

NUTRİSYONEL ANEMİLER

Dr. Güldane CENGİZ SEVAL
Ankara Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı

OLGU 1

52 yaşında erkek son 2 ayda ortaya çıkan halsizlik yakınması ile başvuruyor

Hastada Hb 8.3 g/dl bulunuyor ve **Demir Eksikliği Anemisi** tanısı konarak hastaya oral demir başlanıyor.

Yaklaşık 3 hafta sonra aynı yakınmalar ve 1 aydır dikkatini çeken kilo kaybı ile İç Hastalıkları polikliniğine başvuruyor. Hastaya IV demir başlanıyor.

İlk tedaviyi takiben 2. ayda ;

Hb: 10.9 g/dl, MCV 69 fl, Ferritin 4.1

USG: **Küçük kurvaturda kitle görünümü**

Endoskopik Biyopsi: **Mide Adeno Ca**

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

MYELODİPLASTİK SENDROM

PERNİSİYÖZ ANEMİ

FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ

MEGALOBLASTİK ANEMİ

APLASTİK ANEMİ

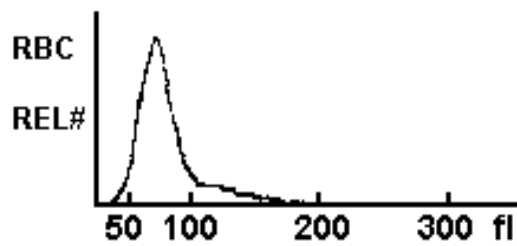
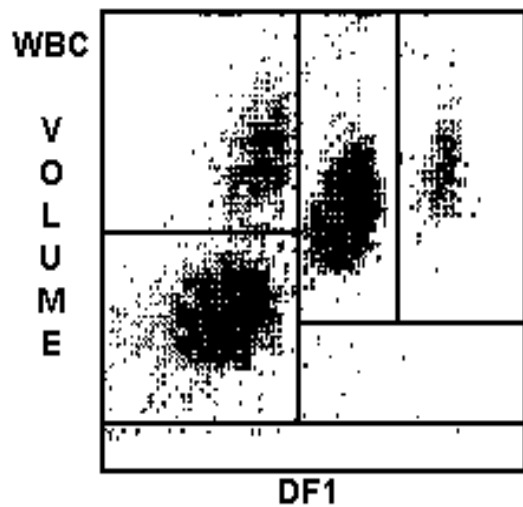
AKUT KAN KAYBI

TAŞEMER

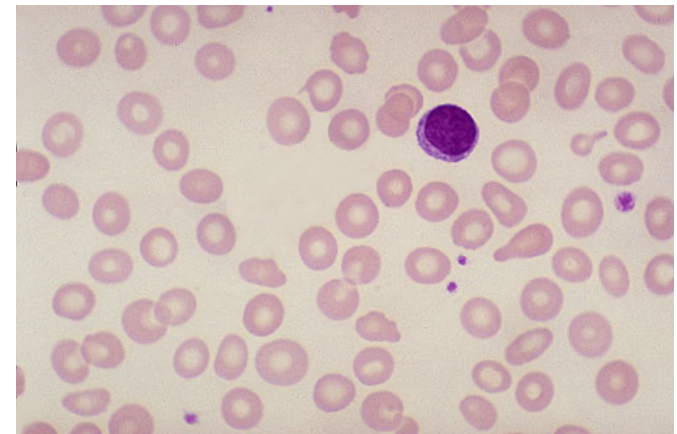
HEMOLİTİK ANEMİ

HEMOLİTİK ANEMİ

RENAL ANEMİ

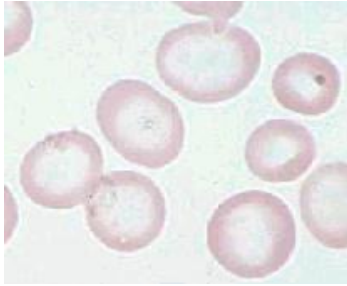


WBC	5.5	
	%	#
NE	54.7	3.0
LY	34.1	1.9
MO	7.5	0.4
EO	3.0	0.2
BA	0.7	0.0
RBC	4.28	L
HGB	9.7	L
HCT	29.9	L
MCV	69.7	L
MCH	22.6	L
MCHC	32.4	L
RDW	18.4	H
PLT	331	
MPV	8.8	

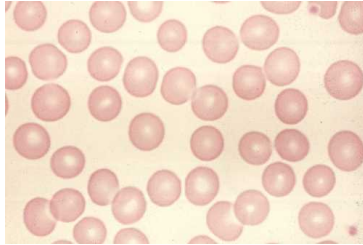


ANEMİLERDE SINIFLAMA VE AYIRICI TANI

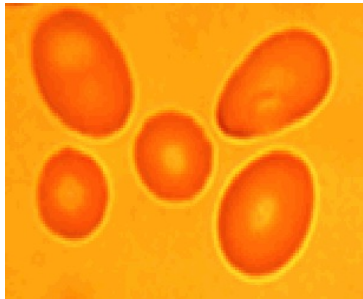
MCV (ORTALAMA ERİTROSİT VOLÜMÜ) İLE YAPILIR



