

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MEGALOBLASTİK ANEMİ VE TİROİD FONKSİYON
BOZUKLUĞUNUN CİNSİYET VE MENOPOZ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feride GÖK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülkü ERGENE

MANİSA

2011

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisasım süresince, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım; İç hastalıkları A.D ve Nefroloji B.D Başkanı Prof.Dr. Seyhun KÜRŞAT, Hematoloji B.D Başkanı Prof.Dr.Ülkü ERGENE, Gastroenteroloji B.D Başkanı Prof.Dr.Hakan YÜCEYAR, Romatoloji B.D Başkanı Doç.Dr.Timur PIRILDAR, Endokrinoloji ve Metabolizma B.D Başkanı Doç.Dr. Zeliha HEKİMSOY, Alerji ve İmmünoloji B.D Başkanı Doç.Dr. Cengiz KIRMAZ, Onkoloji B.D Başkanı Doç.Dr. Gamze GÖKSEL, Endokrinoloji ve Metabolizma B.D Öğretim Üyesi Doç.Dr. Bilgin ÖZMEN, Gastroenteroloji B.D Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ender ELLİDOKUZ, Hematoloji B.D Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Mine MİSKİOĞLU'na en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında fikirleriyle bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan Prof.Dr. Ülkü ERGENE'ye ayrıca teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. İstatistik aşamasında yardımını esirgemeyen Halk Sağlığı A.D da görevli Uzman Dr. Beyhan Özyurt' a teşekkür ederim.

İç hastalıkları ihtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma , hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama, her konuda desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Metin'e ve doğduğu günden beri ailemize şans ve mutluluk getiren güzel kızım Elanur'a çok teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Feride Gök

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
KISALTMALAR	V-VII
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-54
2.1. Megaloblastik Anemi	3- 42
2.1.1. Kobalamin (B12 vitamini)	3-11
2.1.1.A. Kobalaminin Moleküler Yapısı ve Besin Kaynakları	3- 5
2.1.1.B. Kobalamin Absorbsiyonu	5- 6
2.1.1.C. Kobalaminin Hücresel durumu	6- 7
2.1.1.D. Kobalamin Eksikliğinin Patogenezi	7- 11
2.1.1.E. Plasma Kobalamin Transportundaki Bozukluklar	11
2.1.1.F. İntrasellüler Kobalamin Kullanımında Bozukluklar	11-12
2.1.2. Folik Asid	13- 20
2.1.2.A. Folatın Moleküler Yapısı ve Besin Kaynakları	13
2.1.2.B. Folatın Absorbsiyonu	13-14
2.1.2.C. Plasma Transport ve Enterohepatik Sirkülasyon	14
2.1.2.D. Hücresel Folat Alım	14
2.1.2.E. İntrasellüler Metabolizma ve Kobalamin – Folat İlişkisi	14-16
2.1.2.F. Folat Eksikliği Patogenezi	16- 20
2.1.3. Folat veya Kobalamin Eksikliğinden Kaynaklanmayan MA	20
2.1.4. Klinik Bulgular	21- 22

2.1.5. Megaloblastik Anemide Laboratuvar Bulguları	22- 32
2.1.5.A. Megaloblastik Hematopoezis – Kemik İliği Yanıması	22- 23
2.1.5.B. Megaloblastik Hematopoezis – Kan Yansıması	23- 25
2.1.5.C. Biyokimyasal Belirteçler	26- 31
2.1.5.D. Diğer Testler	31- 32
2.1.6. Hastaya Yaklaşım	32- 34
2.1.7. Tedavi	34- 35
2.1.7.A. Vitamin B12 tedavisi	34- 35
2.1.7.B. Folat Tedavisi	35
2.1.8. Tedaviye Hematolojik ve Nörolojik Yanıt	35- 36
2.1.9. Takip	36
2.1.10. B12 Eksiliği İçin Risk Grubundaki Bireyler	36- 37
2.1.11. Vitamin B12 ve Folat eksikliği ile ilgili özel durumlar	37-41
2.1.11.A. Subklinik kobalamin eksikliği	37
2.1.11.B. Vitamin B12 ve Nörolojik disfonksiyon	37- 38
2.1.11.C. Folik Asite Cevap Veren Nöral Tüp Defektleri	38
2.1.11.D. Folat ve Hiperhomosisteinemi	38- 39
2.1.11.E. Folat ve Kanser	39
2.1.11.F. Folat ve Kognitif İşlevler	40
2.1.11.G. Folat ve Yaşlılık	40- 41
2.1.11.H. Renal Yetmezlik ve Kobalamin	41
2.2. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	42- 52
2.2.1. Tiroid glandı	42
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması	42
2.2.3. Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Laboratuvar Değerlendirilmesi	43
2.2.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve Yaşlılık	44
2.2.5. Tiroid Fonksiyon Bozukluklarına Genel Bakış	44- 52
2.2.5.A. Düşük TSH, yüksek sT3 veya sT4 (primer hipertiroidizm)	44- 46
2.2.5.B. Düşük TSH, normal sT3 veya sT4 (Subklinik hipertiroidizm)	46- 47

2.2.5.C. Yaşlılık ve klinik- subklinik hipotiroidizm	47
2.2.5.D. Düşük veya normal TSH ile birlikte düşük sT3 veya sT4	48
2.2.5.E. Yüksek TSH, düşük sT4 veya sT3 (primer hipotiroidizm)	48- 50
2.2.5.F. Yüksek TSH, normal sT4 veya sT3	50- 51
2.2.5.G. Yaşlılık ve Klinik - Subklinik Hipotiroidizm	51
2.2.5.H. Normal veya yüksek TSH, yüksek sT4 veya sT3	52
2.3. Menopoz	53- 54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55- 57
4. BULGULAR	58- 90
5. TARTIŞMA	91- 102
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	103
7. ÖZET	104- 105
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	106- 107
9. KAYNAKLAR	108- 119

KISALTMALAR

AST: Aspartat Aminotransferaz

CK: Kreatin Kinaz

dTMP: Deoksitimidin Monofosfat

dTTP : Deoksitimidin Trifosfat

dUMP: Deoksiüridin Monofosfat

E2: Östrodiol

FH4: Tetrahidrofolat

FR: Folat Reseptörleri

FSH: Follikül Stimüle Edici Hormon

FT: Folat Taşıyıcıları

Hp: Helicobacter Pylori

HoloTC: Holotranskobalamin

IF: İntrasek Faktör

IRMA: İmmünoradiometrik Analiz

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İFT: İndirgenmiş Folat Taşıyıcıları

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LH: Luteinize Edici Hormon

MA : Megaloblastik Anemi

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi (mean corpuscular volume)

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini (Mean Corpuscular Hemoglobin)

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MMA: Metil Malonik Asit

MTHFR: Metil Tetrahidrofolat Redüktaz

MTX: Metotreksat

NO: Nitroz Oksit

NT: Nöral Tüp Defekti

PA: Pernisiyöz Anemi

PMNL: Polimorfonüveli Lökosit

PteGlu: Pteroglutamat

rT3: Reverse Tri-iodotironin

sT3: Serbest Tri-iodotironin

sT4: Serbest Tiroksin

SAM: S-adenozil Metionin

SAH: S-adenozil Homosistein

TC I: Transkobalamin I

TC II: Transkobalamin II

TC III: Transkobalamin III

TFB: Tiroid Fonksiyon Bozukluğu

Tg: Tiroglobulin

THF: Tetrahidrofolat

TPO: Tiroid Peroksidaz

TRAB: Tiroid Reseptör Antikoru

TRH: Tirotropin Serbestleştirici Hormon

TSI: Tiroid stimulan Immunglobulin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T4: Tiroksin

T3: Tri-iodotironin

1.GİRİŞ

Megaloblastik anemi (MA), DNA sentezinin bozulmasından kaynaklanan, öncelikle hematopoetik prekürsörler ve gastrointestinal epitel hücreleri gibi hızlı yapım ve yıkım aşamasında olan hücreleri etkileyen anemilerdir (1). Megaloblastik anemi (MA) çoğunlukla kobalamin (vitamin B12) ve/veya folik asit eksikliğine bağlı gelişir. Vitamin B12 ve / veya folat eksikliğini her yaş ve cinsiyette görmekteyiz ama özellikle yaşlı popülasyonda; diyetle alım eksikliği, malabsorbsiyon, ilaçlar nedeniyle daha sık görülebilmektedir. MA'da klinik belirtiler; dilde ve ağızda yanma, ağrı, tad almada değişiklik, diyare, konstipasyon ve anemi ile ilgili semptomlardır. Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik belirtiler; el ve ayaklarda uyuşma, güçsüzlük, spastisite, reflekslerde artma, konfüzyon, hallusinasyon, demans, sommolans olabilir (2,3,4).

Vitamin B12 ve folat eksikliği sonucunda artmış homosistein düzeyi oklüziv vasküler hastalıklar ve kognitif disfonksiyon için major bir risk faktörüdür (5). Ayrıca folat eksikliğinin DNA hipometilasyonu ile DNA bütünlüğünün bozulmasına ve artmış karsinogeneze yol açtığı gösterilmiştir (6,7). Dolayısıyla bu ilişkiler folatı ve vitamin B12' yi özellikle yaşlılarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yaran önemli bir besin olarak öne çıkarmaktadır.

İlerleyen yaş ile birlikte tiroid fonksiyonlarında ve tiroid fonksiyon testlerinde pek çok değişiklik olur. Yaşlanma ile ilişkili olarak serum tiroid stümilan hormon (TSH) ve serbest T3 seviyelerinde azalma olduğu, serbest ve total T4 seviyelerinde değişme olmadığı görülür. Bu durum yaşlı bireylerde klinik ve subklinik tiroid hastalığı prevalansında artışa yol açar. Özellikle yaşlılıkta ilaç kullanımı, akut ve kronik hastalıklar tiroid fonksiyon bozukluğu (TFB) ile seyredebilir (8).

Yaşlanma organ spesifik antikor oluşumuna yol açarak otoimmün olayların gelişimine zemin hazırlar ve otoimmün hastalık sıklığında artışa yol açar. Değişik klinik tiplerde karşımıza çıkan otoimmün tiroid hastalıkları diğer sistemleri ilgilendiren otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Yaşlı bireylerde gastrik mukoza dekstrüksiyonu ile giden otoimmün bir hastalık olan ve MA'ya yol açan

pernisyöz anemi olgularında Graves, Hashimoto gibi otoimmün hastalık birlikteliği sık olarak saptanmaktadır. Yine bilindiği üzere pek çok otoimmün hastalığın patogenezinde cinsiyetin ve sex hormonlarının önemli bir rolü vardır. Tiroid disfonksiyonu kadınlarda daha sık görülmektedir (9). Otoimmün tiroid hastalığının kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni henüz net olarak aydınlatılamamıştır. İmmün cevapsızlık oluşmasında östrojenin rol oynadığı düşünülmektedir (10).

Tiroid fonksiyon bozukluklarından olan hipertiroidizm; sıklıkla tremor, sıcak intoleransı, sinirlilik, çarpıntı gibi bulgular verirken, hipotiroidizm ; yorgunluk, soğuk intoleransı, konstipasyon, depresyon gibi bulgularla kendini gösterir. Özellikle hipertiroidizmin yaşlı popülasyonda atriyal fibrilasyon ve osteoporoz riskini arttırdığı bilinmektedir (8, 11, 12).

Menapoz, ovarian fonksiyonların kaybı ile ortaya çıkan menstruasyonun en az bir yıl süre ile kesilmesi olarak tanımlanır. Bu durum normal yaşlanma sürecinin doğal bir olaydır. Menapoz yaşı genetik olarak belirlenmiştir ve ortalama 51 dir (13). Uzamış östrojen yetmezliği, kardiyovasküler hastalık gibi irreversibl ve hayatı tehdit eden olayların gelişimine katkıda bulunur. Menapoz sonrası oluşan, kadınların hayat kalitesinde bozulmaya yol açan uyku bozuklukları, kognitif değişiklikler, duyu-durumunda değişiklikler gibi pek çok semptom megaloblastik anemi ve tiroid fonksiyonlarını ilgilendiren bozukluklara bağlı olabilir veya bu hastalıklardaki semptomlarla benzerlik göstererek birbirinden güç ayırt edilebilir. Kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz açısından yüksek risk altında olan postmenapozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde tedavi edilmemiş tiroid hastalığı ve megaloblastik anemi bu riskleri şiddetlendirebilir. Ayrıca üreme dönemindeki kadınlarda reproduktif fonksiyonların düzgün çalışabilmesi hem hipotalamo-hipofizer-ovarian aksın normal çalışması hem de tiroid glandının doğru çalışmasıyla ilişkilidir (14). Üstelik hem gebelik seyrinde hem de konsepsiyon öncesi folat dengesi, hamilelik ve fetus sağlığı ile yakından ilişkilidir.

Bu çalışmamızda, tanı ve tedavisi oldukça kolay ve ucuz olan ancak gecikildiği takdirde yaşam kalitesini bozup, komplikasyonlara ve morbiditeye neden olan MA ve TFB'nin cinsiyet ve menopoz ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Megaloblastik Anemi

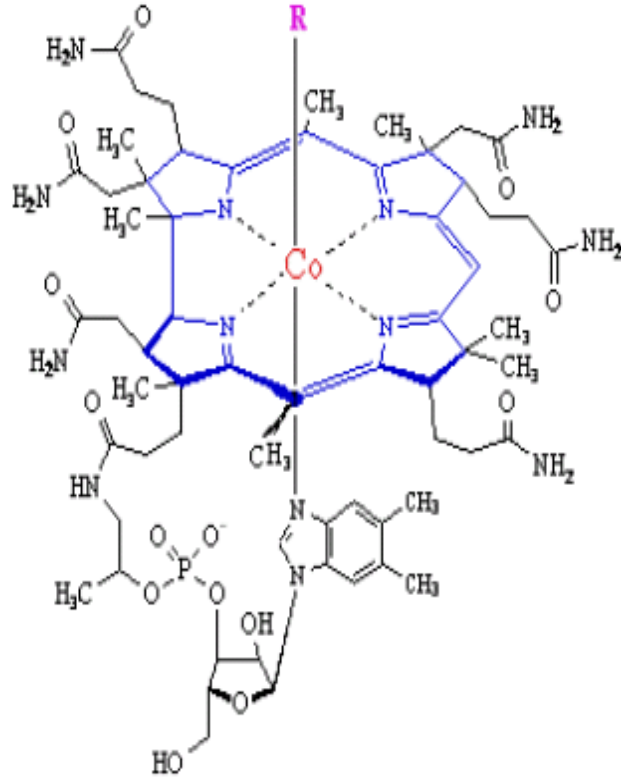
Megaloblastik anemi (MA), DNA sentezindeki defekt nedeniyle kemik iliği ve kanda özellikle eritroid seri elemanlarında olmak üzere tüm hematopoetik prekürsörlerde morfolojik anormalliklerle seyreden bir anemidir. MA, morfolojik olarak makrositer anemi grubunda yer alan, dünyanın hemen her bölgesinde görülebilen ve sağlık durumunu önemli derecede bozan, buna karşılık tedaviye dramatik olarak yanıt veren bir anemi grubudur (1,15).

MA'da defektif DNA sentezi nedeniyle hücre bölünmesi ve büyümesi bozulmuştur. Abartılı sentromer yapımı, rastgele kırıklar, hematolojik hücrelerde folat sensitif bölümlerin ekspresyonu ve düşük biyosentez, arjininden zengin histonun asetillenmesi ve metillenmesi ile ilişkili olarak aşırı bir kromozomal uzama vardır. Bunun sonucunda DNA' larını ikiye veya dörde katlamış ve S fazında duraklamış megaloblastik hücreler normal matür nükleuslu hücrelerden daha büyük görünümde eksprese edilir. Rölatif olarak RNA ve protein sentezi bozulmamıştır. Megaloblastozisin net sonucu; nükleer maturasyonu duraklamış bununla birlikte sitoplazmik maturasyonu nükleer olaylardan bağımsız normal olarak devam eden hücre oluşumudur. Bu nükleer – sitoplazmik maturasyonun farklılaşmasının mikroskopik görünümü morfolojik olarak megaloblastik terimi ile ifade edilir. Megaloblastozisin en sık nedenleri vitamin B12 ve folatın hücrel eksiklikleridir ki bu vitaminler DNA sentezi için esansiyel olan elementlerdir (16,17).

2.1.1 KOBALAMİN (B12 VİTAMİNİ)

2.1.1.A. Kobalaminin Moleküler Yapısı ve Besin Kaynakları

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir ko-enzim rolü üstlenen B12 vitamini, ortada bir kobalt atomuna bağlı dört pirol halkalı bir korin çekirdeği ve bir nükleotidden oluşan, 1400 dalton ağırlığında bir vitamindir (18).



Şekil 1. Kobalaminin moleküler şekli

Kobalamine bağlı ek grubun adıyla belirlenen kobalaminler 4 çeşittir. Bunlar; siyanokobalamin, hidrosikobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamindir. Siyanokobalamin ve hidrosikobalamin stabildir ve ilaç olarak kullanılabilir. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise dokularda aktif ko-enzim olarak işlev görür (19).

Doğadaki diğer B grubu vitaminlerden farklı olarak bitkisel sentezi söz konusu değildir. Bakteri ve bazı küf mantarları tarafından üretilir. Toprak ve kontamine suda bulunur. Nötr ve asid ortamda ısıya dayanıklıdır. Kolon bakterileri tarafından sentez edilirse de burada üretilen B12 vitamini emilim alanının distalinde kalır. Bu nedenle gıda ile alınması zorunludur (16).

Diyetteki kobalamin adenosilkobalamin ve metilkobalamin şeklindedir. Diyetle alınan kobalaminin major kaynakları hayvansal proteinlerdir. Bunlar; Böbrek , karaciğer , kalp, kas, yumurta, süt, peynir ve deniz ürünleridir. Tavsiye edilen günlük doz erkekler ve hamile olmayan kadınlar için 2.4 µg /gün , hamile kadınlar için 2.6-3 µg /gün , laktasyondaki kadınlar için 2,8 µg /gün ve 1-10 yaş arası

çocuklar için 0.7-1.5 µg/gün. Anne sütü B12 vitaminini serumdaki konsantrasyondan daha yüksek bir konsantrasyonda içerir ve bebekler için yeterlidir. Serum konsantrasyonu 200-900 pg /ml dir. Yetişkinlerdeki total vücut içeriği 2- 5 mg arasındadır. Bunun 1.5 mg 'ı karaciğerdedir. Tipik bir batı diyeti günlük 3 - 30 µg kobalamin ihtiva eder. Diyetle alınan kobalaminin emilemediği durumlarda kobalamin depolarının boşalması ve klinik belirti oluşması yaklaşık 3-4 yılı almaktadır. Etkili enterohepatik sirkülasyondan dolayı nutrisyonel kobalamin eksikliğinin gelişmesi daha uzun zaman alabilir (20,21).

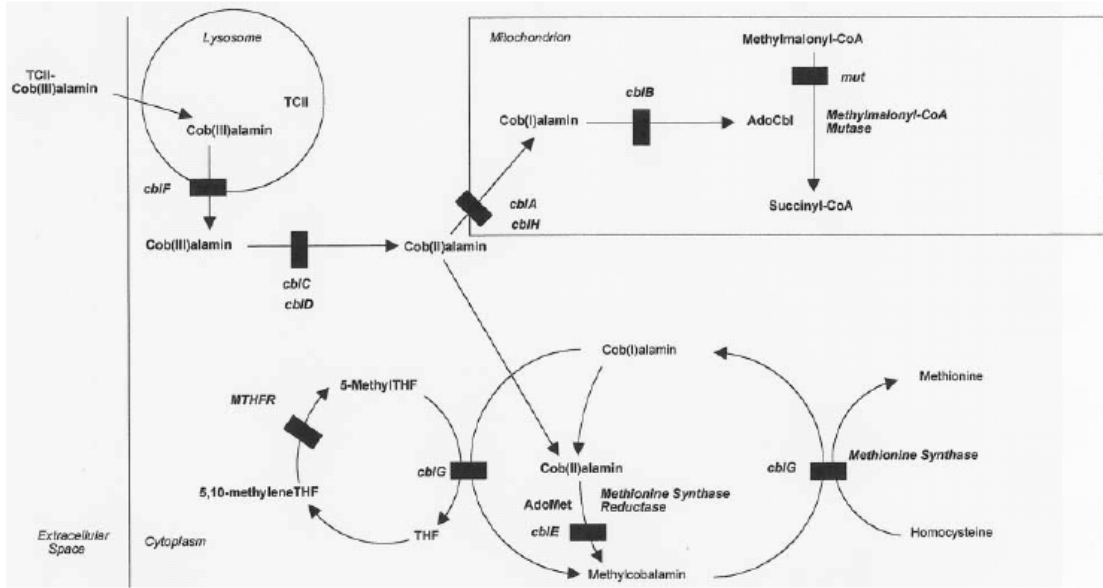
2.1.1.B. Kobalamin Absorbsiyonu

B12 vitamini vücutta aktif ve pasif mekanizmalarla emilmektedir. Serbest kobalaminin % 1- 5'i ince bağırsaklardan pasif diffüzyon ile emilir. Aktif emilimde ise pek çok mekanizma rol oynamaktadır. Gıdalardaki kobalamin sıklıkla proteinlere bağlı koenzim formundadır (adenosil - kobalamin ve metil - kobalamin formunda). Gıdalar mideye ulaştığında, pepsin ve hidroklorik asit ile proteolize uğrayarak serbest kobalamin salınır. Serbest kobalamin paryetal ve tükürük hücrelerinden salınan " R proteini " ine bağlanır. R proteini, "haptocorrin" olarak da adlandırılmaktadır. Midede aynı anda corpus ve fundustaki paryetal hücrelerden intrensek faktör (IF) salınır. Kobalamin – R protein kompleksi , mideden salınmış olan IF ile birlikte duodenumun ikinci kısmına geçer ve burada pankreatik proteazlar ile kobalamin serbestleşir. IF kobalamine bağlanır ve bu kompleks ileuma kadar ulaşır. Burada spesifik membran reseptörlerine (kubilin) bağlanarak emilir. Enterosit içine alındıktan sonra hücre içinde serbestleşen kobalamin Transkobalamin II'ye (TC II) transfer edilir. B12 – TC II kompleksi "holotranskobalamin" (holoTC) olarak bilinir. TC II , transkobalaminlerin çok küçük bir bölümünü oluştursa da , en önemli kısmını meydana getirir. Çünkü vücuttaki tüm hücrelere kobalamin ulaştırabilmektedir. Hücrelere TC II - kobalamin kompleksi endositoz ile alındıktan sonra enzimatik olarak 2 ko-enzim formuna dönüştürülür. Bunlar; metil-kobalamin ve adenosil-kobalamindir. Total serum kobalaminin %10-30 kadarı TC II' ye bağlıdır. TC II karaciğerde sentez edilir. Eksikliğinde hayatı tehdit eden sellüler kobalamin eksikliği oluşur. Dolaşımdaki kobalaminin %75 ' ini Transkobalamin I (TC I) bağlar. TC I plazmada kobalaminin deposu olabilir. Çünkü total sellüler kobalamin alımının % 0,5

'inden daha azından sorumludur. TC I 'in herediter eksikliği klinik probleme yol açmamaktadır. Transkobalamin III'ün (TC III) transport görevi olabilir. TC I ve TC III granüositlerce sentezlenir. Hepatik TC II reseptörleri tarafından alınan kobalamin safraya sekrete edilir ve bunun yaklaşık % 75 'i reabsorbe edilir (22, 23).

2.1.1.C. Kobalaminin Hücresel Durumu

TC II'ye bağlı kobalamin, TC II reseptörleri aracılığıyla hücreye alındıktan sonra lizozomal enzimler ile degradasyona uğrar. Kobalamin serbest hale gelir. Hücre içinde bulunan formlardan kobolamin III en oksidize formudur, kobalamin II ve kobalamin I redükte formlarıdır. Kobalaminin % 95 'den fazlası iki intrasellüler enzime bağlanır. Bunlar; metil malonil koA mutaz ve metionin sentaz enzimidir (15). Kobalamin mitokondri içinde adenosilkobalamin formuna dönüştürülür ve metil-malonil koA mutaz enzimi için bir ko-enzim olarak rol oynar. Metil-Malonil Ko-A, metil malonil Ko A mutaz enzimi ile süksinil - koA ya çevrilir. Sitoplazmadaki kobalamin ise metil-kobalamine dönüştürülür. Metil kobalamin ise metiyonin sentaz enzimi için ko-enzim olarak rol oynar. Bu enzim homosisteinden metiyonin oluşumunu sağlar. Bu reaksiyonda metiyonin sentaz enzimi metil kobalaminden bir metil grubunu homosisteine transfer ederek metiyonin oluşumunu sağlar. Metil kobalamin ise kobalamine dönüşür. 5 metil tetrahidrofolatın (5-metil-HT4) metil grubu kobalamine verilerek metil kobalamin rejenere edilir ve 5 metil-HT4, folatın aktif şekli olan tetrahidrofolata (HT4) dönüştürülür. Metionin oluşumundan sonra S-adenozil metionin (SAM) ve takiben S-adenozil homosistein oluşur (SAH). Metionin sentaz enzimi, SAM 'ın SAH'a dönüşümünü de sağlar. Yine bu reaksiyonda SAM'ın metil grubu kobalaminin yeniden metilasyonunda kullanılır. Hem folat hem de kobalamin tek karbon transferlerinde gereklidir. Hem metil kobalamin hem de adenzil kobalamin DNA, RNA ve protein sentezinde kofaktör olarak anahtar role sahiptirler (24, 25).



Şekil 2: Kobalaminin hücrede rol oynadığı reaksiyonlar

2.1.1.D. Kobalamin Eksikliğinin Patogenezi

a) Yetersiz Alım

Gelişmiş ülkelerde kobalaminin nutrisyonel eksikliği nadirdir. Vejeteryan diyet, vejeteryan annelerin emzirdiği bebekler, hastanedeki malnüriyonlu hastalarda alım eksikliği görülebilir. Vejeteryanlar rutin olarak jenerik kobalamin desteği almalıdırlar. ABD’ de yapılan çalışmalar yaşlı bireylerin % 50 kadarında diyetle alım eksikliğini göstermiştir. Ancak diyetle alım eksikliği olsa bile, hepatic rezervler tükenmeden bu durum her zaman semptomatik kobalamin eksikliğiyle sonuçlanmaz (26).

b) Yetersiz emilim

b.1. Gıda – kobalamin malabsorbsiyonu

Diyetteki kobalamin, gastrik asid ve pepsinin proteolitik aktiviteleri ile biyoyararlanıma uğramaktadır. Gıda proteinlerinden kobalamin ayrılması başarısız olduğunda kobalamin eksikliği oluşur. Gıda-kobalamin malabsorbsiyonu primer olarak gastrik atrofi nedeniyle meydana gelir. 80 yaşından yaşlı bireylerin % 40 ‘ında H.pylori ile ilişkili veya ilişkisiz gastrik atrofi bulunur ve bunlar kobalamin eksikliği gösterirler (16, 27). 50 yaş üstü hipoklorhidri atrofik gastritli

bazı bireyler de düşük serum kobalamin seviyeleri gösterirler. Çeşitli çalışmalar bu durumun yeterli gıda kobalamin alımı ve negatif bir Schilling testi ile birlikte olduğunu göstermiştir (28).

Gıda – kobalamin malabsorbsiyonuna yol açan nedenler; H.pylori ilişkili veya ilişkisiz gastrik atrofi, H.pylorinin kronik taşıyıcılığı ve intestinal mikrobiyal proliferasyon, uzun dönem biguanidlerin kullanımı, anti-asid kullanımı, kronik alkolizm, cerrahi gastrik prosedürler, ekzokrin pankreatik yetmezlik ve sjögren sendromudur.

Tablo 1. Tanısını koymada şu kriterler olmalı (3, 29).

1. Serum kobalamin seviyesi 150 pmol/ l altında olmalı
2. Modifiye Schilling test sonuçları anormal ancak standard schilling testi normal olacak
3. Diyetle yeterli alım : Günlük 2 µg üzerinde olacak şekilde
4. Anti-IF antikörleri olmamalı

b.2.Konjenital İntrinsik Faktör Eksikliği

Kalıtımı otozomal resesiftir. Diğer gastrik anomaliler olmadan saf IF eksikliği ile karakterizedir. Çocuklarda MA ile birlikte irritabilite, kusma, diyare ve kilo kaybına yol açmaktadır. Gastrik sıvıdaki IF yokluğu dışında, gastrik histoloji ve fonksiyon normaldir (16).

b.3. Gastrik Mukozanın Kaybı veya Atrofisi

Total veya parsiyel gastrektomi, kostik madde alımı nedeniyle gastrik mukozanın dekstrüksiyonu gastrik paryetal mukozal hücrelerin atrofisine ve hidroklorik asit sekresyonunda yetersizlik neticesinde IF eksikliğine yol açar. Total gastrektomiyi takiben genelde 5 yıl içinde kobalamin eksikliği oluşur. Bu durum sıklıkla demir ve folat eksikliği ile birlikte (dimorfik anemi). Rutin olarak eksikliklerin yerine konmasını gerekir (24). Parsiyel gastrektomili hastaların %15-30' inde kobalamin eksikliği gözlenir (30). Bu eksikliği gösteren bireylerin % 6 kadarı MA ile birlikte kobalamin eksikliğini klinik özelliklerini gösterir. Gastrik

mukozanın atrofisi veya kaybı sonucunda azalmış IF sekresyonu, hipoklorhidri, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma megaloblastik anemiye yol açacaktır (16,30).

b.4.Pernisiyöz Anemi (PA)

Kobalamin malabsorbsiyonunun en sık nedeni pernisiyöz anemidir. PA, gastrik mukozanın otoimmün dekstrüksiyonu ile karakterize, histolojik olarak esas hücre ve paryetal hücrelerin kaybı ve intestinal tipte epitele değişimin görüldüğü bir hastalıktır. Gastrik sekresyon ve plazmada; anti-IF ve anti-paryetal hücre antikoru olmak üzere iki tip antikor mevcuttur. Anti - IF antikorlarının spesivitesi % 98 ve sensitivitesi % 50 'dir. Anti-gastrik partetal hücre antikorlarının sensitivitesi %90' nın üzerinde ve spesifitesi % 50'dir. Ayrıca PA 'lı olguların % 50 kadarında serumlarında tiroid antikorları da gösterilmiştir (31). Gastrik atrofi nedeniyle gelişen hipoklorhidri sonucunda feedback mekanizma ile antral G hücrelerinde hiperplazi ile hipergastrinemi meydana gelir (32).

Gastrit Tip A ve Tip B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip A gastriti sıklıkla antrumda olur ve paryetal hücre antikoru ilişkilidir. PA 'lı olguların % 80-90'nında bulunur. Ancak genel popülasyondaki sıklığı daha azdır. Tip B ise pangastrittir ve PA'lı hastaların çok az bir kısmında bulunur. Ancak genel popülasyonda daha sık saptanır. Helicobacter pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir (32,33).

Kuzey Avrupa'da kadınlarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda PA 'nın kadınlardaki prevalansı %2.7 ve erkeklerdeki prevalansı %1.4 saptanmıştır. Ortalama görülme yaşı 60 yaş civarındadır. Yaşlı bireylerin % 2-3' ü PA nedeniyle kobalamin eksikliği gösterirler. Özellikle yalnız yaşayan yaşlılarda tanı konmamış PA daha sıktır (34). PA'lı bireylerin birinci ve ikinci derece akrabalarında PA sıklığı topluma göre 20 kat artmıştır. Ayrıca bazı HLA antijenleri ile de ilişki gösterilmiştir (HLA B7, DW2, DW5, DR2 gibi). Pernisiyöz anemili hastaların % 10 kadarı aşikar veya subklinik tiroid hastalığı gösterirler. Yapılan çalışmalarla PA 'lı bireylerde Graves sıklığı % 30 ve Hashimoto tiroiditi sıklığı %10 olarak saptanmış (35). Ayrıca PA'nın primer ovarian yetmezlik, Myastenia Gravis, vitiligo, Addison hastalığı, Sjögren sendromu gibi pek çok otoimmün hastalık ve adenokarsinom, lenfoma, karsinoid tümörler gibi pek çok neoplazik durum ile de birlikteliği vardır (15). Bu nedenle pek çok çalışmacı PA'lı hastaların 3-5 yıl aralarla endoskopik değerlendirilmeleri gerektiğini savunurlar.

b.5. İnce Bağırsaktaki Emilim Problemleri

Yaşlı bireylerde gastrektomi ve terminal ileumun rezeksiyonu, en sık görülen kobalamin malabsorbsiyonunun nedenidir. Bununla birlikte bu vakalar operasyon sıklığındaki azalma nedeniyle artık nadiren görülmektedir (%5<). Gastrik asid yokluğunda gelişen kobalamin malabsorbsiyonu hem gıda-kobalamin malabsorbsiyonu hem de intraluminal mikrobiyal proliferasyon ile ilişkilidir. İntرالuminal mikrobiyal proliferasyon antibiyotik kullanımı ile düzelebilir. Yaşlı bireylerde diğer nadir görülen neden (%2<) ince bağırsağın son 80 cmlik kısmında absorpsiyonun bozulmasına yol açan durumlardır. Crohn hastalığı, lenfoma, tüberküloz, amiloidoz, skleroderma gibi hastalıklar nedeniyle emilim bozulabilir (2, 15, 36,37).

