



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Pediatri Poliklinik
Olgu Sunumu

23 Temmuz 2019 Salı

İnt. Dr. Ercan AKYAR



Olgu

- 8,5 aylık kız hasta

Şikayet

- Kusma, iştahsızlık

Hikaye

- İlk 6 ay sadece anne sütü alan hastanın şikayeti yok iken son iki aydır günde 2-3 defa kusma şikayeti oluyormuş.
- Kusma yemeklerle ilişkisizmiş.
- 7. ayın sonuna doğru ek gıdalara geçilmiş, iştahsızmış, yemek istemiyormuş.
- Son bir ayda kilo alımı olmamış.

ÖZGEÇMİŞ- SOYGEÇMİŞ

- Term, NVY, 3400 gr doğmuş.
- YBÜ yatışı yok, fototerapi öyküsü yok.
- Anne: 22 yaşında, ev hanımı
- Baba: 25 yaşında, inşaat işçisi
- Akrabalık yok, ilk çocukları, kardeş yok.

Fizik muayene

- Boy: 68 cm (10-25 P)
- Kilo: 7400 gr (10-25 P)
- Baş çevresi: 43 cm (25 P)
- Vital bulguları stabil.

Fizik muayene

- Cilt rengi **soluk**. Turgor ve tonus doğal.
- **Dil papillaları atrofik**, ağız için lezyon yok.
- S1 S2 ritmik, üfürüm yok.
- Akciğer sesleri bilateral eşit.
- Batın rahat, KC kot altında 2 cm palpabl, yumuşak. Traube açık.
- Çevreyle ilgili, göz teması kuruyor, gülümsüyor.
- Başını dik tutuyor, destekli oturuyor
- 2 saniyeden uzun **desteksiz oturamıyor**.
- DTR normoaktif.

Patolojik Bulgular

- 8,5 aylık kız hasta
- Kusma, iştahsızlık
- Cilt rengi soluk
- Desteksiz oturamıyor

- ÖNTANI ??
- ÖYKÜDE NELERİ SORGULAYALIM ??

- Ek gıdalara 7. ayın sonunda armut suyu ile başlanmış, ancak hasta gıdaları reddediyormuş. Yumurta, peynir, kıyma verildiğinde öğürüyormuş. Şu an anne sütü ve ilaveten sadece sebze çorbası alıyormuş.
- Anne yumurta sevmiyor. Ayda bir veya iki defa kırmızı et yiyor.
- Baba asgari ücret ile çalışıyor.
- Sağlık ocağının verdiği demir ve d-vitamini profilaksisi düzenli kullanılmıyor.

Laboratuvar

- WBC: 7200 / μ L
- NEU: 1100 / μ L
- **HG: 9.2 gr/dL**
- **MCV: 100 fL**
- PLT: 350.000 / μ L
- **B12: 76 pg/mL**
- **Ferritin: 4 ng/mL**
- Kreatin: 0,46
- AST : 27 U/L
- ALT : 35 U/L
- T. Bilirubin: 2.1 mg/dL
- D. Bilirubin: 0,4 mg/dL
- LDH: 328 U/L
- Periferik yayma: %20 nötrofil, %78 lenfosit, %2 monosit, **makroovalositler, hipersegmente nötrofiller, eritrositler hipokromik**

- Hastaya parenteral B₁₂ vitamini tedavisi başlandı. (Dodex 1/4 ampul)
 - İlk hafta: Gün aşırı
 - İkinci hafta: Haftada 2 kez
 - Üçüncü hafta: 1 kez
 - İki hafta sonra 1 kez
 - Üç hafta sonra 1 kez
- 5 mg/kg/gün elementer demir (Ferro sanol şurup 2 x 1 ölçek) tedavi dozunda eklendi.

