

## KOBALAMİN EKSİKLİĞİNE BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN İNFERTİLİTE: ÜÇ OLGU SUNUMU

Songül ÇELEBİ ÖNDER, Meliha NALÇACI, Reyhan DİZ-KÜÇÜKKAYA,  
Mustafa N. YENEREL, Mehmet TURGUT, Günçağ DİNÇOL\*

### ÖZET

Pernisiyöz anemi atrofik gastrite bağlı B<sub>12</sub> vitamin (kobalamin) eksikliği sonucunda oluşan megaloblastik hematopoezis ve/veya nöropsikiyatrik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Kobalamine bağımlı enzim fonksiyonlarının bozulması sonucunda ortaya çıkan sitolojik değişiklikler megaloblastik hematopoezis nedeni olur. Kobalamin eksikliği tüm ekfoliyel olabilen hücre gruplarını etkiler, atrofi dil, dudaklar, ciltte olduğu gibi enterik ve vaginal mukozada da olur. Bu yazıda, pernisiyöz anemi tanısı konan, tanı konmadan yıllar önce infertil olan, B<sub>12</sub> vitamin tedavisi ile iki yıl içinde hamilelik gelişen 40 yaşın altında üç kadın hasta tartışıldı. İnfertil bazı olgularda vitamin B<sub>12</sub> metabolizmasındaki bozukluğun infertilite nedeni olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** İnfertilite, kobalamin eksikliği

### SUMMARY

*Pernicious Anemia as a cause of infertility: Three case reports:* Pernicious anemia, which is characterised by megaloblastic hematopoiesis and/or neuropsychiatric abnormalities, is due to vitamin B<sub>12</sub> (cobalamine) deficiency resulting from atrophic gastritis. Megaloblastic hematopoiesis is due to cytologic changes caused by malfunctioning of cobalamine dependent enzymes. Cobalamine deficiency affects all exfoliating cell populations, and causes atrophy of the tongue, lips, skin, and also enteric and vaginal mucosa.

We herein report three female patients under 40 years of age diagnosed as pernicious anemia who had been infertile for some years before diagnosis and all of them became pregnant within two years of treatment with vitamin B<sub>12</sub>. It is considered that abnormalities of vitamin B<sub>12</sub> metabolism are responsible for some cases of infertility.

**Key words:** Infertility, cobalamine deficiency

### GİRİŞ

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen istenilen gebeliğin gerçekleşmemesidir. Kobalamin eksikliği saptanan genç kadınlarda bu tanı konmadan önce infertilitenin mevcut olduğu ve kobalamin tedavisi başladıktan sonra başarılı gebeliklerin ortaya çıktığı bildirilmektedir. Kobalamin eksikliği saptanan genç kadınlarda infertilite kobalamin eksikliği tanısından yıllarca önce belirlenmektedir<sup>(1,3)</sup>. Bu yazıda kobalamin eksikliği saptanmadan yıllarca önce infertilite nedeni ile tetkik edilen ve infertiliteyi açıklayacak hiçbir patolojik bulgunun olmadığı ifade edilerek hormon tedavisine başlanan

üç kadın hasta sunuldu. Hastalarımızda sadece vitamin B<sub>12</sub> tedavisi yapılmasını izleyerek 4, 9 ve 18 ay sonra gebelik ortaya çıktığını tespit ettik.

### OLGULAR

**Olgu 1:** 28 yaşında kadın hasta halsizlik, iştahsızlık, kol ve bacaklarında uyuşma şikayetleri ile başvurdu. Bir yıldır mevcut olan halsizlik şikayetinin son beş ayda çok arttığı, ayrıca kol ve bacaklarda uyuşma şikayetlerinin de eklendiği, son bir ayda ancak yardımla yürüyebildiği öğrenildi. Hastamızın sekiz yıllık evli olduğu, çocuğu olmadığı için yedi

