisyum antikorları pozitif olduğu için çölyak hastalığı tanısı konuldu. Demir, folik asit, çinko ve folik asit tedavisi ve glütensiz diyet ile üç ayda abdominal distansiyonu ve anemisi düzeldi.Gelişme geriliği, abdominal distansiyon ve kliniğiyle gelen ve/veya ağır nutrisyonel anemi saptanan çocuklarda, ayırıcı tanıda altta yatan nedenin çölyak hastalığı olabileceği düşünülmeli ve erken tanı ile hastalığın komplikasyonları önlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. JAMA Pediatr 2014;168:272-278.
2. Brown JRG, Singh P. Coeliac disease. Paediatr Int Child Health 2019;39:23-31.
3. Kuloğlu Z, Kirsaçlioğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. Yonsei Med J 2009;50:617-623.

4. BÖLÜM

DİĞER MİKROBESİNLER



TAYANÇ-REİMEN-PRASAD ANEMİSİ

Tülin Tiraje Celkan

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi; Liv Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Demir ve çinko, büyüme ve gelişme için çok önemli elementlerdir. Her iki element de çeşitli enzimlerin yapısına girerek hücre bölünme ve farklılaşmasında, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, kemik gelişiminde, zeka ve algılama fonksiyonunda, anne ve çocuk mortalitesinde etkilidir. Düşük sosyo-ekonomik düzey, diyette yetersiz alım, lif ve fitattan zengin diyet, jeofaji, kan kaybına neden olan barsak parazitozları gibi demir ve çinko eksikliğine neden olan faktörlerin ortak olması bu iki elementin eksikliğinin bir arada olabileceğini düşündürmektedir (1,2,3).

Çinkoyu ilk defa 1509 yılında Erasmus Ebener tanımlamış ve insanda besinsel kaynaklı çinko eksikliğini ise 1963 yılında Prasad ve ark. (1) tariflemiştir. Dr. Prasad; ileri derecede büyüme gelişme geriliği olan hastada gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi (DEA), hepatosplenomegali, jeofaji, mental gerilik gibi klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceğini düşünerek hastalığı "Prasad Sendromu" olarak adlandırmıştır. Dr. Prasad'dan önce jeofajili çocuklarda anemi, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali gelişebileceğini 1943 yılında Türk doktor Tayanç (3) ifade etmiş olup ve bu tablo Türk Tıp Mecmuası'nda yayınlanmıştır. Daha sonra ülkemizde bu konu ile ilgili birçok tez ve çalışma yapılmıştır (4,5,6,7,8,9).

OLGU SUNUMU

On altı yaş erkek hasta halsizlik, çabuk yorulma, gelişme geriliği ve boy kısalığı nedeni ile başvurdu. Öyküsünden akranlarına göre fiziksel gelişiminin geri olduğu, ergenlik bulgularının başlamadığı, düşük sosyo-ekonomik düzeyli bir ailesinin olduğu, hayvansal gıda alımının yetersiz olduğu, toprak yediği ve okul başarısının kötü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; boyu 128 cm (-6 standart sapma), vücut ağırlığı 23 kg (-6,4 standart sapma) idi. Genel durumu iyiydi. Derisi soluk görünümde olup yer yer pigmentasyon artışı vardı. Saçları ince, kırılgan ve mat görünümde idi. Kalp sesleri ritmik, tüm odaklarda 2-3/6 sistolik üfürümü vardı. Karaciğer kot altında midklaviküler hatta 2 cm, dalak kot altında midklaviküler hatta 6 cm ele geliyordu. Sekonder seks karakterlerinde gerilik mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin (Hb) 5,7 g/dL, hematokrit %16,7, ortalama eritrosit hacmi 54,8 fL, eritrosit dağılım genişliği %24,9, beyaz küre sayısı 7,600/mm^3, trombosit sayısı 479,000/mm^3 idi. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz saptandı. Serum ferritin düzeyi okunamıyor, serum demir düzeyi 9 µg/dL, serum demir bağlama kapasitesi 498 µg/dL, transferin satürasyonu %1'di. Biyokimyasal sonuçlarında alkalen fozfataz değerinin düşüklüğü dikkat çekici idi. Serum çinko düzeyi 12 mg/dL (70-150) saptandı. Tiroid fonksiyon testleri ile

diğer biyokimyasal incelemeleri normal sınırlarda, antiendomisyum, doku transglutaminaz, antigliadin antikorları negatif olarak bulundu. Dışkıda parazit incelemesi negatif olan hastanın kemik yaşının 6-7 yaş ile uyumlu olduğu saptandı. Batın ultrasonografi incelemesinde hepatosplenomegali saptanan hastanın sella spot grafisi ve hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Demir ve çinko tedavisi başlanarak takibe alındı.

TARTIŞMA

İnsan vücudundaki çinko miktarı yaklaşık 2-3 gr civarında olup bunun büyük bir kısmı kemik, kas, pankreas, testis, böbrek, karaciğer, deri, tırnak, kan ve saçlarda bulunur (2).

Çinko, birçok besinde bulunur. Et ve balık en iyi çinko kaynağıdır. Diyetteki kalsiyum ve demir içeriği de çinko emilimini olumsuz yönde etkiler. Hem formundaki demir ise çinko emilimini etkilemez (2).Yeşil yapraklı sebzeler çinko içeriği en fazla olan sebzelerdir. İncir, meyveler arasında çinko içeriği en fazla olanıdır. Anne sütünün çinko içeriği ilk ay 31-46 µmol/L düzeyinde iken 3. ayda 14 µmol/L düzeylerine kadar düşer (10). Çinko alım yetersizliğinin çok uzun sürdüğü durumlarda homeostaz sağlanamaz ve negatif çinko dengesi oluşur, total vücut çinko miktarı azalmaya başlar. Çinko miktarı her dokuda eşit oranda azalmaz. Saç, deri, kalp ve iskelet kasında çinko konsantrasyonları sabit kalır; plazma, karaciğer, kemik ve testis konsantrasyonları ise belirgin olarak düşer (2).