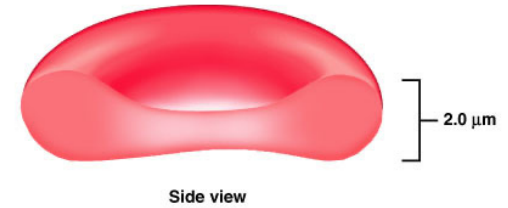
MCV \leq 82 fl



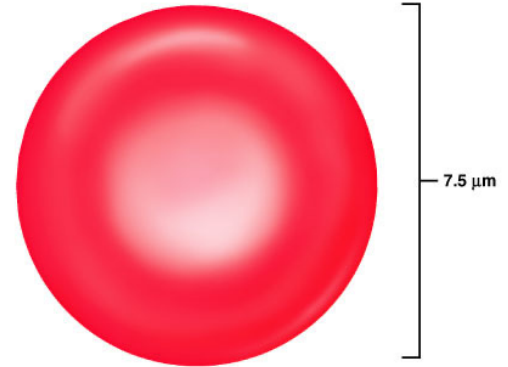
MCV = 82-96 fl



MCV \geq 96 fl



Side view



Top view

ANEMİ



MCV

DÜŞÜK

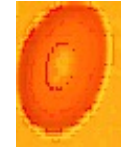
YÜKSEK

NORMAL

Mikrositer
Anemi

Normokrom
Normositer
Anemi

Makrositer
Anemi



1. Demir Eksikliği
2. Kronik Hastalık Anemisi
3. Talasemi
4. Sideroblastik Anemi

1. Hemolitik Anemi
2. Kronik Hast. Anemisi
3. Akut Kan Kaybı
4. Mix Anemi

A. Megaloblastik

1. B12-Folat eks.
2. MDS
3. İlaçlar
4. Herediter

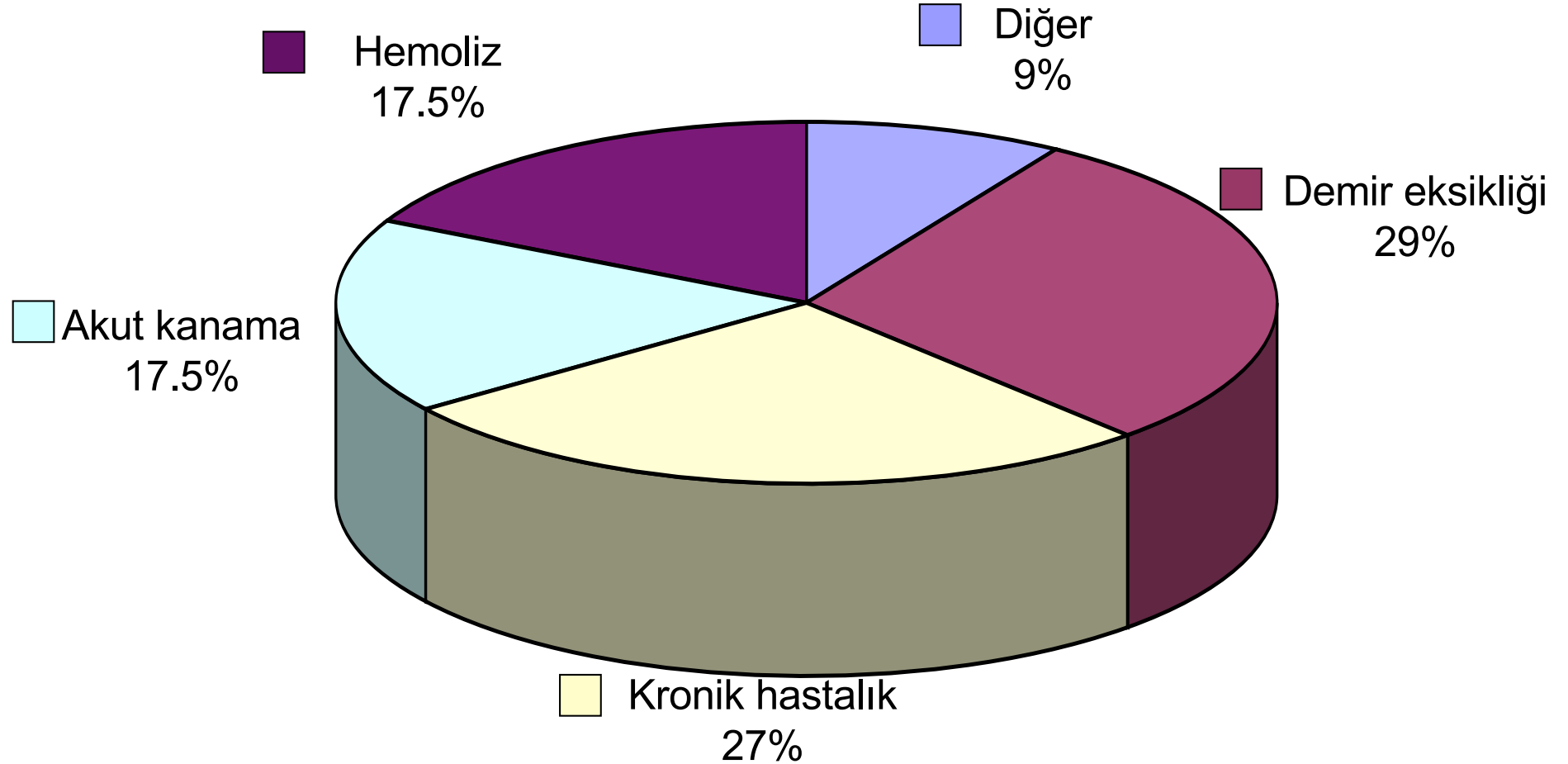
B. Non-Megaloblastik

1. Hemolitik Anemi
2. Akut Kan Kaybı
3. Aplastik Anemi
5. Siroz
6. Hipotiroidi
7. Myelofizik Anemi

MİKROSİTER ANEMİLER

1. Demir Eksikliği Anemisi
2. Kronik Hastalık Anemisi
3. Talasemi
4. Sideroblastik Anemi
5. Kurşun İntoksikasyonu

Anemi nedenleri



Beris P, Tobler A. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1997;86:1684.

Reprinted from Lambert JF, et al. In C Beaumont, P Beris, Y Beuzard, C Brugnara, eds. *Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis.* Forum service editore, Genoa, Italy, 2006 page 73 figure 1, by permission of European School of Haematology.



- Batılı toplumlarda toplumun %4.5-18'i

- Yaşlanma önemli bir faktör

Demir eksikliği

Dünyadaki en sık nutrisyonel anemi

- Erişkin erkekte %2 (≤ 69 yaş)
- Erişkin erkekte %4 (≤ 70 yaş)
- Kadında beyaz ırkta %10
- Afrika-amerikalı Kadında %19


Etyoloji


- Demir gereksiniminde veya hematopoezde artış
- Demir kaybı
- Demir alımı veya emiliminde azalma

Demir gereksiniminde artış



- Gebelik ve laktasyon
- Hızlı büyüme (infant ve adolesan)

- 
- İnsanda 3×10^{13} hücre var (30 trilyon)
 - Eritrositler %84'ü
 - Günde 200 bilyon (saniyede 2.4 milyon) yapılıyor.
 - Günde 20-25 mg demir gerekli
 - Erkeklerde 4, kadında 3 g. demir var

- 
- Günde bu deponun %0.05'i kayboluyor
 - Deri ve mukoza dökülmesi
 - Mensturasyon

 - Diyetle alınan demirin 1-2 mg'ı emilirse yeterli.

Demir kaybı

□ **Fizyolojik**

- Mensturasyon

□ **Patolojik**

- Cerrahi
- Hemoglobinuri,hemoptizi
- Gastrointestinal kanal patolojisi (angiodisplasiye dikkat)

□ **Tedavi sonucu**

- Flebotomi

□ **Kan bağıışı**

Adamson JW. In: Kasper DL, ed. *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: Hoffman, ed. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed. 2005.


Demir alımı veya emiliminde azalma

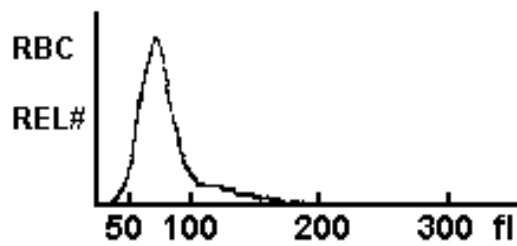
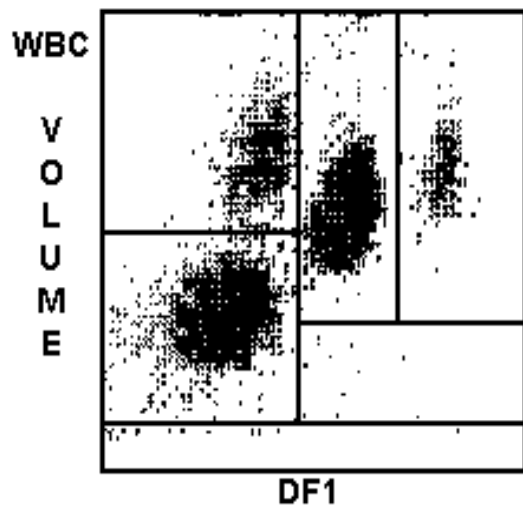
- Vejetaryanlar ve malnutrisyon
- Malabsorbsiyon sendromları
- Gastrik veya barsak cerrahisi sonrası
- Intestinal parazit (ankylostomiasis)
- *Helicobacter pylori* infeksiyonu
- Otoimmün atrofik gastrit