yıldır çeşitli hormon tedavileri uygulandığı ifade edildi. Fizik muayenede soluk görünüm, ikter, dil papillalarında silinme, 4.5 cm hepatomegali, 3 cm splenomegali tespit edildi. Bilateral alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunda azalma mevcut idi, Romberg bulgusu (+) idi. Hb: 8.2 gr/dl, Hct: %21, lökosit: 5300 /mm<sup>3</sup>, trombosit: 150000/mm<sup>3</sup>, retikülosit: %1.2, MCV: 96 fl, periferik formülde anizositoz, poikilositoz, ovalomakrositoz, hipersegmente parçalılar, kemik iliğinde belirgin megaloblastik ve diseritropoetik değişiklikler saptandı. LDH: 2920 U/l, indirekt bilirubin: 3.50 mg/dl, gastrik parietal hücre antikoru: (-), üropepsinojen: 132 U (n.20-40 U), serum demiri 15 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi 270 mikrogram/dl olarak bulundu. Serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi çok düşük bulunan hastaya parenteral B<sub>12</sub> vitamin tedavisi başlandı. Bu tedavi ile kobalamin eksikliğine bağlı hematolojik bulgular normale döndü, nörolojik bulgularda belirgin düzelme oldu. Tedavinin 1. ayında mikrositozda belirginleşme, serum demiri 15 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi 375 mikrogram/dl bulundu ve tedaviye oral demir eklendi. B<sub>12</sub> vitamin tedavisi başlandıktan 9 ay sonra hamilelik ortaya çıktı. Hastamız sorunsuz bir hamilelik dönemini izleyerek bir kız çocuğu doğurdu. Halen iki çocuk annesi olarak idame B<sub>12</sub> vitamin tedavisi altında şikayetsiz izlenmektedir.

**Olgu 2:** 22 yaşında kadın hasta halsizlik ve aralıklı olarak ishal olma şikayetleri ile başvurdu. Şikayetlerinin iki yıldır mevcut olduğu, son aylarda daha da arttığı öğrenildi. Son üç aydır amenore tanımlayan hastamızın altı yıllık evli olduğu, çocuğu olmadığı için dört yıldır çeşitli hormon tedavileri uygulandığı ifade edildi. İki ünite kan transfüzyonu yapılarak gönderilen hastanın fizik muayenesinde soluk görünüm, subikter, 3 cm hepatomegali, alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunda azalma saptandı. Hb: 6.8 gr/dl, Hct: %17, lökosit: 3000/mm<sup>3</sup>, trombosit: 10000/mm<sup>3</sup>, retikülosit: %0.6, MCV: 81 fl, periferik for-

mülde anizositoz, poikilositoz, mikrositoz, ovalomakrositoz, hipersegmente parçalılar, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler olduğu belirlendi. LDH: 6410 U/l, indirekt bilirubin: 1.70 mg/dl, gastrik parietal hücre antikoru negatif, bazal asit output: 4.1 mEq/l, maksimum asit output: 4 mEq /l, serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi çok düşük bulundu. Serum demiri düşük, total demir bağlama kapasitesi yüksek bulunan hastaya parenteral B<sub>12</sub> vitamin tedavisi ile oral demir tedavisi başlandı. Bu tedavi ile şikayetleri kaybolan hastanın menstruasyonu normale döndü. Tedavi başladıktan 18 ay sonra hamilelik gelişen hasta sorunsuz bir gebelik sonucunda sağlıklı bir kız çocuğu doğurdu. Halen idame B<sub>12</sub> vitamin tedavisi sürdürülen hasta şikayetsiz iyi durumda izlenmekte olup iki çocuk annesidir.

**Olgu 3:** 27 yaşında kadın hasta iki aydır mevcut olan halsizlik, iştahsızlık şikayetleri ile başvurdu. Hastanın 6 yıldır çocuk sahibi olmak isteği halde olamadığı, 4 yıldır infertilite nedeni ile hastaya çeşitli tedaviler uygulandığı öğrenildi. Halsizlik, iştahsızlık şikayetleri olan hastanın başvurduğu merkezde yapılan ilk muayenesinde hasta soluk görünümde, subikter (+) olarak saptanmış. Eritrosit sedimentasyon hızı: 38 mm/saat, pansitopeni, Hb: 2.7 gr/dl, retikülosit: %1.1, LDH: 5583 U/l, indirekt bilirubin: 2.1 mg/dl, direkt ve indirekt Coombs testleri negatif olarak tespit edilmiş. Hasta 5 Ü taze tam kan transfüzyonu uygulanarak polikliniğimize sevk edilmiş. Fizik muayenede hasta soluk görünümde idi. Hb: 6 gr/dl, Hct %19.4, lökosit: 1700/mm<sup>3</sup>, trombosit: 29000/mm<sup>3</sup>, MCV: 84, retikülosit %0.6, periferik formülde anizositoz, ovalomakrositoz, arada mikrositler saptandı, kemik iliği aspirasyonunda eritroid seri hücre çekirdeğinde mitoz, bazofilik noktanma (+), Howell Jolly (+), megaloblastik eritroid seri ve megaloblastik olgun myeloid seri hücreleri var idi. Kemik iliği biyopsisinde hafif retikülin lif artışı, hiperplazik eritroid seride

megaloblastik ve diskaryotik değişiklikler gösteren hipersellüler kemik iliği saptandı. Serum demiri 41 mikrogram/dl, total demir bağlama kapasitesi 349 mikrogram/dl olarak bulundu. Hastaya parenteral B<sub>12</sub> vitamin tedavisi başlandı. Bu tedavi ile şikayetleri kaybolan, hemogram bulguları düzelen hastada tedavinin 4. ayında iken gebelik meydana geldi. Hasta sorunsuz bir hamilelik dönemi geçirip sağlıklı bir erkek çocuk doğurdu, idame B<sub>12</sub> vitamin tedavisi altında izlenmektedir.