Büyüme ve gelişme geriliği çinko eksikliğinin en önemli bulgusudur (1,2,3). Çinko büyüme ve gelişme üzerine olan etkisini insülin benzeri büyüme düzeyini ve GH'nin reseptörüne bağlanmasını artırarak, kemiklerde protein sentezini uyararak yapar (2,11). Çinko spermatogenez ile primer ve sekonder seks karakterlerin gelişimi açısından büyük bir öneme sahiptir. Genç erkeklerde düşük çinko alımı, normal seksüel gelişimi engeller (11). Ayrıca çinko eksikliği, çinkonun hipotalamik fonksiyonlar üzerine olan etkisinden dolayı puberte gecikmesine neden olur. Çinko; doğal bağışıklık, nötrofiller ve doğal öldürücü (NK), T ve B-hücrelerin normal gelişimi ve fonksiyonları için önemlidir. Makrofajlar, hücre içi öldürücüler ve sitokin üretimi de çinko eksikliğinden etkilenir. Çinko aynı zamanda enflamatuvar durumlarda oluşan serbest radikal hasarına karşı antioksidan etki göstermekte ve membran stabilizasyonunu sağlamaktadır (12).

Timulin, timus spesifik bir hormon olup biyolojik aktivitesini gerçekleştirebilmesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Çinkonun ishal ve akut alt solunum yolu enfeksiyonunda hastalık süresini ve insidansını azalttığı saptanmıştır (13). Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda çinko takviyesi ishalin insidans ve prevelansını azaltmaktadır. Çetin ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada düşük çinko düzeyinin ishalin süresini artırdığını tespit etmişlerdir.

Diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşiğinin düştüğü saptanmıştır (14). Bunlara ek olarak beyindeki çinko homeostazisi bozulduğunda Alzheimer hastalığı ve depresyon görüldüğü bildirilmiştir (15). Çinko eksikliğine bağlı olarak deride eritem ve veziküllü lezyonlar görülür. Gövdenin uç kısımlarında, perine bölgesi, majör kıvrım bölgelerinde psöriazis benzeri veya verrüköz lezyonlar, saçlarda incelme, matlaşma ve alopesi, tırnak distrofisi, angular stomatit, akrodermatitis enteropatika kronik çinko eksikliğinde görülen deri belirtileridir (2). Çinko konsantrasyonunun saptanması amacı ile en çok kullanılan yöntem atomik absorpsiyon spektrofotometresidir. Kas, kemik, saç ve tırnak

çinko düzeylerine bakılabilmektedir. Saç ve tırnak kolay elde edilebilir materyallerdir, fakat çinko eksikliğinin tanısında pek değerli olmadıkları anlaşılmış tır (2).

Ece ve ark. (6) 1-14 yaş arası DEA olan çocuklarda serum çinko düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuştur. Benzer çalışmalarda da Erdoğan ve ark. (7) ve Şahin ve Şahin (8) DEA tanısı alan çocuklarda serum çinko düzeylerini kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır. Merkezimizde bu üç çalışmaya benzer şekilde DEA grubu olgularda çinko düzeylerini (98,55±22,68 µg/dL) kontrol grubundan (114,91±68,19 µg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptadık. DEA olgularında %9,2 oranında çinko eksikliği görülürken; kontrol grubunda bu oran %1 idi. DE'li hastalarda çinko eksikliği veya çinko düzeyi düşüklüğünün DE'nin derecesi ile ilişkili olmadığını ve DE'nin henüz erken döneminde klinik olarak anemi semptomları ortaya çıkmadan da eşlik edebildiğini göstedik (10).

DE ve/veya DEA saptanan olgularda, demir tedavisine rağmen anemide düzelme olmazsa başta çinko olmak üzere diğer elementlerin eksiklikleri düşünülmelidir. Kolsteren ve ark. (16) Hb düzeyleri 10 gr/dL'nin altında olan anemik hastalarda DEA'da çinko ölçümü yapılmadan demir ve çinko kullanılmasının, sadece demir kullanılmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Son zamanlarda demir ve çinko içeren preparatlar da kullanıma girmiştir. Bu iki elementin aynı anda kullanılmasının birbirlerinin emilimine olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; demir veya çinko ancak yüksek dozlarda verilmesi durumunda birbirlerinin emilimini bozmaktadır. Olivares ve ark. (17) çalışmalarında demir/çinko oranının 2:1 olduğu durumda çinkonun demir emilimini etkilemediğini, fakat bu oranın arttığında çinkonun demirin emilimini azalttığını göstermişlerdir.

Tüm bu verilerle birlikte beslenme yetersizliğinin olduğu bölgelerde, büyüme-gelişme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, bağışıklık sistem bozukluğu sonucu sık enfeksiyon geçirme ve DE'nin görüldüğü çocuklarda kısıtlı laboratuvar imkanlarının olduğu yerlerde serum çinko düzeyinin bakılamadığı durumlarda demir ve çinko içeren preparatların kullanılmasının fayda getirebileceğini düşündük. Özellikle süt çocuklarında ishal, büyük çocuklarda sekonder seks karakterlerinin geriliği, boy kısalığı ve DE varsa, özellikle alkalen fosftataz da düşükse akla eşlik eden çinko eksikliği gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. J Lab Clin Med 1963;61:537-549.
2. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları, (2. baskı). 2002;1-29.
3. Tayanç M. Toprak yeme anemileri münasebetiyle. Türk Tıp Mecmuası 1943;16:5167.
4. Karaca Z, Tanriverdi F, Kurtoglu S, Tokalioglu S, Unluhizarci K, Kelestimur F. Pubertal arrest due to Zn deficiency: the effect of zinc supplementation. Hormones (Athens) 2007;6:71-74.
5. Çetin N, Özer E, Bakiler AR, Sözen G, Yensel N. Serum Zinc Levels in Infants with Acute Diarrhea. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;10: 55-57.
6. Ece A, Uyanik BS, Işcan A, Ertan P, Yiğitoğlu MR. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. Biol Trace Elem Res 1997;59:31-39.
7. Erdoğan S, Akyol B, Önal H, Önal Z, Keleş E. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi 2003;3:49-55.

