

# Megaloblastik Anemi Tanılı 34 Hastanın Laboratuvar Parametreleri Açısından Değerlendirilmesi

## Evaluation of Laboratory Parameters in Patients with Megaloblastic Anemia

Erdal Kara<sup>1\*</sup>, Senar Ebinç<sup>2</sup>, Ömer Ekinci<sup>1</sup>, Cengiz Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Van

<sup>2</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda megaloblastik anemili olgularımızın başvuru sırasındaki demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerine ait özellikleri sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya megaloblastik anemi tanılı 34 olgu dâhil edildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, kemik iliği biyopsi sonuçları, kan sayımı parametreleri (hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, MCV, RDW), laktat dehidrogenaz, vitamin B12, folik asit, bilirubin değerleri retrospektif olarak incelendi. İstatistik analiz için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** 34 olgumuzun 24'ü kadın, 10'u erkek idi. Olguların yaş ortalaması 52 (17-91) yıl idi. Olguların hepsinde anemi, vitamin B12 eksikliği ve LDH yüksekliği mevcuttu. MCV değeri 14 olguda (%38.2), indirekt bilirubin değeri ise 17 olguda (%50) normal aralıkta idi. RDW değeri 21 olguda (%64.7) normalden yüksek saptandı.

**Sonuç:** Megaloblastik anemide sıklıkla MCV ve indirekt bilirubin yüksekliği olmakla birlikte olguların önemli bir kısmında bu değerler normal aralıkta bulunabilir. Makrositoz ile seyreden aplastik anemi ve MDS'nin aksine megaloblastik anemide RDW normalden daha yüksek görülebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Megaloblastik Anemi, MCV, RDW

### ABSTRACT

**Objective:** In this study we aimed to present the demographic, hematological and biochemical parameters of patients with megaloblastic anemia.

**Materials and Methods:** 34 cases were included in the study. The age, gender, bone marrow biopsy results, complete blood count levels (haemoglobin, leukocyte, platelets, MCV, RDW), LDH, vitamin B12, folic acid, bilirubin levels were analyzed retrospectively. SPSS program was used for statistical analysis.

**Results:** There were 24 female and 10 male cases. The mean value of age was 52 (17-91) years. All cases had anemia, were vitamin B12 deficient and in all cases LDH was above the normal range. MCV was in 14 patients (38.2%) and indirect bilirubin was in 17 patients (50%) between normal ranges. RDW value was higher than normal in 21 patients (64.7%).

**Conclusion:** Although MCV and indirect bilirubin levels tend to be generally higher in patients with megaloblastic anemia, in a considerable amount of patients they can be between normal ranges. In contrast to MDS and aplastic anemia patients with macrocytosis, RDW levels are prone to be higher in megaloblastic anemia patients.

**Key Words:** Megaloblastic anemia, MCV, RDW

### Giriş

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 B<sub>12</sub> ve folik asit eksikliğine bağlı oluşur (1,2). Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine bağlı megaloblastik anemi en sık pernisiyöz anemi ve mide hastalıklarına bağlı görülmektedir. Yaşla beraber sıklığı artmaktadır (3). Sık görülen klinik bulgular; halsizlik, iştahsızlık, irritabilite, stomatit, glossit, ishal ve

ağır olgularda duyuşsal kayıplar, paraliziler ve kişilik değışiklikleridir (4).

En önemli hematolojik bulgu makrositer anemi olup, periferik yaymada makroovalositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Sıklıkla lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni mevcuttur. Megaloblastik anemilerin bir kısmında altta talasemi veya demir eksikliği gibi durumların bulunması nedeni ile makrositoz olmayabilir (5). İnefektif eritropoeze bağlı laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin artarken haptoglobulin düzeyinde düşüş gözlenir.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen megaloblastik anemili olguların demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerini sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin hematoloji kliniğinde 2010-2014 yılları arasında takip ve tedavi edilen megaloblastik anemi tanılı 34 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, kemik iliği biyopsi sonuçları, hemogram parametreleri (hemoglobün, lökosit sayısı, trombosit sayısı, MCV, RDW), LDH, vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve bilirubin değerleri retrospektif olarak incelendi. Olguların tamamına tedavi başlanmış ve tedaviden sonra poliklinik takipleri düzenli olarak yapılmıştı.

İstatistik Analiz hesaplamalarında SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edildi. Çalışma için; Yüzüncü Yıl Üniversitesi etik kurulundan onay alındı.