- 2 hafta sonraki kontrolünde tedaviyi doğru ve düzenli kullanıyordu.
- İştahında artış olmuştu, 350 gram kilo alımı mevcuttu. Kusma ve öğürme semptomu azalmıştı.
- Annede bakılan B12: 110 pg/mL, Hg: 10,5 gr/dL saptandı.
- Hayvansal protein kaynaklı beslenme önerilerinde bulunuldu.

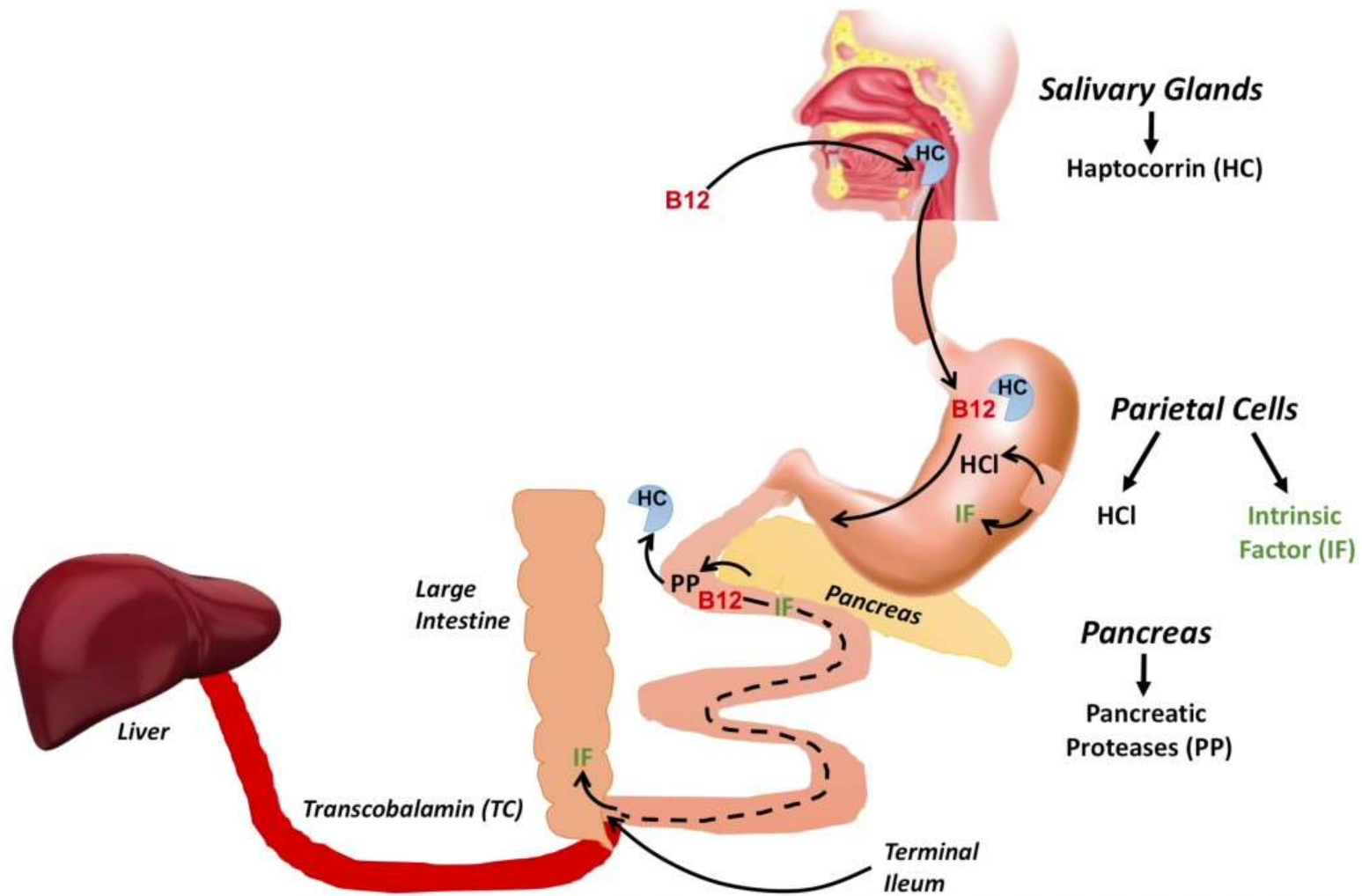
NÜTRİSYONEL B12 EKSİKLİĞİ

B₁₂ (kobalamin)