8. Şahin Y, Şahin DA. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 2007;21:53-57.
9. Arcagök B, Özdemir GN, Yıldız İ, Celkan T. Çocukluk çağında demir eksikliğinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013;56:63-70.
10. Johnson PE, Evans GW. Relative zinc availability in human breast milk, infant formulas, and cow's milk. Am J Clin Nutr 1978;31:416-421.
11. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. J Nutr 2000;130(5S Suppl):1500S-1508S.
12. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Mol Med 2008;14:353-357.
13. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DJ, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr 2007;85:837-844.
14. Sandstead HH. Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain. J Nutr 2000;130(2S Suppl):347S-349S.
15. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI. Alzheimer's disease, beta-amyloid protein and zinc. J Nutr 2000;130(5S Suppl):1488S-1492S.
16. Kolsteren P, Rahman SR, Hilderbrand K, Diniz A. Treatment for iron deficiency anaemia with a combined supplementation of iron, vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. Eur J Clin Nutr 1999;53:102-106.
17. Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. Biol Trace Elem Res 2007;117:7-14.

KİSTİK FİBROZİSLİ İNFANTDA E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI AĞIR ANEMİ

Nihal Karadaş[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), hava yolları, biliyer sistem, barsaklar, vas deferens, ter bezleri ve pankreatik kanalların epitelyum hücrelerinde bulunan KF transmembran regülatör gen proteinini kodlayan 7. kromozomun uzun kolunda yer alan KF transmembran regülatör proteini genindeki mutasyon sonucu klor transportundaki bozulma ile ortaya çıkmaktadır. Sonuçta su ve elektrolit içeriği düşük, vizkositesi artmış sekresyonlar birçok organda tıkanıklığa yol açarak, hastalığın bilinen klinik tablosuna yol açmaktadı (1-4). Hastalığın görülme sıklığı 2000-3500 canlı doğumda birdir (2). KF transmembran regülatör genindeki farklı mutasyonlar hafiften ağıra çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir (1,2,3,4). Hipoalbüminemi ve anemi daha çok hastalığın ileri dönemlerinde malabsorbsiyona sekonder ortaya çıkmakla beraber, ilk tanıda nadir görülen iki bulgudur (5).

Olgumuz, süt çocukluğu döneminde hemolitik anemi varlığında ayırıcı tanıda KF'nin ve onun neden olduğu E vitamini eksikliğine sekonder hemolitik aneminin de akılda tutulmasını vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli günlük erkek olgu, kilo alamama nedeni ile başvurdu. Miadında 3000 g doğan olgunun anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu <3 persentil ve baş çevresi 10-25 persentil idi. Soluk görünümlü ve aşırı beyaz tenli, sarı saçlı (anne-baba ile uyumsuz) olan olgunun karaciğer kosta altında 1 cm ele geliyordu ve yetmezlik bulgusu yoktu. Organomegali ve lenfadenopati yoktu. Diğer sistem bakıları olağandı.

Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin 5,4 g/dL, beyaz küre sayısı 11.000/mm^3, MCV 86,7 fL, MCH 28 pg, MCHC 32,3 g/dL, RDW %16, trombosit sayısı 656.000/mm^3 idi. Periferik yaymada belirgin hipokromi mevcuttu, fragmente eritrositler, şistositler görüldü. Retikülosit %17 idi. Direk Coombs negatif, vitamin B12 1512 pg/mL, ferritin 350 ng/mL, TS %75 ve folat 12,7 ng/mL idi. Biyokimyada karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, sadece albümin 2,3 g/dL idi. Protrombin zamanı 20 sn, INR 2,3, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 30 sn ve diğer tetkikleri normal sınırlarda idi. Hemolitik anemiler açısından gönderilen testlerinde piruvat kinaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyleri normal sınırlarda geldi. Anne-baba-kardeş ve hastadan gönderilen hemoglobin elektroforezi normal sınırda geldi. Osmotik frajilite testi normal sınırda

geldi. Viral enfeksiyonlar açısından gönderilen EBV, CMV ve Parvo virüs serolojisi negatif geldi. Mikoplazma serolojisi negatif bulundu.

Tetkikleri alındıktan sonra hastaya ışınlanmış ve filtrelenmiş eritrosit süspansiyonu konsantresi takıldı. Kafa grafisi çekilen olguda osteopetrozis dışlandı. Batın ultrasonografi normal sınırlarda idi. Göz dibi ve kardiyolojik değerlendirmesi normal geldi.

Anemi etiyolojisini tanımlamak için yapılan tetkikler temiz çıkması üzerine olguya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Heterojen selülaritesi artmış kemik iliği olarak değerlendirildi. İzlemde yeşil renkli ve sık dışkılama şikayeti de olan olgu kliniğimize yönlendirildi. İki kez bakılan ter testinde Na 112 mmol/L ve 140 mmol/L olan olgudan KF açısından gönderilen gaitada yağ + geldi. Genetik inceleme neticesinde ΔF508 ve ΔFI507 heterozigot mutasyon tespit edildi. KF için destek tedavisi başlandı. E vitamin takviyesi ile izlemde bir daha hemolitik anemi görülmedi.