Ciddi pankreatik yetersizliği olan hastaların % 30 kadarında, yetersiz pankreatik proteaz nedeniyle R proteinleri kobalaminden ayrılamayacaktır. Dolayısıyla kobalamin IF'e transfer olmayacak ve bu kobalamin malabsorbsiyonu ile sonuçlanacaktır. Pankreatik yetersizlik olanlarda pankreatik ekstreinin eklenmesi kobalamin malabsorbsiyonunu normalize eder(2). Zollinger Ellison Sendromundaki gastrinomadan kaynaklanan masif gastrik hipersekresyon nedeniyle pankreatik proteazlar inaktive olabilir. Yine devamlı lümen içi düşük pH, ileumda IF-kobalamin kompleksinin kobalamin reseptörlerine bağlanmasını etkileyebilir (16).

İnce bağırsaklar, gastrik asidin kimyasal etkisi ve peristaltik aktivite ile neredeyse sterile yakındır. Staz, bozulmuş motilite ve hipogamaglobulinemi gibi durumlar bağırsakların bakteriler tarafından kolonizasyona yol açarlar. Pek çok bakteri serbest kobalamini kullanır, dolayısıyla IF'e bağlı kobalamin belirgin olarak azalır. Kolonizasyon proksimal bağırsakta olursa IF ve kobalamin bağlanması engellenir. Bu çeşit malabsorbsiyon 7-10 gün süreli bir antibiyoterapi ile düzelir (24).

Diflobathrium Latum ile enfekte bireylerin % 3 kadarı kobalamin eksikliği gösterirler. Bu parazit sıklıkla jejunumda bulunur. Büyümek için kobalamini kullanır. Gaitada parazit yumurtaları saptandıktan sonra praziquantel ile tedavi ve kobalaminin yerine koyulması küratiftir. Giardia Lamblia ve Strongylides Stercoralis infeksiyonu ile ilgili malabsorbsiyon durumları da çalışmalarda etyolojik neden olarak gösterilmiş (16).

Distal ileum IF- kobalamin reseptörleri açısından oldukça yoğun bir bölgedir. İleal rezeksiyon, ileal hastalıklar veya by-pass bu reseptörlerin sayısını azaltacak ve kobalamin malabsorbsiyonuna yol açacaktır. Tropikal sprue, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, bu bölgeye radyasyon uygulanımı kobalamin malabsorbsiyonu ile sonuçlanır (38).

Immerslund - Grasbeck sendromu konjenital bir hastalıktır. İleal IF reseptör fonksiyonlarını etkileyen 2 gende mutasyon vardır. Cubulin ve megalinde mutasyonlar mevcuttur. Bunun sonucunda IF – kobalamin kompleksinin reseptöre bağlanması azalır. Proximal tubulde protein emilimini azalttığı için proteinüriye yol açar. Sonuçta MA ve hafif, persistan, benign, non-spesifik proteinüri olacaktır. Sıklıkla yaşamın ilk birkaç yılında klinik bulgu verir (39).

H2 antagonistler IF sekresyonunu inhibe ederler. Bununla birlikte uzun dönem omeprazol kullanımı gıda-kobalamin malabsorbsiyonuna yol açar. Biguanidler, IF ve gastrik asid sekresyonunu azaltır ve kobalaminin enterositlerden transportunun engeller. Kolesteromin, kolşisin, neomisin kobalaminin transepitelyal transportunu bozar (24, 40).

2.1.1.E. Plazma Kobalamin Transportundaki Bozukluklar

a) Transkobalamin I eksikliği: Serum kobalaminin % 75 'i TC- I e bağlanır. Dolayısıyla TC-I eksikliği serum kobalamin seviyesinde azalma, ancak metilmalonik asit ve homosistein seviyelerinin normal olması ile karakterizedir (16).

b) Transkobalamin II eksikliği: Bu durum başta enterositler olmak üzere pek çok hücreye kobalamin transportunu bozar. Bu hastalar günlük veya haftalık 1 mg kobalamin enjeksiyonundan fayda görürler. Böylece kobalamin hücrelere pasif diffüzyonla girer (41).

c) Transkobalamin II defekti: TC II düzeyi normal ancak kobalamini bağlama yeteneği azalmıştır ya da hücrelere bırakma yeteneği bozulmuştur (24).

2.1.1.F. İntrasellüler Kobalamin Kullanımında Bozukluklar

a) MA ile birlikte artmış homosistein veya metilmalonik asit (MMA) seviyeleri, normal kobalamin, folat seviyelerine rağmen kobalamin metabolizmasındaki konjenital bir defekti akla getirmeli. A'dan G'ye kadar sınıflandırılır. İntrasellüler kobalamin metabolizmasında defektlere yol açan mutasyonlar saptanmıştır.

İntrasellüler kobalamin kullanımında bozukluğu olan bireyler sıklıkla çocukluk çağında olmak üzere erişkin dönemde de olan nörolojik yakınmalarla başvurabilirler (41, 42).

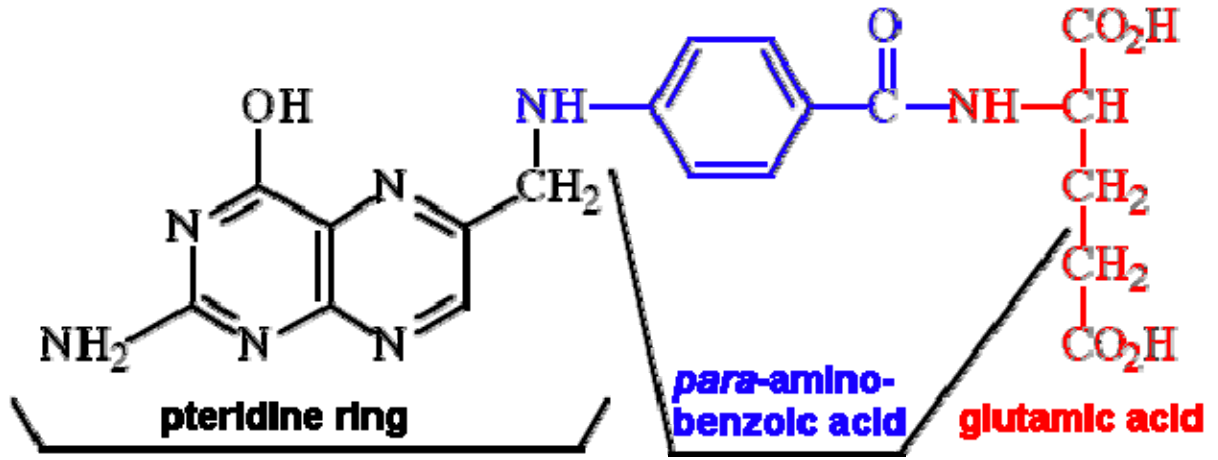
b) Nitröz oksit toksisitesi (NO)

NO, metiyonin sentazı irreversibl inaktive eder. Hücrede kobalamin okside halde kalır. Dental ve cerrahi prosedürler sırasındaki maruziyet kısa olduğu için ve enzim hızla rejenere olduğundan klinik problem oluşmaz. Ancak maruziyet sonrasında iki durum megaloblastik anemiye yol açar.

* Tekrarlayan maruziyet

* Önceden var olan MA'lı bireyin NO'ya maruz kalması ve sonuçta MA ve nöropsikiyatrik disfonksiyon olması (43, 44).

2.1.2. Folik Asid



Şekil 3. Folik asidin moleküler şekli

2.1.2.A. Folatın Moleküler Yapısı ve Besin Kaynakları

Folat, doğada indirgenmiş ve poliglutamat formlarında bulunur. Bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentez edilir. Lifli sebzeler (brokoli, ıspanak, marul gibi), meyveler (muz, kavun, limon gibi), mantar ve hayvansal gıdalar (karaciğer, böbrek gibi) folattan zengin besin maddelerdir. Folat ısıya oldukça duyarlıdır ve 15 dakikanın üzerinde pişirme ile kolaylıkla bozulur (24).

Günlük folat gereksinimi; yetişkin erkeklerde ve hamile olmayan kadınlarda 400 µg / gün; hamile kadınlarda 600 µg / gün ; laktasyondaki kadınlarda 500 µg / gün ; 9-18 yaş arası çocuklarda 300-400 µg / gün civarındadır (20). Dengeli bir Batı diyeti yeterli miktarda folat içerir. Fakat gelişmekte olan ülkelerin pek çoğunda diyet ile yeterli folat dengesi sıklıkla sağlanamamaktadır (24).

2.1.2.B. Folatın Absorbsiyonu

Diyet ile alınan folat pteropoliglutamat (PteGlu) formundadır. Pteropoliglutamatlar emilim öncesi ince bağırsakta bulunan, pteropoliglutamat hidrolaz enzimi ile hidrolize edilmelidirler. Lüminal pteroglutamat fırçamsı kenar membranındaki folat taşıyıcılara (FT) bağlanır. Enterosite giren PteGlu, H⁴-PteGlu ve metilasyon ile 5-metil -H⁴-PteGlu'a dönderilip, plazmaya verilir.

Diyetle folat alımında azalma, fizyolojik adaptasyonun neticesinde intestinal folat alımını, FT ve pteroglutamat hidrolaz aktivitesini arttırmaktadır (45). Yüksek farmakolojik konsantrasyonlarda alınan folatın emiliminde başlıca yol, pasif diffüzyon ile olmaktadır. Terapötik olarak alınan PteGlu değişmeden portal sisteme girer (24).

2.1.2.C. Plazma Transport ve Enterohepatik Sirkülasyon

Normal serum folatı, diyet ile alınan folat ile idame ettirilir. Plazmadaki folatın 1/3 ü serbest, 2/3 ü ise serum proteinlerine bağlı olarak taşınır. Kobalaminden farklı olarak spesifik serum proteini mevcut değildir. Folat, başta karaciğer olmak üzere dokulara indirgenmiş folat taşıyıcıları (İFT) aracılığıyla taşınarak plazmadan temizlenir (16).

2.1.2.D. Hücresel Folat Alımı

Hücresel folat alımından sorumlu iki reseptör mevcuttur.

a) İndirgenmiş folat taşıyıcıları (İFT)

İFT 'ler fizyolojik ve indirgenmiş folatın pek çok hücreye girişini sağlayan, folata düşük affinitesi olan, pH ve enerji bağımlı taşıyıcılardır. İFT'ler fizyolojik konsantrasyonlardan daha yüksek dozda folatın transportunu sağlar (46).

b) Folat reseptörleri (FR)

FR'ler, fizyolojik folatı bağlayan reseptörlerdir ve alfa, gama ve beta olarak 3 alt grubu vardır. FR'ler, normal ve malign pek çok hücreye fizyolojik folatın (5-metil H4- PteGlu) hücresel alımı ile ilişkilidir. Hücrelerdeki intrasellüler folat konsantrasyonlarına yanıt olarak FR regüle edilmektedir (47).

c) Üçüncü transport yolu; pasif diffüzyondur.

2.1.2.E. İntersellüler Metabolizma ve Kobalamin – Folat İlişkisi

Doğal olarak yiyeceklerde bulunan folata “ gıda folatı ” ve sentetik formuna “ folik asid “ denmektedir. Gıda folatının kimyasal yapısı konjuge glutamat molekül zincirlerinden oluşan pteroglutamat bileşimidir. İntestinal absorpsiyondan önce intestinal konjugaz enzimleri ile monoglutamat formuna ayrışmalıdır. Sentetik formu olan ”folik asid“ ise monoglutamat formundadır ve bu reaksiyona gereksinimi olmadan bağırsaklardan hızlıca emilir. Gıda folatı için biyoyaralanım % 50

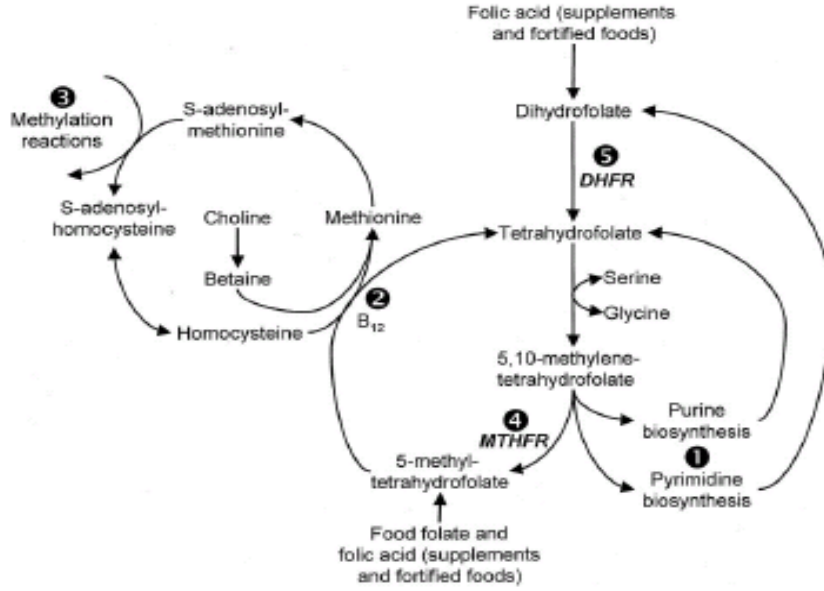
kadarken, sentetik folik asit için % 100 dür. Zenginleştirilmiş gıdalardaki sentetik folik asidin ise yaklaşık % 85 ' i emilir.

Folat tek karbon gruplarının transferinde ko-enzim olarak rol oynar. Bu reaksiyonlar içinde pürin, pirimidin sentezi ve amino asit metabolizması bulunur. Ayrıca folat homosisteinin metionine dönüşümü için de gereklidir (48).

Gıda folatı hücre içine 5 - metil tetra-hidrofolat formunda alınır (5-metil FH4). Homosisteinin metionine dönüştürüldüğü reaksiyonda metionin sentaz enzimi metil kobalaminden bir metil grubunu homosisteine transfer ederek metiyonin oluşumunu sağlar. Bu reaksiyonda metil kobalamin kobalamine dönüşür. 5 metil tetrahidrofolatın (5-metil-FH4) metil grubu kobalamine verilerek metil kobalamin rejenere edilir ve 5 metil-FH4, folatın aktif şekli olan tetrahidrofolata (FH4) dönüştürülür. Metil FH4 önce FH4 ' a sonrada metilen – FH4 ' a çevrilir. Folik asit folatın biyolojik olarak aktif formu değildir. Terapötik olarak verildiğinde 2 basamaklı enzimatik reaksiyonla önce dihidrofolata ve daha sonra dihidrofolat redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyonla FH4 'e dönüştürülür (49, 50).

DNA sentezi için deoksiüridin monofosfattan (dUMP), timidilat sentetaz enzimi ile deoksitimidin monofosfat (dTMP) ve sonrasında deoksitimidin trifosfat (dTTP) üretilmelidir. Bu reaksiyonda timidilat sentetaz enzimi ve 5,10-metilen tetrahidrofolata (metilen- FH4) gereksinim vardır. Folat eksikliğinde dUMP ve beraberinde deoksiüridin trifosfat (dUTP) artacak, dUMP / dTMP oranında belirgin bir artış olacaktır. Deoksitimidin trifosfat (dTTP) oluşamaz ve deoksiüridin trifosfat (dUTP) DNA yapısına girer. Artmış dUTP seviyeleri DNA'da üridin rezidülerinin yanlış birleşimine yol açıp, DNA sarmal kırıklarına sebep olur (48,51). Defektif DNA sentezi çeşitli kromozomal anormallikler gösterir. Abartılı sentromer yapımı, rastgele kırıklar, hematolojik hücrelerde folat sensitif bölümlerin ekspresyonu ve düşük biyosentez, arjininden zengin histonun asetillenmesi ve metillenmesi ile ilişkili olarak aşırı bir kromozomal uzama kromozomal anormallikleri oluşturur. Tüm bunlar hücre siklusuna profaz ve G2 de durmuş hücrelerin oranını arttırarak zarar verirler. Böylece çeşitli aşamalardaki bozukluklar birçok hücrenin 2N ve 4N arasında DNA içeriklerine sahip olmasını sağlar. RNA sentezi bozulmadığından sitoplazmik maturasyon göreceli olarak normal olur. Timidin apoptozisi önler ancak düşük timidilat sentezi apoptozisi hızlandırır (17, 52).5,10- metilen - FH4, purin sentezinde de kullanılır. Kobalamin, metilen FH4 rejenerasyonunda rol

oyun. Kobalamin yokluğunda folat metil-FH4 şeklinde tutulur. Bu nedenle kobalamin eksikliği de folat eksikliğine yol açar (49).



Şekil 4. Folatın hücre içinde rol oynadığı reaksiyonlar

1. Nükleotid biosentezi.
2. homosisteinin metionine dönüşümü
3. DNA, RNA ve fosfolipidleri içeren maddelerin metilasyonu
4. MTHFR , 5-metil-FH4 oluşumunu katalize eder
5. Dihidrofolat redüktaz enzimi

2.1.2.F. Folat Eksikliği Patogenezi

Folat eksikliği sıklıkla multifaktöriyeldir. Folik asid eksikliği gıdalara takviye ve destek olarak folik asid eklenmesinden sonra dramatik olarak azalmıştır. 1994 ve 1998 arası bakılan örneklerde subnormal folat seviyelerinin insidansı % 1.3' ten % 0.3'e kadar azalmıştır (53). Ancak buna rağmen bazı bireyler halen folat eksikliği açısından risk altındadır. Bunlar; premature infantlar, adolesanlar, genç kadınlar, bazı etnik gruplardır (siyahlar ve Meksikalı Amerikalılar gibi). Folik asid eksikliğinin yaşlılardaki prevalansı ise azalmıştır (54).

a) Nutrisyonel Nedenler

Vücut folat depoları yaklaşık olarak 4 ay kadar yeterlidir. Yoksulluk, çeşitli kültürel ve etnik diyetler, pişirme teknikleri ile gıda folatının tahrip edilmesi, alkolizm, zayıflatıcı diyetler gibi nedenler folat eksikliğine yol açmaktadır. İnfantarda verilen sütün kaynatılması, keçi sütü ile beslenme negatif folat dengesi için bir nedendir (16, 55).

b) Gebelik ve Çocukluk

Gebelik ve laktasyon dönemi fetus, plasenta, süt ve diğer maternal dokuların gelişimi için önemli oranda yüksek folat gerektirmektedir (> 400 mcg/ gün). Yenidoğanlarda artmış folat kullanımı nedeniyle yaklaşık 6 hafta içinde folat seviyeleri düşecektir. Premature infantlarda bu durum, hemolitik hastalık, infeksiyonlar, beslenme problemleri nedeniyle daha hızlı gelişecektir. Folat eksikliği ikiz gebeliklerde 8 kat daha sıktır. Multiparite ve hiperemesis gravidarum sıklıkla negatif folat dengesine yol açar. Gebelikte sıklıkla dimorfik anemi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (folat ve fe eksikliği anemisi). Folat eksikliği, gebelerde prematüre doğum, düşük doğum ağırlıklı infantlara neden olur. Folik asid eksikliği sonucu oluşan hiperhomosisteinemi, açıklanamayan ve tekrar eden erken gebelik kayıplarına yol açan bir risk faktörüdür. Ayrıca gebelikte folik asitten zengin diyet ile beslenme nöral tüp defekti oluşmasını dramatik olarak azaltmaktadır. Bahsedilen durumlar folatın fetus için koruyucu ve önemli rolünü ortaya koyar (16, 56).

c) İntrinsik Hematolojik Hastalık ve Hücresel Döngünün Hızlandığı Durumlar

Folat hematopoezis için gerekli olduğundan; kronik hemolitik anemi, anormal hematopoezis, myeloproliferatif hastalıklar gibi durumlarda folat gereksinimi artmıştır. Hematolojik hastalıklarda gelişen folat eksikliğinde akut aplastik kriz gelişebileceği akılda tutulmalı ve profilaktik rutin folat takviyesi yapılmalıdır. Transfüzyon ihtiyacında beklenmedik artış veya trombositlerdeki bir düşme folat eksikliğini akla getirmelidir. Eksfoliatif dermatit, psöriazis, hipertiroidi folat gereksinimini arttıran diğer hastalıklardır (57, 58).

d) Emilim Kusuru

d.1. Tropikal Sprue

Nedeni bilinmeyen intestinal mukozada villöz atrofi ile giden ve malabsorbsiyona yol açan bu hastalıkta, karbonhidrat, yağ, albumin, kalsiyum, folat ve kobalamin eksikliği söz konusudur. Aralıklı veya devamlı diyare, abdominal distansiyon, ağrı, iştahsızlık, kusma ve aşırı yorgunluk mevcuttur. Gayta sulu veya yarı katıdır, sıklıkla mukus içerir. Bu dönemden aylar sonra besin eksikliği görülür. Kısa dönemde malabsorbsiyon folat eksikliğine yol açar, uzun dönemde ise (3 yıldan daha uzun dönem) kobalamin malabsorbsiyonuna yol açar. Eşlik eden demir eksikliği dimorfik anemiye yol açar. Yine bu hastalarda pellegra ve beri-beri görülebilir (15).

d.2. Non-Tropikal Sprue (Çöliak hastalığı, gluten duyarlı enteropati)

Gluten ve içeriğindeki gliadin adlı maddeye karşı mevcut olan kalıtsal bir duyarlılık söz konusudur. Villöz atrofi, hipertrofik kriptler, lamina propriyanın lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltrasyonunun görüldüğü bu hastalık daha çok proksimal ince bağırsak segmentini etkiler. Aralıklı veya sürekli diyare, kilo kaybı, abdominal distansiyon, glossit, megaloblastik anemi mevcuttur. Glutenden fakir beslenme hem semptomları düzeltir, küratiftir hem de malignensi riskini azaltır (15).

d.3. Rejional enterit ve diğer ince bağırsak hastalıkları

Crohn hastalığı olan bireylerde özellikle fistül ve yaygın tutulum olursa folat eksikliği gelişir.

d.4. Diğer malabsorbsiyonla giden durumlar

Pankreas yetersizliği olan hastalarda folat absorpsiyonu azalmıştır. Endojen veya iyatrojenik aklorhidri varlığında folat emilimi azalmıştır. HIV enfeksiyonları da folat malabsorbsiyonuna yol açan enteropatiler ile sonuçlanabilir (59,60).

e) Akut Folat Eksikliği

Yoğun bakım ünitelerindeki bireylerde genelde subklinik negatif folat dengesi vardır ve eklenen hastalıklar ile folat eksikliği provake olmaktadır. Serum folatı sıklıkla normaldir. Pansitopeni mevcuttur. Kemik iliğinde megaloblastosis saptanır (61).

f) İlaçlara Bağlı Folat Eksikliği

Pek çok ilacın folatın emilimi veya metabolizması üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle romatolojik hastalığı olan yaşlılarda sık kullanılan metotreksat (MTX), folat metabolizmasında anahtar enzim olan dihidrofolat redüktaz enzimini hedef alarak folat antagonisti olarak çalışır. Böylece DNA sentezi için ihtiyaç duyulan nükleotidleri azaltır. MTX' le tedavi sırasında folik asid desteğinin verilmesi yan etki insidansını azaltmaktadır (62).

Antikonvülsan olan difenilhidantoinin kronik kullanımı, bozulmuş folat metabolizması ile ilişkilidir. Sülfasalazin ile tedavi edilen inflamatuvar bağırsak hastalıklı (İBH) bireyler folat eksikliği açısından risk altındadırlar. Çünkü bu ilacın insanlarda folat emilimi ve metabolizmasını engellediği gösterilmiştir. Dolayısıyla antikonvülsanlar ve İBH neniyle sülfasalazin ile kronik olarak tedavi edilen bireylerin folat eksikliği açısından dikkatlice takip edilmeli gereklidir (49).

Kronik alkol kullanımı da folat eksikliğine yol açabilmektedir. Alkol, folatın hem emilimi hem de hepatobilier metabolizmasını bozmaktadır (63). Bunun dışında oral kontraseptifler, kolestiramin, trimetoprim-sulfametaksazol ve primetamin de folat eksikliğine yol açabilecek ilaçlardır (61, 64,65).

g) Artmış Folat Kaybı

Folat diyaliz sırasında sürekli kaybolur ve kronik diyalize giren bireylerde takviye edilmelidir (66).

h) Folat metabolizmasındaki bozuklular

h.1. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği

Bu enzimin homozigot eksikliği myelopati, gelişim geriliği, nöbetler ve mikrosefaliyi de içeren pek çok nörolojik disfonksiyona yol açar. Semptomlar sıklıkla yaşamın ilk yılında ortaya çıkar fakat hafif vakalar genç erişkin dönemde tanı alabilir. Anemi oluşmaz. Çünkü metilen tetrahidrofolat timidilat sentezinde kullanılabilir. Serum folat seviyesi düşüktür. Metilen-THF, metil-THF'ye dönüştürülemez. Teşhis fibroblast veya lökositlerdeki enzim aktivitelerinin ölçümü ile yapılır (67).

h.2. Konjenital folat malabsorbsiyonu

GCP2 geni (ya da FOLH1) geni tarafından yapılan folbiol gama-glutamate karboksipeptidaz enzimi emilmeden önce poliglutamat formlarını monoglutamat formuna dönüştürür. Yapılan çalışmalar GCP2'nin katalitik bölgesinde H4765Y kayıp mutasyonu göstermişlerdir. Bu durum diyetteki folatın intestinal

absorbsiyonunu etkiler ve folat malabsorbsiyonuna yol açar (61). Hayatın ilk birkaç ayında ciddi nörolojik disfoksiyon, megaloblastik anemi ve düşük serum folat seviyeleri ile karakterizedir. Diyare, oral ülserler oluşur. İntensif parenteral tedaviye gerek duyulur (68).

h.3. Enzim Polimorfizmi

Folatın metabolik döngüsü ile ilişkili pek çok tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir. Yoğun olarak çalışılan metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminin (MTHF) 677- T varyantıdır. Bu enzim 5,10 metilen- tetrahidrofolatın, 5 metil-tetrahidrofolata dönüşümünü sağlar. Bu gen açısından homozigot olan bireyler, MTHF enzim aktivitesini % 50 'den daha az gösterirler. Bu durum düşük folat ile birlikte hiperhomosisteinemi riskini artırır. Dolayısıyla bu polimorfizmi olan bireyler daha yüksek düzeyde folata ihtiyacı duyarlar (69).

2.1.3. Folat veya Kobalamin Eksikliğinden Kaynaklanmayan MA

Pek çok kemoterapötik ajan; antimetabolitler, alkilleyici ajanlar DNA sentezini etkileyerek malign hücreleri öldürür. Bu nedenle megaloblastosis umulan bir yan etkidir.

Myelodisplastik sendromlar nadiren megaloblastik değişim benzeri nükleer karakteristik özellikler göstermekle birlikte nötrofil nükleusundaki hiposegmentasyona hipersegmentasyondan daha sık rastlanır (pseudo-pelger hüet anomalisi). Eritrolösemi ve bazı akut myeloid lösemi formları da eritroid prekürsörlerde megaloblastik benzeri nükleer değişiklikler gösterirler (31).

Hereditör oratik asidüri hayatın ilk yılında kendini gösteren bir hastalıktır. Bu hastalık oratikasidi, üridinmonofosfata çeviren bir enzim eksikliği nedeniyle oluşmaktadır. Sonuçta üridinmonofosfatın net intrasellüler eksikliği DNA ve RNA sentezini bozar. Tedavisi oral üridin verilmesidir (15).

Tiamine cevap veren megaloblastik anemi; otozomal resesif geçişli, megaloblastik anemi, diabetes mellitus ve sensöriyonöral tip sağırılık ile karakterize bir durumdur. Tiamin transportundan sorumlu tek bir gende etkilenim söz konusudur (DIDMOAD; Diabetes insipidus, diabetes mellitus, megaloblastosis, optik atrofi, sensöriyonöral sağırılık) (70).

2.1.4. Klinik Bulgular

Klinik spektrum oldukça geniştir. Bulgular aşağıda sıralanmıştır (15 ,29, 71, 72).

Tablo 2. Klinik bulgular

<p><u>1-Hematolojik klinik yansıma:</u></p> <ul style="list-style-type: none">* Sıklıkla görülen: Nötrofillerde hipersegmentasyon, makrositik anemi, LDH ve bilirubin artışı* Nadiren: İzole trombositopeni ve nötropeni, pansitopeni* Daha nadir: Hemolitik anemi, trombotik mikroanjiopati
<p><u>2- Nöropsikiyatrik</u></p> <ul style="list-style-type: none">* Klasik: Spinal kordun kombine sklerozu* Sıklıkla: Polinörit, ataksi, Babinski fenomeni* Nadir: Optik atrofi, üriner ve fekal inkontinans ile karakterize serebellar sendrom, demans, strok ve ateroskleroz , depresyon ve Parkinson hastalığı
<p><u>3- Sindirim Sistemi</u></p> <ul style="list-style-type: none">* Klasik: Hunter dili , sarılık* Nadir: Dirençli ve tekrarlayıcı mukokutanöz ülserler* Şüpheli: Abdominal ağrı, dispepsi, bulantı, diyare
<p><u>4- Jinekolojik</u></p> <ul style="list-style-type: none">* Vajinal mukoza atrofisi, kronik vajinal ve üriner enfeksiyonlar , hipofertilite ve tekrarlayan düşükler
<p><u>5-Diğer sistem bulguları</u></p> <ul style="list-style-type: none">* Venöz tromboembolizm* Anjina* Osteoporoz

Hastaların geliş semptomları değişen derecelerde ve sıklıkla nörolojik ve / veya hematolojik sistem tutulum yakınmalarıyla olur. Anemiye bağlı yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, efor anjinası, konjestif kalp yetmezliği kliniği ile hastalar gelebilir (16).

Kobalaminin sinir sistemi üzerine etkisi hala pek anlaşılammıştır. Kobalamine bağlı MMA-mutaz enziminin çalışmaması propiyonil – CoA nın birikimine yol açar. Böylelikle tek sayılı karbon atomları lipidlerin içine girerek patolojik hasarı başlatır.

Esas patolojik olay aksonal dejenerasyon, periferik sinirler ile spinal kordun posterior ve lateral kolumlarında demyelinizasyondur. Kliniğe yansması ekstremelerde uyuşmalar, simetrik ve eldiven-çorap tarzında tutulum şeklindedir. Zamanla yürüme bozulur, pozisyon hissi kaybedilir. Derin tendon refleksleri azalır. Retrobulber nevrit, demans, inkontinans görülebilir. Pozisyon hissi ve propriyosepsiyon kaybı ile ilgili olarak vertigo, karanlıkta yürümede güçlük, ataksi ciddi kobalamin eksikliğini işaret edebilir (73).

Hastalar rekürren sistit, impotans ile başvurabilir. Aşık folat eksikliği sık tekrarlayan düşükler ile, kobalamin eksikliği ise sıklıkla infertilite ile ilişkilidir. Folat eksikliği ve hiperhomosisteineminin oklüziv vasküler hastalıklarla, spinal dejenerasyon ve neoplazi için immünolojik toleransla önemli ilişkisi vardır (16,74).

Normal popülasyona göre pernisiyöz anemili grupta gastrik karsinom ve gastrik karsinoid tümörlerin sıklığında artış görülür. Serum immunglobulin konsantrasyonları düşüktür, selektif Ig A eksikliği görülebilir. Enfeksiyonlara yatkınlık sık bulunur (75).

2.1.5. Megaloblastik Anemide Laboratuvar Bulguları

2. 1.5.A. Megaloblastik Hematopoezis - Kemik İliği Yansması

Megaloblastik anemide, çekirdek olgunlaşması sitoplazma olgunlaşmasının gerisinde kalır ve bu nükleer – sitoplazmik matürasyonun farklılaşması morfolojik olarak megaloblastik terimi ile ifade edilir. Megaloblastozis en sık kan ve kemik iliği hücrelerinde görülür. Ancak gastrointestinal epitel hücreleri, serviks, vajina, uterus epitel hücreleri gibi tüm çoğalan hücrelerde de megaloblastozis görülür. Megaloblastik hücrelerin kromatini gevşek görünümüdür ve anormal mitotik figürler görülebilir. Kemik iliğinde megaloblastik değişim derecesi vitamin eksikliğinin derinliği ile ilişkilidir (24, 76).

Megaloblastik eritoblastlar (megaloblast) normoblast olarak adlandırılan normal eritoblastlara göre daha iridirler ve nükleus /sitoplazma oranı sitoplazma lehine artmıştır. Eritroid seride megaloblastik değişiklikler en çok intermediate ve ortokromatik evrelerde görülür. Bu durum olgunlaşmada duraklama anlamını taşımaktadır. Eritoid hiperplazi ile myeloid / eritroid oranı 3 'den 1' e düşer. Erken kobalamin veya folat eksikliğinde normoblastlar ilikte baskın olabilirler, sadece

birkaç megaloblast görülür. Lökopoezis de anormaldir. Granülositlerde de normale göre daha iri formlar ortaya çıkar ve çekirdek olgunlaşması gecikir. Dev metamyelositler ve band formları megaloblastozis için sıklıkla patogonomiktir. Megakaryositler normal veya normalden iri, kromatini anormal ve sitoplazma granülasyonu eksik olabilir. Kemik iliği aspiratında başta eritroid seri hücreleri olmak üzere üç hücre serisinde aktivite artışı (hipersellülarite) mevcuttur (16,24,77).

Uzun kemiklerde tam olgunlaşmamış kemik iliği hücresel elemanlarının periferik kana verilmeden önce kemik iliğinde yıkılması durumu ile tanımlanan “inefektif hematopoezis” görülür.

Megaloblastik anemi teşhisinde oldukça yüksek sensitiviteye sahip biyokimyasal serum testleri olması nedeniyle kemik iliği testine her zaman ihtiyaç duyulmaz. Ancak megaloblastozisin acil olarak teşhis edilmesi gereken durumlarda ve tedaviye 10 gün içinde yanıt yok ise kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (16). Ayrıca kemik iliği incelemesi spesifik değildir çünkü myelodisplastik sendrom (MDS) gibi bazı hastalıklarda da megaloblastoid değişiklikler görülebilir (1).