- Vitamin B₁₂ korrin(tetrapirrol) halka yapısına sahip merkezinde kobalt iyonu bulunan,suda çözünen bir vitamindir.
- Vitamin B₁₂ vücutta sentezlenmez; dışardan alınması zorunludur. Özellikle kırmızı et olmak üzere, süt ürünleri, yumurta gibi hayvansal ürünlerde bolca bulunur.
- Barsak bakterileri ve suda bulunan bazı saprofit bakteriler de az miktarda B₁₂ vitamini sentezleyebilir.

Vitamin B₁₂ Emilimi

- Yiyecekle alınan kobalamin proteine bağlıdır
- Midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılırarak tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Ardından pankreatik proteazlarla serbest hale gelir.
- Proksimal ileumda intrinsik faktöre bağlanır. Böylece ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamin 2'ye bağlanır.
- Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.



Vitamin B12'nin Fizyolojik Görevleri

1. Folat ile birlikte DNA sentezi için gerekli olan metil gruplarının temininden sorumlu metiyonin-homosistein yolağında kofaktör olarak görev alır. Bu yolağın bozulması kemik iliğinde megaloblastik değişikliklere ve inefektif hematopoeze yol açar.
2. Folattan bağımsız olarak myelin sentezi için gerekli nöronal lipid ve proteinlere metil sunar. Bu mekanizmanın bozulması sonucunda demyelizasyona bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkar.

ETİYOLOJİ

- **Diyetle yetersiz alım:**

- a. Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri
- b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi

- **Kobalaminin metabolik bozuklukları**

- **Transport bozuklukları-**
Transkobalamin 2 eksikliği

- **İlaçlar**

- Nitröz oksit
- Proton- Pompa inhibitörleri / H₂ reseptör blokerleri/ Antiasitler
- Metformin

- **Kobalamin emiliminde bozukluk**

- a. İntrinsik faktör (İF) eksikliği

1. *Konjenital İF mutasyonu*
2. *Pernisiyöz anemi*
3. *Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi*
4. *Gastrik mukozal hastalıklar*

- b. İnce barsaklardan emilimin bozulması

1. *İleal rezeksiyon veya hastalık*
2. *Kör urve/barsak sendromu*
3. *Parazitler*
4. *Malabsorpsiyon*
5. *Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu*

- Türkiye’de süt çocukluğu döneminde en sık görülen B₁₂ vitamini eksikliği nedeni, annenin gebelik dönemindeki B₁₂ vitamini eksikliğidir. Bu nedenle annelerde de B₁₂ vitamini eksikliği aranmalıdır.

Klinik

- Anemi'ye bağlı

- ✓ Solukluk
- ✓ Hafif ikter
- ✓ Kırmızı dil, papiller atrofi
- ✓ Takipne, taşikardi
- ✓ Emmeme, beslenme güçlüğü
- ✓ Hareketlerde azalma
- ✓ Peteşi, purpura
- ✓ Pigmentasyon

- Nöropsikiyatrik değişiklikler

- ✓ Gelişmede yavaşlama/gerileme
- ✓ Simetrik parestezi(özellikle alt ekstremitede)
- ✓ Yürüme problemleri
- ✓ Mental gerilik
- ✓ Hipotoni
- ✓ Kognitif değişiklikler
- ✓ Otonomik disfonksiyon
- ✓ Ekstrapiramidal bulgular (tremor, rijidite vs.)