TARTIŞMA

KF transmembran regülatör genindeki farklı mutasyonlar hafiften ağıra çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir (1,2,3,4). KF oldukça geniş bir yelpazede klinik bulgulara neden olmakla birlikte, yaş gruplarına göre de farklı klinik bulgular görülebilmektedir. İnfant ve süt çocukluğu döneminde mekonyum ileusu, neonatal kolestaz, büyüme gelişme geriliği, bronşiolit, pnömoni, rektal prolapsus ve steatore sık görülen klinik bulgular iken, çocukluk çağında malabsorbsiyon, tekrarlayan pnömoni, bronşiolit nazal polipler ve invajinasyon daha sık görülür (2,3,4). Bizim hastamızda iki ağır heterozigot mutasyonun birlikte olması nedeni ile erken dönemde malabsorbsiyon gelişmiştir. Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür (1,2,3,4). Doğumdan sonra bulgu verebileceği gibi bulgular daha sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Pankreatik yetmezlik varlığında yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmalar olur. Bunların sonucunda kilo alamama ve malabsorbsiyon bulguları gelişir. Hipoalbüminemi ve düşük serum alfa tokoferol düzeyi görülme sıklığı, ter testi ile KF tanısı almış hastalarda hayatlarının ilk 3 ayında sırasıyla %36 ve 38 olarak bildirilmiştir (5).

Bu hastalığın başlangıç bulgusu olarak hemolitik anemi ve ödem, serum vitamin E seviyesi düşük olan infantlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (5). Bu infantlarda E vitamini eksikliğine bağlı gelişen hemolitik anemi yapılan bir prospektif çalışmada %4 olarak bildirilmiştir (5). Bizim hastamızda da E vitamini eksikliğine sekonder gelişen hemolitik anemi görülmesi nedeni ile infant döneminde görülen hemolitik anemilerde etiyolojiyi araştırırken KF'nin de akılda olması gerektiği düşünülmesi açısından bu olgu sunulmuştur. Ayrıca KF'li infantlarda olası oksidan metabolitler (ör, demir desteği, gastroenteritler, herediter veya kazanılmış faktörler) E vitamini eksikliğinde hemolizi tetikleyip artırabilir.

KAYNAKLAR

1. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. Kending's. Disorders of Respiratory Tract in Children. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006;866-72.
2. Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007:99-108.
3. Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. Çocuk Göğüs Hastalakları. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007;225-30.

4. Robinson P. Cystic fibrosis. Thorax 2001;56:237-241.
5. Jakobson AM. Pistachio-green stools and anaemia in infancy: early signs of cystic fibrosis? Lancet 1997;349:1452.



GÜNCEL NOTLAR

Kistik fibrozis (KF) birden fazla organ sistemini etkiler. Azalmış pankreatik sekresyon ve bozulmuş yağ emilimi meydana gelir. Yağda çözünen vitaminlerin emilimi için pankreas enzimleri gerekir. Serebellar ataksi, periferik nöropati, miyopati ve görme kaybı daha erken gelişebilir. Şiddetli ve uzun süreli E vitamini eksikliğinde ataksi ve titreme dahil hareketle ilişkili nörolojik bozukluklar da eşlik edebilir. E vitamini eksikliğinin ilerlemesinde duyusal ve motor nöropatiler, kognitif bozukluk ve hemolitik anemiler geç olarak ortaya çıkar.

E vitamini aslında alfa-tokoferolün biyolojik olarak en aktif olduğu sekiz farklı yağda çözünen bileşikten oluşan bir gruptur. E vitamini oksidatif hasarı önleyen bir antioksidan görevi görür. Düşük E vitamini düzeyleri sürekli sistemik enflamasyon ile oksidatif stresi kötüleştirir.

E vitamini oral (çiğnenebilir veya çiğnenemez tabletler, sıvılar veya tozlar) veya parenteral olarak desteklenebilir. KF hastalarında, takviye; çok az olumsuz etki ile genellikle ömür boyu sürer.

Kistik fibroz için taramalarda yanlış negatifler nadir de olsa daha şiddetli sınıf III mutasyonlu hastalarda ortaya çıkabilir. Tüm yenidoğan taramaları yapılsa ve negatif olsa dahi, klinik KF'si düşündürüyorsa şüpheye devam edilmelidir.

- *Dru Riddle J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis: A Cochrane review summary. Int J Nurs Stud 2019;97:132-133.*
- *Lo Barco T, Ghobert AL, Lucca F, Galati G, Proietti J, Cantalupo G. Reversible tremor in an infant with vitamin E deficiency and cystic fibrosis. Lancet 2021;398:156.*

HİPOKROM MİKROSİTİK ANEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: ASERULOPLAZMİNEMİ

Ertan Sal

Köln Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD)/ Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Köln, Almanya

GİRİŞ

Aseruloplazminemi, *seruloplazmin* geninin mutasyonları sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Seruloplazmin yetersizliği, beyin, pankreas, karaciğer, retina ve diğer organlarda demir birikmesine yol açar ve tipik olarak hipokromik mikrositik anemi, diyabet, retinal dejenerasyon ve nörolojik disfonksiyon ile kendini gösterir (1). Bu yazıda, demir tedavisine yanıtsız demir eksikliği anemisi (IRIDA) ile başvuran 16 yaşındaki bir kız hasta incelenmektedir.