Kemik iliğindeki megaloblastik değişikliklerin varlığı genelde kobalamin veya folat eksikliğini işaret eder. Ancak bazı myelodisplastik hastalıklar, DNA sentezini bozan bazı kematöropatik ajanlar benzer morfolojik değişiklikler ile karşımıza gelebilir (1).

2.1.5.B. Megaloblastik Hematopoezis – Kan Yansıması

Her iki vitamin eksikliğinde kan tablosu ortak özellikler gösterir. Anemiye ek olarak lökopeni ve/veya trombositopeni oluşabilir. Anemi makrositer bir anemidir. Ciddi eksikliği olan pek çok hastada hafif anemi veya normal kan sayımı bulunabilir (78). En erken değişiklik makro-ovalositler ile birlikte ortalama korpuskuler volum (MCV) deki artıştır. Hemogloblin seviyelerinde belirgin azalma olmadan önce MCV artma eğilimindedir. Non- megaloblastik makrositik anemilere göre MCV değeri daha belirgin artma eğilimindedir. Genelde 110-130 fl arasındadır (16,79,80). Bununla birlikte vitamin eksikliğinin biyokimyasal kanıtları varlığında bile, MCV sıklıkla referans aralığında kalır. MA ile birlikte talasemi taşıyıcılığı, demir eksikliği anemisi, infeksiyon veya inflamasyon varlığında MCV

'de beklenen artış olmayabilir. Bu durumda MCV normal veya düşük olabilir (81). MCV'nin kobalamin veya folat eksikliğinin teşhisinde spesifitesi düşüktür (1).

Periferik kan yaymasında eritrositlerde oval makrositoz tipik bir bulgudur. Ayrıca anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma, diffüz polikromatofilik hücreler, DNA artıkları (Howell-Jolly cisimcikleri), arjininden zengin histon ve nonhemoglobinize demir (cabot halkaları) içeren eritrositler gözlenebilir. Ciddi anemide poikilositoz ve anizositoz aşırıdır. Anizositozun sayısal değeri olan RDW artar. Bu artış anemiden önce ortaya çıkabilir. Ortalama korpuskuler hemoglobin (MCH) değeri de normalin üzerinde olabilir. Retikülosit sayısında artışı beklenmez (16).

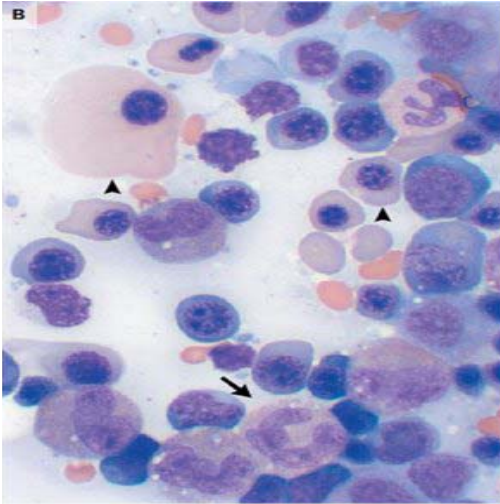
Hastalarda hafif-orta düzeyde bir lökopeni olabilir. Trombosit sayısı 100.000 /mm³ ün altına inebilirse de olguların çoğunda 100-150 bin arasındadır.

Hipersegmente nötrofillerin varlığı oldukça sensitif ve spesifiktir. Normalde, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) % 5' inden daha azı 5 lobdan daha fazla lob içerir ve periferik kanda 6 lobdan daha fazla lobu olan hücre yoktur. Periferik kanda % 5 'in üzerinde 5 lobdan daha fazla lobu olan PMNL veya 6 lobdan daha fazla tek bir PMNL görülmesi megaloblastozisi düşündürür. Subklinik eksiklikte hipersegmentasyon bulunmaz. Hipersegmentasyon kobalamin veya folat eksikliği için spesifik değildir. 5-flourourasil veya hidroksiüre gibi kemoterapötik ilaç alan hastalar, immün-trombositopeni nedeniyle steroid tedavisi alan hastalar, myelofibrozis veya kronik myelojenik lösemili hastalarda da hipersegmente nötrofiller görülebilir (16,82).

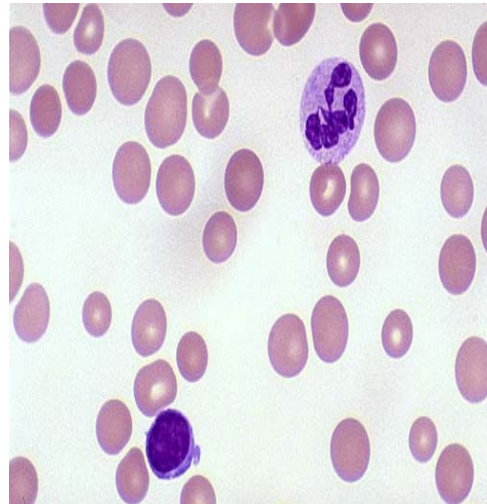
Kemik iliğindeki megaloblastik prekürsörlerin % 90 'ından fazlasını kapsayan intramedüller hemoliz periferik kan yansıması; azalmış mutlak retikülosit sayımı, artmış nonkonjuge bilirubin (2 mg /dl ye kadar), azalmış haptoglobulin ve artmış laktat dehidrogenaz enzimi (sıklıkla 1000 U/ml) ile kendini gösterir. Dolaşan kırmızı kürelerin yaşam süresinde ılımlı bir azalma vardır (16, 71).

Tablo 3. Periferik yayma ve kemik iliği bulguları (76)

PERİFERİK YAYMA BULGULARI	KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON BULGULARI
<ul style="list-style-type: none">- Artmış ortalama korpuskuler volüm (MCV) ve makroovalositler (14 µcm)- PMNL'lerde hipersegmentasyon ; 6 loblu bir adet veya % 5 in üzerinde 5 loblu PMNL- Trombositopeni- Lökopeni- Lökoeritroblastik morfoloji (ekstramedüller hematopoezis)	<ul style="list-style-type: none">- Her üç seri hücresel elemanlarda sellülarite artması- Anormal eritropoezis, ortokromatik megaloblastlar- Anormal lökopoiezis : Dev metamyelositler ve band formları, hipersegmente PMNL- Anormal megakaryositopoezis



Şekil 5. Megaloblastik değişiklikler (kemik iliği aspirasyon görüntüsü)



Şekil 6. Hipersegmente Nötrofil ve Makroovalositoz (periferik yayma)

2.1.5.C. Biyokimyasal Belirteçler

a) Serum Kobalamin Seviyeleri

Serum kobalamin düzeyi, kobalamin eksikliğinin biyokimyasal bir belirteçidir. Normal serum değeri, 200-900 pg/ml'dir. Düşük serum kobalamin düzeyi kobalamin eksikliği ile eşdeğer değildir. Çünkü pek çok hastalık veya durum yanlış yüksek veya yanlış düşük kobalamin düzeylerine yol açabilir (Tablo-1). Bu test, kobalamin eksikliği teşhisindeki sensitivitesi ve spesifitesi değişken olması nedeniyle altın standard yöntem olmaktan çıkmıştır (16,83). Sensitivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada kobalamin eksikliği olan hastaların % 90-95 'i 200 pg/ml den daha düşük, %5-10 kadarında düşük- normal ; 200-300 pg/ml ve % 1 'den azında 300 pg/ml 'den yüksek değerler saptanmıştır. Serum kobalamin seviyesinin spesivitesi de değişkendir. Yapılan bir çalışmada kobalamin eksikliği düşünülen ve serum düzeyi 200 pg/ml 'nin altında olan hastaların % 60' ında parenteral kobalamin tedavisine nörolojik veya hematolojik yanıt alınmıştır. Bu çalışmada 100 pg/ml' nin altındaki kobalamin düzeylerinin spesivitesi % 90 bulunmuştur (71).

Megaloblastik anemisi olan ancak düşük, normal veya yüksek düzeylerde kobalamin eksikliği olan hastalar, daha sensitif metabolik testler ile test edilmeli (Metil-malonik asid, homosistein gibi) ve folat eksikliği dışlanmalıdır (83). Normal ya da normal-düşük B12 vitamin düzeyi olan olgular, nöropsikiatrik semptomlar, derin anemi gibi kobalamin düzeyinden bağımsız olan ciddi klinik bulgular ile karşımıza gelebilirler.

Yapılan çalışmalar yaşlılarda kobalamin eksikliğinin biyokimyasal ve klinik kanıtları açısından uyanık olunması gerektiğini vurgulamış. 548 kişi üzerinde yapılan Framingham çalışmasında yaşlı populasyonda kobalamin eksikliği prevalansı yaklaşık % 12 saptanmış (84).

TABLO 4 . Kobalamin düzeyinde değişikliklere yol açan durumlar (1)

Yanlış normal veya artmış değerlere yol açan durumlar	Yanlış düşük değerler
<ul style="list-style-type: none">- Myeloproliferatif hastalıklar ; TC I ve TC II de artışa yol açarlar- Karaciğer hastalıkları; hepatositlerden kobalamin salınımı ile- Otoimmün hastalıklar; TC II üretimine yol açarlar- İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma	<ul style="list-style-type: none">- Folat eksikliği (hastaların 1/3' ünde)- Gebelik- Oral kontraseptif kullanımı- Serum haptocorrinlerinin konjenital eksikliği (TC I eksikliği)- Multipl myeloma

b) Total serum Homosistein ve Metilmalonik asid seviyeleri

Kobalamine bağlı enzim olan metil-malonil Ko-A aktivitesindeki azalma ile metil-malonik asid (MMA) düzeyinde artış görülür. Metiyonin sentetazın katalize ettiği reaksiyonların aktivitesinin azalmasına bağlı olarak ise homosistein düzeylerinde artış görölmektedir.

Serum homosistein normal seviyesi 5.1-13.9 μM ve serum MMA düzeyi 73-271 nM dir. Homosistein değer aralığı ırk, diyet, cinsiyet, kreatinin ve yaşı bağımlı olarak değişkenlik gösterir (85,86). Kadınlarda 12-14 nmol/l ve erkeklerde 14-15 nmol/L üzerindeki değerler artmış olarak kabul edilmekte (87). Homosistein, hem folat hem de kobalamin eksikliğinde belirgin olarak artış gösterir. Normal sonuç eksikliğin dışlanması yardımcı olur. Klinik kobalamin eksikliği olan hastaların % 95' inden daha fazlasında homosistein seviyeleri artmıştır. Fakat klinik folat eksikliğinde, homosistein testinin duyarlılığı % 86'dır (88). Kobalamin ve folat eksikliğinin ayırıcı tanısında ve teğhisinde serum ve idrar MMA ve serum homosistein seviyeleri kullanılmaktadır. Kobalamin eksikliği olan hastalarda her iki metabolitin eksikliği görölebilirse de folat eksikliği olan bireylerde sadece homosistein artışı görölebilmektedir. Kobalamin eksikliğinin teğhisinde serum MMA ve homosistein ölçümü en sensitiv ve spesifik indikatördür. Yalancı yüksek homosistein düzeylerinden kaçınmak için alınan kan bir saat içinde santrifüj

edilmeli. Homosistein artışları miktarlarına göre kategorize edilebilir: Hafif düzey; 15-25 $\mu\text{mol/L}$, orta düzey; 25-50 $\mu\text{mol/L}$, ciddi düzey;> 50 $\mu\text{mol/L}$ şeklinde.

Kobalamin eksikliğinin kanıtı olarak kobalamin tedavisine yanıtın kullanıldığı bir çalışmada, tedaviye yanıtı olan hastaların % 86 'sında artmış MMA seviyeleri ve % 85 ' inde artmış homosistein seviyeleri saptanmış, % 94' ünde ise en az bir metabolitin arttığı gözlenmiş (71). Hollan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum B12 seviyesi normal aralıkta olan hastaların % 20'sinden fazlasında artmış MMA ve homosistein seviyeleri bulunmuş (89). MMA, kobalamin eksikliği için homosisteinden daha spesifik bir testtir. Semptomatik kobalamin eksikliği olan bireylerin %98.4' ünde seviyelerinde MMA düzeylerinde artış görülmüştür. MMA için 280 nmol/l üzeri değerler artış olarak kabul edilir. Folat eksikliğinin teşhisinde serum homosistein düzeyinin sensitivitesi daha düşüktür. Ancak folat eksikliğinde MMA artışı olmaz (88, 90, 91).

Kobalamin veya folat eksikliği olan hastalarda metabolit seviyeleri replasman tedavisinden 7-14 gün sonra normale gelir. Metabolit seviyelerinde tedavi ile ilişkili azalmalar eksikliğin kanıtı ile ilişkilidir (90,91).

Bu iki vitamin eksikliği dışında pek çok durum MMA ve homosistein seviyelerini arttırabilir (tablo- 5)(1) . Serum MMA ve homosistein değerleri yaşla birlikte artar. Özellikle yaşlılarda artmış serum MMA veya homosistein seviyelerinin prevalansı düşük serum vitamin seviyelerinden veya klinik olarak aşikar vitamin eksikliğinden daha fazladır. Bu durum subklinik vitamin B12 ve folat eksikliğinin yaşlılarda daha yüksek prevalansda olduğunu gösterir (91).

Renal yetmezlikli olgularda her iki metabolit seviyesi artmakla birlikte kreatin seviyesine göre ayarlanmış üriner MMA ölçümü daha duyarlı olabilmektedir.

TABLO- 5. MMA ve homosistein düzeyinde değişikliklere yol açan durumlar

MMA seviyesini		Homosistein seviyelerinde artış yapan durumlar
arttıran durumlar	azaltan durumlar	
- Kobalamin eksikliği - Renal yetmezlik - Hipovolemi - Kalıtsal metabolik defektler	- Antibiyotik ile ilişkili bağırsak florasında azalma	- Kobalamin eksikliği - Folat eksikliği - Pridoksin eksikliği - Renal yetmezlik - Hipovolemi - Hipotiroidizm - Psöriazis - Kalıtsal metabolik defektler

c)Serum Folat Seviyesi

Serum folatın alt sınırı teknik faktörlere bağlı olmakla birlikte genellikle 6.8 nmol/l (3 ng/ml) civarındadır. MA'lı hastalarda folat eksikliği serum folat seviyesinin 2.5 ng /L altında olması şeklinde tanımlanır. Yapılan pek çok çalışmada yaşlılarda homosistein seviyelerinin, serum folatı 4.8 mcgm/L nin altına düşmeye başladığında artmaya başladığını göstermiştir. Folat replasmanı ile homosistein seviyesi düzelir. Dolayısıyla yaşlılarda serum folat seviyeleri 2.5-5 mg/L olduğunda folat eksikliğinden şüphelenilmeli (92). Diyetle alımın azalmasını takiben birkaç gün içerisinde serum folat seviyesi azalacaktır, bununla birlikte doku depoları normal olabilir. Negatif folat dengesi devam ettiğinde hepatik folat depoları 4 ay içinde tükenir ve doku folat eksikliğine yol açar. Bu durum eritrosit (RBC) folatında klinik olarak doğrulanan bir eksiklik (< 150 ng /ml) (92).

Megaloblastik anemi varlığında hem serum hem de eritrosit folatındaki eksiklik folat eksikliğini teşhis ettirir. Klinik olarak önemli folat eksikliğinin teşhisi için serum folatının sensitivitesi bilinmemektedir ve spesifik değildir. Folat eksikliğinden kaynaklanan MA 'lı bazı hastalarda serum folatı normal, düşük veya yüksek

bulunabilir. Bu nedenle eksikliğinin diğer kanıtları gerekir. Serum folat seviyeleri kobalamin eksikliğinde % 10 oranında yanlış düşük olabilmekle birlikte %30 oranında yüksek görülebilir. Nedenleri; metiyonin sentaz yolağının bozulması ve metiltetrahidrofolatın akümüasyonu, folat desteğinin kullanılması, hemolize kan örnekleri ile eritrosit folatının plazmaya salınımıdır (93, 49).

Serum folatındaki kısıtlamalar nedeniyle eritrosit folat seviyelerinin ölçümü doku depo folat durumu hakkında daha iyi bilgi verir. Eritrositlerdeki folat seviyesi bu hücrelerin yaşam süresince sabittir, kısa dönem diyet etkilerine serum folatından daha az duyarlıdır. Ayrıca eritrosit folat seviyesi, periferik kan yayması ve kemik iliğindeki megaloblastik değişikliklerin varlığında, serum folat seviyelerinden daha güçlü bir korelasyon gösterir. Ancak sensitivite ve spesivite açısından eritrosit folat testlerinde de pek çok sınırlamalar vardır. Bu test alkolik bireyler ve gebelerde yanıltıcıdır ayrıca kobalamin eksikliği olan hastaların yaklaşık % 60 kadarında eritrosit folatında azalma olabilmektedir. Kobalaminin metil-tetrahidrofolatın plazmadan hücrelere normal transferinde gerekli olması nedeniyle kobalamin eksikliği de yanlış düşük eritrosit folat düzeylerine yol açar (93). Günümüzde pek çok klinik laboraturda eritrosit folat seviyelerinin ölçümü mümkün değildir. Eritrosit folat konsantrasyonun tahmininde serum folat ve kobalamin seviyeleri kullanılır (94).

d) İneffektif Eritropoezis

İneffektif Eritropoezis sonucunda serum bilirubin düzeyinde (indirekt bilirubin ağırlıklı olarak), LDH düzeyinde, ürik asitte artış, serum haptoglobulin düzeyinde azalma, serum demirinde, ferritinde, transferin resptöründe artış görülebilir (95).

TESTLERİN ÖZETİ

MA 'da klasik kan sayımı bulguları anemi, yüksek MCV ve MCH , daha ileri vakalarda trombositopeni ve nötropenidir. Azalmış intrasellüler nutrientlerin biyokimyasal kanıtı anormal timidilat sentezi, PMNL'deki parçalı DNA ekspresyonu, makro-ovalositoz ve anemidir. MMA ve homosistein testleri kobalamin eksikliğinin teğhisinde altın standart testlerdir. MMA ve homosistein seviyeleri kobalamin seviyesindeki düşüşten çok daha erken dönemde artacaktır. Ancak serum kobalamin ve folat seviyesi ölçümü, MMA ve total serum homosistein

seviyeleri ile karşılaştırıldığında daha ucuzdur. Öncelikle ucuz testlerin ilk olarak kullanımı tavsiye edilmektedir.

Klinisyen şu durumlarda MMA ve homosistein seviyesi ölçümü yapmalıdır.

* sınırda kobalamin ve folat eksikliği olan hastalar

* test sonuçlarını değerlendirmede güçlüğe yol açan durumları olan hastalar

*gerçekten düşük serum seviyeleri olan hastalar fakat anormal serum kobalamin düzeyi ile ilişkili bulgulara yol açabilecek başka hastalığı olan bireyler (periferal nöropatili diyabetik veya alkolik hastalar gibi).

Serum MMA veya homosistein düzeylerindeki artışa dayandırılarak yapılan subklinik kobalamin veya folat eksikliğinin teşhisi folat , kobalamin veya her ikisi ile birlikte yapılan tedavi sonrası, laboratuvar olarak metabolitlerin normal seviyelere gelmesi ile doğrulanır.

2.1.5.D. Diğer Testler

a) Holo-Transkobalamin

Vitamin B12, pepsin ve gastrik asid etkisiyle gıdalardan ayrıştırılır ve haptocorrin olarak bilinen R- bağlayıcılara bağlanır. B12 intestinal lümeninde IF 'e transfer edilir. Terminal ileumda, IF - B12 kompleksi enterositlere bağlanır ve TC II ' ye transfer edilir. B12 - TC kompleksi holotranskobalamin (holoTC) olarak bilinir. Kan dolaşımında hücreler tarafından alınincaya kadar bu kompleks dolaşır. Dolaşan vitamin B12' nin %30 kadarı TCII 'ye bağlı olarak dolaşır ve bu metabolik olarak dolaşan aktif B12 'dir (25).

Düşük serum holotranskobalamin konsantrasyonu B12 eksikliğinin en erken işaretidir ve vücudun yeterli B12 içermediğine işaret eder. Bu dönemde henüz klinik veya hematolojik semptomlar mevcut olmayabilir. Azalmış holoTC ile artmış MMA ve homosistein seviyeleri metabolik olarak aşık B12 eksikliğinin göstergeleridir (96).

Gelecekte holoTC kullanılarak erken dönemde B12 eksikliğinin tespit edilmesi bu testi tercih edilen laboratuvar parametresi haline getirecektir.

b) Otoantikorlar

Pernisiyöz anemili hastaların serumlarında gastrik paryetal hücre ve intrinsik faktöre (IF) karşı oluşmuş otoantikorlar saptanabilir. Antiparyetal hücre antikorları otoimmün gastrit patogenezinde rol oynarlar ve etkilenen bireylerin %85' inde bu

antikorlar saptanır. Ancak bunlar nonspesifiktir. Sıklıkla otoimmün endokrinopatilerde ve sağlıklı bireylerde %3-10 arasında saptanırlar (93).

IF antikorları duyarlı değildir ve pernisiyöz anemili hastaların 1/4 'ünde saptanır. Bununla birlikte spesifiktirler. Sağlıklı bireylerde veya otoimmün hastalığı olanlarda nadiren saptanırlar (1, 93).

c) Schilling testi

Tanısal bir testtir. Testi yapmak için oral olarak radyoaktif işaretli (Co57) B12 verilir, ardından 1-6 saat içinde, radyoaktif B12 'nin karaciğerde depolanmasını önlemek için parenteral bir B12 (1000 mikrogram) verilir. Daha sonra 24 saatlik idrarda radyoaktif madde miktarı ölçülür. Verilen işaretli B12' nin > % 8'den fazla olması normal kabul edilir (Schilling I). Düşük olması B12 emiliminin azaldığını destekler. Bu test Schilling I de kullanılan radyoaktif işaretli B12' ye IF eklenmesi ile tekrarlanabilir (Schilling II). Atılımın düzelmesi eksikliğin IF yokluğu nedeniyle olduğunu destekler. Atılımın düzelmemesi gastrointestinal malabsorbsiyonu düşündürür. 2 hafta oral antibiyoterapiyi takiben IF + vit B12 verilerek Schilling III yapılabilir. Eğer atılım normale gelirse bakteriyel aşırı çoğalma düşünülmelidir. Ancak TC II eksikliğinde, balık tenyası, IF-kobalamin reseptör defekti (ileal rezeksiyon, fistül veya ileal mukozal hastalık gibi) nedeniyle oluşan durumlarda kobalamin malabsorbsiyonu düzelmez (32, 75).

d) Üst GİS Endoskopisi ve Biyopsisi

B12 vitamin eksikliğinin en sık nedeni pernisiyöz anemi olup, bu hastalardaki en sık gastrik patolojik bulgu ise kronik atrofik gastrittir. Kronik atrofik gastritte Helicobacter pylori(Hp) ve otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Atrofi gelişimi Hp. lipopolisakkaritleri ve gastrik mukozadaki lewis epitoplarını tanıyan, çapraz reaksiyon veren antikorların gelişimine bağlı olabilir. Atrofik gastriti tespit etmek ve Hp. varlığını saptamak amacıyla endoskopik biyopsi tanısal değer taşımaktadır. Ayrıca pernisiyöz anemili olguların takiplerinde normalpopulasyona göre gastrik kansere yakalanma insidansının yüksek olması nedeni ile tanıdan sonra da takipte de endoskopinin kullanılması önerilen bir yöntemdir (75).

2.1.6. Hastaya Yaklaşım

Günlük pratikte hastalar değişik klinik şekillerde karşımıza çıkarlar. Anemi veya nörolojik disfonksiyonun minor bir semptomuyla, folat veya kobalamin eksikliğine

yol açan hastalığa bağlı semptomlar ile veya ampirik tedavi verilmiş olarak karşımıza gelebilirler.

Hastanın anamnezinde diyet alışkanlıkları (vejeteryan olup olmadığı), alkol kullanımı ve ailesel hastalıklar sorgulanmalıdır (kan hastalıkları, gluten sensitivitesi otoimmün hastalıklar gibi). Periferik yayması incelenmeli ve diğer makrositik anemi yapan nedenler dışlanmalıdır. Kobalamin ve folat seviyeleri ölçülmeli. Serum kobalamin ve folat düzeyleri düşük veya normal sınırlarda saptanırsa, MMA ve eş zamanlı homosistein düzeyleri istenmelidir. Normal bir MMA ve homosistein seviyesi kobalamin eksikliğini % 100 dışlar. Sadece normal homosistein seviyesi ise MA 'nın folat eksikliğinden kaynaklanmadığını gösterir. Bu testler hem saf nörolojik hastalığı olan hem de hematolojik hastalığı olan hastalarda faydalıdır. Yine beraberinde demir eksikliği veya talasemi gibi maskeleyen durumların varlığında ayırıcı tanı açısından yararlıdır (16).

Önceden folat veya kobalamin kullanılması serum kobalamin ve folatın diyagnostik değerini geçersiz kılar. Artmış serum homosistein ve MMA seviyeleri 1 hafta sonra normale gelir (19). Transfüzyon serum folat veya kobalamin seviyelerini değiştirmez ancak eritrosit folat seviyelerini değiştirebilir (97).

100 pg /ml'den daha düşük kobalamin eksikliği olan bireylerde genellikle kobalamin eksikliği vardır. Serum folat seviyeleri, kobalamin eksiklikli bireylerde artmaya eğilimlidir. Her iki vitamin değeri düşük olan bireylerde kombine bir eksiklik söz konusudur. Eğer serum folat yerine eritrosit folatı ölçülürse, her iki vitamin düşüklüğü izole kobalamin eksikliği ile açıklanabilir. Çünkü eritrosit folat seviyesi kobalamin eksikliği olan hastalarda azalmaya eğilimlidir (1).

100 - 300 pg/ml arasında kobalamin düzeyi olan hastalarda kobalamin eksikliği olabilir. Bu durumda MMA ve homosistein seviyeleri ölçülmelidir. Eğer serum folatı düşükse bu hastalarda izole folat eksikliğinden şüphelenilmeli çünkü serum kobalamin seviyeleri folat eksikliği olan hastalarda düşme eğilimindedir (1). MMA, homosistein ve holotranskobalamin gibi sensitivitesi ve spesifitesi yüksek işaretler kullanıldığında subklinik B12 eksikliğinin prevalansı daha yüksek saptanmaktadır (98,99)

Serum kobalamin seviyeleri 300 pg/ml'den yüksek olan bireylerde kobalamin eksikliği düşünülemez. Eğer serum folatı düşükse replase edilmelidir. Eğer

serum folatı normale veya düşük folatlı bireyde replasman tedavisine hematolojik iyileşme olmuyorsa alternatif tanılar düşünölmeli (1).

2.1.7. Tedavi

2.1.7.A.Vitamin B12 tedavisi

Vitamin B12 eksikliği tanısı konduktan sonra tedaviye başlanabilir. Yerine koyma tedavisi ile yeterli vücut deposu sağlanmalıdır. Neyse ki tedavi güvenilir, kolay ve toksik değildir (100).

Tedaviye yaklaşımda etyolojik neden önemlidir. Etiyolojik neden pernisiyöz anemi olan durumlarda tedavinin esası hayat boyu parenteral vitamin B12 verilmesidir. Böylece anemi düzeltilir ve normal kan bulgularının idamesi sağlanır, sinir sistemi bulguları varsa ilerlemesi önlenir, hatta gerileyebilir (25, 101).

Vitamin B12, hidrosikobalamin veya siyanokobalamin şeklinde verilir. Her ikisi de aynı derecede etkilidir. Derin subkutan enjeksiyon ve muskuler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Her iki preparatta kullanılabilir olmakla birlikte hidrosikobalamin daha fizyolojiktir. Tek yan etkisi nadiren olan alerjik reaksiyonlardır (22,102).

B12 tedavisinde doz ve süre ölkeler arası farklılıklar göstermekle birlikte genellikle uygulanan parenteral tedavi şöyledir: Bir hafta her gün 1000 µg kobalamin, takiben bir ay haftalık 1000 µg im ve aylık 1000 µg ile hayat boyu idame tedavi şeklindedir (31,52).

Pernisiyöz anemi dışındaki nedenlerde etyolojik faktör ortadan kaldırılmalıdır. Etiyolojik faktör ortadan kaldırılana kadar aylık i.m vitamin B12 verildikten sonra tedavi kesilir. Ancak tedavinin seyrinde demir ve folik asid takviyesine ihtiyaç olabileceği unutulmamalıdır (103).

Tedavide uygulanan intramuskuler enjeksiyonlar güvenlidir ancak maliyeti ve hastaya rahatsızlık vermesi dezavantajdır. Bu nedenle parenteral tedaviye mevcut dezavantajlarından dolayı alternatif yollar araştırılmıştır. Oral tedavide; oral kobalaminin % 1 kadarı İF' den bağımsız olarak pasif diffüzyon ile emilmektedir. Yapılan çalışmalar ile günlük yüksek doz oral siyanokobalaminin (1000 µg üzeri) MA 'lı hastalarda remisyonu sağlayabildiği gösterilmiştir. Kobalamin eksikliği olan hastalarda kısa dönem hematolojik ve nörolojik yanıt elde etmek için günlük oral

tedavi i.m enjeksiyon kadar etkili olabilir. Ancak yine de bilgimiz dahilinde ciddi nörolojik anormallikleri olan hastalarda oral tedavinin etkinliği henüz yeteri kadar dokumente edilmemiştir. Multivitamin preparatları içindeki B12'nin biyoyararlanımını tahmin etmek güçtür. Yaşlı ve demanslı hastalarda oral B12 tedavisi verilirken hasta uyumu önemli bir sorundur. Ayrıca gastrik atrofi ve operasyonlu hastalarda oral tedavinin etkinliği net değildir (104). Aylık parenteral tedavi almayı red eden hastalar için 1-2 mg/günlük tabletler tavsiye edilmektedir (72, 105, 106).

Parenteral tedaviye alternatif yol siyanokobalaminin intranasal uygulanmasıdır. 500 µg vitamin B12'nin intranasal haftalık uygulanması intramuskuler uygulama ile benzer kan düzeyleri sağlamaktadır. Bu yol nasal hastalığı olan ya da aynı burun deliğinden başka ilaç kullanan hastalarda kontrendikedir (16).

2.1.7.B. Folat Tedavisi

Folat eksikliğinde tedavide önerilen doz 1 mg/gündür. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolar. Ancak tam hematolojik yanıt alınıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir. Bununla birlikte eksikliğine neden olan patoloji düzeltilemezse idame tedaviye gerek vardır. İdame doz olarak 0.25 - 0.50 mg /gün yeterlidir. Gebelerde ise 1 mg/gün verilmez. Gebelerde ilave olarak kobalamin eksikliğinden şüphelenildiğinde 3 ay ara ile 1 mg kobalaminin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Folinik asit (5- formil -H4PteGlu ;leucovorin) sadece antifolat içeren protokollerde kullanılmalı (MTX, trimetoprim/sulfometaksazol, 5-florurasil gibi) (16).

2.1.8. Tedaviye Hematolojik ve Nörolojik Yanıt

Uygun replasman tedavisine ilk olarak 24 saat içinde megaloblastosiz de düzelme ile yanıt alınır. Klinik olarak hasta 36 - 48 saat içinde kendini daha iyi hisseder, artmış iştah ve azalmış dil ağrısı gözlenir. Retikülosit 2 - 3. günlerde artar, 5 - 8. günlerde pik yapar. Bir haftanın sonunda artmış MMA ve homosistein düzeyleri normale döner. Eritrosit sayımında, hemoglobin ve hemotokritte ilk haftanın sonunda artış görülecektir. Azalmış intramedüller hemoliz ilk haftanın sonunda serum bilirubin seviyelerinde ve LDH da azalmaya yol açar. Trombosit

ve parçalı lökosit sayısı artmaya devam eder ve ilk hafta içinde normale döner. 14 güne kadar kanda hipersegmente PMNL kalmaya devam eder. MCV ilk 3-4 gün içinde retikülositoz nedeniyle artar. Sonra 25-78 günde referans aralığına ulaşarak azalmaya başlar. Bu değerler yaklaşık olarak 2 ay içinde normale gelecektir. Eğer bu cevap alınamıyorsa ek faktörler araştırılmalıdır (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, hemoglobinopatiler, hipotiroidizm gibi) (82).

Kobalamine yanıt olarak, nörolojik bozukluklar düzelmeye başlar. Genel olarak, fonksiyonel iyileşme derecesi hastalık semptomlarının süresi ve genişliği ile tersine ilişkilidir. 3 aydan daha kısa süredir var olan semptomlar genelde tamamen reversibldır ve kobalamin tedavisi ile haftalar içinde iyileşir. Daha uzun süredir olan hastalıkta değişen derecelerde rezidüel nörolojik disfonksiyon vardır. Nörolojik hasarın reversibilitesi yavaştır. Maksimal cevap 6 ayı gerektirebilir. Hastaların % 90'ında nörolojik anormallikler iyileşir. Bununla birlikte bazı hastalarda uygun kobalamin replasmanına rağmen nörolojik bulgular iyileşmeyebilir (82, 93).

2.1.9. Takip

B12 eksikliğinin, takviye sonrasında takibinde serum B12 düzeyinin ölçülmesi gereksiz olacaktır. Vitamin B12 düzeyleri düzelse bile tedaviye devam edilmelidir. Çünkü zamanla azalır ve eksiklik riski yeniden oluşabilir (101). Hastaları her 6 ayda bir takip etmek, hematopoezisin yeterli olup olmadığını anlamada ve eşlik edebilecek diğer hastalıkların erken tanısında faydalıdır. Kobalamin veya folat eksikliği olan hastalarda, eşlik eden demir eksikliği, akut veya kronik hastalık anemisi varsa uygun tedaviye cevap tam olmayabilir. Folat tedavisi kobalamin eksikliğine bağlı hematolojik anormallikleri düzeltebilir. Ancak nörolojik hasarın ilerlemesine sebep olur. Folat eksiklikliği olan bireylere kobalamin verilmesi genelde hematolojik iyileşme ile sonuçlanmaz (107).