Klinik

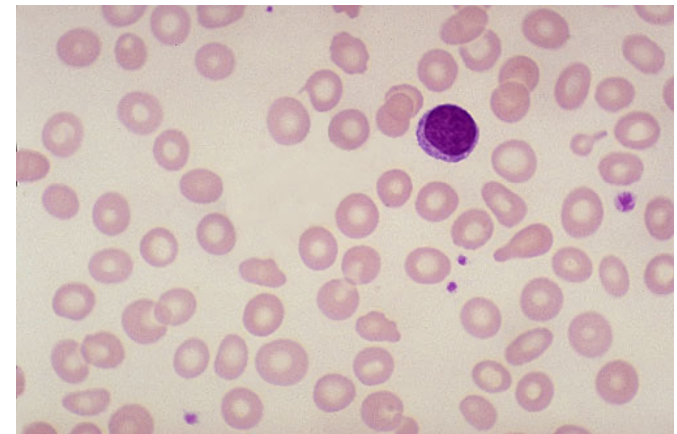


- Cilt ve konjonktivada solukluk
- Koilonişi
- Angular cheilosis
- Dilde yanma
- Glossit
- Alopecia areata)

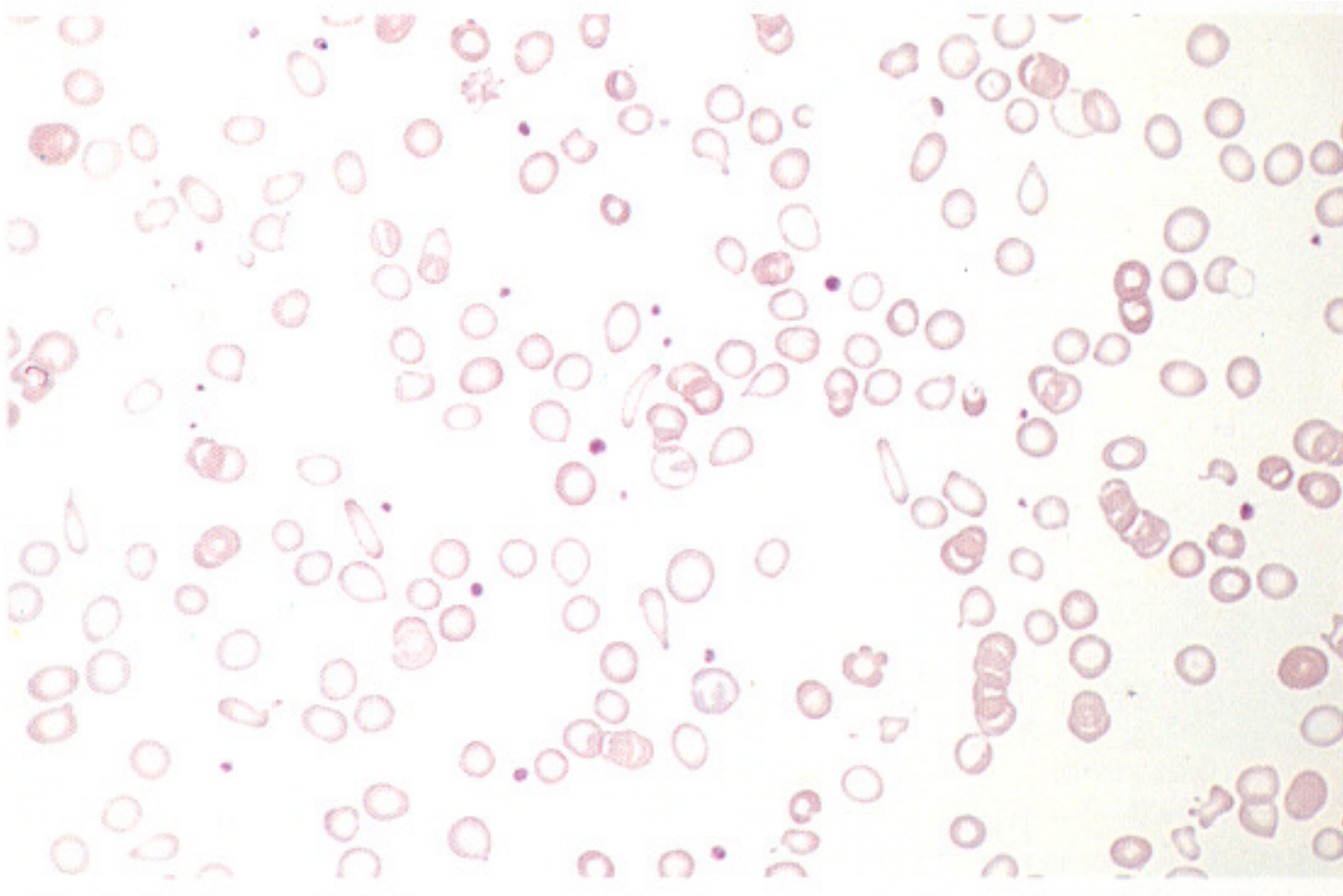
- 
- Kırık tırnaklar
 - Angular cheilitis
 - Aşırı halsizlik
 - Göğüs ağrısı
 - Solukluk
 - Başdönmesi, başağrısı
 - Üşüme
 - Çarpıntı
 - PİKA
 - Husursuz bacak sendromu



WBC	5.5	
	%	#
NE	54.7	3.0
LY	34.1	1.9
MO	7.5	0.4
EO	3.0	0.2
BA	0.7	0.0
RBC	4.28	L
HGB	9.7	L
HCT	29.9	L
MCV	69.7	L
MCH	22.6	L
MCHC	32.4	L
RDW	18.4	H
PLT	331	
MPV	8.8	