OLGU SUNUMU

Demir eksikliği anemisi nedeniyle, dış merkezde demir tedavisi verilen; ancak tedaviye rağmen kansızlığı düzelmeyen 16 yaşındaki kız hasta halsizlik şikayetiyle başvurdu. Hastanın menstrüel döngüsünün düzenli ve kanama miktarının da normal sınırlarda olduğu öğrenildi. Fizik muayenede anormal olarak karaciğeri kot altı 2 cm palpe edildi. Laboratuvar incelemelerinde; glukoz: 88 mg/dL, kreatinin: 0,5 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 11 U/L, alanin aminotransferaz: 8 U/L, hemoglobin: 9,8 g/dL, ortalama eritrosit hacmi: 68 fL, ortalama korpüsküler hemoglobin: 22 pg, MCHC: 28 gr/dL, kırmızı hücre dağılım genişliği: %18,5, demir: 19 ug/dL, TSI %5,4, total demir bağlama kapasitesi: 349 µg/dL ve ferritin: 545 ng/mL idi. Periferik kan yaymasında hipokromi, mikrositoz, anisositoz ve poikilositoz saptandı. Hemoglobin elektroforezi normal idi. IRIDA şüphesiyle yapılan genetik analizde mutasyon saptanmadı. Ferritin yüksekliği ile giden demir eksikliği anemisinin diğer nadir nedenleri açısından değerlendirilen hastanın serum seruloplazmin düzeyi <2 mg/dL (N: 20-60 mg/dL) ve serum bakır <25 mcr/dL idi (farklı zamanlarda iki defa ölçüldü). Yirmi dört saatlik idrarda bakır atılımı normal saptandı. Serum seruloplazmin düzeyi düşük olan hasta aseruloplazminemi tanısı aldı. Hasta aseruloplazmineminin sistemik bulguları acısından değerlendirildi. Hastanın kardiyak fonksiyonları kardiyoloji bölümü tarafından normal olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri ve HbA1c düzeyi normal olan hastanın, göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilen hastanın göz dibi incelemesinde retinal dejenerasyon saptandı. Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesi normal olan olgunun karaciğer MR görüntüleme incelemesinde hepatomegali ve hemokromatozis ile uyumlu karaciğer parankim intensitesinde belirgin sinyal kaybı görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğer boyutu 19 cm, parankim intensitesinde belirgin sinyal kaybı (hemokromatozis)

TARTIŞMA

Aseruloplazminemi, beyin ve diğer visseral organlarda demir birikimi ile karakterizedir. Retinal dejenerasyon, diabetes mellitus (DM) ve nörolojik bulgular, genellikle 20 yaşından büyük bireylerde görülmektedir. Aseruloplazminemi tanısı alan bireyler, genellikle DM veya belirgin nörolojik problemlerin başlamasından önce, anemi ile başvururlar. Ayrıca, karaciğer MR incelemelerinde, anormal düşük intensiteler demir birikimi ile tutarlıdır ve aseruloplazminemi tanısını destekler. Aseruloplazminemi, seruloplazmin ferroksidaz aktivitesinin tamamen yokluğu ile karakterize bir demir metabolizması bozukluğu olup, çok düşükten hiç olmayan serum seruloplazmin düzeyi ile ilişkilidir. Düşük serum bakır ve emir konsantrasyonu ile birlikte, artmış serum ferritin ve hepatik demir konsantrasyonu, tipik laboratuvar bulgularıdır. Aseruloplazminemi, seruloplazmin genindeki mutasyonlarla karakterizedir (2,3).

Semptomatik bireylerde, serum ferritin konsantrasyonunu azaltmak, beyin ve karaciğer demir depolarını azaltmak ve nörolojik belirtilerin ortaya çıkmasını veya eğer varsa, ilerlemesini önlemek için, kan hemoglobin konsantrasyonu 9 g/dL'den yüksek olan bireylerde demir şelasyon tedavisi verilebilir. Kombine intravenöz deferoksamin ve taze donmuş plazma tedavisinin (TDP), karaciğerdeki demir içeriğini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Tekrarlanan TDP tedavisi, nörolojik belirtileri iyileştirebilir. Özellikle, karaciğer ve pankreasta doku hasarını önlemek için, E vitamini gibi antioksidanlar, bir şelatör veya çinko ile birlikte kullanılabilir (2,4,5).

Takipte, karaciğer, pankreas, kalp ve tiroid gibi parankimal dokularda belirgin demir birikimi diyabet, kalp yetmezliği ve hipotiroidizme neden olabilir. Bu nedenle etkilenen tüm bireylerde, diyabetin erken başlangıcını değerlendirmek için, 15 yaşından itibaren yıllık glukoz tolerans testi yaptırmaları gerekir. Kardiyak değerlendirme, hastalığın erken döneminde yapılmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır. Tanıdan itibaren kardiyak değerlendirme yapılmalı ve yıllık kalp, tiroid ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır (2).

SONUÇ

Sonuç olarak aseruloplazminemi genellikle, DM ve nörolojik sekeller gibi önemli kalıcı sorunlar ortaya çıktıktan sonra tanı alabilmektedir. Şelasyon tedavisi ile önlenebilecek bu tür klinik bulgular, gelişmeden hastalığın tanınması, kritik bir öneme sahiptir. Demir eksikliği ile birlikte, açıklanamayan yüksek serum ferritin düzeyi olan hipokrom mikrositik anemili olgularda, aseruloplazminemi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Meral Gunes A, Sezgin Evim M, Baytan B, Iwata A, Hida A, Avci R. Aceruloplasminemia in a Turkish adolescent with a novel mutation of ceruloplasmin gene: the first diagnosed case from Turkey. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36:e423-e425.
2. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. Biometals 2003;16:205-213.
3. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:2539-2543.
4. Kuhn J, Bewermeyer H, Miyajima H, Takahashi Y, Kuhn KF, Hoogenraad TU. Treatment of symptomatic heterozygous aceruloplasminemia with oral zinc sulphate. Brain Dev 2007;29:450-453.
5. Yonekawa M, Okabe T, Asamoto Y, Ohta M. A case of hereditary ceruloplasmin deficiency with iron deposition in the brain associated with chorea, dementia, diabetes mellitus and retinal pigmentation: administration of fresh-frozen human plasma. Eur Neurol 1999;42:157-162.