2.1.10. B12 Eksikliği İçin Risk Grubundaki Bireyler

Günümüzde kobalamin eksikliğinin klinik ve biyokimyasal prezentasyonu eksikliğin erken tanınması ile dramatik olarak değişmiştir. Kobalamin eksikliği açısından risk altında olan bireylerin taranması ile erken tanı koymak ve tedavi ile komplikasyonların önüne geçebilmek mümkündür. B12 eksikliği açısından taranması önerilen hastalar ve hastalıklar şunlardır (71, 98, 99):

- Otoimmün hastalık
- Crohn hastalığı
- Kronik pankreatit
- Gastrik ya da ince bağırsak cerrahi öyküsü
- HIV enfeksiyonu
- Malabsorbsiyon sendromları
- Multiple skleroz
- Katı vejeteryan diyeti
- Proton pompası inhibitörlerinin kullanımı
- Tiroid hastalığı
- Açıklanamayan anemisi olan hastalar
- 50 yaşındaki bireyler
- Açıklanamayan nöropsikiyatrik semptomları olanlar

2.1.11. Vitamin B12 ve Folat eksikliği ile ilgili özel durumlar

2.1.11.A. Subklinik kobalamin eksikliği

Pek çok sağlıklı bireyin kobalamin seviyeleri düşük veya sınırdadır. Fakat asemptomatik ve normal kan sayımı olan bu bireylerde yüksek MMA ve homosistein seviyeleri ölçülür. Bu durum subklinik kobalamin eksikliği olarak ifade edilir. Aşikar kobalamin eksikliği oluşabilir. Özellikle yaşlılar hem klinik hem de subklinik kobalamin eksikliği açısından risk altında olan populasyon grubudur.

Sınırdaki düşük değerleri olan hastalarda yalancı düşüklük ekarte edilmelidir. Yapılan çalışmalarla bu hastaların % 60-70 'inde kobalamin tedavisine yanıt alınmış ve gerçek kobalamin eksikliği tanısı konmuştur (15, 91, 108).

2.1.11.B. Vitamin B12 ve Nörolojik disfonksiyon

B12 eksikliği olan hastalarda anemi derecesi ile nörolojik disfonksiyon arasında ters bir ilişki söz konusudur. Normal kan sayımına sahip olanlar sıklıkla nörolojik bulgu ve semptom gösterirler. Ciddi anemik hastalar ise nörolojik defisitten bazen yoksun olabilirler. Kobalamin seviyesinin nörolojik hastalık ciddiyeti ile ilişkisi yoktur. Kobalamine bağlı nörolojik hasar eğer tedavi geciktirilirse irreversibl olabilir. Bulgular folat takviyesi ile daha da kötüleşebilir (15, 71). Nörolojik defisit pek çok vakada hafif olmasına rağmen, hastalığın ciddiyeti teşhisten önceki

semptomların süresi ile ilişkilendirilmiştir. Kısa süren semptomları olan hastalar uygun tedaviye en iyi yanıt verenler olmuştur. ABD ' de, gıdalara folat eklenmesi nedeniyle B12 eksikliği olan hastalarda nöropsikiyatrik komplikasyonların gelişimi hızlanmıştır (1,16).

2.1.11.C. Folik Asite Cevap Veren Nöral Tüp Defektler

ABD 'de tahıl ve tahıl ürünlerine 1998 yılında folik asid takviyesi nöral tüp defektli doğum riskini azaltmak için başlanmıştır. Ayrıca özellikle Avrupa'da ve Amerika'da olmak üzere pek çok Avrupa ülkesinde vitamin kullanımı giderek artmaktadır. Ancak folat alımı hala gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla sınırda veya düşük seviyededir (109,110).

Nöral tüp defekti (NTD); nörolasyon aşamasında nöral dokuların tam olarak kapanamaması nedeniyle oluşan, santral sinir sisteminin en sık görülen konjenital malformasyonudur. Anensefali ve spina bifida önemli nöral tüp defektlerinden ve fetal mortalitenin önemli nedenlerindedir. Nöral tüp konsepsiyondan 28 gün sonra oluşmaya başlar, dolayısıyla bir kadının gebe kalmadan önce yeterli miktarda folat içeren diyet ile beslenmesi gereklidir (16).

Yapılan kontrollü bir çalışmada dengeli bir batı diyeti ile beslenen genç bir kadının yeterli folik asid alamadığı gösterilmiştir. Sadece folik asid takviyesi alanlar ve/veya folatla zenginleştirilmiş gıda alanların folat durumlarını iyileştirdikleri gösterilmiştir (111).

2.1.11.D. Folat ve Hiperhomosisteinemi

Hücrelerde homosistein bir metilasyon yolağı ve bir transsülfürasyon yolağı ile metabolize edilir. Metilasyon yolağında, homosistein metiyonine kobalamin bağımlı bir enzim olan metiyonin sentaz ile dönüştürülür. Bu sırada 5 - metil- tetrahidrofolat kendi metil grubunu homosisteine verir. 5 - metil - tetrahidrofolat 5,10 -metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından üretilir. Bazı bireylerde bu enzimin folat bağlayan kısmındaki bir polimorfizm disfonksiyonel, ısıya duyarlı bir MTHFR oluşumu ile sonuçlanır. MTHFR polimorfizmi için homozigot olan bireylerde homosisteinin patolojik artışı olur. Bu durum hastalarda prematür oklüziv damar hastalığına yol açabilir (112).

Transülfürasyon yolağında homosistein vitamin B6' nın kofaktör olarak görev aldığı ve sistatyon - beta sentazın katalize ettiği bir reaksiyon ile sistatiyona dönüşür. Sistatyon B6 bağımlı gama - sistatyonaz enzimi ile sistein ve alfa-ketobütirata dönüşür. Sistein antioksidan glutatyonun sentezi için kullanılır. Oksidatif stres metiyonin sentazı inaktive eder ve homosistein transsülfürasyon yolağına kayar. Bu da daha çok sistein ve glutatyon oluşumuna yol açar (113).

Sonuçta plazma homosistein seviyeleri mevcut enzimlerin genetik olarak ayarlanmış seviyeleri, folat alımı, vitamin B6 alımı , kobalamin alımı ve diğer durumların (renal yetmezlik, artmış yaş, nitroz oksid,anti-folatlar gibi) varlığı ile düzenlenir.

Kronik hiperhomosisteinemi oklüziv vasküler hastalıklar için major bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteineminin trombosit aktivasyonu, artmış düz kas hücresi proliferasyonu, hiperkoagülabilité, endotelyal sitotoksité ve disfonksiyon sonucunda vasküler oklüzyona yol açtığı düşünülmüştür (114). Bu durum koroner ateroskleroz, myokard infarktüsü, inme , son dönem böbrek yetmezliğinde vasküler hastalık, tromboanjitit obliterans, aortik ateroskleroz, venöz tromboembolizm ve plasental infarkt gibi ciddi problemlere yol açabilir (115). Hafif homosistein yükseklikleri folat, kobalamin, ve bazen B6 tedavisi ile sıklıkla geri dönüşümlüdür. Bu vitamin eksikliklerinin olmadığı durumlarda bile replasman fayda sağlar. (5)

2.1.11.E. Folat ve Kanser

Düşük folat seviyelerinin karsinogeneze yatkınlık yaratabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Folat eksikliği DNA hipometilasyonu ile DNA bütünlüğünün bozulmasına ve artmış karsinogeneze yol açar (7). Folatın yetersiz alımı ile kanser arasındaki ilişki için en önemli epidemiyolojik kanıt kolorektal kanserler için vardır. Pek çok prospektif saha çalışması prekanser adenomlar ve kolorektal kanser riski ile istatistiksel olarak önemli bir ilişki göstermiş (116). Folat ve serviks kanseri arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla daha az desteklenmiştir. Ancak Human papilloma virüsü (HPV) gibi serviks kanseri için diğer risk faktörlerinin varlığında düşük folat birlikteliği serviks karsinom riskini arttırabilir (117). Yine folat eksikliği ve meme kanseri riski özellikle alkol alımı ile kombine olduğunda artmaktadır (118).

2.1.11.F. Folat ve Kognitif İşlevler

Pek çok çalışma düşük folat ve artmış homosistein düzeyleri ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişkiyi konu almıştır. Yapılan Framingham saha çalışması, artmış homosistein düzeylerinin Alzheimer ve demans riskini % 40 ile % 80 oranında arttırdığını saptamış. Homosistein düzeyi 14 $\mu\text{mol} / \text{l}$ üzerinde olduğunda rölatif riskin arttığı gözlenmiş (119,120,121). Folat eksikliğinin hangi mekanizma ile demansa yol açtığı net olmamakla birlikte SAM sentezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. SAM beyinde myelin, fosfolipid, nörotransmitterlerin metilasyonunda kullanılır. Ayrıca artmış homosistein düzeylerinin vasküler hastalığa yol açabilme durumu nedeniyle beyin iskemisi olabilir (122).

2.1.11.G. Folat ve Yaşlılık

2015 yılında 65 yaş üzeri 45 milyon birey olacağı tahmin edilmektedir. Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak klinisyenler bu popülasyona ait sağlık problemleri ile daha sık karşılaşacaklardır. Yaşlı bireylerde mortalite ve morbidite ile ilişkili esas sorun nütrisyonel durumdur. Gıdalar arasında folat pek çok sağlık sorunu ile ilişkili bir besin olduğundan beslenmede önemli bir yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda folat eksikliği ile vasküler hastalıklar, bazı kanserler, demans, Alzheimer hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Dolayısıyla bu ilişkiler folatı özellikle yaşlılarda mortalite ve morbiditeyi azaltan önemli bir besin olarak öne çıkarmaktadır. Klinisyen, yaşlılarda nutrisyonel durumu sorgularken teşhis edilmemiş vitamin B12 eksikliği varlığı ve folat metabolizması ile etkileşen ilaçların kronik kullanımı açısından da uyanık olmalıdır (123,124).

Son çalışmalar, günlük folat alımının gıdalara folik asid ile takviye yapılmasından sonra arttığını göstermiştir. Hergün folat ile zenginleştirilmiş ürünleri (kahvaltılık ürünlerde yaklaşık olarak 400 μgm folik asid bulunur) alan ve 400 μg multivitamin ürünleri alan 60 yaş ve üzeri bireylerin, gün içinde diğer folik asid ile desteklenmiş ürünleri de tükettikleri düşünülürse günlük 1000 μg 'a kadar folik asid alımları olacaktır. Bunun sonucunda hem kan folat konsantrasyonunda artış hem de plazma homosistein konsantrasyonunda düşüş görülür (125,126). Bu durum folik asid eksikliğinden kaynaklanabilecek

hastalıkların önüne geçilebileceğini gösterse de vitamin B12 eksikliğini maskeleyebilir.

60 yaş üzeri hastaların % 10 ile 15' inde vitamin B12 eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Bu eksiklik yaşlılarda primer olarak atrofik gastrite bağlı hipoklorhidriyle açıklanmaktadır. Atrofik gastrit sonucunda oluşan hipoklorhidri sadece proteine bağlı vitamin B12 yi etkiler ancak zenginleştirilmiş ve destek ürünlerde bulunan kristalize formu etkilemez. 50 yaş üzerinde olan önemli bir hasta grubunda atrofik gastrit bulunabildiğinden günlük 2.4 µg vitamin B12 'nin gıdalarla alınması önerilir. Çünkü yaşlılarda folik asidden zenginleştirilmiş gıdaların tüketimi vitamin B12 ile ilişkili hematolojik anormallikleri düzeltmeye yeterli olabilir ancak nörolojik anormallikler ilerler. Bu durum folik asidin vitamin B12 yi maskeleymesi olarak adlandırılır (49, 127, 128).

2.1.11.H. Renal Yetmezlik ve Kobalamin

Hemodiyaliz hastalarında artmış kobalamin klerensinden kaynaklanan düşük veya sınırda kobalamin seviyeleri bir sorundur. Çünkü zaten renal yetmezlikli hastalarda MMA ve homosistein seviyeleri orta düzeyde artmıştır. Artmış homosistein seviyesi periton diyaliz veya hemodiyalizdeki hastalarda vasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Böyle bireylerin folat, B12 veya B6 ile tedavi gerekliliği hala açık değildir. Çalışmalar devam etmektedir (16, 129).

2.2. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.2.1. Tiroid glandı

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın anterior yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş endokrin bir bezdir. Erişkindeki ağırlığı 15–20 gramdır. Tiroid bezi, superior ve inferior tiroid arterlerinin oluşturduğu zengin bir damar ağına sahiptir. İçinde tiroglobulin molekülünü barındıran folliküler yapılardan oluşmuştur (130,131).

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması

Tiroid hormonları tirozin amino-asitine iyot bağlanması ile oluşur. Tiroid bezinin salgıladığı tiroid hormonları tiroksin (T4) ve tri-iodotironin (T3) 'dir. Plazma total T3 'ün sadece %20' si tiroid bezi tarafından salgılanmakta olup, geri kalan % 80'lik kısım periferde T4'ün de-iyodinasyonu sonucu oluşur. Plazmadaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Daha küçük bir kısım ise serbest durumdadır. Hücre içine girip biyoaktivite gösteren yalnızca serbest fraksiyonlardır. Dolaşımdaki serbest hormonlar tiroid stimulan hormon (TSH) ile karşılıklı etkileşim içindedir.

Vücutta metabolik olayların sürekliliği için, tiroid hormonlarının kontrollü olarak devamlı yapımı ve salgılanması gerekir. Tiroid bezinin hormon sentezlemesi uygun miktarda dış kaynaklı iyodun bulunmasına bağlıdır. Yine sentez, depolama ve salgılama fonksiyonlarını yerine getirmesi hipotalamus- hipofiz - tiroid bezi eksenini içindeki sıkı kontrol ile sağlanır. Kontrol olayı hipotalamusun tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) sentezi ile başlar. TRH salgılandıktan sonra adenohipofizde TRH reseptörlerini uyarır. Hipofiz hücrelerinin salgıladıkları TSH dolaşım yolu ile tiroid bezine ulaştığında endokrin bez aktive olur, tiroid bezinin iyodu tutması artar, iyodür taşınması hızlanır ve tiroid hormonlarının sentez ve salgısı artar. TSH, tiroid hormon salgısını düzenleyen başlıca etmendir. Tiroid hormonları hipofiz bezini etkiler, TSH sentez ve salgısının azalmasıyla TRH da azalır. Ancak T3, T4 hormonlarının hipotalamik düzeyde baskılayıcı etkisi mekanizma olarak kesinleşmemiştir (130,131,132,133).

2.2.3 .Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Laboratuvar Değerlendirilmesi

Total tiroid hormon düzeyleri, tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği için tiroid bezi fonksiyonlarını çoğu zaman doğru olarak yansıtmazlar. Bu nedenle genellikle serbest hormon düzeyleri kullanılır. TSH düzeyleri serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) deki değişikliklere cevaben değiştiğinden tiroid testlerinin değerlendirilmesinde ilk aşama olarak TSH'nin baskılanmış, normal veya artmış olup olmadığına bakılması mantıklı olacaktır. Ancak sadece TSH tayini ilk basamak tanı testi olarak kullanılacak olursa hipofizer hastalığına bağlı hipotiroidi (TSH genellikle normal sınırlar içindedir), tirotoksikoz tedavisinin ilk 12 ayı içindeki hastalarda (TSH hala baskılanmış olabilir), TSH sekrete eden adenomlara bağlı tirotoksikozlar (TSH genellikle normal sınırlar içindedir) veya tiroid hormon rezistansı (TSH genellikle normal sınırlar içindedir) olan vakalara tanı koymakta yetersiz sonuçlar alınabilir. Tiroid hastalığı olduğu bilinen ya da klinik olarak kuvvetle tiroid hastalığı olduğu tahmin edilen kişilerde TSH, sT3, sT4 en az bir kez kesin tanı amacı ile istenmelidir. Bu yaklaşım içinde bu testlerin yorumlanmasında önümüze altı ayrı patern çıkmaktadır. Bunlar; primer hipertiroidizm, subklinik hipertiroidizm, primer hipotiroidizm, subklinik hipotiroidizm, TSH'nin normal veya düşük, sT3 'ün düşük bulunduğu durum, normal veya yüksek TSH ve yüksek sT4 veya sT3'ün bulunduğu durum. Olduğa hassas bir yöntem olan immunoradiometrik analizlerle (IRMA) TSH'nin 0.004 mU /l düzeylerinin altındaki değerler bile ölçülebilmektedir (134,135,136).

Otoimmün tiroid hastalığı en kolay şekilde tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg) karşı gelişmiş dolaşan antikorların ölçümü ile saptanabilir. Tg' e karşı antikor gelişimi enderdir. Ötiroid kadınların %5-15 'i ve ötiroid erkeklerin % 2' den fazlasında tiroid antikorları mevcuttur. Otoimmün hipotiroidizmli hastaların hemen tamamı ve Graves hastalığı olanların % 80' den fazlasında TPO antikorları mevcuttur ve sıklıkla yüksek düzeydedir. Tiroid stimölan immunglobulinler (TSI) Graves hastalığında TSH reseptörü uyaran antikorlardır (TRAB). Bu antikorların en önemli etkisi tiroid hormon biyosentezini uyarmasıdır. Hücre proliferasyonunu da uyarak tiroid hiperplazisine neden olur (10).

2.2.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve Yaşlılık

Artan yaşla birlikte, tiroid hormon metabolizması, üretim ve aktivitesinde belirgin değişiklikler olmaktadır. Bu durum yaşlılarda subklinik tiroid hastalığı prevalansını arttırmaktadır. Genel olarak subklinik tiroid hastalığı olanlarda aşikar tiroid disfonksiyonuna ilerleme söz konusudur. Yaşlılarda, T4'ün de-iyodinasyonu ile oluşan degradasyon azalır. Serbest T3 ve total T3 düşer, serum total T4 ve serbest T4 seviyeleri değişmeden kalır. Reverse T3 (rT3) artar. Ayrıca yaşlılarda T4 tarafından negatif kısır döngü ile uyarılan sistemde, tirotroplara artmış hassasiyet ve TRH azalması söz konusudur. Sonuçta TSH düşer (137,138). Özellikle 60 yaş üzeri kadınlarda olmak üzere, anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikor pozitifliği prevalansında yaşa bağımlı artış vardır. Bu durum subklinik hipotiroidizm prevalansında artış ile sonuçlanır (139,140).

Yaşlılıkta, tiroid fonksiyon testleri kronik hastalıklar gibi pek çok durumdan etkilenmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açabilen durumlar değerlendirilmelidir (137,141,144). Yaşlılıkta açlık, akut ve kronik hastalıklar, tiroide ait bir patoloji olmasa bile azalmış serum T3 ve artmış rT3 ile ilişkilidir (143,144). Yaşlılıkta kullanılan pek çok ilaç da tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilir. Lityum; hipotiroidizm, amiodoran; hipotiroidizm veya hipertiroidizm yaparak, glukokortikoidler ve östrojen; anormal tiroid fonksiyonlarına yol açarak tiroid fonksiyon testlerini bozarlar. Ayrıca genetik ve fizyolojik faktörler de yaşlılarda tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilir (145,146).

2.2.5. Tiroid Fonksiyon Bozukluklarına Genel Bakış

2.2.5.A. Düşük TSH, yüksek sT3 veya sT4 (primer hipertiroidizm)

Tiroid hormonlarının kandaki konsantrasyonlarının artması anlamına gelen hipertiroidizmin primer nedenleri, başlıca Graves hastalığı ve otoimmün tiroiditlerdir.

Graves hastalığı, Von Basedow hastalığı olarak da isimlendirilen, tiroid glandının hiperfonksiyonu ile seyreden spesifik otoimmün bir hastalıktır. Diffüz guatr, infiltratif oftalmopati, infiltratif dermopati ile karakterize bir tablodur. Prevalansı % 1 'dir. Her yaşta görülebilir ve kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülür (132,147). Hastaların % 95' inin periferik kanında tiroid stimulan antikorlar (TRAB) bulunur (148). Patogenezinde yaş, cinsiyet, otoimmünite ve

genetik faktörler rol oynar. Kadınlarda daha fazla görülmesinin nedeni diğer otoimmün hastalıklarda da söz konusu olduğu gibi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak immün cevapsızlık oluşmasında östrojenin rol oynadığı bilinmektedir (10). Pernisiyöz anemi, Myastenia Graves, Addison hastalığı, İnsüline bağımlı diyabet gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği ve tiroid glandında lenfositik infiltrasyon varlığı otoimmünite lehine yorumlanmıştır (148). Hipertiroidizme ait semptom ve bulgular ile hastalar gelebilir. Sintigrafide iyot uptake artmıştır. Antitiroid ilaçlarla tedavi, radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

Tiroid üzerinde hassasiyet ve eritrosit sedimentasyon hızında artış, subakut (De Quervain) tiroiditini düşündürür. Ayrıca sessiz tiroidit ve postpartum tiroidit de sıklıkla geçici hipertiroidi yapan nedenler arasındadır. Tiroiditlerde I-131 veya teknesyumlu tiroid sintigrafilerinde uptake düşük saptanır.

Hipofiz veya hipofiz dışı hastalıklar da hipertiroidizme yol açabilir (Tablo 6). Non - tiroidal hastalıklar ve TSH süpresyonu yapan ilaçlar nadiren TSH seviyelerini 0.1 mIU /l' nin altına çekerler (143).

Tablo 6. Düşük TSH, yüksek sT3 veya yüksek sT4 düzeyleri bulunan durumlar (135,136)

a) Sık rastlanan klinik durumlar (Primer hipertiroidiler) <ul style="list-style-type: none">* Graves hastalığı* Multinodüler guvatr* Toksik nodüler guvatr
b) Rölatif olarak sık rastlanan klinik durumlar - düşük radyoaktif iyot alımı ile birlikte olan durumlar <ul style="list-style-type: none">* Postpartum* Sessiz (lenfositik)* Postviral (granulomatöz, subakut, De Quervain)
c) Nadir rastlanan klinik durumlar-düşük radyoaktif iyot uptaki ile birlikte olan durumlar <ul style="list-style-type: none">* Tiroksin alınması* Ektopik tiroid dokusu, struma ovarii* İyota bağlı* Amiodaron tedavisi

- d) Nadir rastlanan klinik durumlar-pozitif gebelik testi ile birlikte
- * Gestasyonal tirotoksikozis ile hiperemesis gravidarum
 - * Mol hidatiform
 - * Ailevi gestasyonal hipertiroidler

Tablo 7 . Hipertiroidizmde bulunan semptom ve bulgular (147,149)

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Sinirlilik Aşırı terleme Sıcağa tahammülsüzlük Aşırı hareketlilik Yorgunluk Çarpıntı Dispne Güçsüzlük İştah artması Diyare Kilo kaybı ve kilo alamama Menstrüel bozukluklar	Guatr Taşikardi Cilt değişiklikleri Tremor Tiroidde üfürüm Göz bulguları Kalp yetmezliği Atrial fibrilasyon Jinekomasti Palmar eritem Pretibial miksödem

2.2.5.B. Düşük TSH, normal sT3 veya sT4 (Subklinik hipertiroidizm)

TSH düzeyinin düşük olmasına karşılık, serum T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olması ile karakterize durumdur. Endojen subklinik hipertiroidi sıklığı % 0,6–1.1 arasındadır. Kadınlarda, siyahlarda ve düşük iyot alanlarda daha sık görülmektedir. En sık sebepleri toksik multinodüler guatr ve Graves hastalığıdır. Diğer sık görülen bir nedeni ise tiroid hormon süpresyon tedavisidir. Subklinik hipertiroidi olgularında semptomlar olmayabilir veya ılımlı düzeyde olabilir. Subklinik hipertiroidizm sonuçları, aşikar hipertiroidizme ilerlemek, kardiyak disfonksiyon, atriyal fibrilasyon, sistemik ve nöropsikiyatrik semptomlar ve azalmış kemik mineral dansitesidir (12,150). Subklinik hipertiroidizmde hastalar iki gruba ayrılabilir. Bir grup hasta ; TSH < 0.1 mU/L olan ve diğer grup ;0.1- 0.45 mU/ L olan grup. İkinci grupta rutin tedavi pek tavsiye edilmemektedir. Çünkü orta derecedeki hipertiroidizm ve klinik gidiş arasında net bir ilişki kurmak için kanıt yetersizdir (143). Ancak özellikle 60 yaşından üzerinde, TSH < 0. 1 mU/L olan

grup için tedavi önerilmektedir. Çünkü bu grupta atriyal fibrilasyon ve osteoporoz riskinde artış mevcuttur (147,149, 12).

Tablo 8: Düşük TSH, normal sT3 veya sT4 (135,136)

a) Sık rastlanan durumlar * Toksik multinodüler guatr * Graves Hastalığı * Tiroksin alımı
b) Nadir rastlanan durumlar * Dopamin veya dobutamin infüzyon * Tiroid dışı hastalıklar

2.2.5.C. Yaşlılık ve klinik- subklinik hipertiroidizm

Yaşlılarda hipertiroidizm prevalansı artmıştır. 60 yaş üzerindeki populasyonda sıklığı % 0.5 - 3 dür (137, 151). Yaşlılarda hipertiroidizme yol açabilecek tüm nedenler görülebilir. Düşük iyot alımı olan bölgelerde hipertiroidizmin en sık sebebi toksik multinodüler guatr iken, yüksek iyot alımı olan bölgelerde Graves hastalığıdır (137). Yaşlı populasyonda, ilaçlar veya radyografik kontrast ajanlardan aşırı iyot alımı sonucunda hipertiroidizm oluşması kolaylaşmaktadır (137).

Genç bireylerle karşılaştırıldığında, yaşlı bireyler daha az semptom ve bulgu gösterirler. Sıklıkla tremor, sıcak intoleransı, sinirlilik, taşikardi, atriyal fibrilasyon saptanır. Açıklanamayan kilo kaybı, ishal veya kabızlık, bulantı ve kusma olabilir. Ayrıca depresyon ve mani yaşlılarda hipertiroidizm sonucu olabilir (137, 152).

Tedavide radyoaktif iyot tedavisi ve beta bloker ajan kullanımı tercih edilmektedir. Subklinik hipertiroidizmi olan 60 yaş üzeri hastaların yaklaşık olarak % 1-2 si aşırı hipertiroidizme ilerler. Subklinik hipertiroidizmin prevalansı yaşlı bireylerde % 6.3' tür. Bu teşhisi koymadan önce özellikle yaşlılarda TSH düşüklüğüne yol açan diğer nedenler dışlanmalı (açlık, kronik hastalıklar, ve ilaçlar gibi) (12, 150).

2.2.5.D. Düşük veya normal TSH ile birlikte düşük sT3 veya sT4

Bu tablo tiroid dışı hastalıklarda sık görülür. En sık rastlanan kombinasyon TSH'nin normal olduğu ve düşük sT3 bulunduğu durumlardır. Belirgin hastalığı olmayanlarda sekonder hipotiroidizm de düşünülmelidir. Tanı koymak önemlidir, çünkü sekonder hipotiroidinin beraberindeki hipoadrenalizm hayatı tehdit eder. Hipertiroidi tedavisi altındaki bireylerde tedavi sırasında sT3 veya sT4 düşük, TSH' da süpresyon devam ediyor olabilir ki bu da hipofiz hastalığındaki paterni taklit edebilir. Anamnez tanıda yol göstericidir (135,136).

Tablo 9. Düşük veya normal TSH, düşük sT3 veya sT4

a) Sık rastlanan durumlar * Tiroid dışı hastalıklar * TSH süpresyonunun devam ettiği henüz tedavi altındaki tirotoksikozlar
b) Nadir rastlanan durumlar * Sekonder hipotiroidi yapan durumlar; Hipofiz cerrahisi veya radyasyonu, travma, tümörler, Shehan sendromu * Konjenital TSH veya TRH yetmezliği * Hipotalamik hastalıklar; tümörler, travma, infiltratif bozukluklar

2.2.5.E. Yüksek TSH, düşük sT4 veya sT3 (primer hipotiroidizm)

Bu tablo her zaman primer hipotiroidiyi düşündürür. Primer hipotiroidi, tiroid bezine ait faktörlere bağlı olarak tiroid hormonlarının tiroid bezinden azalmış salınımıdır. Hipotiroidi vakalarının % 95 'ini primer hipotiroidi nedenleri oluşturur. Erişkin kadınlarda prevalansının % 2 civarında, erişkin erkeklerde % 0.1- 0.2 oranında olduğu bildirilmektedir (153, 154). Tiroid hormon eksikliğinin semptom ve bulguları etyolojiye, süreye ve hipotiroidinin klinik durumunun ağırlığına göre kişiden kişiye farklılık gösterir. Tipik olarak mental ve fizik aktivitede ve bir çok organ fonksiyonunda yavaşlama vardır (153,154).

Primer hipotiroidinin başlıca nedeni Hashimoto hastalığıdır. Hashimoto tiroiditi en sık görülen tiroidit formudur. Yıllık insidansı binde 0.3 -1.5 dir. Kadın / erkek oranı 6-20/1 dir. Özellikle 30-50 yaşları arasında siktir. Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Patogenezinde otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Tiroglobulin ve TPO antikorlarının kompleman bağlayıcı ve

sitotoksik etkileri vardır. Hashimato tiroiditi diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. Tip 1 DM, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiöz anemi, myastenia graves, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, sjögren sendromu, polimyalji, skleroderma, otoimmün trombositopeni hastalıkları gibi otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir. Klinik tablo hiçbir semptomun olmadığı sadece guatrın olabildiği bir tablodan belirgin miksödem tablosuna kadar değişebilir. Serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi, serum kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) , laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri yüksek bulunabilir. Primer hipotiroidizmlili hastalar levotiroksin ile tedavi edilir (10, 155).

Postpartum, sessiz ve postviral tiroiditler de sıklıkla geçici hipotiroidiye yol açarlar. Bunlarda tiroksin tedavisi nadiren gereklidir. Tiroid bezinde fibrozisin ön planda olduğu Riedel tiroiditinde %30 vakada hipotiroidizm gelişir. Bu vakalarda tiroid otoantikörleri bulunabilir fakat otoimmünitenin patogenezindeki rolü bilinmemektedir (135,136).

Tablo 10. Yüksek TSH, düşük sT4 veya sT3

<p>a) Primer Hipotiroidi Nedenleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Otommün hipotiroidizm: Hashimato tiroiditi, atrofik tiroidit• İyatrojenik: İyot tedavisi , subtotal veya total tiroidektomi, kanser veya lenfoma nedeniyle boyuna radyoterapi uygulanması• İlaçlar: Aşırı iyot içeren ilaçlar (kontrast maddeler, amiaodoran), lityum , antitiroid ilaçlar, interferon –alfa gibi.• Konjenital hipotiroidi• İyot eksikliği• İnfiltratif hastalıklar : Amiloidoz,sarkoidoz, hemakromatoz, riedel tiroidit
<p>b) Geçici Hipotiroid nedenleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Postpartum tiroiditi de içine alan sessiz tiroidit• Subakut tiroidit• Graves hastalığında subtotal tiroidektomi sonrası• Graves hastalığında I-131 tedavisi sonrası

Tablo.11. Hipotiroidi semptom ve bulguları (153,154)

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Güçsüzlük Azalmış terleme Soğuğa tahammülsüzlük Hafızada azalma Kabızlık Kilo alımı Saç dökülmesi Dispne Anoreksi Sinirlilik Menoraji	Kuru, kaba cilt Yavaş konuşma Göz kapağı ödemi Soğuk cilt Büyük dil Saçlar kuru ve sert Ciltte solukluk Periferal ödem Ses kalınlaşması

2.2.5.F.Yüksek TSH, normal sT4 veya sT3

Bu tabloya subklinik hipotiroidizm denmektedir. En sık rastlanan tiroid test fonksiyon bozukluğudur. Sıklığı farklı populasyonlarda % 5. 4 - 8.5 olmak üzere değişir. Kadınların % 5-10' unu etkiler. Subklinik hipotiroidizm henüz ileri düzeyde tiroid yetmezliğine sebep olmamış otoimmün hipotiroidizimli kişilerde gözlenir iken tiroidektomi veya radyoaktif iyot kullanmış kişilerde de görülebilir (149). Subklinik hipotiroidizm tedavi edilmeli mi edilmemeli mi hala tartışmalıdır. Olası sonuçları; kardiyak disfonksiyon, ateroskleroz, artmış total ve LDL kolesterol, nöropsikitarik semptomlar ve aşikar hipotiridizme ilerlemedir (12,156). Mevcut çalışmalar normal sT4 ve TSH < 10 mU/L olan bireylerde rutin tiroid hormon replasmanını tavsiye etmezler. 6 ile 12 ay aralarla TFT 'lerinin takibi tavsiye edilmektedir. Ancak hipotiroidiye ait semptomu olan hastalarda, gebelik planlayanlarda, anti TPO pozitif olanlarda tedavi düşünülebilir. TSH > 10 mU/L olan hastalara da aşikar hipotiroidizme ilerleme olasılığı yüksek olduğundan tedavi düşünülür (12, 157).