- Omuriliğın posterolateral kolon tutulumunda, alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı görülür.
- En sık karşılaşılan nörolojik bulgu simetrik parestezi ve yürüme zorluğudur. Nöropati tipik olarak simetrik ve daha sık olarak ayaklardan başlar, sonradan eller de etkilenir. Kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi gibi nörolojik belirti ve bulgular varsa şüphelenilir.
- Nöropsikiyatrik semptomlar; anemi ve makrositoz yokluğunda bile görülebilir. Hematolojik değişikliklerin olmaması nörolojik bulguların sebebinin B₁₂ eksikliği olduğunu dışlatmaz.

- Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.
- Altta yatan hastalığa bağlı olarak farklı klinik semptomlarla da karşılaşılabilir.
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Çölyak hastalığı ve diğer malabsorbtif durumlara bağlı karın ağrısı ve ishal görülebilir.

- Beslenmesi kötü olan ve nöropsikiyatrik bulguları olan yaşlılar, uzun süredir vejetaryen beslenen kişiler, gastrik veya ince barsak cerrahisi geçiren hastalar, inflamatuvar barsak hastalıkları, uzun süredir histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alan hastalar bir bulgusu olmasa da B12 vitamini eksikliği açısından araştırılması gerekir.

Laboratuvar Testleri

- Hemogram ve Periferik Yayma

- Anemi
- Makrositoz
- Düşük retikülosit
- Nötrofil hipersegmentasyonu
- Hafif lökopeni ve/veya trombositopeni (ağır eksikliklerde)

Makrositoz ve nötrofillerin hipersegmentasyonu, anemi gelişiminden önce ortaya çıkar ve anemi olamadan da görülebilir.

- Biyokimya

- Artmış LDH
- Artmış indirekt bilirubin
- Artmış serum demir satürasyonu
- Düşük haptoglobin

B₁₂ Vitaminine Özgü Testler

- Serum B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması eksiklik olarak kabul edilir.
- Serum homosistein düzeyleri artmış olarak ölçülebilir.
- Serum ve idrar metilmalonik asit düzeyi artmış olarak ölçülebilir. (Böbrek yetmezliği ve metilmalonik asidüri'de de artar)

Ek testler

- ***Tam idrar tetkiki:*** Persistan proteinüri süt çocukluğu döneminde Imerslund-Grasbeck sendromunun bir bulgusu olabilir.
- ***İntrensek Faktör Antikorları:*** Anti-intrensek faktör ve gastrik anti-parietal hücre antikorları pernisiyöz anemi tanısını desteklemek için kullanılır.
- ***Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsi:*** gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisinin saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler. Ayrıca H. Pylori enfeksiyonu da biyopsi ve/veya üre nefes testi ile araştırılır.
- ***Schilling Testi:*** Oral yol ile alınan radyoaktif işaretli B12'nin absorpsiyonunu test eder. Ancak günümüzde rutinde kullanılmıyor.

- Sınırdaki laboratuvar değerleri olanlarda , ölçüme etkisi olan koşullarda (örneğin, Böbrek Hastalığı) veya laboratuvar sonuçları ile klinik tablo arasındaki uyumsuzluğu olan hastalarda tanı için bir diğer seçenek olarak vitamin takviyesine cevap değerlendirilebilir.
- Hematolojik cevap, takviye verildikten iki hafta sonra retikülosit sayısı ve hemogram ile değerlendirilebilir.
- Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller olmayacak ve retikülositler olgun RBC'lerden daha büyük olduğu için başlangıçta yüksek kalmasına rağmen (retikülositoz sırasında) MCV sonunda normale dönecektir.

Tedavi

- Vitamin B₁₂ eksikliğinde tedavi oldukça kolay, ucuz ve yüz güldürücüdür.
- Semptomatik anemi veya nörolojik bulguları olanlarda, gebelerde, yenidoğan ve süt çocuklarında tedaviye acilen başlanmalıdır.