GÜNCEL NOTLAR

Aseruloplazminemi demir ve bakır metabolizmasını birbirine bağlayan ve bakır içeren bir plazma proteini olan seruloplazminin mutasyonuna bağlıdır. Seruloplazminin ferroksidaz aktivitesi, makrofajlarda, hepatositlerden ve nöronal hücrelerden demir salınımı için esansiyeldir. Hastalar hafif anemi, düşük transferrin satürasyonu, düşük serum bakırı, yüksek serum ferritini ve karaciğerde, pankreasta, bazal ganglionlarda artmış demir düzeyiyle belirti verebilirler. Klinik triadı olan retinal dejenerasyon, diabetes mellitus ve nörolojik hastalık tanı koydurucudur. Sadece orta yaşta görülür. Erken bulgusu anemi ve demir yüklenmesi olabilir ve çocuklarda bile görülebilir. Artmış karaciğer demir düzeyi, Manyetik rezonans inceleme ya da karaciğer biyopsisiyle gösterilebilir. Beyin MRI bazal ganglionlarda demir birikimini gösterir. Kan beyin bariyerini geçen oral demir şelatörleri, aserüloplazminemi tedavisinde umut vericidir.

- *Jiang B, Liu G, Zheng J, Chen M, Maimaitiming Z, Chen M, Liu S, Jiang R, Fuqua BK, Dunaief JL, Vulpe CD, Anderson GJ, Wang H, Chen H. Hephaestin and ceruloplasmin facilitate iron metabolism in the mouse kidney. Sci Rep 2016;6:39470.*

KETOJENİK DİYET ALAN BİR ÇOCUKTA BAKIR EKSİKLİĞİNE BAĞLI AĞIR NÖTROPENİ VE ANEMİ

Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ

Bakır, demir gibi esansiyel bir elementtir. Bakır eksikliği çocuklarda hematolojik anormalliklerin nadir görülen bir nedenidir. Malabsorbsiyon sendromları veya mide-bağırsak ameliyatlarından sonra bakır eksikliği olan olgular bildirilmiştir (1).

Epilepsi tanısıyla izlenen nöbetleri iki ya da daha fazla ilaçla kontrol edilemeyen ilaca dirençli ve iki yaşından büyük çocuk hastalarda ketojenik diyet endikasyonu vardır. Ketojenik diyet büyümeyi desteklemek için yeterli miktarda protein içeren, yüksek yağ (%71-90 enerji) ve sınırlı karbonhidratla (%5-19 enerji) uygulanan bir diyettir. Çocuklardaki klinik uygulamalarda, klasik olarak protein gereksinimlerini karşılamak amacıyla her 3 gram yağa karşılık 1 gram kombine protein ve karbonhidrat bulunacak şekilde uygulanmaktadır (2).

Burada ketojenik diyet sonrası bakır eksikliği ile ilişkili anemi ve ağır nötropeni gelişen bir çocuk olguyu bildiriyoruz.

OLGU SUNUMU

Beş buçuk yaşında kız hasta üç yıldır mental ve motor retardasyon ve günde 2-3 kez kısa süreli nöbet geçirmesi nedeniyle West sendromu tanısıyla takip edilmektedir. Sodyum valproat, okskarbazepin ve klobazam ile nöbetleri kontrol altına alınamadığı için bir buçuk yıldır ketojenik diyet aldığı öğrenildi. Öyküsünden anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Sağlıklı anne, baba ve 12 yaşında bir kız kardeşinin mevcut olduğu, nöroloji polikliniğindeki kontrollerinde iki aydır devam eden ve derinleşen anemi ve nötropeni saptanması üzerine çocuk hematoloji polikliniğine sevk edildiği görüldü. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin (Hb): 9,7 gr/dL, trombosit sayısı: $338x10^6$/L, beyaz küre sayısı: $1,6x10^6$/L, ortalama eritrosit hacmi: 85 fL, kırmızı kan hücreleri: 3,34 milyon/uL, kırmızı hücre dağılım genişliği: %18, periferik yaymada %7 nötrofil, %64 lenfosit ve %29 monosit bulundu. Mutlak nötrofil sayısı $120/mm^3$ hesaplandı. Demir, folik asit ve vitamin B12 düzeyi normal sınırlarda olan hastaya bakır düzeyi bakıldığında <25 mg/dL (normal değerleri 80-180 mg/dL) olarak elde edildi ve çok düşük bulunduğu görüldü.

Bakır takviyesi başlanan hastanın Hb ve nötrofil sayısı iki ay sonunda normal seviyelere ulaştı. Nöroloji bölümü tarafından nöbetleri düzelmediği için ketojenik diyeti kesildi. Sonrasındaki beş yıllık izlemde nötropeni ve anemi tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Bakır, hematolojik sistemin normal işleyişinde çok önemli rol oynayan bir eser elementtir. Midede ve proksimal duodenumda emilir. Ancak gastrointestinal cerrahiden sonra oluşan kısa bağırsak sendromu ve Çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromlarında emilim bozulabilir. Bakır eksikliği, bakır takviyesi eklenmemiş uzun süreli total parenteral beslenmede (TPN) ve protein kaybettiren enteropatilerde de ortaya çıkabilmektedir. Çinko toksisitesinde de bakır eksikliği görülebilir. Çünkü çinko gastrointestinal kanalda emilim için bakırla rekabet etmektedir. Bakır eksikliği nötropeni ve anemisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak mikrositik, normositik ve makrositik anemi dahil olmak üzere hematolojik belirtiler iyi tanımlanmıştır. Ağır nötropeni ve nadiren de trombositopeni görülebilmektedir. Bizim hastamızda normositer anemi ve ağır nötropeni mevcuttu. Trombosit sayısı normal idi. Gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda bakır eksikliği görülme sıklığının düşük olması ve genellikle yeterli alım göz önüne alındığında, anemi ve nötropeninin nedeni olarak bakır eksikliği sıklıkla gözden kaçırılmaktadır (1). Ketojenik diyete bağlı bakır eksikliği sonucu ağır nötropeni ve anemi az sayıda hastada bildirilmiştir (3,4,5).