Tablo 12. Yüksek TSH, normal ST4 veya ST3

a) Sık rastlanan durum * Subklinik otoimmün hipotiroidizm
b) Nadir rastlanan durumlar * Heterofil (interfere- karışıklığa yol açan) antikolar * Hipotiroidizm nedeni ile aralıklı olarak yapılan T4 tedavileri * İlaçlar; amiodaron, sertralin, kolestramin * Tiroid dışı hastalıklardan sonraki iyileşme dönemlerinde

2.2.5.G. Yaşlılık ve Klinik - Subklinik Hipotiroidizm

60 yaş üzerindeki bireylerde aşikar hipotiroidizmin prevalansı % 5' dir (137). Yaşlılardaki hipotiroidizm sıklıkla atipiktir ve pek çok bulgu yaşlanmanın kendisine atfedilebilir (soğuk intoleransı, yorgunluk, güçsüzlük, kosntipasyon, depresyon, KKY gibi). En sık nedeni otoimmün tiroiditler ve tirotoksikoz tedavisi sırasında oluşan hipotiroidizmdir. Her yaştaki tedavi şekli tiroid hormon replasman tedavisi şeklindedir. Ancak tiroid hormonları myokardiyal oksijen talebini arttırdıkları için yaşlılarda daha yakın takip ile tedavi başlanmalıdır (137,158).

60 yaş üzeri subklinik hipotiroidizm sıklığı kadınlarda % 10, erkeklerde ise % 8 dir. Prevalans 80 yaş üzeri kadınlarda ve iyot eksikliğinde ise daha düşüktür (12, 159). Subklinik hipotiroidizmin 55 yaşından büyük bireylerde her yıl ortalama % 8 oranında aşikar hipotiroidizme ilerler (12,156). Özellikle 60 yaş üzeri olan ve antikoları pozitif olan kadınlarda subklinik hipotiroidizmin klinik hipotiroidizme ilerlemesi daha sıktır (160, 161). Ancak çok yaşlılarda tiroksin replasmanı yarar yerine zarar verici olabilir. Yapılan iki gözlemsel çalışmada yüksek TSH ve/veya düşük sT4 seviyelerinin yaşlı hastalarda daha düşük mortalite ile beraber olduğu gösterilmiştir (141, 162).

2.2.5.H. Normal veya yüksek TSH, yüksek sT4 veya sT3

Bu durum nadirdir çoğunlukla teknik hatalara bağlıdır. İntermittan T4 tedavileri ya da tek yüksek doz T4 alındığı durumlarda sT4 düzeylerinde yükseklik ile birlikte nadiren sT3 yüksekliği fakat TSH'da süpresyonun olmadığı durumlar

görülebilmektedir. Amiodaron tedavisi TSH konsantrasyonlarını yükselterek ve sT4 düzeylerini yükselterek (periferik T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe ederek) benzer fakat daha az dramatik tiroid fonksiyon test değişikliklerine yol açabilir. Akut psikotik hastalıklarda da tiroid fonksiyon test değişiklikleri bildirilmiştir. Tiroid dışı hastalıklarda tipik olarak düşük tiroid hormon konsantrasyonları olabildiği gibi, akut psikiyatrik durumlarda %16 'dan fazla oranda tiroid hormonlarında yükselmeler ve yüksek TSH düzeyleri olabilir. Bu patern özellikle şizofreni, efektif psikoz, amfetamin kullanımında gözlenir ve nadiren 14 günden uzun sürer. Sebep bilinmemektedir fakat psikiyatrik hastalarda yapılan Tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

Bu bozuklukla ilgili nadir görülen fakat iki önemli klinik durum tiroid hormon rezistansına neden olan tiroid hormon reseptör mutasyonları ve TSH sekrete eden hipofiz tümörleridir (135,136).

2.3. MENOPOZ

Menopoz kelime anlamıyla adet kesilmesi demektir. Ovarian aktivite kaybına bağlı mensturasyon kalıcı olarak sonlanmıştır. Yaşayan her kadın için fizyolojik, doğal olmasına karşın oluşturacağı sonuçlar açısından patolojik kabul edilmesi gereken bir süreçtir (163).

Yaşı ne olursa olsun adet görmekte olan bir kadının overleri herhangi bir nedenle çıkarılırsa cerrahi menapozdan bahsedilir. 40 yaşın altında ortaya çıkan menapoz erken menapoz olarak adlandırılır. Menopoz yaşı heredite, sosyal faktörler, beslenme ve çevresel faktörlere göre değişir. Ortalama menopoz yaşı 51.3 olarak tanımlansa da 48-55 yaşları arasında görülebilir. Menopoza geçişin en tutarlı bulgusu serum follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde artıştır. FSH düzeylerinin > 40 IU /L olması ovarian fonksiyonların tam kesilmesi ile beraberdir. Menopozal geçiş esnasında luteinize edici hormonun (LH) düzeylerinin değerlendirilmesi diğer hormona göre daha az öneme sahiptir. FSH 'ya benzer tarzda LH düzeyleri artmasına rağmen siklus ortası LH piki ve kronik anovulasyon vakalarında da yükseklik görülür. Menopoza geçiş esnasında normal serum estradiol düzeyleri olabilir (163). Sonuçta FSH 10-20 kat, LH 3 kat artar ve maksimal artış menapozdan 1-3 yıl sonra meydana gelir. Menopoza geçiş esnasında normal serum estradiol düzeyleri olabilir. Laboratuvar olarak yapılan tetkiklerde ; LH > 40 IU/L FSH > 30 IU/L, östrodiol (E2) < 20 pg/ml saptanması ile tanı konulmaktadır (164,165, 166).

Menopozdaki değişiklikler üç ana grupta toplanabilir. Bunlar; (167)

1. Östrojen azlığına bağlı değişiklik ya da semptomlar olan

- vazomotor semptomlar ; sıcak basmaları, gece terlemeleri ,
- endokrin ve metabolik değişiklikler; ciltte sarkma ve incelme, ürogenital atrofi, deri- meme atrofisi, osteoporoz, senil vajinit, dispareni, sık idrara çıkma , hirsutizm

2. Psikolojik semptom ya da bulgular

- Yorgunluk, sinirlilik , depresyon, irritabilite, duygu durum değişiklikleri, uyku bozuklukları, kaygı, hafıza kaybı, konsantrasyon bozukluğu

3. Sosyal sorunlar

- Aile içi zorlamalar, çekiciliğin azaldığı düşüncesi

Menopoz, kadınlar için uzun dönemde kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riskini arttırmaktadır. Bugün tüm dünyada koroner kalp hastalığı kadın ve erkek popülasyonda önde gelen ölüm nedeni kabul edilmektedir. Reprodüktif dönemde kadınlar, erkeklere oranla 2.5-4.5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, menopozla birlikte, 50 yaşından sonra hızla erkeklerde görülen seviyelere ulaşır. Özellikle prematür menopoza giren kadınlarda koroner arter hastalıkları riski normal yaşta menopoza giren kadınlara göre daha yüksektir. Hormon replasman tedavisi , östrojen eksikliğinin kısa dönem ve uzun dönem değişikliklerinin önlenmesinde spesifik bir role sahiptir. Hormon replasman tedavisi hipoöstrojenemi belirti ve bulguları gösteren bütün kadınlarda, kontrendikasyon yoksa kullanılabilir (168).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Haziran 2009 – Eylül 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji ve Genel Dahiliye polikliniğine herhangi bir nedenle başvurmuş, megaloblastik anemi ve tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı yeni almış olan 200 hastada yapıldı. Ancak sadece tiroid fonksiyon bozukluğu olan 9 hasta, çalışmaya alındıktan sonra tiroid operasyonu geçirdiğini belirten 3 hasta, karaciğer fonksiyon testleri yüksek saptanan 3 hasta, çalışmaya alındıktan sonra vitamin B12 replasmanı almış olduğu saptanan 3 hasta, homosistein tetkiki doğru kan tüpünde alınmadığı için homosistein düzeyi ölçülemeyen 5 hasta, tetkikler sonucunda diabetes mellitus saptanan 1 hasta, vitamin eksikliğine rağmen megaloblastik anemi teşhisi konulamayan 9 hasta, dış merkezdeki tahlilleri vitamin eksikliği ile uyumlu olmasına rağmen yapılan tetkikleri normal saptanan 8 ve EKG sinde iskemik değişikliği olan 1 hasta olmak üzere toplam 43 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 157 olgunun değerleri analiz edildi.

Çalışmaya alınmadan önce tüm olgular yaş, beslenme alışkanlıkları (özellikle kırmızı et tüketimi), sigara kullanımı, eşlik eden hastalık ve Emilimi etkileyen hastalık durumu, Emilimi etkileyen ilaç kullanımı, Emilimi etkilen operasyon öyküsü yönünden sorgulandı. Kadın hastalara menapoza girip girmedikleri soruldu. Tüm hastalar megaloblastik anemi ve hipotiroidi /hipertiroidiye bağlı oluşabilen nörolojik, gastrointestinal ve kardiyak yakınmalar açısından sorgulandılar.

Tüm olgulara, araştırma hakkında bilgi verilip onamları alındıktan sonra kan tetkikleri yapıldı. Bunlar; hemogram, retikülosit sayımı, periferik yayma, vitamin B12, folik asit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, homosistein, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, açlık lipid profili, LDH, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, total protein, albumin, tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH), tiroid antikoru (anti-tiroglobulin, anti-mikrozomal) düzeyleri, koagülasyon testleri (PT, aPTT) tetkikleriydi. Menapoza giren kadınlarda mevcut testere ek olarak FSH düzeyi bakıldı. Hastaların periferik yaymaları Wright boyası ile boyandı ve mikroskop altında incelendi. Tüm hastaların EKG ve PA Akciğer grafileri çekildi. Muayene

edilen olguların testleri kan transfüzyonu ve vitamin B12 tedavisi başlamadan önce sabah aç iken yapıldı.

Hasta seçimindeki dışlama kriterleri :

- 1- Daha önceden tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı konulmuş olanlar
- 2- Daha önceden megaloblastik anemi tanısı almış olanlar
- 3- Kardiyovasküler hastalığı olanlar
- 4- Gebeler
- 5- Laktasyon dönemindeki kadınlar
- 6- Diyabetes Mellitusu olan kişiler
- 7- Kronik böbrek yetmezliği olanlar
- 8- Kronik karaciğer hastalığı olanlar

Megaloblastik aneminin ve TFB olan hastaların değerlendirilmesi:

Araştırma 18 yaş üzeri 157 bireyde yapılmıştır. Megaloblastik anemi tanısı; anemisi, bisitopenisi, pansitopenisi veya normal hemoglobinin değerine rağmen nörolojik yakınması olan ve vitamin B12 ve/veya folat eksikliği ile birlikte homosistein düzeylerinde artış saptanan ve periferik yaymalarında makrositoz ve/veya hipersegmente nötrofil görülen hastalara konuldu. Vitamin B12 eksikliğine rağmen homosistein düzeyi artmamış hastalarda periferik yayma bulguları ile MA tanısı desteklendi. Anemi tanımı Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uygun olarak yapıldı (kadınlar için Hb<12 g/dl ve erkekler için Hb <13 g/dl). Tiroid fonksiyon bozukluğu, sT3, sT4, TSH, anti-T, anti-M düzeylerine bakılarak konuldu. TFB açısından hastalar 3 gruba ayrıldı; hipotiroidi, hipertiroidi, diğer (hipotiroidi veya hipertiroidi olmayanlar). B12 vitamin düzeyi 300 pg /ml' nin altında olan hastalar vitamin B12 eksikliği olanlar olarak belirlendi. Homosistein için eşik değerler, erkeklerde 14 µmol/L, kadınlarda 12 µmol/L' nin üzeri olarak belirlendi. Folik asit için referans aralığı 3-15 ng/ml olarak alındı. Diğer tetkikler için laboratuvarımıza ait referans aralıkları kullanıldı.

Kadın hastalar için son 1 yıldır adet görmeyenler menapoz olarak değerlendirildi ve FSH düzeyleri ile bu durum teyit edildi. Çekilen PA akciğer grafisinde patolojik görünümü olan olgular ve EKG'sinde iskemik değişikliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kullanılan araç ve gereçler

1-Kan sayımı Cihazı:

Beckman Coulter, LH 780 Analyzer marka cihaz ile EDTA' lı tüplere alınan kandan hemogram ve retikülosit sayımı çalışıldı.

2-Rutin Biyokimya otoanalizatörü:

Biyokimya testleri: Açlık kan glukozu, açlık LDL, HDL, T.kolesterol, Trigliserid, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, T.Protein, albumin, demir, demir bağlama kapasitesi, LDH, bilirubin.

DXC-800 Bedman Coulter marka cihaz ile Beckman Coulter Synchron Systems kiti kullanılarak 4000 devirde 5 dk süreyle santrifüj edilerek çalışıldı.

3-Hormon Analizatörü:

Hormonlar: Ferritin, folik asit, vitamin B12, FSH, tiroid fonksiyon testleri ve anti-Tg, anti-M.

DXI 800 Beckman Coulter marka cihaz ile Beckman Coulter Synchron Systems kiti kullanılarak 400 devirde 5 dk santrifüj edilerek çalışıldı.

4- Homosistein cihazı

Immulate 2000 marka cihaz ile Immulate 2000 kiti kullanılarak, 4000 devirde 5 dk santrifüj edilerek çalışıldı.

5-Koagülasyon testleri

Intrumentation Laboratory Beckman Coulter ACL TOP marka cihaz ile 3000 devirde 10 dk santrifüj edilerek çalışıldı.

İstatistiksel Yöntemler

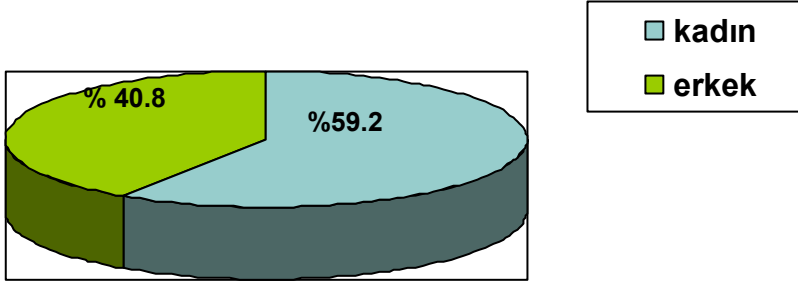
Elde edilen veriler Microsoft SPSS 13:0 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerde tabloların analizleri için Pearson ki-kare ve yüzdellik hesaplamalar, grup farklarına bakmak için t –testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 157 olgunun 64'ü (% 40,8) erkek, 93'ü (59,2) kadındı (Tablo 13 ve grafik 1). Tüm olguların yaş ortalaması $44,6 \pm 15,4$ yıl idi. Kadın / erkek oranı 1.4 idi. Olguların en sık başvuru nedenleri sırasıyla halsizlik (%79), nörolojik yakınmalar (% 73.9), diğer (aftöz lezyonlar, saç dökülmesi gibi (%51,1), kardiyak yakınmalar (% 44.6) ve gastrointestinal yakınmalar (% 30.6) idi.

Tablo 13. Tüm olguların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	64	40,8
Kadın	93	59,2
Toplam	157	100.0



Grafik 1.Olguların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan 157 hastadan 58'inde (% 36,9) yalnızca anemi, 5'inde (% 3,2) lökopeni, 2'sinde (% 1,3) trombositopeni, 2'sinde (%1,3) anemi ve lökopeni, 2'sinde (%1,3) anemi ve trombositopeni saptandı. MA'lı 88 (% 56,1) hastada normal hemogram izlendi. 7 kişide (%4,5) MCV \geq 100 fl, 109 kişide (% 69,4) 80-100 fl arasında ve 41 kişide (% 26,1) ise 80 fl altında idi. Hastaların 124'ünde (% 79) retikülositopeni ve 98'inde (% 61,5) periferik yaymada makrositoz ve / veya hipersegmentasyon , 33'ünde (% 21) ise dimorfik patern görüldü.16 hastada (% 10,2) LDH artmış ve 20 hastada (%12,7) indirekt hiperbilirubinemi mevcuttu. Tüm olguların 61'i (% 38,9) kadın ve 54'ü (% 34,4) erkek olmak üzere toplam 115 hastada (% 73,3) homosistein artmış olarak ölçüldü.157 olgunu 22'sinde (% 14) anti-T pozitifliği ve 29'unda (% 18,5) anti-M pozitifliği vardı.

135 hastada (% 86) vitamin B12 eksikliği, 12 hastada (% 7,6) folat eksikliği ve 10 hastada (% 6,3) ise vitamin B12 ve folik asitin kombine eksikliği saptandı (Tablo 14). Vitamin B12 eksikliği olan 135 olgudan 75'inde (% 55,5), folat eksikliği olan 12 olgudan 4'ünde (% 33,3) ve kombine vitamin eksikliği olan 10 hastadan 4'ünde (% 40) eşlik eden demir eksikliği vardı.

Tablo 14. Tüm olguların etiyolojiye göre dağılımı

Etiyoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Vitamin B12 eksikliği	135	86.0
Folat eksikliği	12	7,6
Kombine eksiklik	10	6,3
Toplam	157	100.0

Tüm hastaların ortalama hemoglobin; $12,5 \pm 2,6$, ortalama MCV; $85,0 \pm 11,5$, ortalama RDW; $15,6 \pm 3,06$, ortalama lökosit sayısı; 7107 ± 2007 , ortalama trombosit sayısı; 271.038 ± 94.614 , ortalama vitamin B12 düzeyi; $96,2 \pm 34,43$, ortalama folik asit düzeyi ; $5,7 \pm 2,9$ ve ortalama homosistein düzeyi ; $19,1 \pm 11,3$ idi (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Ortalama
Hemoglobin	12,5 ± 2,6
MCV	85,0 ± 11,5
RDW	15,6 ± 3,06
Lökosit	7107 ± 2007
Trombosit	271.038 ± 94. 614
Vitamin B12	96,2 ± 34,43
Folik asit	5,7 ± 2,9
Homosistein	19,1 ± 11,3

Çalışmaya alınan olgulardan emilimi etkileyen operasyon öyküsü (gastrektomi) kadınların 2'sinde (% 2,2) ve erkeklerin 2'sinde (% 3,1) mevcuttu. Hastalara vitamin ve / veya folat emilimini etkileyebilecek ilaç (proton pompa inhibitörleri, sülfasalazin, kolşisin) kullanımı sorgulandığında kadınların 8'inde (%8,6) ve erkeklerin 3'ünde (%4,7) emilimi etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü vardı. Tüm olgular eşlik eden hastalık durumu açısından sorgulandı. 9 hastada hipertansiyon, 9 hastada bağ-dokusu hastalığı, 6 hastada depresyon, 5 hastada nörolojik hastalık öyküsü, 2 hasta alerjik rinit, 3 hastada ise dislipidemi mevcuttu.

Tablo 16. Tüm hastaların dekadlara göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
20 <	8	5,1
20- 29	18	11,5
30- 39	31	19,7
40- 49	41	26,1
50- 59	31	19,7
60-69	15	9,6
70 ≥	13	8,3
Toplam	157	100.0

Olgular beslenme (özellikle kırmızı et tüketimi) durumu açısından sorgulandı ve vejeteryan, haftada bir veya daha fazla tüketim, haftada birden az tüketim olmak üzere üç gruba ayrıldı. Haftada bir / birden fazla et tüketen 53 hastanın 25'i (% 47,6) kadın, 28'i (% 52,4) erkekdi. Haftada birden az kırmızı et tüketen 97 olgunun 63'ü (% 64,9) kadın, 34'ü (% 35,1) erkekdi. Vejeteryan olan 7 hastadan 5'i (% 71,4) kadın ve 2'si (%28,5) ise erkekdi (Tablo 17) .

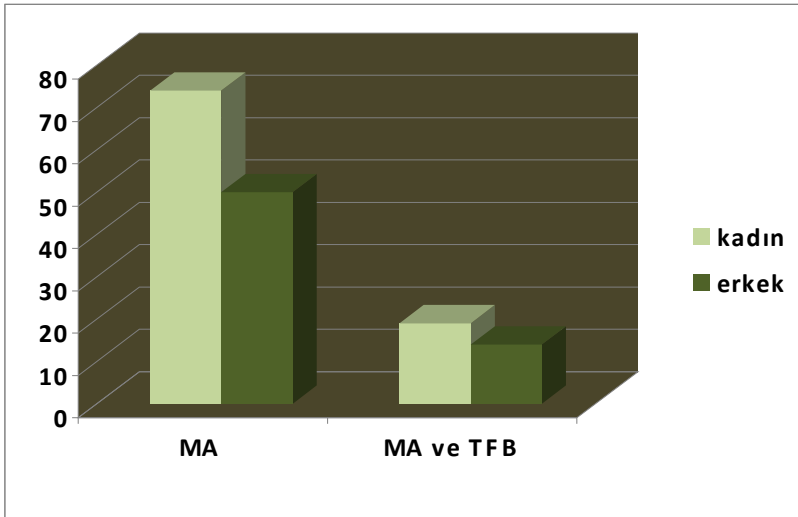
Tablo 17. Kırmızı et tüketiminin cinsiyete göre dağılımı

	Kırmızı et tüketimi			
	Haftada birden fazla n (%)	Haftada birden az n (%)	Vejeteryan n (%)	Toplam n (%)
Kadın	25 (47,6)	63 (64,9)	5 (71,4)	93 (59,2)
Erkek	28 (52,4)	34 (35,1)	2 (28.5)	64 (40,8)
Toplam	53 (100.0)	97(100.0)	7 (100.0)	157(100.0)

Tüm hastalarımızı sadece megaloblastik anemisi (MA) olan grup ve hem megaloblastik anemi hem de tiroid fonksiyon bozukluğu (MA ve TFB) olan grup olarak sınıflandırdığımızda, iki farklı tanıya göre cinsiyet dağılımı Tablo 18 ve grafik 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 124 MA' lı olgunun 74'ü (%59,7) kadın ve 50'si (% 40.3) erkekti. MA ve TFB olan 33 olgudan 19'u (% 57.6) kadın ve 14'ü (% 42.4) erkekti. İstatistiksel olarak hem MA hem de MA ve TFB olan grupların cinsiyet ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 18. Araştırmaya alınan olguların farklı tanılarına göre cinsiyet

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
Kadın	74 (59.7)	19 (57.6)	93 (59,2)	> 0.05
Erkek	50 (40.3)	14 (42.4)	64 (40,8)	
Toplam	124 (100.0)	33 (100.0)	157 (100.0)	



Grafik 2. Araştırmaya alınan olguların farklı tanılarına göre cinsiyet dağılımı

Sadece MA'sı olan olguların cinsiyete göre ortalama yaş ve laboratuvar parametreleri Tablo 19 da karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 19. Sadece MA' si olan kadın ve erkek olguların ortalama yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

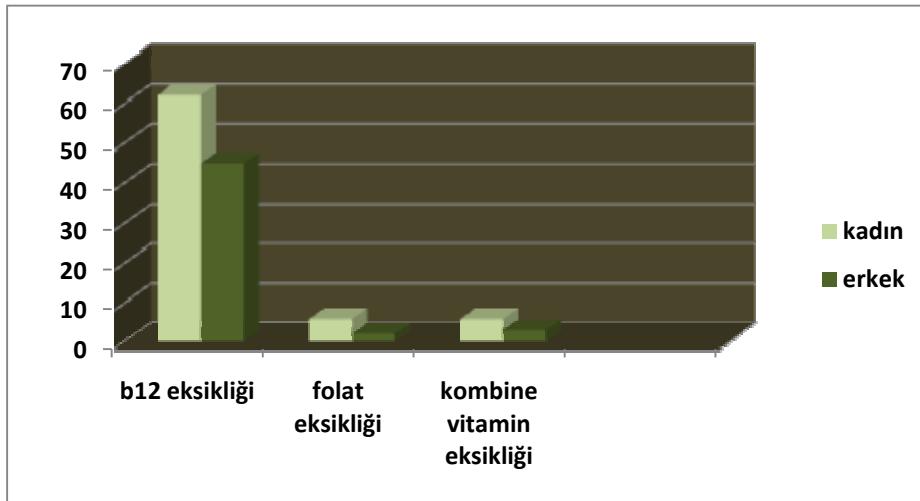
	MA		
	Kadın Ort \pm sd	Erkek Ort \pm std	p değeri
Yaş	41,34 \pm 15,18	45,58 \pm 13,76	NS*
Folat	5,78 \pm 3,00	5,66 \pm 2,55	NS
B12	96,14 \pm 26,06	90,36 \pm 29,41	NS
Retikülosit	0,95 \pm 0,93	1,26 \pm 1,8	NS
LDH	155,09 \pm 26,02	265, 48 \pm 553, 15	NS
İndirek Bilirubin	0,52 \pm 0,29	0,79 \pm 0,65	NS

* NS : Not significant

Sadece MA'sı olan olgular, etiyojisine göre vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği ve B12 ile birlikte folat eksikliği olan grup olmak üzere üç gruba ayrıldı ve cinsiyet durumu ile ilişkileri karşılaştırıldı (Tablo 20 ve grafik 3). 107 tane B12 eksikliği olan olgunun 62'si (% 57,9) kadın ve 45'i (% 42,1) erkekti. 8 tane folat eksikliği olan hastanın 6'sı (% 75) kadın, 2'si (% 25) erkekti. 9 tane B12 ve folat eksikliği olan hastanın 6'sı (% 66,7) kadın, 3'ü (% 33,3) erkekti. Etiyolojiye göre cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 20 .Araştırmaya alınan MA' lı olguların etiyojisine göre cinsiyet dağılımı

	MA'lı olgular			Toplam n(%)
	B12 eksikliği n(%)	Folat eksikliği n(%)	B12 ve folat eksikliği, n(%)	
Kadın	62 (57,9)	6 (75)	6 (66,7)	74 (59,7)
Erkek	45 (42,1)	2 (25)	3 (33,3)	50 (40,3)
Toplam	107 (100)	8 (100)	9 (100)	124 (100)



Grafik 3. Araştırmaya alınan MA' lı olguların etiyojisine göre cinsiyet dağılımı

MA ve TFB olan olguların yaş ve laboratuvar parametreleri Tablo 21 de cinsiyet durumuna göre karşılaştırılarak verilmiştir. MA ve TFB olan erkek olguların ortalama yaşı kadın olgulardan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 21. MA ve TFB olan kadın ve erkek olguların ortalama yaş ve laboratuvar parameterlerinin karşılaştırılması

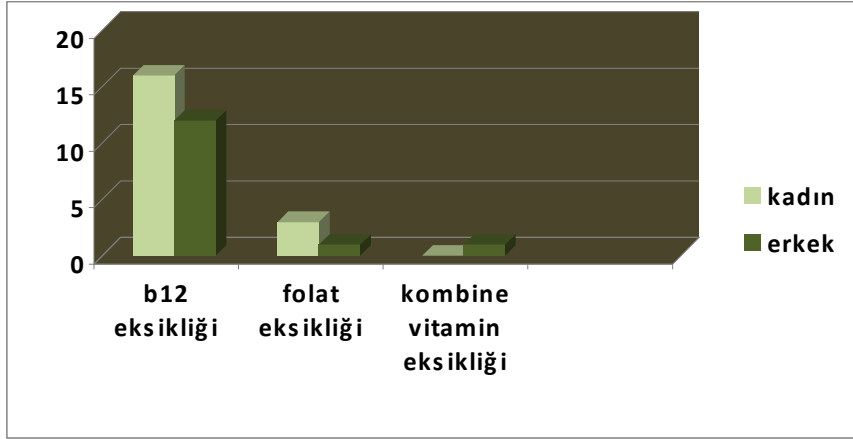
	MA ve TFB		
	Kadın Ort \pm sd	Erkek Ort \pm sd	p değeri*
Yaş	45,37 \pm 15,9	58,00 \pm 16,07	0,043
Folat	6,25 \pm 4,26	5,45 \pm 2,56	NS
B12	101,00 \pm 43,16	110,86 \pm 64,65	NS
Retikülosit	1,12 \pm 0,53	0,87 \pm 0,41	NS
LDH	468,42 \pm 1371,15	166,71 \pm 54,92	NS
İndirek Bilirubin	0,50 \pm 0,33	0,61 \pm 0,28	NS
FT3	3,87 \pm 3,73	3,72 \pm 1,52	NS
FT4	1,03 \pm 0,94	1,11 \pm 0,67	NS
TSH	2,41 \pm 5,35	3,91 \pm 8,66	NS
ANTİ-T	3,51 \pm 3,96	18,3 \pm 55,14	NS
ANTİ-M	104,76 \pm 239,76	131,30 \pm 338,13	NS

* Mann-Withney U testi kullanıldı, $p < 0.05$: istatistiksel farklılık var.

MA ve TFB olan 33 olgunun megalobastik anemi etiyojisine göre cinsiyet dağılımı tablo 4.10 da gösterilmiştir. B12 eksikliği olan 28 olgudan 16'sı (% 57,1) kadın, 12'si (% 42,9) erkekdi. Folat eksikliği olan 4 olgudan 3'ü (% 75) kadın ve 1'i (% 25) erkekdi. B12 ve folat eksikliği olan sadece 1 olgu vardı ve erkekdi (Tablo 22 ve grafik 4). MA ve TFB olan olguların MA etiyojisi ve cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 22. Araştırmaya alınan olgularda MA ve TFB bulunan olguların etiyojiye göre cinsiyet dağılımı

	MA ve TFB			
	B12 eksikliği n (%)	Folat eksikliği n (%)	Folat, B12 eksikliği n (%)	Toplam n (%)
Kadın	16 (57,1)	3 (75)	0 (0.0)	19 (57,6)
Erkek	12 (42,9)	1(25)	1(100.0)	14 (42,4)
Toplam	28 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	33 (100.0)

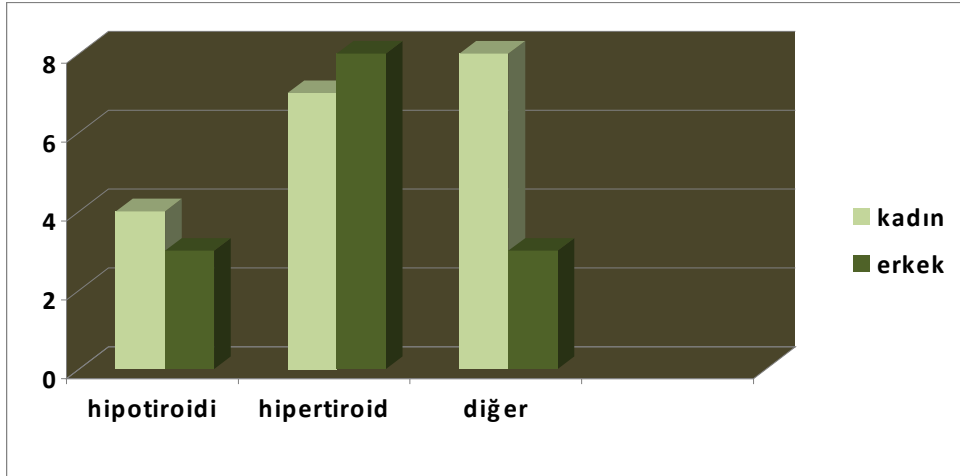


Grafik 4. Araştırmaya alınan olgularda MA ve TFB bulunan olguların etiyojiye göre cinsiyet dağılımı

MA ve TFB olan kadın olguların TFB etiyojisine göre cinsiyet dağılımı Tablo 23 ve grafik 5’de gösterilmiştir. TFB etiyojisi hipotiroidi (subklinik ve klinik hipotiroidi), hipertiroidi (subklinik ve klinik hipertiroidi), diğer olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. 7 hipotiroidili olgudan 4’ü (57,1) kadın, 3’ü (% 42,9) erkekdi. 15 hipertiroidili olgudan 7’si (% 46,7) kadın ve 8’i (% 53,3) erkekdi. MA ve TFB olan olguların TFB’ na göre cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05).

Tablo 23. MA ve TFB olan olguların TFB etiyojisine göre cinsiyet dağılımı

	MA ve TFB			
	Hipotiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)	Diğer n (%)	Toplam n (%)
Kadın	4 (57,1)	7 (46,7)	8 (72,7)	19 (57,6)
Erkek	3 (42,9)	8 (53,3)	3 (27,3)	14 (42,4)
Toplam	7 (100.0)	15 (100.0)	11 (100.0)	33 (100.0)

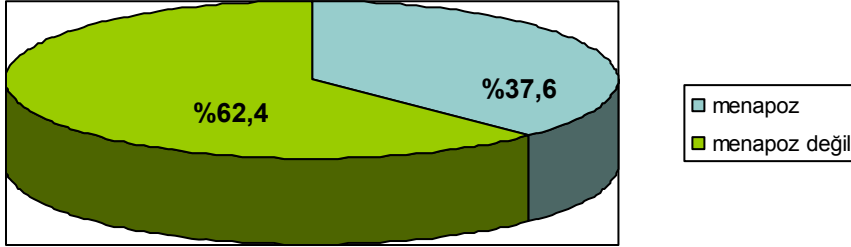


Grafik 5. MA ve TFB olan olguların TFB etiyojisine göre cinsiyet dağılımı

Araştırmaya alınan kadın olguların menapoz durumuna göre dağılımları Tablo 4.24 ve Grafik 6'da gösterilmiştir. 93 kadın olgunun 35'inin (% 37,6) menapozda olduğu, 58'inin (%62,4) ise menapozda olmadığı saptandı (Tablo 24 ve Grafik 6) Menapozdaki kadınların ortalama FSH değeri $55,6 \pm 30,6$ idi.