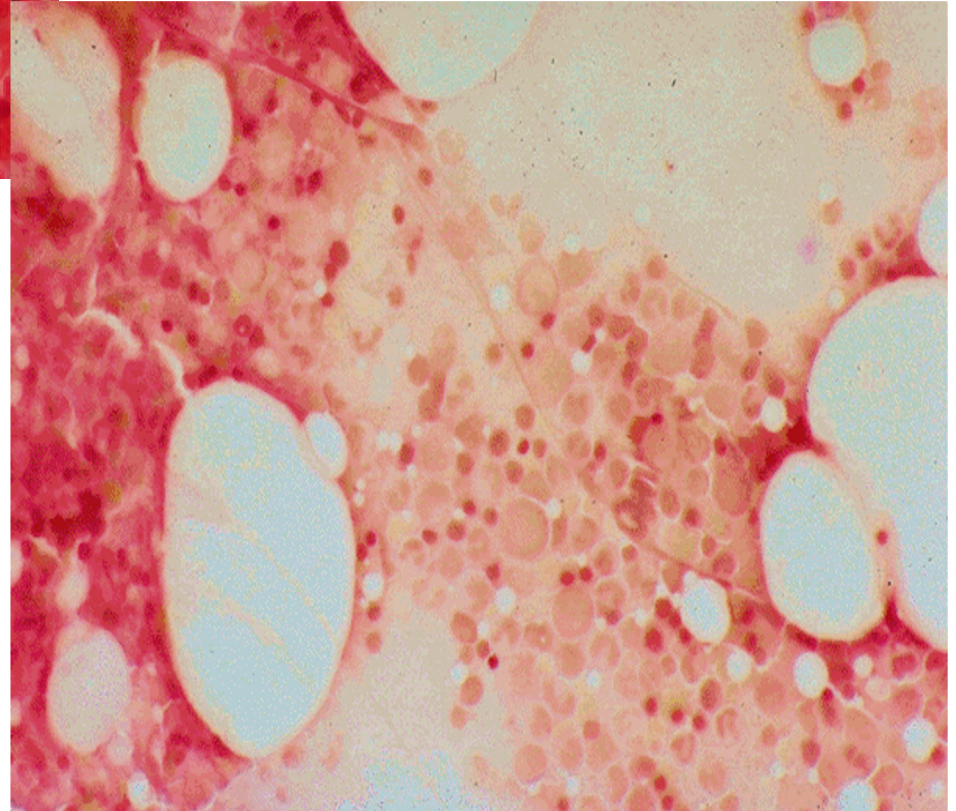
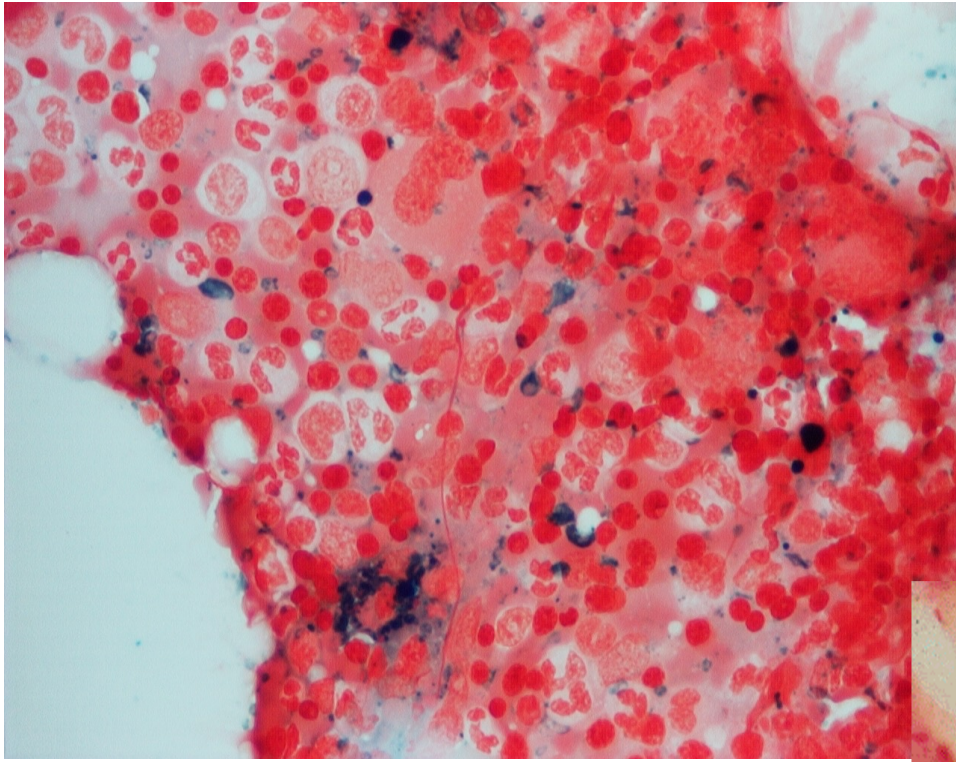


Tani



Tanı

- Kemik iliği biyopsisinde demir bakılması altın standart ama yapılmıyor.
- Ağrılı
- Masraflı
- Yorum sorunları var



Biyokimya

- Serum demiri
- Transferrin (demir bağlama kapasitesi)
- Transferrin saturasyonu

Bu parametreler inflamasyondan etkilenir. Bu nedenle değerleri sınırlıdır

Serum ferritin, demir depolarına bakmak için ideal tetkiktir.

Tanı

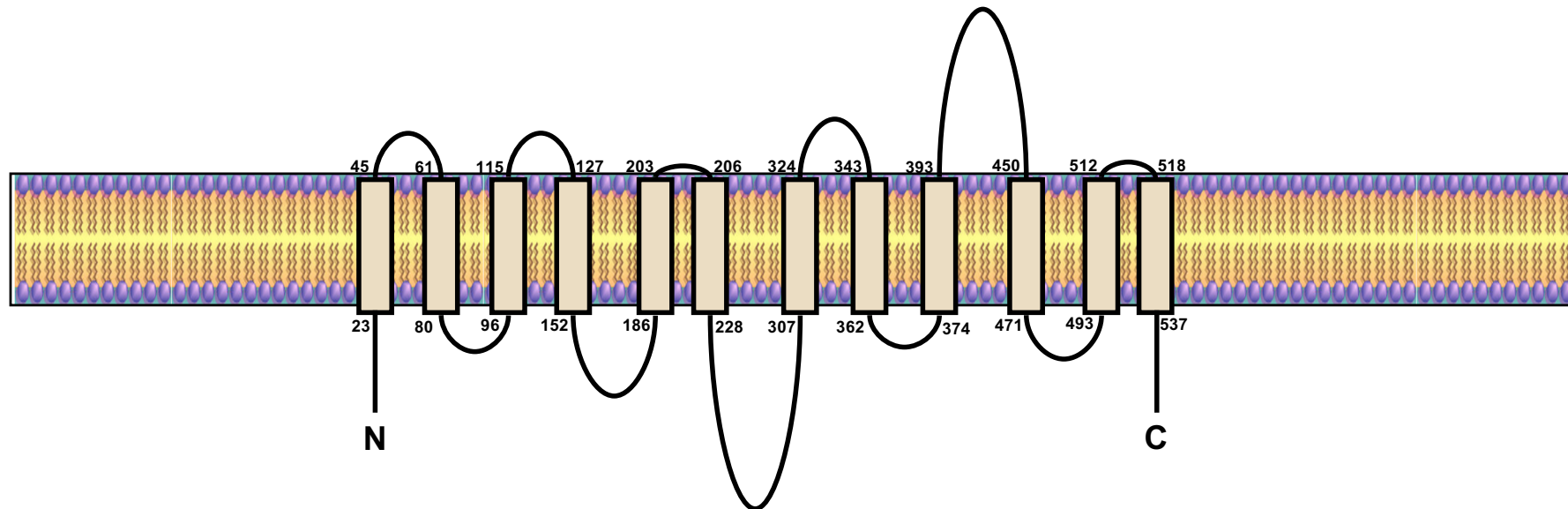
- Erkekler ve menopoz sonrası kadınlarda endoskopi gerekli
- Rutin tarama sadece hamile kadınlar için gerekli.

Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi

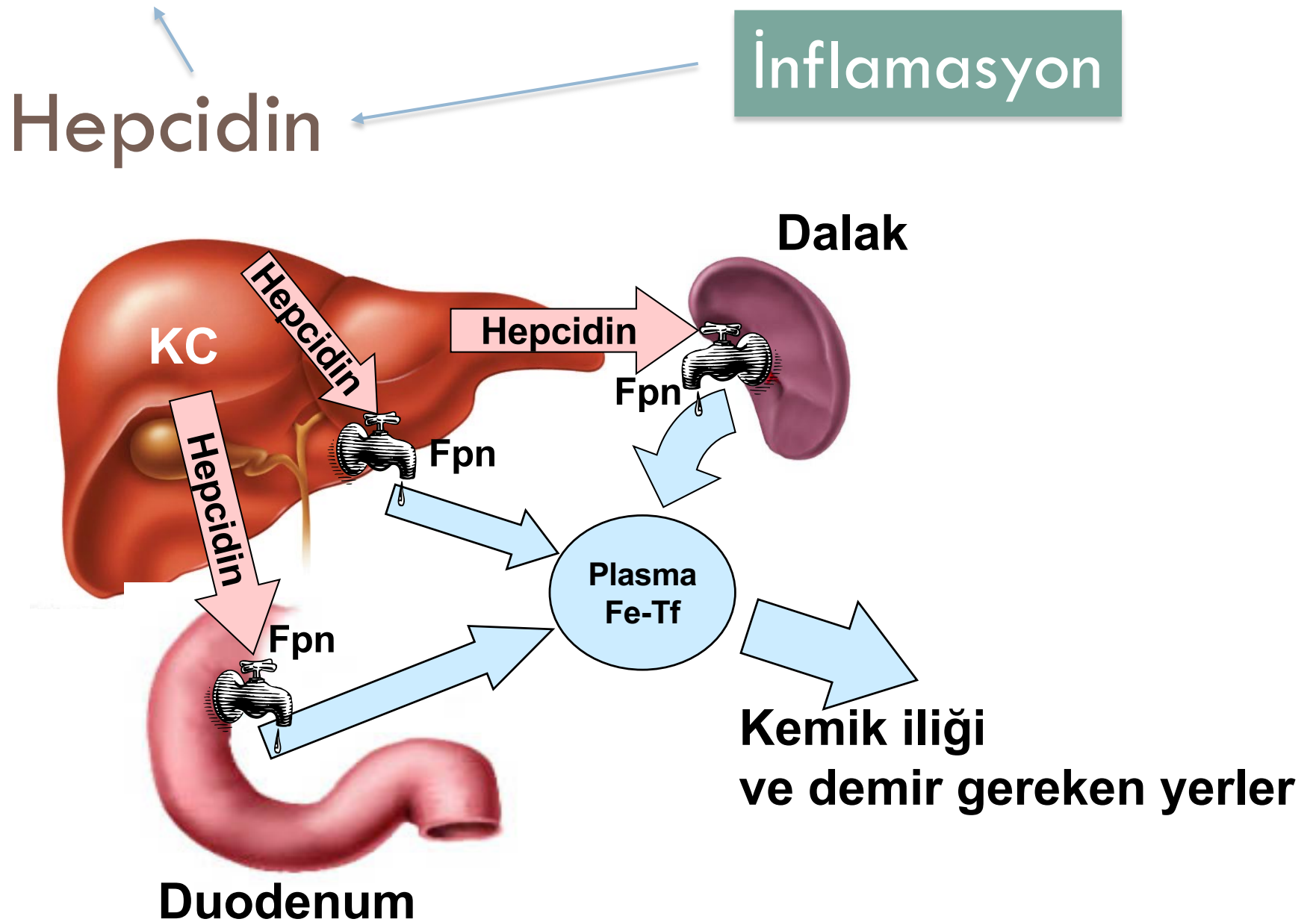
- *Helicobacter pylori* bu hastalarda en önemli sorun. Eğer H. pylori saptanır ve tedavi edilirse demir eksikliği düzeliyor.
- Çöliak hastalığına bakılmalı.
- Otoimmün atrofik gastrit de buna yol açabilir.

Ferroportin

- Transmembran segment proteini
- Vertebralarda demir taşınımı için tek protein
- Makrofaj, duodenum, dalak, hepatosit, ve plasenta' da var.



Donovan A, et al. *Nature*. 2000;403:776-781. McKie AT, et al. *Mol Cell*. 2000;5:299-309.
Abboud S, et al. *J Biol Chem*. 2000;275:19906-19921.
Graphic courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD.



Nemeth E, et al. *Science*. 2004;306:2090-2093.

Courtesy of Tomas Ganz, PhD, MD, and Elizabeta Nemeth, MD.

TEDAVİ

- Oral demir: 200 mg/gün
- En az 6 ay
 - ▣ Aç karnına alınacak, süt ile alınmamalı, meyva suyu OK,
 - ▣ Diyet ile desteklenecek, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, cilt döküntüsü
 - ▣ Tedavi bitiminde ferritin ile kontrol et


AYNI TEDAVİYİ AYNI SÜREDE GÜN AŞIRI YAPABİLİRSİNİZ!

IV/IM Demir



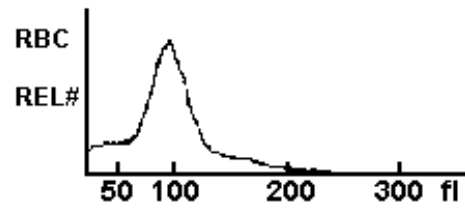
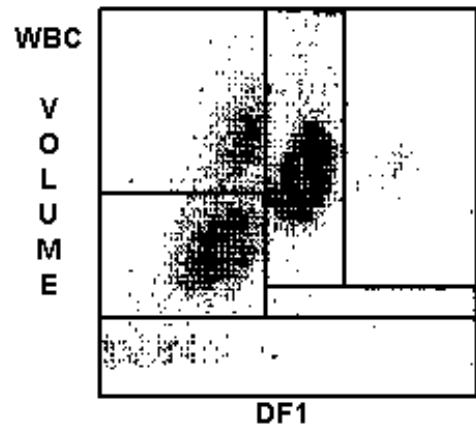
- Oral tedavi alamayanlar (Gİ sorun, şuur kapalı, antiasit kullanıyor)
- Oral tedaviye uyum yok
- Gastrektomi, malabsorbsiyon

- Yan etki allerji (anaflaksi riski var)

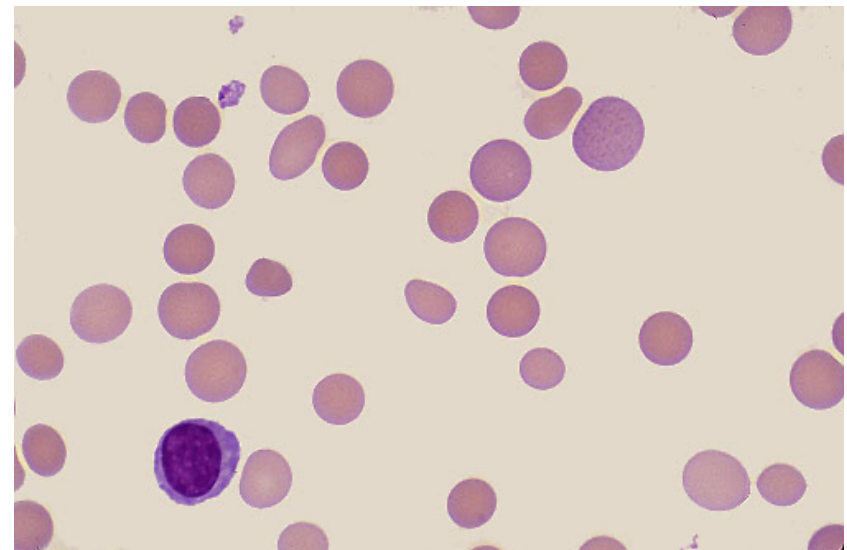
- 
- Oral demir barsaktan geçer ve Transferrin ile dokulara gider
 - IV demir makrofajlar ile alınır ve kan akımına geçer

MİKROSİTER ANEMİLERDE AYIRICI TANI

FAKTÖR	DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	TALASEMİ MİNÖR	KRONİK HASTALIK ANEMİSİ
MCV	Düşük	Düşük	Düşük/Normal
RDW	Yüksek	Normal	Normal
Serum Fe	Düşük	Normal	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal	Düşük
Transferrin Saturasyonu	Düşük	Normal/Yüksek	Normal
Ferritin	Düşük	Normal/Yüksek	Düşük/Normal /Yüksek