## Bulgular

Çalışmamıza 24 (%70) kadın, 10 (%30) erkek olmak üzere toplam 34 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 52±22 (17-91) yıl idi. Olguların hepsinde halsizlik yorgunluk semptomları mevcuttu. Tüm olgularda vitamin B<sub>12</sub> düzeyi 150 pg/ml'nin altında idi. Olgularımızın 19'unda (%55) folik asit eksikliği de mevcuttu. Bu olgulardaki ortalama folik asit değeri 2±0.8 (1-15) ng/ml saptandı. Olgularımızın hepsinde LDH yüksekliği tespit edildi. Ortalama LDH değeri 4893±3829 (360-17860) U/L olarak bulundu. Olguların ortalama hemoglobün konsantrasyonu 6.8±2 (2.7-13.3) gr/dl, ortalama MCV değeri 102±13 (75-122) fl, ortalama lökosit sayısı 3800±2000 /mm<sup>3</sup> (900-7400), ortalama RDW (Red Cell weight Distribution) değeri 24.2± 8.2 (13-44.8), indirekt bilirubin 1±0.9 (0.1-3.78) mg/dl olarak saptandı. Olgularımızın hepsine kemik iliği biyopsisi yapıldı ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler izlendi. Tanı anında tüm vakalarda anemi vardı. Olguların %76.5'inde lökopeni, %67.6'sında trombositopeni, %64.7'sinde pansitopeni, %50'sinde indirekt bilirubin yüksekliği mevcuttu. Olguların %38'inde

MCV değeri normal referans (80-100fl) aralığında izlendi. Bu olguların bakılan tetkiklerinde altta demir eksikliği, enfeksiyon ve talasemi taşıyıcılığı gibi durumlar saptanmadı. Olgularımızın %64.7'sinde tanı anında RDW yüksek iken geri kalan olgularda normal idi. Olguların hepsine tedavi verilip tedavi sonrası hemogram değerlerinin normale döndüğü ve semptomların iyileştiği izlendi. Olguların laboratuvar bulguları tablo 1 de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Hastalarımızın Laboratuvar Bulguları

Bulgular	Sıklık (%)
Anemi	100
LDH yüksekliği	100
Vitamin B <sub>12</sub> düşüklüğü	100
Lökopeni	76.5
Trombositopeni	67.6
Pansitopeni	64.7
RDW yüksekliği (>20)	64.7
MCV yüksekliği (>100)	61.8
Folik asit eksikliği	55.9
İndirekt bilirubin yüksekliği	50
Normal MCV	38.2
Normal RDW	35.3

LDH: Laktat Dehidrogenaz, RDW: Red cell weight distribution, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

## Tartışma

Megaloblastik anemi sıklığı yaşla birlikte artan erkeklerde daha fazla görülen bir hastalıktır. İngiltere'de 3511 yaşlı yetişkinin katıldığı popülasyon temelli kesitsel araştırmada, vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin yaşa özgü prevalansı 65-74 yaşları arasında %5.75 yaş üzerinde %10 bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da 12 olgu (%35) 65 yaş üzerinde idi fakat kadın olgu sayısı 24 olup erkeklerden daha fazla saptandı. Klinik bulgu olarak; halsizlik, iştahsızlık, stomatit, glossit, nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklar sık görülür (7). Çalışmamızda olguların tamamında halsizlik yorgunluk semptomları mevcut idi.

Megaloblastik anemide en önemli hematolojik bulgu makrositer anemi olmakla beraber vakaların yaklaşık olarak %25-30'unda altta demir eksikliği, enfeksiyon-enflamasyon varlığı, herediter eliptositoz ve talasemi taşıyıcılığı gibi mikrositoza neden olacak durumun olmamasına rağmen MCV normal aralıkta kalmaktadır (8,9). Çalışmamıza dâhil edilen 34 olgunun 13 (%38)'ünde MCV normal sınırlar (80-100fl) arasında izlendi. Bu

anlamda bulgularımız literatür sonuçları ile uyumlu idi. Olguların yapılan tetkiklerinde MCV'nin normal çıkmasına sebep olabilecek demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı ve enfeksiyon-inflamasyon gibi hastalıklar tespit edilemedi.