Tablo 24. Araştırmaya alınan tüm kadın olguların menapoz durumuna göre dağılımları

	Sayı n	Yüzde (%)
Menapoz	35	37,6
Menapozda değil	58	62,4
Toplam	93	100.0



Grafik 6. Araştırmaya alınan tüm kadın olguların menapoz durumuna göre dağılımları

Menapoz durumuna göre kırmızı et tüketimi sorgulandığında haftada bir ve / veya birden fazla kırmızı et tüketen 15 kişiden 12'si (% 48) menopozda , 13'ü (% 52) ise menopozda değildi. Haftada birden az kırmızı et tüketen 63 kadından 23'ü (% 36,5) menopozda ve 40'ı (% 63,5) menopozda değildi. 93 kadından 5'i vejeteryandı ve hepsi menopozda olmayan kadındı (Tablo 25). Kırmızı et tüketim ile menopoz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

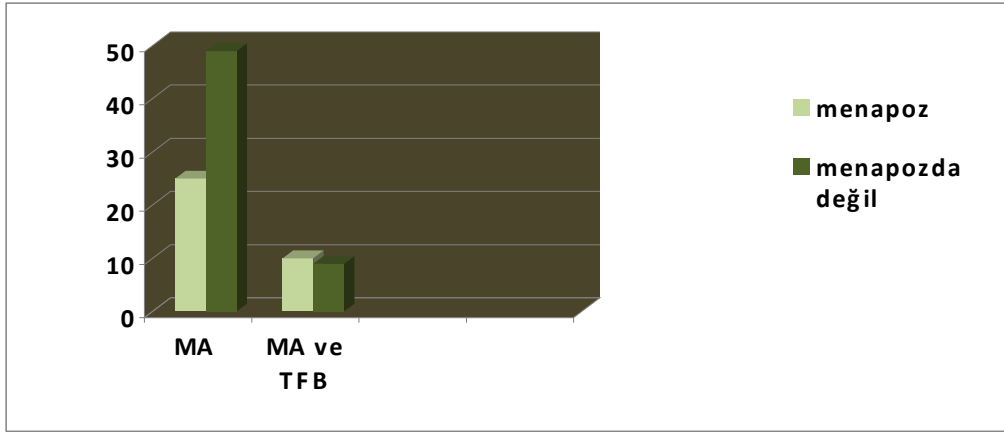
Tablo 25. Kırmızı et tüketiminin menopoz durumuna göre dağılımı

	Kırmızı et tüketimi			
	Haftada bir/birden fazla n (%)	Haftada birden az n (%)	Vejeteryan n (%)	Toplam n (%)
Menapoz	12 (48)	23 (36,5)	0(0.0)	35 (37,6)
Menapozda değil	13 (52)	40 (63,5)	5 (100)	58 (63,4)
Toplam	15 (100.0)	63 (100.0)	5 (100.0)	93 (100)

Sadece MA' sı olan 74 kadın olgunun 25'i (%33,8) menapozdaydı, 49'u (%66,2) ise menapozda değildi. MA ve TFB olan 19 kadın olgunun 10'u (% 52,6) menapozdaydı ve 9'u (% 47,4) menapozda değildi (Tablo 26 ve grafik 7). Farklı tanılarına göre menapoz durumu ile ilişki arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 26. Araştırmaya alınan olguların farklı tanılarına göre menapoz durumu dağılımı

	MA n (%)	MA ve TFB n (%)	Toplam n (%)
Menapozda	25 (33,8)	10 (52,6)	35 (37,6)
Menapozda değil	49 (66,2)	9 (47,4)	58 (62,4)
Toplam	74 (100)	19 (100)	93 (100)



Grafik 7. Araştırmaya alınan olguların farklı tanılarına göre menapoz durumu dağılımı

Sadece MA'sı olan kadınların menapoz durumu ile yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.27' de gösterilmiştir. MA'sı olan menapozdaki kadınlar ile menapozda olmayan kadınların indirek bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

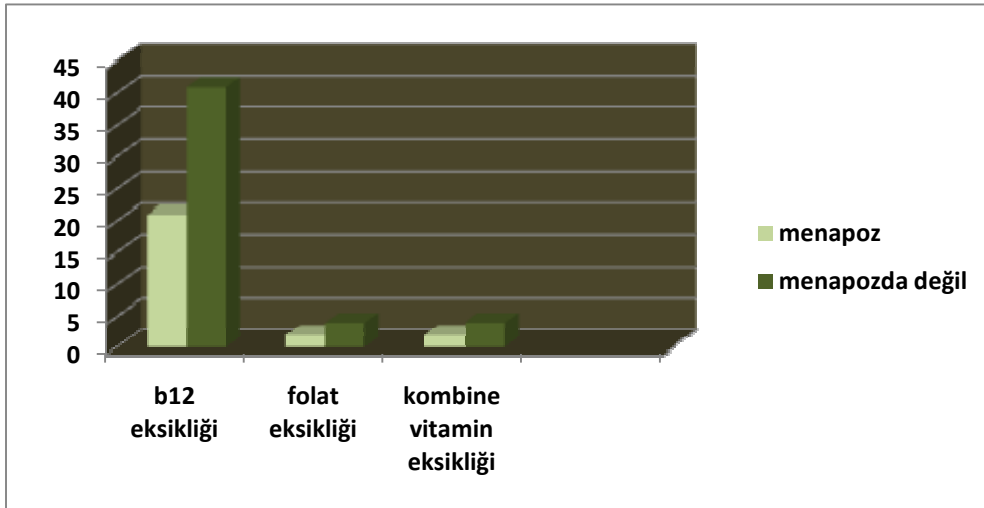
Tablo 27. Sadece MA' sı olan menapozda olan ve menapozda olmayan kadınların yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	MA		
	Menapoz Ort ± sd	Menapoz değil Ort ± sd	p değeri
Hemoglobin	12,00 ± 2,19	11,58 ± 2,07	NS
MCV	82,83 ± 10,31	81,17 ± 11,72	NS
Homosistein	17,47 ± 9,46	14,47 ± 9,12	NS
Folat	6,48 ± 3,54	5,42 ± 2,65	NS
B12	92,08 ± 27,56	98,20 ± 25,30	NS
Retikülosit	0,86 ± 0,44	1,00 ± 1,10	NS
LDH	165,04 ± 22,91	150,02 ± 26,25	0,018
İndirek bilirubin	0,51 ± 0,24	0,52 ± 0,32	NS

Sadece MA' sı olan olguların etiyojisi ile menapoz durumunun dağılımı Tablo 28'de gösterilmiştir. B12 eksikliği olan 62 olgudan 21'i (% 33,9) menapozdayken, 41'i (% 66,1) menapozda değildi. Folat eksikliği olan 6 olgudan 2'si (% 33,3) menapozdayken, 4'ü (% 66,7) menapozda değildi. B12 ve folat eksikliği olan toplam 6 hastadan 2'si (% 33,3) menapozdayken, 4'ü (% 66,7) menapozda değildi (Tablo 28 ve grafik 8). MA etiyojisi ile menapoz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 28 . MA li olguların etiyojisine göre menapoz durumu dağılımı

	MA			
	B12 eksikliği n (%)	Folat eksikliği n (%)	B12 ve Folat eksikliği n (%)	Toplam n (%)
Menapoz	21(33,9)	2 (33,3)	2 (33,3)	25(33,8)
Menapozda değil	41 (66,1)	4 (66,7)	4 (66,7)	49 (66,2)
Toplam	62 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	74 (100.0)



Grafik 8. MA li olguların etiyojisine göre menapoz durumu dağılımı

MA ve TFB olan kadınların menapoz durumu ile yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.29'da gösterilmiştir. MA'sı olan menapozdaki kadınlar ile menapozda olmayan kadınların ortalama vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 29. MA ve TFB olan olguların menapoz durumuna göre ortalama yaş ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MA ve TFB		
	Menapoz Ort \pm sd	Menapozda değil Ort \pm sd	*p değeri
Hemoglobin	11,68 \pm 1,67	11,20 \pm 2,40	NS
MCV	83,81 \pm 6,69	82,14 \pm 15,59	NS
Homosistein	19,83 \pm 4,32	21,80 \pm 12,68	NS
Folat	6,13 \pm 5,36	6,38 \pm 2,93	NS
Vitamin B12	120,80 \pm 44,81	79,00 \pm 29,97	0,033
Retikülosit	1,12 \pm 0,63	1,12 \pm 0,42	NS
LDH	159,60 \pm 20,80	811,56 \pm 1994,48	NS
İndirek Bilirubin	0,42 \pm 0,18	0,59 \pm 0,43	NS
FT3	3,08 \pm 0,96	4,74 \pm 5,35	NS
FT4	0,85 \pm 0,18	1,24 \pm 1,37	NS
TSH	1,37 \pm 2,22	3,56 \pm 7,49	NS
ANTI-T	2,59 \pm 2,27	4,55 \pm 5,21	NS
ANTI-M	7,88 \pm 22,07	212,42 \pm 322,52	NS

*Mann –Whitney U testi kullanıldı

MA ve TFB olan 19 kadın olgunun MA etiyojisine göre menapoz durumu dağılımı Tablo 30 'da gösterilmiştir. B12 eksikliği olan 7 hastanın 4'ü (% 57,1) menapozdayken, 3'ü (42,9) menapozda değildi. Folat eksikliği olan 3 olgudan 3'ü (%100) de menapozdaydı. B12 ve folat eksikliği olan 9 olgudan 3'ü (% 33,3) menapozdayken, 6'sı (66,7) menapozda değildi. Bu grupta etiyojik neden ile menapoz durumu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 30. MA veTFB olan kadın olguların vitamin eksikliği nedenlerine göre menapoz durumu dağılımı

	MA ve TFB			
	B12 eksikliği n (%)	Folat eksikliği n (%)	B12 ve folat eksikliği n (%)	Toplam n (%)
Menapozda	4 (57,1)	3 (100)	3 (33,3)	10 (52,6)
Menapozda değil	3 (42,9)	0 (0.0)	6 (66,7)	9 (47,4)
Toplam	7 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	19 (100.0)

MA ve TFB olan kadın olguların olguların TFB etiyojisinin menapoz durumuna göre dağılımı Tablo 31' de gösterilmiştir. 4 hipotiroidisi olan olgudan 1'i (%25) menapozda, 3'ü (% 75) menapozda değildi. Hipertiroidisi olan 7 olgudan 5'i (% 71,4) menapozdayken, 2'si (%28,6) menapozda değildi. Etiyoloji ile menapoz durumu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

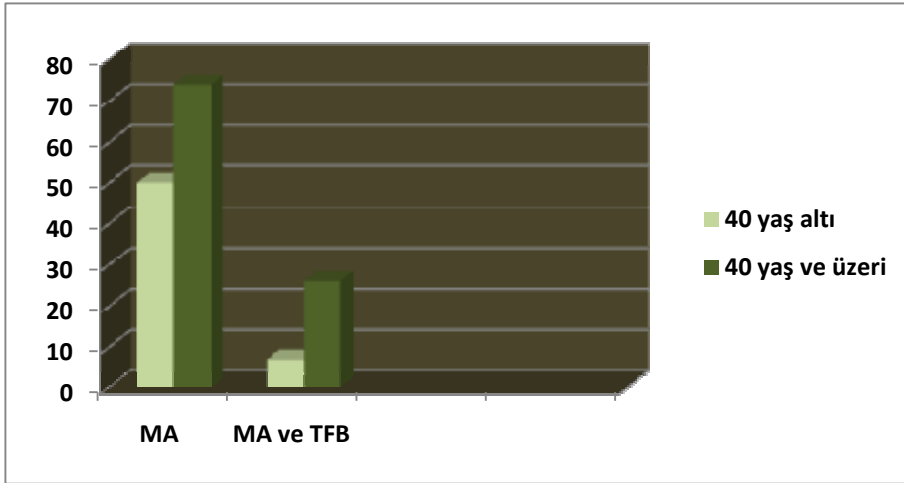
Tablo 31. MA ve TFB olan olguların TFB etiyojisinin menapoz durumuna göre dağılımı

	MA ve TFB			
	Hipotiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)	Diğer n (%)	Toplam n (%)
Menapoz	1 (25)	5 (71,4)	4 (50.0)	10 (52,6)
Menapozda değil	3 (75)	2 (22,2)	4 (50.0)	9 (47,4)
Toplam	4 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)

Çalışmaya alınan 157 olgunun 57 'si (% 36.3) 40 yaş altında ve 100'ü (% 63.7) 40 yaş ve üstündeydi. Sadece MA'sı olan 124 olgudan 50 'si (% 40.3) 40 yaş altında ve 74'ü (% 59.7) 40 yaş ve üzerindeydi. MA ve TFB olan 33 kişiden 7'si (%21.2) 40 yaş altında ve 26 'sı (%78.8) 40 yaş ve üzerindeydi (Tablo 32 ve grafik 9). Farklı tanılara göre 40 yaş grubu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptandı (p = 0.42) .

Tablo 32. Farklı tanılardaki tüm olguların 40 yaş gruplarına göre dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
40 yaş altı	50 (40.3)	7 (21.2)	57 (36.3)	0.042
40 yaş ve üzeri	74 (59.7)	26 (78.8)	100 (63.7)	
Toplam	124 (100.0)	33(100.0)	157(100.0)	



Grafik 9. Farklı tanılardaki tüm olguların 40 yaşa göre dağılımı

Haftada bir ve birden fazla et tüketen 53 olgunun 19'u (% 35.8) 40 yaş altı ve 34'ü (% 64.2) 40 yaş ve üzerindedir. Haftada birden az et tüketen 97 olgunun 33'ü (% 34.0) 40 yaş altında ve 64'ü (% 66.0) 40 yaş ve üzerindedir. 7 vejeteryan olgunun 5'i (% 71.4) 40 yaş altında ve 2'si (% 28.6) 40 yaş ve üzerindedir (Tablo 33). Kırmızı et tüketimi ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 33. Tüm olguların kırmızı et tüketiminin 40 yaş gruplarına göre dağılımı

	Kırmızı et tüketimi			
	Haftada birden fazla n (%)	Haftada birden az n (%)	Vejeteryan n (%)	Toplam n (%)
40 yaş altı	19 (35.8)	33 (34.0)	5 (71.4)	57 (36.3)
40 yaş ve üstü	34 (64.2)	64 (66.0)	2 (28.6)	100 (63.7)
Toplam	53 (100.0)	97 (100.0)	7 (100.0)	157 (100.0)

Sadece MA'sı olan olguların 40 yaş grubuna göre ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 34' de gösterilmiştir. MA'sı olan 40 yaş altı bireylerin ortalama folik asit ve siyanokobalamin düzeyleri 40 yaş üzeri MA'sı olan olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı idi ($p < 0.05$).

Tablo 34. Sadece MA 'sı olan olguların 40 yaş sınırına göre ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MA		
	40 yaş altı Ort \pm sd	40 yaş ve üstü Ort \pm std	p değeri
Hemoglobin	12.89 \pm 2.48	12.44 \pm 2.68	NS
MCV	83.81 \pm 10.65	85.68 \pm 12.58	NS
Homosistein	16.16 \pm 9.49	19.81 \pm 11.95	NS
Folat	5.09 \pm 2.34	6.17 \pm 3.04	0.036
B12	101.58 \pm 26.23	88.5 2 \pm 27.24	0.009
Retikülosit	1.01 \pm 1.1	1.10 \pm 1.50	NS
LDH	154.54 \pm 68.30	230.0 4 \pm 453.41	NS
İndirek Bilirubin	0,60 \pm 0,39	0,65 \pm 0,54	NS

* NS : Not significant

Sadece MA'sı olan olgular etiyojisine göre vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği ve B12 ile birlikte folat eksikliği olan grup olmak üzere üç gruba ayrıldı ve yaş grubu ile ilişkileri karşılaştırıldı. 107 tane B12 eksikliği olan olgunun 42'si (% 39.3) 40 yaş altında ve 45'i (% 60.7) 40 yaş ve üzerindedir. 8 tane folat eksikliği olan hastanın 3'ü (% 37.5) 40 yaş altında ve 5'i (%62.5) 40 yaş ve üzerindedir. 9 tane B12 ve folat eksikliği olan hastanın 5'i (%55.6) 40 yaş altında ve 4'ü (% 44.4) 40 yaş ve üzerindedir (Tablo 35). Etiyolojiye göre yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 35. MA 'lı olguların etiyojisinin 40 yaş gruplarına göre dağılımı

	MA'lı olgular			
	B12 eksikliği n(%)	Folat eksikliği n(%)	B12 ve folat eksikliği, n(%)	Toplam n(%)
40 yaş altı	42 (39,3)	3 (37,5)	5 (55,6)	50 (40,3)
40 yaş ve üstü	65 (60,7)	5 (62,5)	4 (44,4)	74 (59,7)
Toplam	107 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	124(100.0)

MA ve TFB olan olguların laboratuvar parametreleri Tablo 36'da 40 yaş grubuna göre karşılaştırılarak verilmiştir. Her iki grup arasında sadece indirek bilirubin düzeyi istatistiksel yönden anlamlı oranda farklı idi ($p < 0.05$).

Tablo 36. MA ve TFB olan olguların 40 yaş sınırına göre ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MA ve TFB		
	40 yaş altı Ort ± sd	40 yaş ve üstü Ort ± sd	p değeri*
Hemoglobin	11.64 ± 3.19	12.26 ± 2.53	NS
MCV	86.00 ± 15.97	85.34 ± 9.27	NS
Homosistein	20.86 ± 14.25	22.57 ± 11.12	NS
Folat	5.71 ± 2.47	5.96 ± 3.90	NS
B12	80.29 ± 29.65	111.88 ± 55.81	NS
Retikülosit	0.96 ± 0.37	1.03 ± 0.52	NS
LDH	996.00 ± 2263.95	163.92 ± 41.34	NS
İndirek Bilirubin	0.75 ± 0.45	0.49 ± 0.24	0,045
FT3	2.89 ± 1.04	4,05 ± 3,26	NS
FT4	0.87 ± 0.37	1.12± 0.91	NS
TSH	4.49 ± 8.38	2.66 ±6.54	NS
ANTİ-T	4.38 ± 5.74	11.24 ± 40.55	NS
ANTİ-M	87.12 ± 148.74	123.80 ± 308.97	NS

MA ve TFB olan 33 olgunun megalobastik anemi etiyolojisine göre yaş grubu dağılımı tablo 37 'de gösterilmiştir. B12 eksikliği olan 28 olgudan 7 'si (% 25.0) 40 yaş altında ve 21'i (%75.0) 40 yaş ve üzerindekiydi. Folat eksikliği olan 4 olgudan 4'ü de (%100) 40 yaş ve üzerindekiydi. B12 ve demir eksikliği olan sadece 1 olgu vardı ve 40 yaş üzerindekiydi. MA ve TFB olanların yaş grubu dağılımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 37. MA ve TFB olanların vitamin eksikliği etiyolojisine göre 40 yaş gruplarına dağılımı

	MA ve TFB			
	B12 eksikliği n (%)	Folat eksikliği n (%)	Folat ve B12eksikliği n (%)	Toplam n (%)
40 yaş altı	7 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (21.2)
40 yaş ve üstü	21 (75.0)	4(100.0)	1 (100.0)	26 (78.8)
Toplam	28 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	33 (100.0)

MA ve TFB olan kadın olguların TFB etiyojisine göre yaş grubu dağılımı Tablo 38 'de gösterilmiştir. 7 hipotiroidili olgudan 2'si (% 28.6) 40 yaş altında, 5'i (%71.4) 40 yaş ve üzerindedir. 15 hipertiroidili olgudan 2'si (% 13.3) 40 yaş altında ve 13'ü (%86.7) 40 yaş ve üzerindedir. MA ve TFB olan olguların TFB etiyojisinin 40 yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 38. MA ve TFB olan olguların TFB etiyojisinin 40 yaş grubuna göre dağılımı

	MA ve TFB			
	Hipotiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)	Diğer n (%)	Toplam n (%)
40 yaş altı	2 (28.6)	2(13.3)	3(27.3)	7 (21.2)
40 yaş ve üstü	5 (71.4)	13(86.7)	8 (72.7)	26 (78.8)
Toplam	7 (100.0)	15 (100.0)	11 (100.0)	33 (100.0)

Çalışmaya alınan 157 hasta 40 yaş üzeri kadın ve 40 yaş üzeri erkek olarak sınıflandırıldı. 40 yaş üzeri 100 hastanın 55'i (% 55.0) kadın ve 45'i (% 45.0) erkekti. MA 'sı olan 74 olgudan 42'si (% 56.8) 40 yaş ve üzeri kadın ve 32 'si (% 43.2) 40 yaş ve üzeri erkekti. MA ve TFB olan 26 olgudan 13'ü (%50.0) 40 yaş ve üzeri kadın, 13'ü (%50.0) 40 yaş ve üzeri erkekti (Tablo 39). Farklı tanılara göre 40 yaş üzerindeki olguların cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 39. Farklı tanılara göre 40 yaş üzerindeki olguların cinsiyet dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
40 yaş ve üzeri kadınlar	42 (56.8)	13 (50.0)	55 (55.0)	> 0.05
40 yaş ve üzeri erkekler	32 (43.2)	13(50.0)	45 (45.0)	
Toplam	74 (100.0)	26 (100.0)	100 (100.0)	

Tüm hastalar içinde 40 yaş ve üzerinde olan kadın ve erkek olguların ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 40'da gösterilmiştir. İki grubun indirek bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 40. 40 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek olguların ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	40 yaş üzeri kadını	40 yaş üzeri erkek	p
	Ort ± sd	Ort ± sd	
Folat	6.21 ± 3.81	5.99 ± 2.48	NS*
B12	96.67 ± 31.61	92.11 ± 44.73	NS
Retikülosit	0.97 ± 0.49	1.25 ± 1.89	NS
LDH	161.25 ± 25.63	275.91 ± 519.45	NS
İndirek Bilirubin	0.48 ± 0.23	0.76 ± 0.65	0.006

* NS : Not significant

Çalışmaya alınan tüm hastalar 50 yaş sınırına göre gruplandırıldığında 98 (% 62.4) kişi 50 yaş altında ve 59'u (% 37,6) 50 yaş ve üzerindedir. 50 yaş altı 98 bireyden 65'i (% 66.3) kadın ve 33'ü (% 33.7) erkektir. 50 yaş ve üstü 59 bireyden 28'i (% 47.5) kadın ve 31'i (%52.5) erkektir. 124 MA' lı olgunun 81'i (% 65.3) 50 yaş altı , 43'ü (% 34,7) ise 50 yaş ve üzeri bireydi. MA ile yaş arasında anlamlı farklılık yoktu. 33 MA ve TFB olan bireyden 17'si (% 51,5) 50 yaş altında ve 16'sı (% 48,5) 50 yaş ve üzerindedir (Tablo 41) . MA ve TFB ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 41. Farklı tanılardaki tüm olguların 50 yaş gruplarına göre dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
50 yaş altı	81 (65.3)	17 (51.5)	98 (62.4)	> 0.05
50 yaş ve üzeri	43 (34.7)	16 (48.5)	59 (37.6)	
Toplam	124 (100.0)	33 (100.0)	157 (100.0)	

Sadece MA'sı olan olguların 50 yaş grubuna göre ortalama laboratuvar parametrelerine karşılaştırılması Tablo 42'de gösterilmiştir. MA'sı olan 50 yaş altı bireylerin ortalama homosistein ve siyanokobalamin düzeyleri 50 yaş üzeri MA'sı olan olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 42. MA'sı olan olguların 50 yaş sınırına göre ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	MA		
	50 yaş altı Ort \pm sd	50 yaş ve üstü Ort \pm std	p değeri
Hemoglobin	12.78 \pm 2.50	12.32 \pm 2.78	NS
MCV	83.66 \pm 10.66	87.31 \pm 13.59	NS
Homosistein	16.44 \pm 10.27	21.91 \pm 11.90	0.009
Folat	5.49 \pm 2.74	6.19 \pm 2.94	NS
B12	97.43 \pm 25.33	86.98 \pm 30.29	0.043
Retikülosit	1.19 \pm 1.62	0.85 \pm 0.51	NS
LDH	155.86 \pm 56.99	282,00 \pm 591.59	NS
İndirek Bilirubin	0,60 \pm 0,35	0,68 \pm 0,67	NS

* NS : Not significant

Çalışmaya alınan tüm hastalar, menapozdaki kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler olmak üzere sınıflandırıldılar. Toplamda 63 olgudan 35 'i (% 55.6) menapozdaki kadın, 28 'i (% 44.4) 50 yaş üzeri erkekti. MA 'sı olan 44 olgudan 25'ini (%56.8) menapozda olan kadın olgular ve 19'unu (% 43.2) 50 yaş üzerinde erkek olgular oluşturmaktaydı. MA ve TFB olan 19 olgudan 10'nunu (%52.6) menapozdaki kadınlar ve 9'unu 50 yaş üzeri erkekler oluşturmaktaydı (Tablo 43). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 43. Farklı tanılardaki etiyojolojiye göre menapozdaki kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerin dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
Menapozdaki Kadınlar	25 (56.8)	10 (52.6)	35 (55.6)	> 0.05
50 yaş ≥ erkekler	19 (43.2)	9 (47.4)	28 (44.4)	
Toplam	44 (100.0)	19 (100.0)	63 (100.0)	

Menapozda olan kadın hastaların ve 50 yaş ve üzerinde olan erkek hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı (Tablo 44). İndirek bilirubin düzeyleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklıydı. ($p < 0.05$)

Tablo 44. MA'sı olan menopozdaki kadın ve 50 yaş üzeri erkek olguların yaş gruplarına göre ortalama laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Menapozda kadın Ort \pm sd	50 yaş üzeri erkek Ort \pm sd	p değeri*
Folat	6.38 \pm 4.06	5.74 \pm 2.15	NS
B12	100.29 \pm 35.22	95.54 \pm 52.69	NS
Retikülosit	0.93 \pm 0.50	0.87 \pm 0.54	NS
LDH	163.49 \pm 22.17	346.96 \pm 729.55	NS
İndirek Bilirubin	0.48 \pm 0.23	0.77\pm0.79	0.044

* NS : Not significant

Çalışmaya alınan tüm hastalar 45 yaş sınırına göre gruplandırıldığında 77 (% 49.0) kişi 45 yaş altında ve 80'i (% 37,6) 45 yaş ve üzerindedir. 45 yaş altı. 124 MA' lı olgunun 68'i (% 58.8) 45 yaş altı , 56'sı (% 45.2) ise 45 yaş ve üzeri bireydi. MA 45 yaş altı bireylerde anlamlı oranda daha fazla saptandı. MA ve TFB olan 33 bireyden 9'u (% 27.3) 45 yaş altında ve 24'ü (% 72.7) 45 yaş ve üzerindedir (Tablo 45). MA ve TFB 45 yaş ve üzeri bireylerde anlamlı oranda daha fazla saptandı (p= 0.005).

Tablo 45. Farklı tanılardaki tüm olguların 45 yaş gruplarına göre dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
45 yaş altı	68 (54.8)	9 (27.3)	77 (49.0)	0.005
45 yaş ve üzeri	56 (45.2)	24(72.7)	80(51.0)	
Toplam	124 (100.0)	33 (100.0)	157 (100.0)	

Çalışmaya alınan tüm hastalar 40 yaş altı, 40-44 yaş arası, 45 yaş ve üzeri gruplara göre sınıflandırıldı. Buna göre 57 (% 36.3) hasta 40 yaş altında, 20 hasta 40-44 yaş arasında, 80 (% 51.0) hasta ise 45 yaş ve üzerindeydi. 124 MA tanılı 124 olgunun 50'si (% 40.3) 40 yaş altı, 18'i (% 14.5) 40-44 yaş arası, 56'sı (% 45.2) 45 yaş ve üzerindeydi. MA 45 yaş ve üzerindeki bireylerde hem 40-44 yaş hem de 40 yaş altı bireylere göre anlamlı oranda daha fazla saptandı (p=0.019). MA ve TFB olan 33 bireyden 7'si (% 21.2) 40 yaş altında, 2'si (% 6.1) 40-44 yaş arasında, 24'ü (% 72.7) ise 45 yaş ve üzerindeydi. 9'u (% 27.3) 45 yaş altında ve 24'ü (% 72.7) 45 yaş ve üzerindeydi (Tablo 46). MA ve TFB 45 yaş ve üzeri bireylerde hem 40 yaş altı hem de 40-44 yaş arası bireylere göre anlamlı oranda daha fazla saptandı (p= 0.019).

Tablo 46. Farklı tanılardaki tüm olguların 40 yaş, 40-44 yaş ve 45 yaş ve üzeri gruplara göre dağılımı

	MA n(%)	MA ve TFB n(%)	Toplam n(%)	p
40 yaş altı	50(40.3)	7 (21.2)	57 (36.3)	0.019
40- 44 yaş arası	18 (14.5)	2 (6.1)	20 (12.7)	
45 yaş ve üstü	56 (45.2)	24 (72.7)	80(51.0)	
Toplam	124 (100.0)	33 (100.0)	157 (100.0)	

5. TARTIŞMA

Megaloblastik anemiler (MA) çoğunlukla kobalamin (vitamin B12) ve /veya folik asit eksikliğine bağlı gelişen DNA sentez bozukluğu ile giden ve tedavi edilmediği takdirde ciddi morbidite ve mortaliteyle seyreden anemilerdir. Özellikle endüstrileşmiş ülkelerde yaşlı nüfusun giderek artması, bu grupta çoğunlukla nütrisyonel ve emilim problemleri nedeniyle oluşan MA'nın sık olarak karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Yine erken tanı konulup tedavi edilmediğinde yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olabilen bir başka hastalık grubu olarak tiroid fonksiyon bozukluğunu, özellikle yaşlı bireylerde sık olarak görmekteyiz. Literatürde yaşlı bireylerde MA sıklığını ve TFB' nun demografik özelliklerini araştıran pek çok yayın mevcuttur. Ancak MA'nın yaşla, yaşlanmanın doğal bir süreci olan menapoz durumu ve cinsiyet ile olan ilişkisi araştıran kaynağa rastlanmadı. Yapılmış çalışmalarda özellikle 45 yaşından sonra hem kadın hem de erkek bireylerin kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, meme kanseri ve menapoz yakınmaları gibi durumlar için sağlık harcamasında buldukları saptanmış (169) . Bu yaş grubundaki hastalara özel yaklaşım ve tedavi sağlanarak hem maliyet hemde morbidite ve mortalite azaltılabilir. Dolayısıyla çalışmamızda sadece MA tanısı olan olgular ile MA ve TFB'nin birlikte bulunduğu olgular önce cinsiyet ve menapoz durumuna göre istatistiksel açıdan analiz edildi, daha sonra bu iki hastalık grubunun yaşla olan dağılımı incelendi.

MA'nın konu edildiği çalışmalarda MA ve cinsiyet dağılımı ile ilgili farklı veriler mevcut. Hindistan'da Khanduri U. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 120 megaloblastik anemili olguda % 71 oranında kadın hakimiyeti saptanmış (170). JCW Chan. ve arkadaşları tarafından MA saptanan 57 hastada E/K oranını 27/25 olarak belirtilmiş (171). Au Wy. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MA tanılı 84 hastanın 36'sı kadın , 48'i erkek , Olgıati ML. ve arkadaşlarının araştırmalarında ise 30 MA 'lı hastanın 19 'u kadın ve 11'i erkek olarak saptanmış (81,172). Bizim çalışmamızda ise MA tanılı toplam 157

olgumuzun 64'ü (%40.8) erkek ve 93'ü (%59.2) kadındı. K / E oranı 1.4 olmak üzere kadın hakimiyeti mevcuttu.

157 olgumuzu sadece MA tanısı olan ve MA ile TFB tanısı olan hastalar olmak üzere iki gruba ayırıp, cinsiyet dağılımlarını inceledik. 124 (% 79) hastada sadece MA saptanırken, 33 (%21) hastada MA ve TFB birlikteliği tespit edildi. Sadece MA'sı olan 124 olgudan 74'ü (% 59,7) kadın ve 50'si (% 40,3) erkekti. Sadece MA tanılı olgularda kadın hakimiyeti olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılmış araştırmalarda MA' lı olgulardaki en sık etiyolojik neden vitamin B12 eksikliği olarak belirtilmiş. Maktouf C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MA'lı 478 hastadan 430'unda (%98) vitamin B12 eksikliği , 6 (%1.2) hastada saf folik asid eksikliği saptanmış (173). Calvo Romero JM. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada MA tanısı konulan 50 olgunun etiyolojisi sırasıyla; 40 (%80) vaka kobalamin eksikliği, 7(%14) vaka folat eksikliği, 3 (% 6) vaka ise kombine vitamin eksikliği olarak gösterilmiş (174). Çalışmamızda sadece MA tanılı hastaların etiyolojik nedene göre sıklık sırası vitamin B12 eksikliği (% 86.2) , folat (% 6.4) ve kombine vitamin (%7.2) eksikliği şeklindeydi ve literatür ile uyumlu bulundu.