SONUÇ

Sonuç olarak, çocuklarda dirençli epilepsilerde tedaviye ek olarak başlanan ketojenik diyet için hazırlanan kılavuzlarda başlangıçta ve 6-12 ayda bir olmak üzere vitamin A, vitamin E, vitamin B12, çinko, selenyum, bakır, folik asit ve ferritin düzeyine bakılmasını tavsiye etmektedir (2). Ketojenik diyet alan bireylerde bu vitamin ve elementlerin düzeylerinin takibi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, Phyliky RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. Eur J Haematol 2008;80:523-531.
2. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2016;20:798-809.
3. Chin A. Copper Deficiency Anemia and Neutropenia Due to Ketogenic Diet. Pediatrics 2018;141:e20173286.
4. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. Curr Opin Hematol 2012;19:58-60.
5. Rashidian H, Liu YMC, Geraghty MT, Kobayashi J, Donner EJ, Klaassen RJ. Severe Neutropenia and Anemia in a Child With Epilepsy and Copper Deficiency on a Ketogenic Diet. Pediatr Neurol 2017;76:93-94.

GÜNCEL NOTLAR

Bakırın hem hayvanlar hem de insanlar tarafından ihtiyaç duyulan hayati bir mineral olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir. Hücresel solunum, demir oksidasyonu ve Hb sentezi gibi birçok metabolik süreçte hayati bir rol oynar. Bakır eksikliği anemi, miyelodisplastik sendromlar ve löseminin yanı sıra kompleks IV aktivitesinde kayıp ve genişlemiş mitokondriyal morfoloji ile ilişkilendirilmiştir. Bakır eksikliği sıklıkla anemi, nötropeni ve kemik iliği displazisinin nedeni olarak yeterince tanınmamaktadır. Mitokondri, glikolitik metabolizmadan oksidatif metabolizmaya geçişi düzenleyerek hematopoietik kök hücrelerin farklılaşması sırasında önemli bir rol oynar. Birincisi hücre proliferasyonuyla, ikincisi ise hücre farklılaşmasıyla ilişkilidir. Mitokondri içinde meydana gelen oksidatif metabolizma, kompleks IV'ün bakıra bağımlı olduğu solunum zinciri tarafından sürdürülür. Bakır eksikliğinin mitokondriyal metabolik yeniden programlamayı indüklediğini, eritropoezde hücre farklılaşması yerine hücre genişlemesini desteklediği varsayıldı. Bakırdan yoksun bir diyetle beslenen farelerin kemik iliğinin ve bir bakır şelatörü olan bir bathokuproin ile tedavi edilen insan CD34+ hücrelerinde eritropoezin progenitör hücrelerde genişleme ve farklılaşma azalması görüldü. Bakır eksikliği altında mitokondri, kontrol hücrelerine kıyasla daha yüksek membran potansiyeline, daha düşük oksijen tüketim oranına ve daha düşük reaktif oksijen türleri seviyelerine sahipti. Ek olarak mitokondriyal biyokütle arttı ve mitokondriyal füzyon proteini mitofusin 2'nin yukarı regülasyonu gözlemlendi. Bakır eksikliğinin mitokondriyal metabolik yeniden programlamayı tetiklediği, hematopoietik kök hücrelerin hücre farklılaşması yerine progenitör hücre genişlemesini tercih ettiği sonucuna varılmıştır. Kalıtsal veya edinsel olabilen bakır eksikliği, ringed sideroblastik anemi, miyelodisplazi ve pansitopeni gibi geniş bir yelpazedeki hastalık süreçlerine yol açabilir. Geri dönüşü olmayan komplikasyonları önlemek için bakır eksikliğinin zamanında tanımlanması ve tedavisi gereklidir. Potansiyel olarak tedavi edilebilir olduğundan, hastaların nörolojik ve hematolojik anormalliklerle başvurduğu durumlarda daima ayırıcı tanıda tutulmalıdır (1).

Bakır, hematolojik sistemin işleyişinde önemli bir elementtir. Genellikle miyelodisplastik sendrom gibi yanlış tanı konulan bakır eksikliği, çocuklarda hematolojik anormalliklerin nadir görülen bir nedenidir. Bakır eksikliği çoğunlukla bakır takviyesi olmayan TPN, protein kaybettiren enteropatiler, gastrointestinal ameliyatlar, malabsorpsiyon sendromları ve çinko toksisitesi ile ilişkilidir. Bakır eksikliğinde, mikrositik, normositik ve makrositik anemi; şiddetli mutlak nötropeni ve nadiren trombositopeni dahil olmak üzere hematolojik belirtiler iyi tanımlanmıştır. Bakır eksikliğinin hematolojik anormalliklerine odaklanmamıza rağmen, nörolojik belirtiler de tanımlanmıştır. Alt ekstremite parestezileri ve duyusal ataksi veya spastisite ile yürüme bozuklukları (varsa) dahil olmak üzere bakır eksikliği nöromiyopatisi, hematolojik anormalliklerin bu nadir nedenini tanımlamaya yardımcı olabilir. Bakır eksikliğinin diğer semptomları arasında kırılgan, anormal şekilli saçlar; deride depigmentasyon; ödem; hepatosplenomegali ve osteoporoz yer alabilir (2).