## TARTIŞMA

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ileri yaş grubunda sık görülen bir hastalıktır. 40 yaşın altındaki kişilerde ortaya çıkması daha seyrek (3-5,8). B<sub>12</sub> vitamin eksikliği 40 yaşın altındaki kadınlarda infertilite, erkeklerde ise hipospermi ve infertilite nedeni olmaktadır (1,3). Her iki durumda da infertilite gelişiminin otoimmün orijinli olduğu düşünülmektedir (1). Pernisiyöz anemili genç kadınlarda infertilitenin saptandığı ve B<sub>12</sub> vitamin tedavisi ile başarılı gebeliklerin ortaya çıktığı gözlenmektedir (2,3,6,7). Bu hastalarda infertilitenin nasıl olduğu bilinmemektedir, ancak B<sub>12</sub> vitamini ile tedavi sonrası gebelik olması B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin genital sistemde irreversibl değişikliklere yol açmadığını düşündürmektedir (2,3,6,7). İnfertilitenin pernisiyöz anemiye bağlı kabul edildiği hastalarda infertilite nedeni ile yapılan diğer tetkiklerin sonuçları negatif bulunmaktadır (2,3,6,7). Bulgular bu hastalarda doku düzeyinde B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin herhangi bir hematolojik patoloji saptanmadan yıllarca önce varolabileceğini düşündürmektedir (2,3,6,7). Gebeliğin ortaya çıkması için muhtemelen hematolojik ya da nörolojik fonksiyonlar için gerekli miktardan daha fazla B<sub>12</sub> vitamini gereklidir (2,3,6,7).

Her üç hastamızda da vitamin B<sub>12</sub> eksikliği tanısından birkaç yıl önce infertilite nedeni ile tetkiklerin yapıldığı, tedaviler uygulandı-

ğı, ancak bu tedavilere cevap alınmadığı tespit edildi. Sadece B<sub>12</sub> vitamin tedavisi başlandıktan 9, 18 ve 4 ay sonra gebelik ortaya çıkması infertilite etyolojisinde B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin rol oynadığını düşündürmektedir. Hastalarımızın üçünde de başvuru sırasında MCV'nin normal bulunması birlikte demir eksikliğinin bulunması sonucu dimorfik anemi olması ve hastalara kan transfüzyonu yapılması sonucunda hematolojik tablonun maskelenmesi olarak değerlendirildi.

Latent pernisiyöz aneminin sık rastlanan bir şikayet olan infertiliteye neden olup olmadığı bilinmemektedir. İnfertil bir kadında pernisiyöz anemi yönünden aile hikayesinin alınması tanıya yardımcı olabilir. Sonuç olarak infertil bir kadında başka bir bozukluğun varolduğu gösterilemezse mutlaka B<sub>12</sub> vitamin metabolizmasının araştırılması gerektiği söylenebilir (3). Hematolojik bulgular normal bile olsa, serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi, serum metilmalonik asit ve total homosistein düzeyi tayin edilerek B<sub>12</sub> vitamin eksikliği olup olmadığı belirlenmelidir (8). Serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi normal bile olsa tedaviden sonra normale dönen yüksek metilmalonik asit ve total homosistein düzeyi B<sub>12</sub> vitamin eksikliği tanısını doğrulayan bir bulgudur (6).

## KAYNAKLAR

1. Babior BM: The Megaloblastik anemias. Hematology ed Williams McGraw Hill Comp. 4. Ed. 453 (1990).
2. Gulden KD: Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. J A Board Fam Pract 3:217 (1990).
3. Jackson I, Doig WB, McDonald G: Pernicious anemia as a cause of infertility Lancet. 2:1159 (1967).
4. Karnad AB, Krazser-Hamati A: Pernicious anemia. Post Graduate Med. 91:231 (1992).
5. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al: Neuropsychiatric disorders causes by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 318: 1720 (1988).
6. Marty H: Pernicious anemia as a cause of secondary sterility. Schweiz Med Wochenschr 4;1:178 (1984).
7. Sanfilippo JS, Liu YK: Vitamin B12 deficiency and infertility: report of a case. Int J Fertil 36:36 (1991).
8. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J: Clinical Spectrum and Diagnosis of Cobalamin Deficiency. Blood 76:871 (1990).