Literatürde sağlıklı bireylerde vitamin eksikliğinin cinsiyet ile olan durumu karşılaştırılmış. Ralph.C ve ark. yaptığı bir çalışmada 60 yaş üzeri 581 sağlıklı olguda vitamin B12, folik asit ve metabolitleri cinsiyet ve ırk durumu ile karşılaştırılmış. Erkeklerin % 13.9 ' unda, kadınların % 8.9 ' unda B12 eksikliği saptanmış. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Folat eksikliği ile cinsiyet dağılımı arasında da anlamlı farklılık saptanmamış (175). Hao L ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 35- 64 yaş arası 2407 sağlıklı kadın ve erkekte vitamin B12 eksikliği prevalansı araştırılmış. Erkeklerde kadınlardan daha yüksek vitamin B12 eksikliği prevalansı gösterilmiş (176). Loikas S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 yaş üzeri 1048 hastanın %6.1'inde düşük serum B12 düzeyi ve % 32' sinde sınırdaki vitamin B12 eksikliği saptanmış. Vitamin B12 eksikliğinin erkeklerde ve 75 yaş üzerinde artmış olduğu gözlenmiş (177). Yaptığımız çalışmada sadece MA'sı olan 124 olgunun etiyolojisine göre cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliği olan 107 olgudan 62'si (% 57,9) kadın , 45'i (% 42,1) ise erkek, folat eksikliği olan 8 olgunun 6'sı (% 75)

kadın , 2'si (% 25) ise erkek, kombine vitamin eksikliği olan 9 olgunun 6'sı (% 66,7) kadın, 3'ü (% 33,3) ise erkekti. Tüm vitamin eksikliği nedenlerinde kadınlar daha baskın olarak görülse de bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde pek çok araştırmada erkeklerde vitamin eksikliğinin özellikle de vitamin B12 eksikliğinin daha fazla olduğu saptanmış (175,176,177). Bunun nedenlerinden biri diğer yayınlarda sağlıklı kişilerin araştırma popülasyonunu oluşturmasından, bizim çalışmamızda ise sadece MA tanılı olguların çalışma popülasyonumuzu oluşturmasından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir neden ise pek çok yayında genelde 60 yaş ve üzeri bireylerin çalışmaya alınmış olmasından, bizim çalışmamızda ise yaş ortalamasının daha genç (44,6 ± 15,4 yıl) olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hao L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 35- 64 yaş arası 2407 sağlıklı kadın ve erkekde vitamin B12 eksikliği prevalansı araştırılmış. Hayvan bazlı gıda, balık ve süt ürünlerinden fakir beslenme vitamin B12 eksikliği ile önemli ölçüde ilişkili görülmüş (176). Loikas S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üzeri sağlıklı bireylerde erkek cinsiyet ve süt ürünlerinden fakir beslenmenin vitamin B12 eksikliği olasılığını arttırdığı gösterilmiş (177). Çalışmamızda 157 olgu B12 açısından zengin bir besin maddesi olan kırmızı et tüketimi yönünden sorgulandı. Haftada birden az kırmızı et tüketen 97 olgunun 63'ü (% 64,9) kadın, 34'ü (% 35,1) erkekti. Vejeteryan olan 7 hastadan 5'i (% 71,4) kadın ve 2'si (%28,5) erkekti. Kırmızı et tüketim azlığı kadın olgularda daha az olsa da istatistiksel yönden anlamlı değildi. Fakat çalışmamızda vitamin B12 den zengin diğer gıdaların tüketimi ayrıntılı olarak sorgulanmadı. Dolayısıyla diyet ile cinsiyet ilişkisi ve diyetin vitamin düzeyine etkisi hakkında net bir yargıya varmak zordu. Ayrıca vitamin B12 ve/veya folat emilimini etkileyebilecek ilaç kullanımının kadınlarda daha fazla olması da vitamin eksikliğinin kadın olgularda daha baskın olmasına yol açan diğer önemli bir neden olabilir.

Mayer O Jr. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sağlıklı erkelerde vitamin B12 ve folat düzeyleri kadınlardan daha düşük saptanmış (6). Nath SD. ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise , cinsiyet ve etnik köken ile vitamin B12 ve folatın serum konsantrasyonu değerlendirilmiş. Her iki vitaminin ortalama serum konsantrasyonu beyaz erkeklerde kadınlardan ve siyah erkeklerden daha yüksek saptanmış (178). Çalışmamızda sadece MA' sı olan

124 kadın ve erkek olgunun ortalama yaş ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Kadın ve erkek olguların ortalama serum vitamin B12 ve folat düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu

Dünyada tiroid disfonksiyonu yaygındır. Yapılmış olan çalışmalarda sağlıklı erişkinlerde TFB prevalansı % 5 - % 8 arasında saptanmış (179,180,181). TFB 'nin etiolojisinde başlıca rol oynayan nedenler, iyot alımındaki coğrafi farklılıklar, yaş,cinsiyet ve otoimmün mekanizmalardır (182,183). Pek çok yayında kadınlarda ve 50 yaş üzeri bireylerde tiroid fonksiyon bozukluğunun daha sık olduğu gösterilmiş (8,184,185). Genel toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen tiroid fonksiyon bozuklukları MA'lı hastalarda ender olarak incelenmiş. Wun Chan JC. ve arkadaşlarının yaptığı, vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemili olguları kapsayan bir çalışmada MA' lı hastaların % 7 'sinde tiroid hastalığı saptanmış. Kadın hastaların baskın olduğu bu çalışmada cinsiyet dağılımı istatistiksel yönden araştırılmamış (186). Yapılan bir başka araştırmada plazma kobalamin düzeyi düşük 35 hastanın 6' sında (% 17.1) daha önceye ait bilinen tiroid hastalığı saptanmış (187). Çalışmamızda 157 MA tanılı hastanın 33'ünde (% 21.0) TFB saptandı. Yaş ortalaması MA ve TFB tanılı olgularımızda $50,73 \pm 16,58$ yıl ve sadece MA'sı olan olgularda $43,05 \pm 14,72$ yıl idi. MA'lı hastalarımızda TFB'yi diğer çalışmalardan ve genel populasyondan daha yüksek oranda saptadık. Bu sonuç; her iki hastalığın patogenezinde otoimmünitenin önemli rol oynamasından, otoimmün kökenli hastalıkların birlikte sık olarak görülmesinden ve ilerleyen yaş ile bu bozukluğun daha sık saptanmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde yapılmış pek çok çalışmada ilerleyen yaş ile birlikte TFB'nin arttığı gösterilmiş (11,184). Ayrıca MA ve TFB olanların yaş ortalamasının daha fazla olması ileri yaşlarda MA tanısı konulan olgularda TFB'nin daha sık görülebileceğini düşündürdü.

MA ve TFB' nun cinsiyet dağılımı analiz edildiğinde 33 olgudan 19'u (% 57,6) kadın ve 14'ü (%42,4) erkek olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Literatürdeki çalışmalarda kadın olgularda TFB daha fazla saptanmış (8,184,185) . Çalışmamızda MA tanılı kadın hastalarda TFB daha fazla olsa da bu durum istatistiksel yönden anlamlı değildi. Bu sonuç hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

16.533 kişiyi kapsayan ABD’de yapılmış büyük bir çalışmada genel populasyonda hipotiroidizm % 4.6 ve hipertiroidizm % 1.3 saptanmış (188) . Literatürde MA’lı olgularda TFB etiolojisini araştıran az sayıda yayına rastlandı. JCW Chan ve ark. yaptığı çalışmada MA’sı olan 52 hastanın 2’sinde (3.8%) eşlik eden Graves hastalığı saptanmış (171). Sanchez H. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada pernisiyöz anemi tanılı, Çin’li bireylerde tiroid hastalığı araştırılmış. 8 hastada hipertiroidizm, 9 hastada ise primer hipotiroidizm gözlenmiş (189). Lauberg P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hipertiroidizm prevalansının, düşük iyot alımı ve yaşın ilerlemesi ile artış gösterdiği saptanmış (190). Çalışmamızda 33 olgudan 15’inde (%45,5) hipertiroidi, 7’sinde (%21,2) hipotiroidi ve 11’inde (%33,3) sT3 düşüklüğü veya yüksekliği ile birlikte TSH ve sT4’ ün normal olduğu saptandı ve “ diğ er” grup olarak sınıflandırıldı. MA ve TFB olan hastalarımızda hipertiroidi sıklığı, sağlıklı bireyleri ve MA’lı hastaları kapsayan diğ er çalışmalara göre daha fazla saptandı. Bu sonuç, MA ve TFB olan hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde 1994 yılında “iyot yetersizliği hastalıkları ve tuzun iyotlanması” programı başlatılmış ve 9 Temmuz 1998 tarihi itibariyle sofr a tuzlarının iyotlu olarak üretilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 ve 2008 verilerine göre hane halklarının %69.6 ile %84.4’ünün iyotlu tuz kullandığı saptanmış (191) . Ancak iyot eksikliği geçmiş e göre daha az olsa da halen ülkemizde önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Çalışmamızda TFB nedenleri arasında hipertiroidinin daha sık saptanması iyot alımı açısından fakir bir bölgede olmamızdan kaynaklanmış olabilir. Fakat hastalarımız bu açıdan objektif yöntemler (24 saatlik idrarda iyot atılımı) ile değerlendirilmedi.

Pek çok çalışmada kadın cinsiyet ve yüksek iyot alımının artmış hipotiroidi prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (182,191,192). Literatürde düşük iyot alımı ve ilerleyen yaşla birlikte hipertiroidi prevalansının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (190). Çalışmamızda TFB etiolojisine göre cinsiyet dağılımı analiz edildiğinde, 7 hipotiroidili olgudan 4’ü (57,1) kadın, 3’ü (% 42,9) erkek, 15 hipertiroidili olgudan 7’si (% 46,7) kadın ve 8’i (% 53,3) erkek olarak saptandı. TFB etiolojik nedeni ile cinsiyet arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

sT4 ve TSH’nın normal, sT3 ‘ün düşük veya yüksek seyrettiği TFB sıklıkla alta yatan hastalıklara bağlı gelişmektedir. Morganti S. ve ark. yaptığı bir çalışmada

düşük T3 sendromunun yaşlılarda sık ve erkek cinsiyette fazla olduğu gösterilmiş (19). Çalışmamızda MA ve TFB olan 33 olgumuzdan 11'inde (%33,3) bu durum saptandı ve 8'i (72,7) kadın ve 3'ü (27,3) erkekti. Kadın olgularda daha fazla görülse de bu durum istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p>0.05$). Altta yatan MA varlığı, TFB nedenleri arasında bu grubu sık olarak saptamış olmamıza neden olabilir.

Literatürde hipotiroidili veya hipertiroidili bireylerde vitamin düzeylerini araştıran pek çok yayın mevcut. Hipotiroidili bireylerde yapılmış bazı çalışmalarda, düşük serum vitamin B12 ve folat düzeyi saptanırken, bazılarında ise vitamin düzeylerinin değişmediği görülmüş (8,176,177,193,194). Diğer yandan Anna Orzechowska ve ark. yaptığı, yaşları 19 ile 52 arasında değişen 30 hipertiroidik kadın hasta ile yaşları 20 ile 44 arasında değişen 30 sağlıklı kadını kapsayan bir çalışmada hipertiroidili bireylerde B12 eksikliği ve folat eksikliği saptanmamış (195). Demirbaş ve arkadaşları'nın yaptığı araştırmada ise hipertiroidili ve sağlıklı bireyler arasında vitamin B12 düzeyi açısından herhangi bir farklılık saptanmamış (196) . Bu çalışmalarda cinsiyet ile farklılığı incelenmemiş. Bizim çalışmamızda ise MA ve TFB olan 33 olguda en sık vitamin B12 eksikliği (%84.9) olmak üzere sırayla folat (%12.1) ve kombine vitamin eksikliği (%3) görüldü. Megaloblastik anemi etiyolojisine göre cinsiyet dağılımı analiz edildiğinde, B12 eksikliği olan 28 olgudan 16'sı (% 57,1) kadın, 12'si (% 42,9) erkekti. Folat eksikliği olan 4 olgudan 3'ü (% 75) kadın ve 1'i (% 25) erkekti. B12 ve folat eksikliği olan sadece 1 olgu vardı ve erkekti. Vitamin B12 ve folat eksikliği olan olgularda kadın cinsiyet baskınlığı olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hasta sayımızın az olması istatistiksel farkın olmamasında etkili olmuş olabilir.

Literatürde pek çok çalışma TFB'nin 50 yaş ve üzerinde daha sık saptandığını ortaya koymuştur (8,184,185) . MA ve TFB tanılı 33 hasta yaş ve laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Erkek olguların ortalama yaşı $58,00 \pm 16,07$ yıl ve kadın olguların ortalama yaşı $45,37 \pm 15,9$ yıl idi. Bu fark istatistiksel olarak önemli oranda anlamlıydı ($p<0.05$). Mevcut sonuç, MA tanılı erkek olgularda TFB'nin ileri yaşlarda daha fazla görüldüğünü düşündürdü.

Kadınlar için yaşlanmanın doğal bir süreci olan menapoz ; yeterli ve dengeli beslenememe, kolesterolden fakir beslenmek adına özellikle vitamin B12 içeren

gıdaların yeterince tüketilememesi, eşlik eden pek çok komorbid hastalıktan dolayı Emilimi etkileyen ilaç tüketimi ve malabsorbsiyona yol açan hastalıkların sıklığında artış gibi durumlardan dolayı vitamin eksikliği ve bunun sonucunda gelişebilen megaloblastik anemiler açısından riskli bir dönem oluşturmaktadır. Dolayısıyla araştırmamızda genel populasyonun önemli bir kısmını temsil eden menapozdaki kadınlarda hem MA hem de MA ve TFB ilişkisi analiz edildi. 93 kadın olgunun 35'inin (% 37,6) menapozda olduğu, 58'inin (%62,4) ise menapozda olmadığı saptandı. Menapozda olan kadınların ortalama yaşı $57,24 \pm 11,03$ yıl , menapozda olmayan kadınların ise $33,22 \pm 9,54$ yılı. 93 kadın olgudan 74'ünde (%79,6) MA saptandı. MA tanılı 74 olgudan 25'i (%33,8) menapozda, 49'u (%66,2) ise menapozda değildi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Olguların diyet alışkanlıkları sadece kırmızı et tüketimine göre değerlendirildi. Haftada birden az kırmızı et tüketen 63 kadından 23'ü (% 36,5) menapozda ve 40'ı (% 63,5) menapozda değildi. 93 kadından 5'i vejeteryandı ve hepsi menapozda olmayan kadındı. Menapozda olmayan kadınların kırmızı et tüketimi daha az görülse de bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Kadınlar için menapoz aterosklerotik damar hastalıklarının riskinin arttığı önemli bir süreçtir ve bu riskleri azaltan besin maddelerinin, özellikle de vitamin B12 ve folik asidin ön plana çıktığı bir dönemdir. Sadece MA tanısı olan kadın olguların vitamin eksikliği nedeni ile menapoz dağılımına bakıldığında, vitamin B12 eksikliği olan 62 olgudan 21'i (% 33,9) menapozdayken , 41'i (% 66,1) menapozda değildi. Folat eksikliği olan 6 olgudan 2'si (% 33,3) menapozdayken, 4'ü (% 66,7) menapozda değildi. B12 ve folat eksikliği olan toplam 6 hastadan 2'si (%33,3) menapozdayken, 4'ü (% 66,7) menapozda değildi. Menapozdaki kadınlarımızda her iki vitamin eksikliği daha az görülmüş olmakla birlikte bu durum menapozda olmayan kadınlardakine göre istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0.05$). Menapozda olmayan kadınlarda kırmızı et tüketiminin daha az görülmesi, istatistiksel fark yaratmasa da bu grupta vitamin B12 eksikliğinin daha fazla görülmüş olmasına yol açmış olabilir. Ancak çalışmamızda vitamin B12 ve folat açısından zengin diğer gıdaların tüketimi detaylı olarak sorgulanamadığı için diyet ile bu sonuç arasında ilişki kurmak zor.

Araştırmamızda saptadığımız önemli bir bulgu; TFB ile MA tanısı olan, menapozda olmayan kadınlarda menapozdaki kadınlara oranla daha düşük ortalama vitamin B12 konsantrasyonunun olmasıydı. Çalışmamızdaki hasta gruplarının beslenme alışkanlıkları bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Yapılan araştırmalar ile osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk altında olan menapozdaki kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğu insidansının yüksek olduğu ve tedavi edilmemiş tiroid hastalıklarının bu riskleri alevlendirebileceği gösterilmiş (9). Menapozal yakınmaları şiddetlendirebilen bu bozuklukların erken tanınip tedavi edilebilmeleri için klimakterik periyotta rutin olarak tiroid fonksiyonlarının bakılmasını önerilmektedir. MA tanılı 93 kadın olgumuzun 19'unda (%20.5) TFB mevcuttu. 19 kadının 10'u (% 52,6) menapozda ve 9'u (% 47,4) ise menapozda değildi. MA ve TFB tanısı ile menapoz durumu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu sonucun nedenlerinden biri pek çok çalışmada sağlıklı bireyler araştırma popülasyonunu oluşturmasına rağmen çalışmamızda megaloblastik anemili bireyler araştırma popülasyonunu oluşturmuştur. Ayrıca hasta sayımızın az olması diğer önemli bir neden olabilir.

Yapılan çalışmalar, postmenapozal dönemde olan kadınlarda gerek hipotiroidizmi gerekse de hipertiroidizmi genel popülasyona göre daha yüksek saptamış. Schindler AE. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sağlıklı postmenapozal dönemdeki kadınlarda klinik tiroid hastalığı insidansı % 2.4 , subklinik tiroid hastalığı insidansı ise % 23.2 saptanmış. Subklinik tiroid hastalığı olanların % 73.8' inde hipotiroidi ve % 26.2 'sinde hipertiroidi saptanmış (197) . Badaway A. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise postmenapozal dönemde olan 350 kadının 21'i (% 6) hipotiroidizm ve 18 (% 5.1) hipertiroidizm gösterdiği saptanmış (198). Diğer taraftan Ashraf Aminoroaya MD. ve arkadaşlarının yaptığı, sağlıklı 2523 kişiyi kapsayan bir çalışmada, menapozda olan 224 (%18) kadın hastanın 27'sinde (%12.1) hipotiroidi izlenmiş. Menapozdaki kadınlarda hipotiroidizm prevalansı istatistiksel olarak yüksek bulunmamış. ($p=0.6$) (199). Yaptığımız çalışmada MA ve TFB olan 19 kadın olgunun TFB etiolojisinin menapoz durumu dağılımı şöyleydi: 4 hipotiroidik olgudan 1'i (%25) menapozdayken, 3'ü (% 75) menapozda değildi, hipertiroidisi olan 7 olgudan 5 'i (% 71,4)

menapozdayken, 2 'si (%28,6) menapozda değildi. Yapılmış pek çok çalışmada menapoz döneminde hipotiroidi hipertiroidizmden daha fazla saptanmış. Fakat bizim çalışmamızda menapoz dönemindeki kadınlarda hipertiroidi daha fazla görülmesine rağmen bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı değildi. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan pek çok araştırmada MA' lı olguların yaş ortalaması genelde 60 yaş ve üzeri olarak belirtilmiş (81,171,172). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması literatüre göre daha düşük ve $44,6 \pm 15,4$ yıl idi. Çalışmamızdaki tüm MA'lı olguların pik insidansı 40-49 yaşları arasındaydı. Sadece MA'sı olan 124 olgumuzun 50 'si (% 40.3) 40 yaş altında ve 74'ü (% 59.7) 40 yaş ve üzerindedi. MA, 40 yaş ve üzerinde olan bireylerde 40 yaş altı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p = 0.042$).

MA tanılı 124 hastayı 45 yaş grubuna göre sınıflandırdığımızda; 68'i (% 58.8) 45 yaş altı, 56'sı (% 45.2) ise 45 yaş ve üzeri bireydi. MA, 45 yaş altı bireylerde anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.005$). Hastalarımızı 40 yaş üstü, 40-44 yaş arası ve 45 yaş ve üstü gruplara ayırdığımızda; MA'yi 45 yaş ve üzeri bireylerde diğer iki yaş grubundaki bireylere göre anlamlı oranda daha fazla saptadık ($p=0.019$). Mevcut istatistiksel sonuç bize, 40 yaş üzerindeki bireylerin ama özellikle 40-45 yaş arasında olan kişilerin MA açısından riskli popülasyonu oluşturduğunu düşündürdü.

40 yaş üzeri MA tanılı 74 olgumuzun 65 'i (% 87.8) vitamin B12 eksikliği, 5'i (%6.7) folat eksikliği ve 4'ü (% 5.5) ise kombine vitamin eksikliği göstermekteydi. 107 tane B12 eksikliği olan olgumuzun 42'si (% 39.3) 40 yaş altında ve 65'i (% 60.7) 40 yaş ve üzerindedi. 8 tane folat eksikliği olan hastanın 3'ü (% 37.5) 40 yaş altında ve 5'i (%62.5) 40 yaş ve üzerindedi. Vitamin B12 ve folat eksikliği 40 yaş ve üzerinde daha fazla görülmüş olsa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). 40 yaş ve üzerinde vitamin eksikliği açısından fark olmasa da, MA'nin 40 yaş ve üzerinde anlamlı oranda daha fazla saptanmasında yaş faktörünün önemli bir rolü olduğu düşünöldü.

Literatürde vitamin B12 eksikliğinin cinsiyet ile dağılımı, pek çok çalışmada sağlıklı ve 65 yaş üzeri bireylerde değerlendirilmiş. Sanchez H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 yaş üzeri 1028 kişide vitamin B12 eksikliği prevalansı % 12 saptanmış ve bu yaş grubunda erkeklerin kadınlardan daha fazla etkilendiği

belirtilmiş (189). Loikas S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 yaş üzeri 1048 hastanın %6.1 'inde düşük serum B12 düzeyi ve % 32' sinde sınırdan vitamin B12 eksikliği saptanmış. Vitamin B12 eksikliğinin erkeklerde ve 75 yaş üzerinde artmış olduğu gözlenmiştir (177). Hao L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaşları 35 ile 64 arasında değişen 2407 sağlıklı kadın ve erkek bireyde plazma vitamin B12 düzeyleri ölçülmüş. Erkekler kadınlardan daha düşük plazma B12 düzeyi ve daha fazla B12 eksikliği prevalansı göstermişler. Bu çalışmada B12 seviyesindeki düşüklük, düşük hayvansal gıda alımı ile ilişkilendirilmiştir (176). Çinde yapılmış bir çalışmada 35 ile 64 yaşları arasında olan 2422 kişi değerlendirilmiş ve folat eksikliği erkeklerde daha sık saptanmış (200). Khanduri U. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 120 megaloblastik anemili olguda % 71 oranında kadın hakimiyeti saptanmış. Bu çalışmada pik insidansı 10-30 (%48) yaşları arası olarak belirtilmiştir (170). Bizim çalışmamızda hastalarımızın pik insidansı 40-49 yaşları arasındaydı. 40 yaş ve üzeri MA'sı olan 74 olgudan 42'si (% 56.8) kadın ve 32 'si (% 43.2) erkekti. MA tanılı 40 yaş üzerinde olan olgularımızın cinsiyet dağılımında istatistiksel yönden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Andres E. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 75 yaş ve üzerinde olan 20 MA' lı olgunun analizinde ortalama vitamin B12 düzeyi 83 ± 24 pg/ml saptanmış (201). Bizim çalışmamızda ise 40 yaş ve üzerinde olan hastalarımızın ortalama vitamin B12 düzeyi 88.5 ± 27.2 pg / ml idi ve 40 yaş altında olanlardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşükdü. Fakat ortalama folat düzeyi 40 yaş ve üzeri olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti. Bu durum B12 eksikliğine eşlik eden yanlış folat yüksekliği nedeniyle olabilir. Serum folat seviyeleri kobalamin eksikliğinde % 10 oranında yanlış düşük olabilmekle birlikte %30 oranında yüksek görülebilir (49,118)

Çalışmamızda MA ve TFB olan 33 kişiden 7'si (%21.2) 40 yaş altında ve 26 'sı (%78.8) 40 yaş ve üzerindedir. 40 yaş üzerinde MA ve TFB birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ($p =0.042$). Bu durum, MA'nın 40 yaş üzerinde daha fazla görülmüş olması ve yaşın ilerlemesi ile birlikte otoimmün olayların artan sıklıkta görülmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda MA ve TFB olan hastaları 45 yaş sınırına göre değerlendirdiğimizde; 33 kişiden 9'u (% 27.3) 45 yaş altında, 24'ü(%72.7) 45 yaş ve

üzerindeydi ($p=0.005$). Bu sonuç istatistiksel olarak 40 yaş sınırına göre daha anlamlı idi. Valeix P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TFB'nin yaşla birlikte özellikle 45 yaşın üzerindeki bireylerde artış gösterdiği saptanmış (202). Morganti S. ve arkadaşları ise yaşla ilişkili antitiroid otoantikör prevalansının 60 yaş üzerinde daha fazla olduğunu saptamışlar (19).

MA ve TFB tanılı olgularımızı 40 yaş altı , 40-44 yaş arası ve 45 yaş ve üstü olarak gruplandırdığımızda; 7 (% 21.2)kişi 40 yaş altında, 2 (% 6.1) kişi 40-44 yaş arasında , 24 (% 72.7) kişi 45 yaş ve üzerindedir. MA ve TFB 45 yaş ve üzeri bireylerde hem 40 yaş altı hem de 40-44 yaş arası bireylere göre anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p= 0.019$).

Literatürdeki araştırmalarda , özellikle 60 yaşından sonra TFB nedeni ile cinsiyet dağılımı arasında fark olmadığı gösterilmiş (203,204). Bizim çalışmamızda MA ve TFB olan 26 olgudan 13'ü (%50.0) 40 yaş ve üzeri kadın, 13'ü (%50.0) 40 yaş ve üzeri erkekti. 40 yaş ve üzerinde olan olgularda, MA ve TFB'nin cinsiyet dağılımında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).

Literatürde, özellikle 60 yaşından sonra hipertiroidi prevalansının arttığı gösterilmiş (11,184,190) . MA ve TFB olan 33 olgumuzun TFB etiyolojisine göre yaş dağılımları incelendiğinde, 7 hipotiroidili olgudan 2'si (% 28.6) 40 yaş altında, 5'i (%71.4) 40 yaş ve üzerindedir. 15 hipertiroidili olgudan 2'si (% 13.3) 40 yaş altında ve 13'ü (%86.7) 40 yaş ve üzerindedir. MA ve TFB olan olguların TFB nedenlerinin 40 yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p> 0.05$). 40 yaş ve üzeri bireylerde hipertiroidinin daha fazla görülmüş olması ülke olarak halen iyot alımı açısından fakir bir bölge olmamızdan kaynaklanmış olabilir. Hipertiroidi ve hipotiroidi 40 yaş ve üzerinde olan bireylerde daha fazla saptanmış olsa da hasta sayımızın az olması istatistiksel farkın oluşmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda MA ve TFB olan 33 olgudan vitamin B12 eksikliği 28 (%84,9) hastada saptandı. 7 'si (% 25.0) 40 yaş altında ve 21'i (%75.0) 40 yaş ve üzerindedir. Folat eksikliği olan 4 olgudan 4'ü de (%100) 40 yaş ve üzerindedir. B12 ve demir eksikliği olan sadece 1 olgu vardı ve 40 yaş üzerindedir. Bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p>0.05$). Vitamin eksikliği etiyolojisi ile 40 yaş grubu dağılımı arasında istatistiksel fark olmasa da, tüm vitamin eksikliği nedenleri

40 yaş ve üzerinde daha fazla saptandı.Hasta sayımızın az olması istatistiksel sonuç da etkili olmuş olabilir.

50 yaş ve üzeri MA tanılı kişilerde ortalama vitamin B12 düzeyi 50 yaş altında olan kişilere göre anlamlı oranda daha düşükdü ($p < 0.05$). Çalışmaya alınan tüm hastalar 50 yaş sınırına göre gruplandırıldığında 124 MA' lı olgunun 81'i (% 65.3) 50 yaş altı , 43'ü (% 34,7) ise 50 yaş ve üzeri bireydi. MA ve TFB olan 33 bireyden 17'si (% 51,5) 50 yaş altında ve 16'sı (% 48,5) 50 yaş ve üzerindeydi. Hem MA'nın hem de MA ve TFB'nin 50 yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Literatürde ortalama menapoz yaşı 48 - 55 yaş arası olarak belirtilmiş (163). Araştırmamızda menapozda olan kadınların ortalama yaşı $57,24 \pm 11,03$ yıl idi. Çalışmamızda aterosklerotik hastalıklar, tiroid fonksiyon bozukluğu ve osteoporoz açısından risk altında olan iki hasta grubu; menapozdaki kadınlar ile 50 yaş üzerindeki erkekler hem MA hem de MA ve TFB yönünden analiz edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar menapozdaki kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler olmak üzere sınıflandırıldı. Toplamda 63 olgudan 35 'i (% 55.6) menapozdaki kadın, 28 'i (% 44.4) 50 yaş ve üzeri erkekti. MA tanılı 44 olgudan 25'ini (%56.8) menapozda olan kadın olgular ve 19'unu (% 43.2) 50 yaş ve üzerinde olan erkek olgular oluşturmaktaydı. MA tanısının, 50 yaş ve üzeri erkekler ile menapozda olan kadın olgulara göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). MA ve TFB olan 19 olgudan 10'nunu (%52.6) menapozdaki kadınlar ve 9'unu 50 yaş üzeri erkekler oluşturmaktaydı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ashraf Aminoroaya MD. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada menapozdaki kadınlarda hipotiroidizm prevalansı 60 yaşından büyük olan bireylerden daha fazla saptanmamış (199) .

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, Manisa ili ve çevre yerleşim merkezlerinden hastanemiz erişkin hematoloji ve genel dahiliye polikliniğine başvurup, MA ve TFB tanısı alan olguların cinsiyet, menapoz ve yaş durumu ile olan ilişkileri incelendi.

Araştırmamızda sadece MA tanısı olan ve MA ile birlikte TFB tanısı olan hastaların cinsiyet ve menapoz durumuna göre dağılımında farklılık saptanmadı. Ancak 40 yaş ve üzerinde olan olgularımızda her iki hastalığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptadık. Çalışmamız sonucunda cinsiyet ve menapoz durumu gözetmeksizin, 40 yaş ve üzerindeki bireylerin, özellikle 40-44 yaş arası tüm bireylerin MA açısından riskli popülasyonu oluşturdukları düşünüldü. Dolayısıyla 40-44 yaş arası tüm bireylerin megaloblastik anemi açısından değerlendirilmeleri ve MA etiyolojisinde önemli rol oynayan vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin rutin olarak ölçülmesinin uygun olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamız neticesinde, 40 yaş ve üzerinde olan, özellikle 45 yaş ve üzerindeki bireylerin MA ve TFB birlikteliği açısından riskli grubu oluşturdukları düşünüldü. 45 yaş ve üzerinde olan kişilerin hem MA hem de TFB açısından rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı. Böylece özellikle ileri yaşlarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen bu hastalıklar erken tanı konulup tedavi edilerek, oluşabilecek komplikasyonlar önlenebilir ve maliyet etkin bir yaklaşım sağlanabilir.

7.ÖZET

Çalışmamızda olgular megaloblastik anemi ve tiroid fonksiyon bozukluğu açısından tetkik edildi. Sadece MA tanısı olan olgular ile MA ve TFB'nin birlikte bulunduğu olgular önce cinsiyet ve menapoz durumuna göre istatistiksel açıdan analiz edildi, daha sonra bu iki hastalık grubunun yaşla olan dağılımı incelendi.

MA tanılı toplam 157 olgumuzun 93'ü (%59.2) kadın ve 64'ü (%40.8) erkekti. K/E oranı 1.4 olmak üzere kadın hakimiyeti mevcuttu. 157 olgumuzu sadece MA tanısı olan ve MA ile birlikte TFB olan hastalar olmak üzere iki gruba ayırıp, cinsiyet dağılımlarını inceledik. 124 (% 79) hastada sadece MA saptanırken, 33 (%21) hastada MA ve TFB birlikteliği tespit edildi. Sadece MA tanısı olan 124 olgudan 74'ü (% 59,7) kadın ve 50'si (% 40,3) erkekti. Sadece MA tanılı olgularda kadın hakimiyeti olsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

MA ve TFB'nin cinsiyet dağılımı analiz edildiğinde 33 olgudan 19'u (% 57,6) kadın ve 14'ü (%42,4) erkek olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda 33 olgudan 15'inde (%45,5) hipertiroidi, 7'sinde (%21,2) hipotiroidi ve 11'inde (%33,3) sT3 düşüklüğü veya yüksekliği ile birlikte TSH ve sT4'ün normal olduğu saptandı.

Çalışmamızda 93 kadın olgunun 35 'inin (% 37,6) menapozda olduğu, 58'inin (%62,4) menapozda olmadığı saptandı. 93 kadın olgunun 74'ünde (%79,6) MA saptandı. MA tanılı 74 olgudan 25'i (%33,8) menapozda, 49'u (%66,2) ise menapozda değildi ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). MA tanılı 93 kadın olgumuzun 19 'unda (%20.5) TFB mevcuttu. 19 kadının 10'u (% 52,6) menapozda ve 9'u (% 47,4) menapozda değildi. MA ve TFB tanısı ile menapoz durumu dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$). Çalışmamız sonucunda; menapozda olmayan olgularımızda MA'nın, istatistiksel fark oluşturmasa da daha sık olduğu saptandı.

Çalışmamızdaki tüm MA tanılı olguların pik insidansı 40 - 49 yaşları arasındaydı ve yaş ortalaması $44,6 \pm 15,4$ yıl idi. Sadece MA tanısı olan 124 olgumuzun 50 'si (% 40.3) 40 yaş altında ve 74'ü (% 59.7) 40 yaş ve üzerindeydi. MA , 40 yaş ve üzerinde olan bireylerde 40 yaş altı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p = 0.042$) .

40 yaş ve üzeri MA 'sı olan 74 olgudan 42'si (% 56.8) kadın ve 32 'si (% 43.2) erkekti. MA tanılı 40 yaş üzerinde olgularımızın cinsiyet dağılımında istatistiksel yönden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

MA tanılı 124 hastayı 45 yaş grubuna göre sınıflandırdığımızda 124 MA'lı olgunun 68'i (% 58.8) 45 yaş altı, 56'sı (% 45.2) ise 45 yaş ve üzeri bireydi. MA, 45 yaş altı bireylerde anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.005$). Hastalarımızı 40 yaş üstü, 40-44 yaş arası ve 45 yaş ve üstü gruplara ayırdığımızda; MA, 45 yaş ve üzeri bireylerde diğer iki yaş grubundaki bireylere göre anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.019$).

Çalışmamızda MA ve TFB olan 33 kişiden 7'si (%21.2) 40 yaş altında ve 26 'sı (%78.8) 40 yaş ve üzerindeydi. 40 yaş ve üzerinde MA ve TFB birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ($p=0.042$). Hastalarımız 45 yaş sınırına göre değerlendirdiğimizde 33 hastanın 9'u (% 27.3) 45 yaş altında, 24'ü (%72.7) 45 yaş ve üzerindeydi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.005$).