- *Jensen EL, Gonzalez-Ibanez AM, Mendoza P, Ruiz LM, Riedel CA, Simon F, Schuringa JJ, Elorza AA. Copper deficiency-induced anemia is caused by a mitochondrial metabolic reprograming in erythropoietic cells. Metallomics 2019;11:282-290.*
- *Chin A. Copper Deficiency Anemia and Neutropenia Due to Ketogenic Diet. Pediatrics 2018;141:e20173286.*

TAYANÇ-REİMANN-PRASAD SENDROMU: OLGU SUNUMU

Yusuf Ziya Aral

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ

Tayanç-Reimann-Prasad sendromu pika belirtileri gösteren çocuklarda çinko eksikliği, hipogonadizm, demir eksikliği, hepatosplenomegali ve büyüme geriliğinin birlikte bulunduğu bir tablodur (1). Bu sendrom ilk kez 1942 yılında toprak yiyen çocuklarda anemi, gelişme geriliği, karaciğer ve dalak büyüklüğünün oluştuğu, bir Türk hekimi olan Dr. Memduh Tayanç tarafından gözlenmiş ve Türk Tıp Mecmuası'nda yayınlanmış, bu hastalığa "Tayanç sendromu" adı verilmiştir (2). Reimann 1956 yılında sendromun önemli bir parçası olan hipogonadizm üzerinde durmuştur (3). Prasad ve ark. (3,4) İran'da erkek adölesan hastalarda bu durumu bildirmişler ve sabit ve önemli bir bulgu olarak çinko eksikliğini sendroma ilave etmişlerdir.Bu makalede Tayanç-Reimann-Prasad sendromu tanısı konulan 15 yaşındaki erkek hasta, derin anemili hastalarda özellikle çinko eksikliğinin de düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak amacı ile sunuldu.

OLGU SUNUMU

Halsizlik ve gelişme geriliği yakınmasıyla başvuran 15 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden, bebekliğinden beri gelişmesinin geri olduğu ve hiç doktora götürülmediği, yürümeye başladığından beri halsizliğinin ve pikasının olduğu, ortaokul mezunu olduğu, anne baba arasında akrabalık olmadığı, üçü kız 8 kardeşinin olduğu, ailede herhangi bir hastalık olmadığı, Aydın ili Köşk ilçesinin kırsal bir köyünde yaşadıkları, öz ve soygeçmişinde başka bir özellik olmadığı öğrenildi.

Fizik incelemede; vücut ağırlığı 22 kg (<%3), boy 128 cm (<%3), baş çevresi 48 cm, TA 100/60 mmHg, kalp tepe atımı 100/dk, solunum sayısı 28/dk genel durumu iyi bilinç açık koopere, mikrosefalik görünümde, deri rengi soluk (Resim 1), karaciğer 4, dalak 6 cm ele geliyor, sekonder seks karakterleri gelişmemiş. Laboratuvar incelemesi; hemoglobin 3 gr/dL, MCV 63 fL, kırmızı küre sayısı 1,1x10^6, RDW 26,3, beyaz küre sayısı 3600/mm^3, absolü nötrofil sayısı 1440/mm^3, periferik yaymada anizositoz, hafif poikilositoz ve



Resim 1. Deri rengi soluk, mikrosefalik görünümde

belirgin hipokromi mevcuttur. Direkt Coombs testi (-), HBsAg (-), anti-HBsAg (+), anti-HCV (-), tiroid fonksiyon testleri normal, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, Brusella ve salmonella aglütinasyon testi negatif; gaitada parazit (-); batın ultrasonografide karaciğer uzun boyutu midklavikular hatta 14,3 cm, dalak uzun boyutu 14 cm, parankimi homojen, hepatik venler doğal; anti-gliadin ve anti-endomisyum IgA (-), ANA ve anti-DNA (-), kemik iliği incelemesi normal, hemoglobin elektroforezi normal, ferritin 2 ng/mL (N: 15-300 ng/mL), folat 4,8 ng/mL (N: 4-20 ng/mL), serum çinko düzeyi 48 mcg/dL (70-150 mcg/dL) vitamin B12 düzeyi 508 pg/mL (N: 200-900 pg/mL), kemik yaşı 9 yaş ile uyumlu saptandı. Klinik izlem ve tedavi: Ağır anemisi olduğu için iki ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hepatosplenomegali, hipogonadizm, gelişme geriliği, pika, demir ve çinko düşüklüğü olduğu için Tayanç-Reimann-Prasad sendromu tanısı konuldu. Ferröz demir 6 mg/kg/gün 4 ay, çinko 1 mg/kg/gün 6 hafta süreyle PO verildi. Dört ay sonraki kontrolünde karaciğer ve dalak ele gelmiyordu, hepatosplenomegalisi kayboldu, anemisi ve lökopenisi düzeldi. Vücut ağırlığında 4 kg'lik artış oldu, boyu 3 cm uzadı, pubik ve koltuk altı kıllanmada ve testis volümünde artış görüldü.

TARTIŞMA

Hastamızda toprak yeme öyküsü, boy kısalığı, gecikmiş puberte, hepatosplenomegali, derin anemi mevcuttu, bu bulgularla Tayanç-Reimann-Prasad sendromu düşünülerek serum çinko düzeyi bakıldı sonuç düşük geldi. Tanı, çinko ve demir desteği ile birlikte bulgularda belirgin düzelme olması ile doğrulanmış oldu.

Sonuç olarak, derin anemi, boy kısalığı, hipogonadizmle gelen olgularda çinko eksikliği ve Tayanç-Prasad sendromu akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Saner G, Durmaz Ö, Gökçe S. Protein-enerji malnutrisyonu. In: Neyzi O, Ertuğrul T, (eds.). Pediyatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010:261.
2. Tayanç M. Toprak yeme anemileri münasebetiyle. Türk Tıp Mecmuası 1943;16:5167.
3. Reimann F. Wachstumsanomalien und Mißbildungen bei Eisenmangelzuständen. (Asiderosen). Berlin, Springer, 1955:546-550.
4. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sanstead HH, Schulert A. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. J Lab Clin Med 1963;61:537-549.
5. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sanstead HH, Schulert AR, Darby WJ. Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia. Arch Intern Med 1963;111:407-428.

OLGULARLA NUTRİSYONEL ANEMİLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

ISBN: 978-625-98269-0-5



TÜRK PEDİATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ
İstanbul Tabip Odası Türk Ocağı Cad. No:19, Kat:1/8 Cağaloğlu, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 418 45 55 **Web:** www.tphd.org.tr