WBC	9.9	H	
	%		#
NE	73.9	H	7.4
LY	15.8	L	1.6
MO	8.4		0.8
EO	0.5	L	0.0
BA	1.4		0.1
RBC	3.81	L	
HGB	11.1	L	
HCT	33.3	L	
MCV	87.3		
MCH	29.2		
MCHC	33.4		
RDW	22.7	RH	
PLT	354		
MPV	10.9	RH	



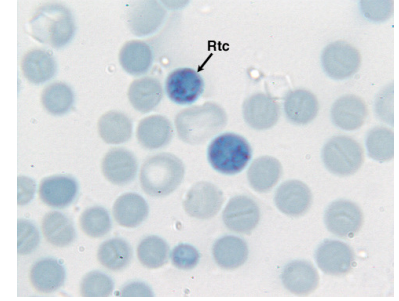
HEMOGLOBİN

♂ ≤ 13g/dl
♀ ≤ 12 g/dl



A N E M İ

MCV = 82 - 96 fl



RETİKÜLOSİT

DÜŞÜK

YÜKSEK

NORMAL

**APLASTİK
ANEMİ**

**KRONİK HASTALIK
ANEMİSİ**

N

**HEMOLİTİK ANEMİ
AKUT KANAMA
MYELOFTİZİK ANEMİ**

KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

- ▶ Kanserler

Hematolojik (Lösemi, Lenfoma, Myeloma.....)

Solid Kanserler

- ▶ Kronik Renal Yetmezlik

- ▶ Siroz

- ▶ Kollajen Doku Hastalıkları

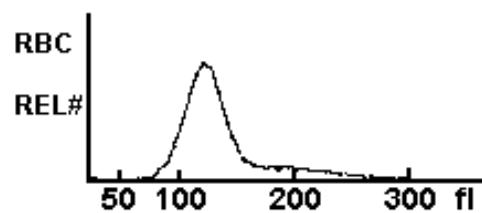
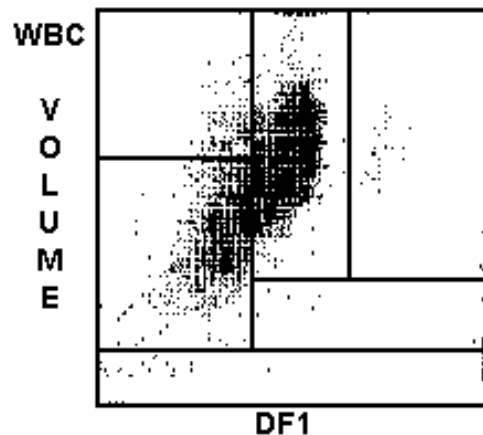
(RA, SLE,.....)

- ▶ Kronik İnfeksiyonlar

(Tbc, Osteomyelit, Pyelonefrit, Brucelloz.....)

- ▶ Diabetes Mellitus

- ▶ Koroner Arter Hastalıkları ?



WBC	12.1	H		
	%		#	
NE	71.1	H	8.5	H
LY	15.9	L	1.9	
MO	3.3		0.5	
EO	0.5	L	0.1	
BA	8.7	H	1.1	H
RBC	2.69	L		
HGB	10.6	L		
HCT	31.6	L		
MCV	117.6	H		
MCH	39.6	H		
MCHC	33.7			
RDW	14.1			
PLT	578	H		
MPV	7.2	L		



ANEMİ

MCV \geq 96



MAKROSİTER ANEMİ

PERİFERİK
YAYMA



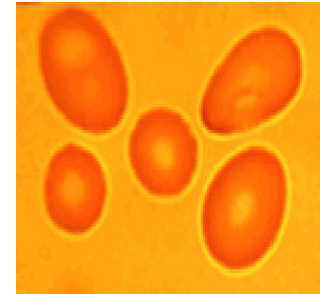
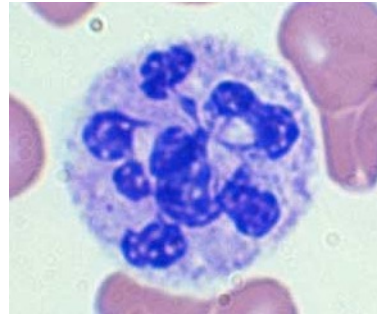
HİPERSEGMENTASYON
MAKROVALOSİTOZ
HOWELL-JOLLY

+

MEGALOBLASTİK
ANEMİ

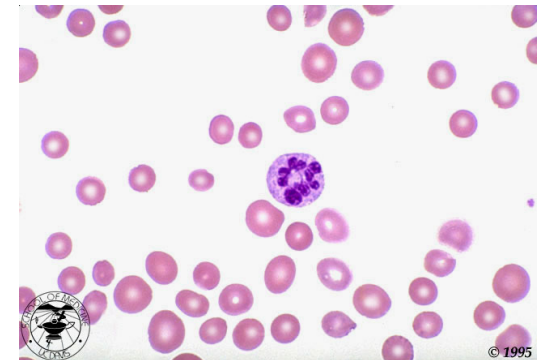
-

NON-MEGALOBLASTİK
ANEMİ



MEGALOBLASTİK ANEMİ

- DNA sentez bozukluğu → Çekirdek gelişmesi gecikirken, sitoplazma büyümeye devam eder (nükleer-sitoplazmik uyumsuzluk).
- Bu hücrelerdeki yanlış gelişme (displazi)
 - → hücre fonksiyonları bozulması,
 - → kemik iliğinde ölmesi
 - → periferik kana çıkamamasına yol açar (pansitopeni)
- Kemik iliği hipersellüler → periferik kanda pansitopeni (ineffektif eritropoez)
- Kemik iliğindeki aşırı hücre yıkımı nedeni ile,
 - Hiperbilirubinemi (indirekt)
 - LDH yüksekliği izlenir



MEGALOBLASTİK ANEMİ NEDENLERİ

- DNA sentezinin hızlı yenilenen hücrelerde bozulmasına yol açan nedenler
- ① Vitamin B12 eksikliği
- ② Folik asit eksikliği
- ③ İlaç ve Toksinler
- ④ MDS
- ⑤ Akut myeloblastik lösemi M6
- ⑥ Herediter nedenler



Fig. 3.4 Megaloblastic anaemia: typical lemon-yellow appearance of a 69-year-old female with pernicious anaemia and severe megaloblastic anaemia (Hb:7.0g/dl; MCV:132fl). The colour is from the combination of pallor, due to anaemia, and jaundice, due to ineffective erythropoiesis.



Fig. 3.5 Megaloblastic anaemia: spontaneous bruising on the thigh of a 34-year-old female who presented with widespread purpura and menorrhagia. She was found to have megaloblastic anaemia due to nutritional folate deficiency and alcoholism. Hb:8.1g/dl; MCV:115fl; platelet count: $2 \times 10^9/l$.