Çalışmamız neticesinde; 40-44 yaş arası tüm bireylerin, cinsiyet ve menapoz farkı gözetmeksizin MA açısından, 45 yaşından sonra ise hem MA hem de TFB açısından tetkik edilmeleri gerektiği kanaatine varıldı. Daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünüldü.

8. ABSTRACT

In our study, all cases were evaluated for megaloblastic anemia (MA) and thyroid dysfunction. Patients having only MA and patients having MA and thyroid dysfunction were analyzed statistically according to sex and menopause first of all, then the distribution of all cases according to age were investigated.

93 (% 59.2) cases of 157 patients in the study were women and 64 (% 40.8) cases were men. Ratio of women to men was 1.4 and there was a dominance of women. We divided 157 cases into two groups; patients having only MA and patients having MA and thyroid dysfunction. We investigated the distribution of all cases according to sex. It was found that 124 (%79) cases had only MA and 33 (%40,3) cases had MA with thyroid dysfunction. 74 (% 59.7) cases of 124 patients having only MA were women and 50 (%40.3) were men. MA was more common in women having only MA but this result wasn't statistically significant ($p>0.05$).

When we analyzed 33 cases having MA and thyroid dysfunction, 19 (%57.6) patients were women and 14 (%42.4) were men. This result wasn't statistically significant ($p>0.05$). 15 (%45.5) of 33 cases had hyperthyroidism, 7(%21.2) had hypothyroidism, 11 (%33.3) cases had low or high free T3 with normal TSH and normal freeT4.

In our study, It was found that 35 (%37.6) cases of 93 women were in menopause and 58 (% 62.4) women were not. 74 (%79.6) cases of 93 women had only MA. 25 (%33.8) cases of 74 women having only MA were in menopause and 49 (% 66.2) women were not. This distribution was not statistically significant ($p> 0.05$) . 19 (%20.5) cases of 93 women had MA and thyroid dysfunction. 10 (% 52.6) cases of 19 women were in menopause and 9 (% 47.4) were not in menopause .There wasn't statistically significant in the distribution of MA and thyroid dysfunction according to menopause ($p>0.05$). As a result of our study ; MA were more common in women having menstrual cycle, even if it was not statistically significant.

The peak incidence of all cases in our study were between 40-49 years – old and mean age was 44.6 ± 15.4 . 50 (% 40.3) cases of 124 patients having only

MA were under 40 years and 74 (% 59.7) cases were 40 years and over. According to cases under 40 years, MA was statistically more common in cases 40 years and over ($p= 0.042$).

42 (% 56.8) cases of 74 patients who were 40 years and over were women , 32 (%43.2) cases were men. When we compared MA cases 40 years and over according to sex , there wasn't statistical significance ($p>0.05$) .

When we categorized 124 cases having MA according to 45 years old , 68 (%58.8) cases of the 124 patients having only MA were under 45 years old and 56 (% 45.2) were 45 years and over. MA was more common under 45 years and that that was statistically significant ($p=0.005$). We divided our patients into 3 groups; cases over 40 years old, between 40-44 years old and 45 years and over, r . MA were more common in patients 45 years and over.

In our study ; 7 (%21.2) cases of 33 cases having MA and thyroid dysfunction were under 40 years old and 26 (%78.8) were 40 years and over. This result was statistically significant ($p=0.042$). We divided 33 cases according to 45 years old; 9 (%27.3) patients were under 45 years old, 24 (%72.7) were 45 years and over .This result was statistically significant ($p=0.005$) .

As a result of our study; it was thought that regardless of sex and menopause, all people who are at 40-44 years old should be examined for MA and after 45 years old , all people should be examined for either MA or thyroid dysfunction. It will be beneficial to make large studies in this area.

9. KAYNAKLAR

1. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and Folate deficiency: Guide for the primary care physician .Arch Intern Med 159:1289-98,1999
2. Andres E,Perin AE , Demangeat C, Kurtz JE ,Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food –cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. Eur J Intern Med 2003 Jul; 14(4): 221-226
3. Andres E, Goichot B, Schlienger JL, Food –cobalamin malabsorption : a usual cause of vitamin B12 deficiency .Arch Intern Med 2000 Jul 10;160(13):2061-2.
4. Andres E, Kaltenbach G, Perin AE , Kurtz JE , Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption in the elderly.Am J Med 2002 Sep; 113 (4) : 351-2
5. Homocystein lowering Trialists Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic-acid based supplements:meta-analysis of randomized trials. BMJ 1998;316:894-898.
6. Mayer O Jr, Simon J, Rosolová H. [Gender differences in serum homocysteine levels and associated factors]. Centrum preventivní medicíny LF UK, II. interní klinika, Plzeň 1999 Aug 30;138(17):525-7.
7. Rampersaud GC, Bailey LB, Kauwell GPA: Folate: Relationship to colorectal and cervical cancer. Review and recommendations for practitioners. J Am Diet Assoc 102:1273–1282, 2002.
8. Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G. Thyroid disease in the elderly: sex related differences in clinical expression. J Endocrinol Invest . 2005 ; 28 : 101-9.
9. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. Menopause Int.2007 Mar; 13 (1): 8-13
10. Anthony S.Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L.Kasper ,Stephen L.Hauser, Dan L.Lango, J. Larry Jameson. Harrison's Internal Medicine. Mc Graw- Hill Professional , 15 ed.2004: 2060-2084.
11. Lapcevic M. Autoimunitní thyroideální onemocnění a související onemocnění. Srp Arh Celok Lek.2005 Oct; 133 Suppl 1: 84-7.
12. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291: 228-238.
13. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992 Jan ;14 (2) :103-105.
14. Petraglia F. Musacchio C, Luisi S, De Leo v. Hormone dependent Gynaecological disorders : a pathophysiological perspective for appropriate treatment. 2008 Apr; 2 (2) : 235 -49 .Epub 2007 Sep 5.
15. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med. 51:357-375, 2000
16. Asok C.Antony.Megaloblastic Anemias. Williams hematology sixth edition. USA, 2001. pp 519-556.
17. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin deficiency. J Am Geriatr Society 1995 ;43 (11):1290-7.

- 18.** Battersby AR: How nature builds the pigments of life: The conquest of vitamin B12 (published erratum appears in science 265: 1159,1994). *Science* 264: 1551-1557, 1994.
- 19.** Allen RH,Stabler SP,Savage DG et al:Diagnosis of cobalamin deficiency use fulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J HEMATOLOGY* 1990;34:90.
- 20.** Institute of Medicine , Standing Comnitee on the Scientific Evaluation of dietary Reference Intakes,FaNB(eds): Dietary Refernce intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid,Biotin and Choline,Washington,DC,National Academy Pres 2000,pp 566-567 .
- 21.** J. P. Nicolas and J. L.Gu'eant, "Absorption, distribution et excr'etion de la vitamine B12," *Annales de Gastroenterologie et d'Hepatology*, vol. 30, no. 6, pp. 270–282,1994.
- 22.** L. A. Lane and C. Rojas-Fernandez, "Treatment of vitamin B12-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy," *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 36, no. 7, pp. 1268–1272, 2002
- 23.** A.M.Kuzminski, E. J. DelGiacco, R. H. Allen, S. P. Stabler, and J. Lindenbaum, "Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin," *Blood*, vol. 92, no. 4,pp. 1191–1198, 1998.
- 24.** Antony AC: Megaloblastic anemias. In Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ et .al. (eds): *Hematology: Basic Principles and practice* , New York ,Churchill Lingstone , 1991,pp 92-422.
- 25.** Wolfgang Herrman, Rima Obeid: Causes and early diaognosis of vitamin B12 defieny. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(40):680-5.
- 26.** Russel RM. Vitamin requirements in old age. *Age Nutrition* 1992;3:20-3.
- 27.** Carmel R, Aurangzeb I, Ojan D. Associations of food-cobalamin mal absorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:63-70.
- 28.** Carmel R. Malabsorption of food-cobalamin. *Baillieres Clin Haematol*1995;8: 639-55.
- 29.**E.Andr`es, S.Affenberger, S. Vinzio, et al."Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment," *The American Journal of Medicine*, vol. 118, no. 10, pp. 1154–1159. 2005.
- 30.** Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalance of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469-476.
- 31.** Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999. p. 941- 78
- 32.** Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997-337:1441-8.
- 33.** Fong TL, Dooley CP, Dehesa M, et al. Helicobacter pylori infection in pernicious anemia:a prospective controlled study.*Gastroenterology* 1991;100:328-33.
- 34.** Carmel R: Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly *Arch Intern Med* 156: 1097-1100,1996.
- 35.** Twoney JJ, Jordan PH, Jarrold T, et al. The syndrome of immunglobulin deficiency and pernicious anemia : a study of ten cases. *Am J Med* 1969; 47:340-350

- 36.** Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez lesujet âgé. *Presse Med* 1999;28:1767-70.
- 37.** Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam. Pract* 1995;41:595-600.
- 38.** Hocking M, Duersob M, Oleary J, et al. Jejunoileal bypass for morbid Obesity . Late follow up in 100 cases. *N Engl J Med* 1983;308:995-999.
- 39.** Kristiansen M, Aminoff M, Jacobsen C, et al. Cubilin P1297L mutation Associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor –vitamin B12 by cubilin. *Blood* 2000;96:405-409.
- 40.** Baumann WA , Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin . *Diabetes Care* 23 :1227-1231,2000.
- 41.** Rosenblatt DS, Cooper BA: Inherited disorders of vitamin B12 utilization *Bioessays* 12:331-334,1990.
- 42.** Hall CA, Chu RC: Serum homocysteine in routine evaluation of potential Vitamin B12 and folate deficiency. *Eur J Haematol* 45:143-149,1990.
- 43.** Badner NH, Drader K, Freeman D, et al. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. *Anesthesie-Analgie* 1998;87:711-713 .
- 44.** Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:753-756
- 45.** Devlin AM, Ling EH, Peerson JM , et al: Glutamate carboxypeptidase H: Apolymorphism associated with lower levels of serum folate and hyperhomocysteinemia. *Hum Mol Genet* 9:2837-2844,2000.
- 46.** Sirotnak FM, Tolner B: Carrier –mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Annu Rev Nutr* 19:91-122,1999 .
- 47.** Westerhof GR, Rijibout S, Schornogel H, et al. Functional activity of the reduced folate carrier in KB ,ma104AND igrov –il cells expressing folate binding protein. *Cancer Res* 55 : 3795-3802,1995.
- 48.** Bailey LB, Moyers S, Gregory 3rd JF: Folate. In Bowman BA, Russell RM (eds): “Present Knowledge in Nutrition,” 8th ed. Washington, DC:ILSI Press, pp . 214–229, 2001.
- 49.** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: “Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.” Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- 50.** Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory 3rd JF: Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 66:1388–1397, 1997.
- 51.** Koury MJ, Horne DW, Brown ZA et al: Apoptosis of late stage erythroblast in megaloblastic anemia .Association with DNA damage at macrocyte production . *Blood* 89:4617-4623,1997.
- 52.** Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69 144-50.
- 53.** Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, ET AL. Trends in serum folate after food fortification .*Lancet* 1999; 354: 915-916.

- 54.** Stabler SP, Allen RH, Fried LP, et al. Racial differences in prevalence of cobalamin and folate deficiencies in disabled elderly women . *Am J Clin Nutr* 1999; 70:911-919.
- 55.** Lindenbaum J, Roman MJ . Nutritional anemia in alcoholism . *Am J Clin Nutr* 1980 ;33:2727-2735.
- 56.** Worthington –White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B12 to reduce the severity of the anemia of prematurity . *Am J Clin Nutr* 1994;60:930-935.
- 57.** Lindenbaum J. Folic acid requirement in situations of increased need. In folic acid .Biochemistry and physiology in relation o the human nutrition requirement.(Food and Nutrition Board,Natinal Research Council). Washington, DC: National ACADEMY OF Sciences, 1977:256-276
- 58.** Mackey AD, Piccio MF. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 285- 292.
- 59.** Russel RM , Golner ,Krasinski SD ,et al.Effect of antacid and H2 receptor antagonists on the intestinal absorption of folic acid. *J Lab Clin Med* 1988; 112:458-463.
- 60.** Revell P, O Doherty M J , Tang A ,Savidge GF: Folic acid absorption in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Intern Med* 30: 227-231,1991.
- 61.** Chiao JH ,Roy K, Tolner B, et al: RFC-1 gene expression regulates folate absorption in Mouse small intestine.*J Biol Chem* 272:11165- 11170, 1997 .
- 62.** Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS: Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis.Implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 25:441– 446, 1998.
- 63.** Halsted CH: Alcohol and folate interactions: Clinical implications. In Bailey LB (ed): “Folate in Health and Disease.” New York: Marcel Dekker, pp 313–327, 1995.
- 64.** Steinberg S, Campbell C,Hillman R.The toxic effects of alcohol on folat Metabolism . *Clin Toxicol* 1980; 17: 407-411.
- 65.** Kobrinsky L, Ramsay N.Acute megaloblastic anemia induced by highdose trimetoprim –sulfamethoxazole.*Ann Intern Med* 1981 ; 94 :780-781
- 66.** Suh JR, Herbig AK, Stover PJ. New perspectives on folate catabolism *Annu Rev Nutr* 2001 ; 21: 255 -282
- 67.** Rosenblatt D,Fenton W.Inherited disorders of folate and cobalamin metabolism.In: Scriver C,Beaudet A,Sly W,Vale D,eds The metabolic and molecular bases of inherited disease,8th ed.New York: Mc Graw Hill,2001: 3897-3933.
- 68.** Zittoun J.Congenital errors of folate metabolism. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:603-616.
- 69.** Bailey LB, Gregory 3rd JF:Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 129:919–922, 1999.
- 70.** Fleming JC ,Tartaglieri E,Steinkamp MP ,et al : The gene mutated thiamine responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA) encodes a functional thiamine transporter .*Nature Genetics* 22: 305-308,1999.
- 71.** S. P. Stabler, R. H. Allen, D. G. Savage, and J. Lindenbaum, “Clinical

Spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency," *Blood*, vol. 76, no. 5, pp. 871–881, 1990.

72. E. Andrès, N. H. Loukili, E. Noel, et al., "Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients," *Canadian Medical Association Journal*, vol. 171, no. 3, pp. 251–259, 2004.

73. C. Masson, Jm Colombani, H Dehen. Magnetic resonance imaging of Sub acute myelopathy due to cobalamin deficiency. *European J Neurol* 1998; 5:99-101.

74. Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: Hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Semin Hematology* 1999;36:47–64.

75. Karlsson FA, Burman P, Loof L, Mardh S. Major Parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid producing H+ K +adenosine triphosphate of the stomach. *J Clin Invest* 1988;475-479.

76. Antony AC: Megaloblastic Anemias. In Bone RC(ed): *Current Practice of medicine*, vol 3. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996, pp XI:5.1-XI:5.11

77. Thompson WG, Cassino C, Babiutz L et al: Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency. *Acta Haematol* 1989; 81:189

78. Carmel R. Pernicious anemia : the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988;148:1712-1714.

79. Sant PV, Kusters PFMM, Harthoorn-Lasthuizen EJ. Dependency of MCV and haemoglobin concentration on plasma vitamin B12 levels in relation to sex and age. *Clin Lab Haematol.* 1997;19:27-31.

80. Lindenbaum J, Allen RH. Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency. In: Bailey LB, ed. *Folate in Health and Disease*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1995:43-73.

81. Au WY, Hui CH, Chan Lc, Liang RH, Kwong YL. Clinicopathological features of megaloblastic anemia in Hong Kong : A study of 84 Chinese Patients. *Clin Lab Haematol* 20: 217-9, 1998.

82. Lee GR. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. In: Lee GR, ed. *Clinical Hematology*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1993:745-790.

83. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency, II: relative sensitivities of serum cobalamin, methyl-malonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematology* 1990; 34:99-107.

84. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW et al: Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 60: 2-11, 1994:

85. Rasmussen K, Moller J, Lyngbal M, et al; Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 42:630-636, 1996.

86. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al: Facts and Recommendations about total homocysteine determinations : An expert opinion. *Clin Chem* 50: 332, 204.

87. Ralph Carmel, *Megaloblastic Anemias: Disorders of impaired DNA synthesis*. 11th edition Wintrobe's *Clinical Hematology*. USA, 2004. pp. 1367-1395.

88. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-246.

89. Holleland G, Schneede J, Ueland PM, Lund PK, Refsum H, Sandberg S.

Cobalamin deficiency in general practice. Assessment of the diagnostic utility and cost-benefit analysis of methyl malonic acid determination in relation to current diagnostic strategies. *Clin Chem* 1999;45:189–98.

90. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8: 533-566

91. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:1197-1204.

92. Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijngoud DJ, et al. Plasma folic acid cut off value derived from its relationship with homocysteine. *Clin Chem* 1998; 44:1545 - 1550.

93. Chanarin I. *The Megaloblastic Anaemias.* 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Scientific Publishers; 1979.

94. Jaffe JP, Schilling RF: Erythrocyte folate levels. A clinical study. *Am J Hematol* 36:116-121, 1991.

95. Kolhouse JF, Kondo H, Allen NC et al; Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radio isotope dilution assays are not specific for true cobalamin. *N Engl J Med* 1978; 299: 785.

96. Herrmann M, Schmidt J, Umanskaya N et al.: Stimulation of osteoclast activity by low B-vitamin concentrations. *Bone* 2007; 41: 584–91.

97. Ho CH : The effects of blood transfusion on serum ferritin , folic acid and cobalamin levels. *Transfusion* 32: 764-765, 1992;

98. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J: The usefulness of Holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 47–53.

99. Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W: Vitamin B12 status in the Elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chem* 2004; 50: 238–41.

100. Babior BM. *The Megaloblastic anemias* . In Beytler E , Lichtman MA , Collier BS, Kipps TJ , Selingsohn U (eds) . *Williams Hematology* . 6 TH. Edition. Newyork : Mc Graw –Hill Co; 2001 .425-45.

101. Kayaalp OS . *Antianemik İlaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar eritropoetin* . *Rayonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji* . Ankara :Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti 1998.

102. Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillieres Clin Haematol* 1995;54:245-53.

103. Skouby AP. Hydroxocobalamin for initial and long term therapy for vitamin B12 deficiency. *Acta Med Scand* 1987;221:399-402.

104. Rhode BM, Arseneau P, Cooper BA, et al. Vitamin B12 deficiency after gastric surgery for obesity . *Am J Clin Nutr* 1996; 63:103-109.

105. E. Andrès, L. Federici, S. Affenberger, et al., “B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia,” *Journal of Family Practice*, vol. 56, no. 7, pp.537–542, 2007.

106. E. Andrès, G. Kaltenbach, M. Noblet-Dick, et al., “Hematological response to short-term oral cyanocobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies in elderly patients,” *Journal of Nutrition, Health and Aging*, vol. 10, no. 1, pp. 3–6, 2006.

107. Savage DG, Lindenbaum J. Folate-cobalamin interactions In: Bailey LB, ed. *Folate in Health and Disease*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1995:237-285.

- 108.** Carmel R, Cobalamin, The stomach and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-759
- 109.** Food standards :amendment of the standards of identify for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal register* 1996;61:8781-8797
- 110.** Choukmenowitch SF, Selhub J, Wilson PWF, et al. Folic acid intake from fortification in the United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002 ;132:2792-2798
- 111.** Cuskelly GJ, McNulty H , Scott JM: Effect of increasing dietary folate on red cell folate : Implications for prevention of neural tube defects . *Lancet* 347:657-659,1996.
- 112.** Kang SS: Treatment of hyperhomocysteinemia: Physiological Physiological basis. *Nutr* 126 : 1273S-1275S,1996.
- 113.** Mosharov E, Cranford MR , Banerjee R: The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes bio- chemistry 39:13005-13011,2000.
- 114.** Duell PB , Malinow MR: Homocysteine : An important risk factor for atherosclerotic vascular disease . *Curr Opin Lipidol* 8: 28-34,1997.
- 115.** Boers G: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease : A review of evidence and relevance . *Thromb Haemost* 78: 522,1997.
- 116.** Su LJ, Arab L: Nutritional status of folate and colon cancer risk: Evidence from NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Ann Epidemiol* 11:65–72, 2001.
- 117.** Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M: Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaec Oncol* 18:526–530,1997.
- 118.** Halsted CH: Alcohol and folate interactions: Clinical implications. In Bailey LB (ed): "Folate in Health and Disease." New York: Marcel Dekker, pp . 313–327, 1995.
- 119.** Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary I J: Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 75:908–913, 2002.
- 120.** Wang H-X, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 56:1188–1194, 2001.
- 121.** Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J: Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 73:927–933, 2001.
- 122.** Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH: B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 71:614S–620S, 2000
- 123.** United States Census Bureau: "Table NP-T3-D. Projections of the Total Resident Population by 5-Year Age Groups and Sex with Special Age Categories : Middle Series, 2011 to 2015." December 3, 2002.
- 124.** Wahlqvist ML, Savage GS: Interventions aimed at dietary and lifestyle changes to promote healthy aging. *Eur J Clin Nutr* 54: S148–S156, 2000.
- 125.** Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 340:1449–1454, 1999.
- 126.** Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, Wilson PWF, Rosenberg IH, Selhub J: Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham Study. *J Nutr* 131: 3277–3280, 2001.

- 127.** Ho C, Kauwell GPA, Bailey LB: Practitioners' guide to meeting the vitamin B-12 Recommended Dietary Allowance for people aged 51 years and older. *J Am Diet Assoc* 99:725–727, 1999.
- 128.** Baik HW, Russell RM: Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 19:357–377, 1999
- 129.** Savage DS, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methyl malonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994;96:239-246.
- 130.** Ata M.E. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açımları. S:1-60, Melisa matbaacılık, İstanbul, 1999
- 131.** Ünal G. Tiroid Hastalıkları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Birinci baskı, 2000; 3:28-64.
- 132.** Surks M.I, Sievert R. Drugs and thyroid function. *The New England J Med,* Dec.21:1688-1693, 1995.
- 133.** Tietgens S.T. Leinung M.C. Thyroid strom. *Med Clin North Am.* 79.169-183, 1995.
- 134.** Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A .Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1. baskı , İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000 S:139-152
- 135.** Dayan C.M. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet Vol* 357; pp 619-624, 2001.
- 136.** Leslie J. De Groot, M.D., Georg Hennemann, M.D. *Thyroid Disease Manager.* 2002.
- 137.** Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A, 1995 The aging thyroid. *Endocr Rev* 16: 686-715.
- 138.** Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al, 1993 Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1130-1134
- 139.** Tajiri J, Higashi K, Morita M, et al, 1984 Thyroid antibodies in healthy blood donors. *Endocrinol J pn* 31:837-843.
- 140.** Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al, 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7: 481-493.
- 141.** Van den Beld AW, Visser TJ, Felders RA, Grobbee DE, Lamberts SW 2005 Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6403-6409
- 142.** Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A, 1997 Thyroid diseases in the elderly. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11: 251-270.
- 143.** Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G, 2005 Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3' triiodothyronine /rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with post mortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4559-4565.
- 144.** Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, Visser TJ, 2006 Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 22: 41-55.
- 145.** Willams CM, 2002 Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician* 66: 1917-1924
- 146.** Hansen PS, van der Deure WM, Peeters RP, et al, 2007. The impact of a TSH receptor gene polymorphism on thyroid-related phenotypes in a healthy Danish twin population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 827-832.
- 147.** Cooper D.S. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3-9, 2007.

- 148.** Prof. Dr. Ünal Yasavul .Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Dr.Nezaket Adalar.Ankara Hacettepe Üniversitesi Yayınevi 2004 S:427-449.
- 149.** Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Werner and Ingber's. 9th ed. 2005;22:453-456.
- 150.** Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC, 1991 Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf) 34: 77-83.
- 151.** Diez JJ, 2003 Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. Gerontology 49: 316-323
- 152.** Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al, 1996 Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. J Am Geriatr Soc 44: 50-53.
- 153.** Çömlekçi A.Hipotiroidiler.Kabalak T,Yılmaz C,Tüzün M,Endokrinoloji el kitabı ,2.basım , İzmir Güven ve Nobel Tıp Kitabevleri,2001:245-254
- 154.** Güllü S. Hipotiroidizm .İliçin G,Biberoğlu K, Süleymanlar G ve ark.İç Hastalıkları .Ankara : Güneş Kitabevi Ltd Şti,2003:2183-2193.
- 155.** Prof Dr Gürler İliçi, Prof Dr. Kadir Biberoğlu,Prof Dr.Gültekin Süleymanlar, Prof. Dr.Serhat Ünal. İç hastalıkları 2.cilt.Ankara: Güneş Kitabevi. 2003:2197-2210
- 156.** Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA, 2001 Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. Lancet 358: 861-865.
- 157.** Adler SM, Burman KD, 2007 Abnormalities in thyroid function parameters and subclinical thyroid disease in the elderly: a brief review. www.hotthyroidology.com.
- 158.** Diez JJ, 2002 Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 57:M315-320.
- 159.** Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC, 1991 Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxf) 34: 77-83.
- 160.** Diez JJ, Iglesias P, 2004 Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 89: 4890-4897.
- 161.** Huber G, Staub JJ, Meier C, et al, 2002 Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 87: 3221-3226.
- 162.** Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG, 2004 Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 292: 2591-2599
- 163.** Ertüngealp E.Menopoz ve Osteoporoz Tarihiçesi. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, Editör. Menopoz ve Osteoporoz İstanbul 2000 Bölüm1 :1-10.
- 164.** Hee J, MacNaughton J, Banagh M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesteron. Maturitas 1993; 18:9-20.
- 165.** MacNaughton J, Banan M, McCloud P; Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol, and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. Clin Endocrinol 1992; 36:339.

- 166.** Tang L, Sawers RS. Twin pregnancy in premature ovarian failure after strogen treatment: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:172-173
- 167.** Stotlana, N.C., Smith, T.E.: *Psychiatric Consultation to Obstetrics and Gynecology: Systems and Syndromes, Review of Psychiatry, Consultation – Liaison Psychiatry*, Volume 9, Section IV, (Eds) France, A.J., Hales, R.E., Washington, USA, American Psychiatric Press, Inc., 1990, 178.
- 168.** Huber, J. 1997. Kardiovasküler Hastalıklar. In: Huber, J. (Eds). Keçecioglu, Y. (Çeviri Editörü). *Klimakterium Tanı Ve Tedavisi*. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları-215, 5:102-103, İstanbul. İlgaz, N.Y. 19.
- 169.** Owens GM. Gender differences in health care expenditures, resource utilization and quality of care. 2008 Apr;14(3 Suppl):2-6.
- 170.** Khanduri U, Sharma A. Megaloblastic anaemia, prevalence and causative factors. Department of Haematology, St Stephen's Hospital, Tis Hazari, Delhi, India. 2007 Jul-Aug;20(4):172-5.
- 171.** JCW Chan, HSY Liu, BCS Kho, RW Chu, ESK Ma, KM Ma, PT Choi. Megaloblastic anaemia in Chinese patients: a review of 52 cases. *HKMJ* Vol 4 No 3 September 1998.
- 172.** Olgiati ML, Mombelli G. Megaloblastic anemia: 30 cases in a district hospital. Article in German. 1995 Jan 28;125(4):113-9.
- 173.** Maktouf C, Bchir A, Louzir H, Mdhafer M, Elloumi M, Ben Abid H, Meddeb B, Makni F, Laatiri A, Soussi T, Hafsia A, Dellagi K. Megaloblastic anemia in North Africa.. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8 Suppl) 2006 Jul;91(7):990-1. Epub 2006 Jun
- 174.** Calvo Romero JM, Magro Ledesma D, Arrebola García JD, Romero Requena J, Ramos Salado JL, Bureo Dacal JC. Pernicious anemia and other megaloblastic anemias. 1999 Dec;16(12):626-9.
- 175.** Ralph Carmel, Ralph Green, Donald W Jacobsen, Karsten Rasmussen, Mircea Florea, And Colleen Azen. Serum Cobalamin, Homocysteine, And Methylmalonic Acid. Concentrations In A Multiethnic Elderly Population: Ethnic And Sex Differences In Cobalamin And Metabolite Abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1999;70:904–10.
- 176.** Hao L, Ma J, Stamper MJ, Tian Y, Willet WC, Li Z. Vitamin B12 deficiency is prevalent in 35-64 year old-Chinese adults. *Institute of Reproductive and Child Health, Peking University, Beijing, 100083, China*. 2007 May;137(5):1278-85
- 177.** Loikas S, Koskinen P, Ijala K, Löppönen M, Isoaho R, Kivela SL, Pelliniemi TT. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Department of clinical Chemistry, University of Turku, Turku, Finland. 2007 Mar;36(2):177-83. Epub 2006 Dec 21
- 178.** Nath SD, Koutoubi S, Huffman FG. Folate and vitamin B12 status of a multiethnic adult population. 2006 Jan. 2010 Dec;38(3):391-6.
- 179.** Lucas A, Julián MT, Cantón A, Castell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, Granada ML. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. Endocrinology and Nutrition Service, Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Barcelona, Department of Medicine, Spain. 2010 Dec;38(3):391-6. Epub 2010 Oct 23.
- 180.** Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Medical Clinic I, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Denmark*. 1999 Sep;51(3):361-7.

- 181.** Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. Department of Endocrinology, Hospital La Paz, Madrid, Spain. 2003 Dec;111(8):480-5.
- 182.** Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
- 183.** Swain CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985; 145: 1386-8.
- 184.** Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Sieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine deficient area. Thyroid. 2003;13:803-810.
- 185.** Konno N, Yuri K, Taguchi H, Miura K, Taguchi S, Hagiwara K, et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotropin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. Clin Endocrinol 1993;38:273-281.
- 186.** Wun Chan JC, Yu Liu HS, Sang Kho BC, Yin Sim JP, Hang Lau TK, Luk YW, Chu RW, Fung Cheung FM, Tat Choi FP, Kwan Ma ES. Pernicious anemia in Chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital. Nethersole Eastern Hospital, Kong Kong. 2006 May;85(3):129-38
- 187.** Ottesen M, Felt-Rasmussen U, Andersen J, Hippe E, Schouboe A. Thyroid function and autoimmunity in Pernicious Anemia Before and During Cyanocobalamin Treatment. Medical Department Of Endocrinology, University Hospital Herlev, Denmark. Endocrinol Invest. 1995 Feb; 8 (2): 91-7.
- 188.** Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
- 189.** Sánchez H, Albala C, Herlramp F E, Verdugo R, Lavados M, Castillo JL, Lera L, Uauy R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency in older adults. Unidad de Salud Pública y Nutrición, Instituto Nutrición y Tecnología en Alimentos, Universidad de Chile, Santiago, Chile. hsanchez@inta.cl 2010 Jan;138(1):44-52. Epub 2010 Mar 26.
- 190.** Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aalborg Hospital, Denmark. 1998 Mar;83(3):765-9.
- 191.** Hacettepe Üniversitesi Nüfus Enstitüsü (2009). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
- 192.** Bagchi N, Brown Tr, Paris RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in urban US community. Arch Intern Med 1990; 150: 785-7.
- 193.** Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A. Clinical assessment and systemic manifestations of hypothyroidism. In: Wass JAH and Shalet SM (eds.): Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes, Oxford University Press 2002: 491-501
- 194.** Orzechowska-Pawilojc A, Sworczak K, Lewczuk A et al. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. Endocr J 2007; 54: 471-476.

- 195.** Anna Orzechowska-Pawilojc, Malgorzata Siekierska-Hellmann, Anelli Syrenicz, Krzysztof Sworczak. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment. Department of endocrinology and Internal medicine, Medical University, Gdansk, Poland. *Endokrynol pol* 2009;60(6):443-448.
- 196.** Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E et al. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocrine J* 2004; 51: 121–125.
- 197.** Schindler AE. Thyroid function and postmenopause.. Institute for Medical Research and Education (IMRE), Essen, Germany. 2003 Feb;17(1):79-85.
- 198.** Badawy A, State O, Sherief S. Can thyroid dysfunction explicate severe menopausal symptoms? Department of Obstetrics and Gynecology, Mansoura University Hospitals, Mansoura, Egypt. 2007 Jul;27(5):503-5.
- 199.** Ashraf Aminoroaya MD, Mohsen Janghorbani PhD, Masoud Amini MD, Silva Hovsepian MD, Azamosadat Tabatabaei MD, Zahra Fallah M. The Prevalance of Thyroid dysfunction in an Iodine –Sufficient Area in Iran. *Arch Iranian Med* 2009;12(3):262- 270
- 200.** Geographical, Seasonal and Gender Differences in Folate Status among Chinese Adults Ling Hao, Jing Ma, Meir J. Stampfer, Aiguo Ren, Yihua Tian, Yi Tang, Walter C. Willett and Zhu Li Institute of Reproductive and Child Health, Peking University, Beijing, China; Channing Laboratory,
- 201.** Andres E, Perin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A, Grunenberger F, Constantinesco A, Schlienger JL. Anemia caused by vitamin B12 deficiency in subjects aged over 75 years : new hypotheses .A study of 20 cases .Service de medecine interne et nutrition ,hopital de Hautepierre Strasbourg, France
- 202.** Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S. Thyroid hormone levels and thyroid dysfunction of French adults participating in the SU.VI.MAX study. 2004 Dec;65(6):477-86.
- 203.** Tarocco RP, Faro G, Sargiotto A, Ansermin A. Folate and vitamin B12 deficiency .Characterization of parameters for early diagnosis. *Recenti Prog Med.* 1989 ct;80(10):547-50
- 204.** Heydarian P, Azizi .The frequency of thyroid autoantibodies is higher in the upper range of normal thyrotrophin values. *Int J Endocrinol Metab.* 2007;1:10-17.