Megaloblastik anemide diğer sık görülen hematolojik bulgular lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni olup çalışmamızda vakaların %76.5'inde lökopeni, %67.6'sında trombositopeni, %64.7'sinde pansitopeni saptandı. Megaloblastik anemide inefektif eritropoeze bağlı olarak gelişen hemoliz sonucu serum LDH ve indirekt bilirubin düzeylerinde artış görülmektedir (10,11). Olgularımızın hepsinde LDH yüksekliği mevcut iken, 17 (%50) olguda indirekt bilirubin düzeyi normal bulundu.

Yapılmış olan bazı çalışmalarda megaloblastik anemi ve aplastik anemi ayırıcı tanısında RDW'nin daha yararlı olabileceği öne sürülmüş, megaloblastik anemili hastaların yaklaşık %70'inde RDW değerinde yükselme olduğu izlenmiştir (9,12). Bizim çalışmamızda da 34 hastanın 21'inde (%64.7) RDW değeri 20'nin üzerinde izlendi. Buna göre MCV yüksekliği ile birlikte RDW yüksekliğinin makrositer anemi ayırıcı tanısında megaloblastik anemi lehine daha özgün bir bulgu olduğu söylenebilir.

Megaloblastik anemide kemik iliği hiperselüler olup, myeloid hücre serilerinde anormal maturasyon ve proliferasyon izlenmektedir. Bu değişiklikler arasında eritroid prekürsör hücrelerde sayıca artış ve megaloblastik eritroblastlar ön plana çıkmaktadır. Aynı değişiklikler diğer myeloid hücre serilerinde de izlenebilmektedir. Olgularımızın hepsinde kemik iliği biyopsisi yapıldı. Tüm olgularda kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler izlenerek tanıları kesinleştirildi.

Folik asit yetersizliği megaloblastik aneminin diğer önemli bir nedeni olup takviye gıdaların tüketilmesi nedeni ile nadir görülmektedir. Birkaç gün boyunca folik asitten yoksun gıdaların tüketilmesi doku folik asit depoları yeterli olmasına rağmen serum folat düzeyinde düşüklüğe sebep olabilmektedir (13). Çalışmamızda olguların 19'unda (%55) vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine ek olarak folik asit eksikliği saptandı.

Sonuç olarak; megaloblastik anemide halsizlik, yorgunluk yakınmaları ile birlikte en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu anemi ve LDH yüksekliğidir. Hastaların önemli bir kısmında pansitopeni veya bisitopeni tespit edilebilmektedir. Makrositoz ve indirekt bilirubin yüksekliği önemli bir laboratuvar bulgusu olup hastaların bir kısmında her iki parametrede normal sınırlarda kalabilmektedir.

RDW değeri de megaloblastik anemide önemli bir parametre olup yaklaşık hastaların %70'inde yükselmektedir. Biz bu çalışmamızda megaloblastik anemide alışla gelmiş olan MCV ve indirekt bilirubin değerlerinin hastaların önemli bir kısmında normal sınırlarda olabileceğini ve makrositer anemi nedeni olabilecek diğer sebeplere göre megaloblastik anemide RDW yüksekliğinin önemli bir artış gösterebildiğini vurgulamak istedik.

## Kaynaklar

1. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(2): 144-150.
2. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993; 7(14): 1344-1353.
3. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(1): 2-11.
4. Koç A. Çocukluk çağında B 12 vitamin eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005; 1: 16-27.
5. Au WY, Hui CH, Chan LC, Liang RH, Kwong YL. Clinicopathological features of megaloblastic anaemia in Hong Kong: a study of 84 Chinese patients. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(4): 217-219.
6. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33(1): 34-41.
7. Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency. In: Lee GR, et al., eds. *Wintrobe's Clinical hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999; 941-964.
8. Durmuş A, Dilek İ, Topçu N, Kocaman C.E, Çekici S. Megaloblastik Anemilerde Eritrositler Her Zaman Makrositer mi Olmalı? *Turkish Journal of Haematology (Supplement)* 2002; 19: 3.
9. Bay A, Öner A F, Nalbantoğlu Ö, Demirtaş M, Açıkgöz M. Megaloblastik Anemili 45 Olgunun Klinik ve Hematolojik Yönünden Değerlendirilmesi *Van Tıp Dergisi* 2006; 13 (2): 46-48.
10. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2005.
11. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. *Hematology: basic principles and practice*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 1995; 562-563.

12. Gupta PK, Saxena R, Karan AS, Choudhry VP. Red cell indices for distinguishing macrocytosis of aplastic anaemia and megaloblastic anaemia. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46(3): 375-377.
13. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999; 159(12): 1289-1298.