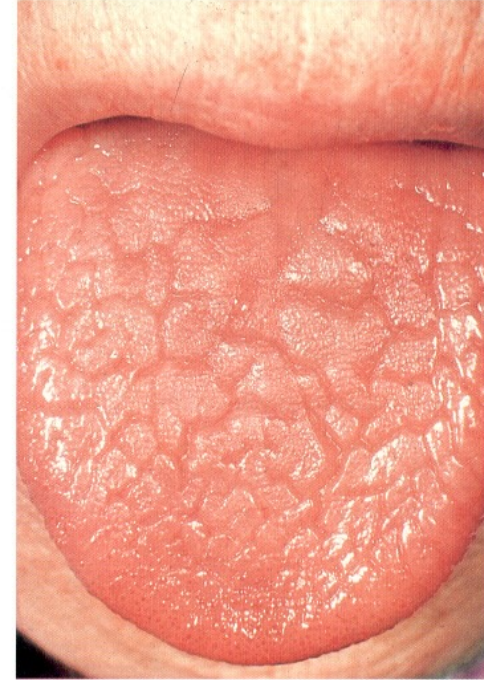
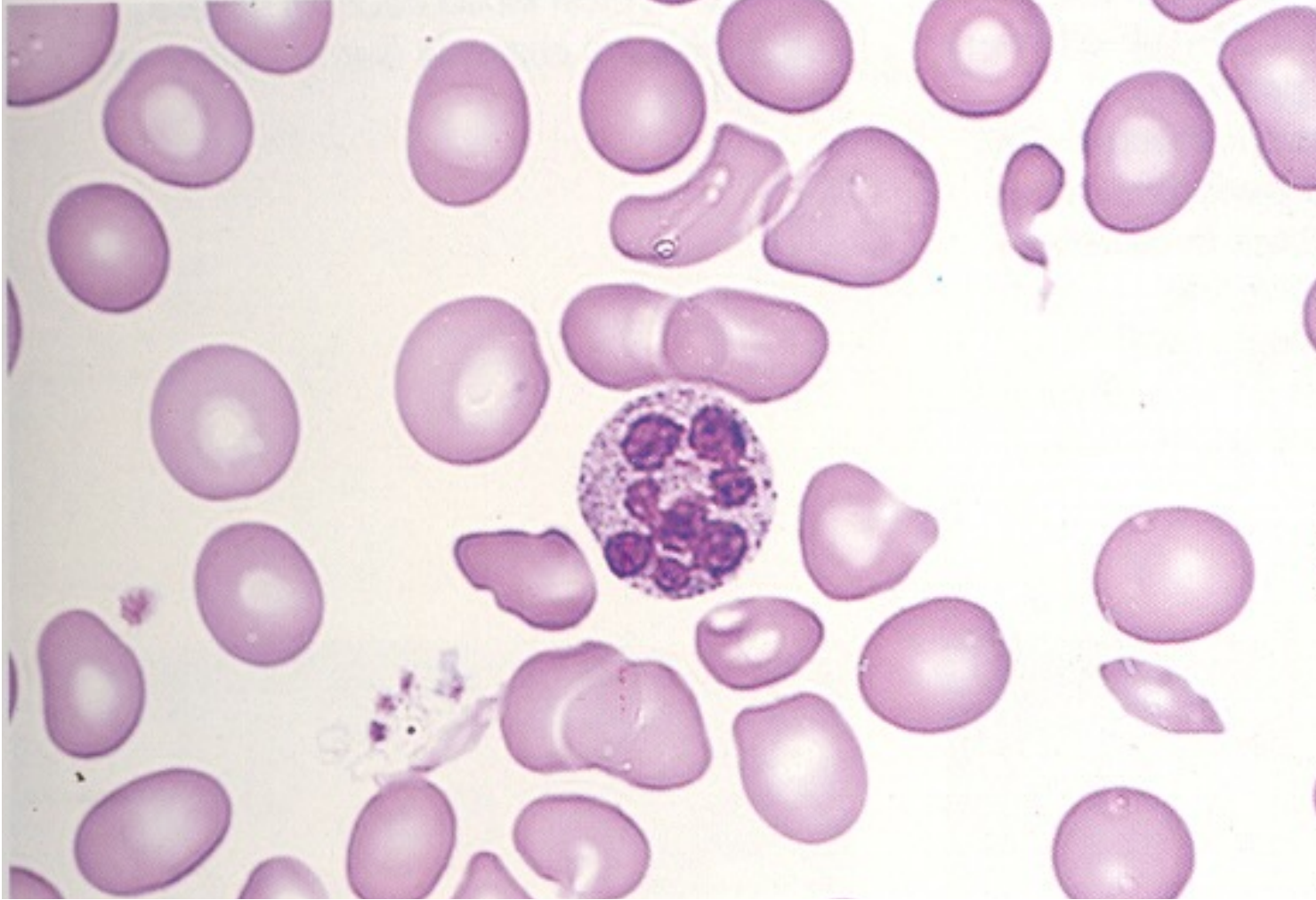


Fig. 3.6 Megaloblastic anaemia: glossitis due to B₁₂ deficiency in a 55-year-old female with untreated pernicious anaemia. The tongue is beefy-red and painful, particularly with hot and acidic foods. An identical appearance occurs in folate deficiency because of impaired DNA synthesis in the mucosal epithelium.



VİTAMİN B₁₂ VE FOLİK ASİT

- Metil malonat-süksinat izomerizasyonu
- Homosistein-->metionin dönüşümü

Eksiklik sonucunda:

- * Hücre içi metionin defekti -- Hücreye folat sunumunda azalma -- DNA sentez bozukluğu
- * Uzamış eksiklikte propionat -- süksinil CoA dönüşümü azalması -- Myelin sentez bozukluğu -- Nöropati

VİTAMİN B12 METABOLİZMASI

- Kobalamin bakteri ve hayvan dokusunda var (sebze, meyve ve tahılda yok)
Günlük gereksinim 1 ug
- İntrensek faktöre (IF) bağlanıyor.
Bir IF, 2 mol. Kobalamin bağlıyor ve onu distal ileuma taşıyor.
- Distal ileumdan transport, **Transkobalamin II** ile.
Vit B12'yi KC (3-5 yıllık depo) ve diğer dokulara götürüyor.
- Serumda taşınma Transkobalamin I (R-binder) ile. Nötrofil granüllerinde ise Transkobalamin III var. TC I ve III fizyolojik taşımada rolü yok.

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

ALIM YETERSİZLİĞİ

Vejeteryan diyet

EMİLİM YETERSİZLİĞİ

Pernisiyoz anemi

Gastrektomi

Sprue

Kör lup sendromu

İleal rezeksiyon

Crohn hastalığı

Lenfoma

D. latum paraziti

Skleroderma

IF salgınım defekti

Hatalı IF yapımı

İmerslund-Grasbeck:

ileal reseptör defekti

HÜCRESEL KULLANIM

DEFEKTİ

Enzim defektleri

TC II defekti

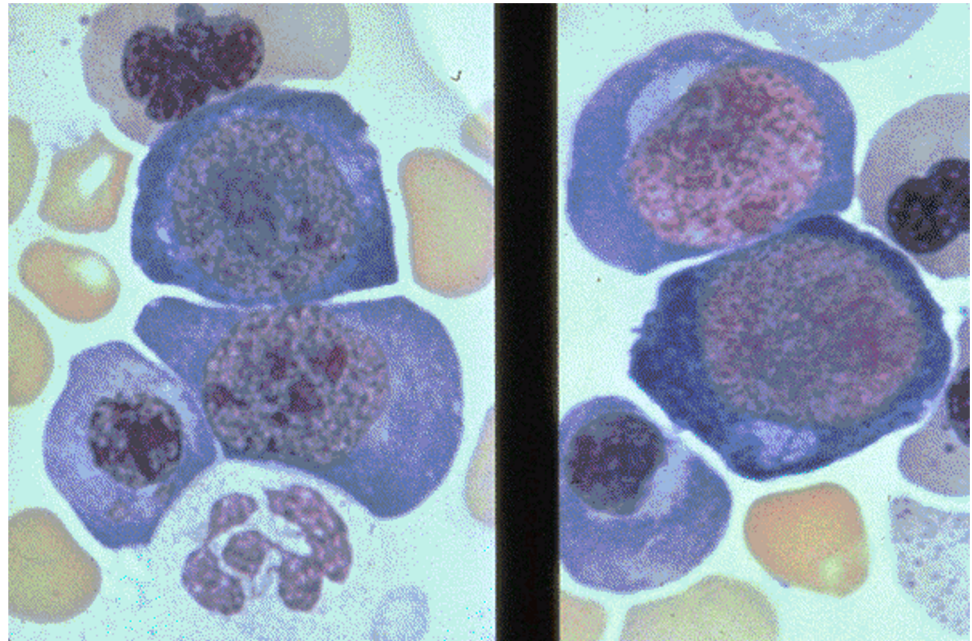
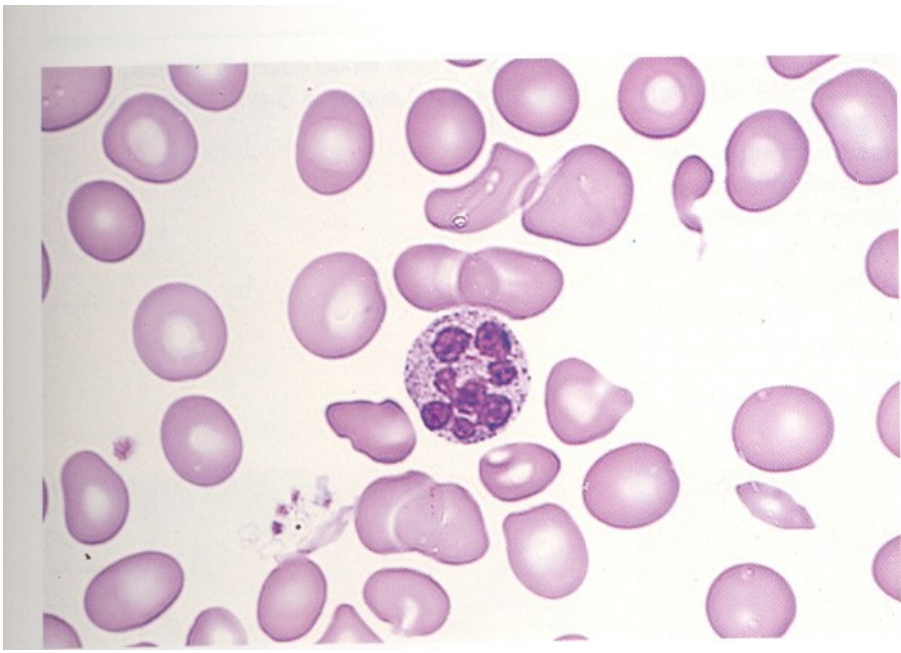
NO₂' e uzun süre maruz kalma

PERNİSİYÖZ ANEMİ

- Otoimmün hastalık
- Gastrik IF'ye karşı otoantikolar
- Zamanla kronik gastrik atrofi ve midenin sekretuar komponentlerinde yok olma
- Diyet kobalamin absorpsiyonunun durması
- Önce makrositoz, aylar sonra anemi
- 40 yaş üstü
- Glossit, LDH'ta çok artma, indirekt bilirübin artışı, tedavi edilmezse dorsal kolon demyelinizasyonu sonucu nöropati

LAB

- Periferik yaymada makroovalositoz
- Periferik yaymada hipersegmente nütrofiller
- Kemik iliğinde belirgin hipersellülarite, megaloblastik değişiklikler
- Serum Kobalamin düzeyi çok düşer: <100 pg/ml (200-700)
- Hastaların 2/3'ünde dolaşan IF antikolar
- Gastrin düzeyinde artma
- Schilling testi (Radyoişaretli B12 emilim testi)



P. Anemi de tedavi

- IM vit. B12
- Ömür boyu
- Yükleme dozu ver (depo doldur)
- Ayda 1 → 1000 ug
- Senede bir gastroskopi – Mide ca. riski artıyor..

FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

Alım azalması:

Beslenme: Prematür-infant, çay-tost dieti, Hemodiyaliz, anorexia nervoza, **alkolizm**

Malabsorbsiyon: Alkolizm, sprue, gastrik rezeksiyon, Crohn, Skleroderma, ilaçlar (antikonvulzanlar, oral kontraseptifler), ince barsak lenfoması, hipotiroidi)

Gereksinim artışı:

Gebelik, Hemolitik anemiler, Exfoliatif dermatit, inefektif eritropoez

Kullanım bozukluğu:

Alkolizm, Folat antagonistleri: MTX, primetamin, TMP, Enzim defektleri

Karaciğer depo azlığı:

Alkolizm, siroz, hepatoma

FOLİK ASİT (Pteroyl glutamik asit)

- Kompleks poliglutamatlar şeklinde besinlerden (yeşil sebzeler) alınır. Pişmiş sebze de yoktur. Karaciğerde de vardır ve pişmekle inaktive olmaz
- İnce barsak mikrovillus emzimleri ile dekonjuge edilir ve proksimal jejunumdan emilir
- Aktif formu tetrahidrofolat (FH₄), DNA sentezine yarar
- Günlük gereksinim 100 ug. Vücut deposu 3-4 aylık (5mg)

LAB

- Serum folat düzeyi düşer (5-15 ng/ml)
- Eritrosit içi folat daha duyarlı. Gerçek folat eksikliğini yansıtıyor
- LDH yüksek
- İndirekt bilirubin yüksek
- Periferde makrositoz, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler

KLİNİK

- Vit B12 ve folik asit eksikliğinde klinik benzer.
- Tek fark Vit B12 eksikliğinde dorsal kolon demyelinizasyonuna bağlı nörolojik bulgular varken, Folat eksikliğinde bu gözükmemekte

NON-MEGALOBLASTİK MAKROSİTER ANEMİ

MCV \geq 96 fl



RETİKÜLOSİT

YÜKSEK



NORMAL-DÜŞÜK

**HEMOLİTİK ANEMİ
AKUT KAN KAYBI**


**APLASTİK ANEMİ
SİROZ
HİPOTİROİDİ
MYELOFİZİK ANEMİ**

- 9 yaşında erkek çocuk, halsizlik ve spor yaparken çarpıntı ile geliyor
- Hb: 11.9 g/dl
- Htc: %34
- OEH - OEHB – OEHC düşük

Hipokrom mikrositer anemi

- AYIRICI TANIDA İLK NE AKLA GELMELİ?

Demir eksikliği anemisi

- 
- Ferritin: 111 ng/ml
 - Doğum yeri: Hatay, Aile öyküsü var
 - İndirekt bilirübin: 1.91 mg/dl
 - Hemoglobin Elektroforezi: HbA2 > %3

TANI: Akdeniz anemisi taşıyıcısı

Anemilerin çoğunun basit, tedavi edilebilir bir nedeni vardır.

Ayırıcı tanıda laboratuvar destek mutlak gereklidir.

Tedavi edilmezse yaşam kalitesi yanında yaşam süresini de etkileyebilir.

Başta kanserler olmak üzere birçok kronik hastalığın ilk bulgusu olabilir.