- Semptomatik hastalarda ve emilim bozukluğu olanlarda parenteral, diyet yetersizliğinde ise oral preperatlar kullanılır.
- Vitamin B₁₂ nin kullanılan formları; Siyanokobalamin, Hidroksikobalamin.
- Hidroksikobalamin dokuya daha sıkı bağlanır ve seyrek enjeksiyon imkanı sağlar.
- Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye yanıtın takibiyle, uygun dozda B12 vitamini verildiğinden emin olunmasıdır.

Tedavi (Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011)

- B12 vitamin tedavisi:
 - Parenteral tedavi:
 - 100-1000 µg/gün İM veya SK, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi
 - Oral tedavi:
 - 250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi
- Eritrosit süspansiyonu
 - Doku hipoksisi veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemilerde eritrosit süspansiyonu verilir. Hacim yüklemesi oluşturmayacak şekilde yavaş ve düşük dozda başlanarak verilmesi gerekir.

- Emilim bozukluğu olanlarda çok yüksek doz oral B₁₂ vitamini (1000-2000 µg) de etkili olacaktır. Ancak dozun IF veya terminal ileum fonksiyonlarına gereksinim duymayacak kadar yüksek olması gerekir.
- 2006'da yapılan oral ve intramusküler tedaviyi karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmada yüksek dozlardaki oral B₁₂ tedavisinin intramusküler uygulamaya **denk ve/veya daha etkili** olduğunu gösterildi.

Ülkemizdeki vitamin B₁₂ preparatları

- Parenteral preparatlar:

- 1000 µg (1 mg) siyanokobalamin içeren preparatlar vardır (Dodex). Cilt altına veya intramüsküler uygulanabilir.
- 1000 µg (1 mg) hidroskobalamin+100 mg tiamin, 100 mg pridoksin içeren B kompleks ampulü (Neurogriseovit)

- Oral preparatlar:

- Apikobal
- Benexol B12 30 ve 50 film kaplı tablet
- Bevit B12 30 ve 60 film kaplı tablet
- Bienol 60 film kaplı tablet

- B₁₂ vitamini tedavisinin ilk 48 saatinde ağır hipokalemi veya yetişkinlerde ani ölüm görülebilir. Bu açıdan hasta takip edilir ve ağır eksikliklerde tedavinin düşük dozlarda başlanması önerilir.
- B₁₂ vitamini eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.

Tedavinin Süresi

- Tedavinin süresi, eksikliğin nedeninin devam edip etmediğine bağlıdır.
- Altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değilse yaşam boyu tedavi gereklidir (örneğin, gastrik bypass ameliyatı, intrensek faktöre karşı antikorlar).
- Eksikliğin nedeni tedavi edilebiliyorsa veya ortadan kaldırılabilirse (örneğin, ilaca bağlı eksiklik, geri döndürülebilir nedenli malabsorbsiyon), yaşa uygun doz ile eksiklik giderildikten sonra takviye kesilebilir.

Tedavi Yanıtı

- Hemoliz belirteçleri (LDH ve indirekt bilirubin) ilk 1-2 gün içinde düşer.
- Yeni kırmızı kan hücresi üretiminin kanıtı (retikülosit sayısındaki artış) 3-4 gün içinde gerçekleşir.
- Anemi yaklaşık bir 1-2 haftada iyileşmeye başlar ve 4-8 hafta içinde normale döner.
- Hipersegmente nötrofiller yaklaşık 2 hafta içinde kaybolur.
- Lökopeni ve / veya trombositopeni 2-4 hafta içinde çözülür.
- Nöropsikiyatrik iyileşme genellikle tedaviden daha uzun bir zaman sonra ortaya çıkar. (Yaklaşık 3 ay içinde başlar ve 1 yıl boyunca iyileşme devam eder). Bununla birlikte, bazı nörolojik bulgular -özellikle eksiklik giderilmeden önce uzun süredir mevcutsa- geri dönüşsüz olabilir.

B₁₂



Teşekkürler...