

Megaloblastik Anemili Erişkin Hastalarda Tedavi İlişkili Erken Dönem Serum Potasyum Değerlerinin ve EKG Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment-Related Early Serum Potassium Levels and ECG Findings in Adult Patients with Megaloblastic Anemia

Volkan KARAKUŞ* 0000-0001-9178-2850

İsmail KIRLI** 0000-0001-9502-5574

Egemen KAYA*** 0000-0003-0466-7294

Yelda DERE**** 0000-0003-0238-2236

Dilek ERSİL SOYSAL*****0000-0003-0515-4300

*Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Muğla

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

***Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

****Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bilim Dalı

*****İzmir Ekonomi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Volkan KARAKUŞ

Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Muğla

E-posta: dr_v_karakus@yahoo.com

Öz

Amaç: Vitamin B12 eksikliğinde gelişen ciddi megaloblastik anemili olguların parenteral yoldan tedavisi sırasında hipokalemi gelişebilir. Biz de şiddetli megaloblastik anemi tanısıyla parenteral yoldan tedavilerine başladığımız hastalarımızın serum potasyum seviyelerini ve EKG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod: Çalışmaya 9 erkek, 11 kadın 20 hasta alındı. Ortanca yaş 66.5 yılı. Olguların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü gününde serum potasyum düzeyleri ve EKG bulguları arasındaki farklar 'bağımlı grupta t testi' uygulanarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (sıra değeri) kullanıldı.

Sonuçlar: Tedavinin üçüncü gününde serum potasyum seviyesinde izlenen düşüş tedavi öncesi değerle karşılaştırıldığında anlamlı değildi, 4.56mmol/L e karşın 4.28mmol/L; p=0.062. PR aralığı tedavi öncesi ortalama 0.157±0.05sn (ortanca 155msn), tedavinin üçüncü gününde ortalama 0.167±0.02 sn (ortanca 160 msn); p=0.024 bulundu. Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) tedavi öncesi ortalama 0.379±0.074 sn (ortanca 400 msn), tedavinin üçüncü gününde ortalama 0.420±0.047sn (ortanca 400msn); p=0.890 bulundu.

Tartışma: Hipokalemi, tedaviye erken yanıtta yeni hematopoietik hücrelerin üretimi nedeniyle potasyum kullanımındaki belirgin artıştan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda, tedavinin erken döneminde ortalama potasyum seviyesinde kısmi bir azalma ve EKG'de PR aralığında anlamlı uzama tespit etmiş olmamıza karşın klinik bulgular görülmemiştir, fakat yine de bu tür hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: EKG, hipokalemi, megaloblastik anemi, parenteral tedavi.

Abstract

Objective: We evaluated serum potassium levels and ECG findings of patients with severe megaloblastic anemia undergoing parenteral vitamin B12 treatment during which hypokalemia may develop.

Material and Methods: Nine male and 11 female patients with median age 66.5 years were included in the study. Serum potassium levels and the ECG findings were evaluated before and on the third day of the treatment and the difference between was evaluated by t-test in dependent groups.

Results: There was no statistical difference between the mean values of serum potassium before treatment and after the 3rd day of the treatment: 4.56mmol/L vs 4.28mmol/L; p=0.062. By the way, the mean values of PR interval and QTc were as follows: 0.157±0.05 sec (median 155msec) vs 0.167±0.02sec (median160msec); p=0.024 and 0.379±0.074 sec (median 400msec) vs 0.420±0.047sec (median 400msec); p=0.890.

Geliş Tarihi: 29/10/2019

Kabul Tarihi: 09/01/2020

Discussion: Hypokalemia arises from a marked increase in potassium use during production of new hematopoietic cells in early response to B12 treatment. Although, partial reduction in the average potassium level and a significant prolongation of the PR interval in the ECG were observed without clinical findings, such patients should be closely monitored during treatment.

Keywords: ECG, hypokalemia, megaloblastic anemia, parenteral treatment.

Giriş

B12 vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yiyecekle alınan kobalamin protein bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır ve tükrük ve mide sekresyonlarındaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimalileumda, mideden salgılanan intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenosil kobalamin ve metal kobalamine dönüştürülür(1,2).

Diyette yetersiz alım, emilim bozuklukları, kobalaminin metabolic bozuklukları ve trans kobalamin eksikliği gibi transport bozuklukları B12 eksikliğini en önemli nedenleridir(3-6).

Anemi semptom ve bulgularına ek olarak nörolojik bozukluklar da hastanın kliniğine eşlik edebilir. Tam kan sayımı, serum vitamin B12, laktatdehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeyleri ve periferik kan yayması genellikle tanıda yeterlidir(1-6).Nadiren serum holotranskobalamin, homosistein, ve idrar metal malonik asit düzeylerinin ölçümü ve kemik iliği biyopsisi gerektirir(4,6,7).

Tedavi oral ve/veya parenteral kobalamin şeklinde uygulanabilir. Tedavi süresi nedene göre belirlenir. Tedavi sonrasında hastalar hematolojik ve metabolik yanıtı değerlendirmek için izlenmelidir. Üç ile dört gün içinde retikulosit sayısında artış başlar, bir haftada retikülosit sayısı en yüksek değere ulaşır, ardından hemoglobinde yükselme ve ortalama eritrosit hacminde düşüş meydana gelir. Hemoglobin değeri 10 gün içinde yükselir ve genellikle sekiz hafta içinde normale dönmeye başlar. Gecikmiş yanıt ek bir anormalliğin varlığını ya da yanlış tanıyı gösterir. Hipersegmentasyon gösteren nötrofiller 10-14 gün sonra kaybolur. Eğer nörolojik anormallik varsa takip eden 3 ay içinde iyileşmeye başlar, 6 ile 12 ayda maksimum iyileşme elde edilir. İyileştirme derecesi ile hastalığın derecesi ve süresi arasında ters ilişki vardır (1-7). Parenteral vitamin B12 ile tedavi sonrasında serum demir, indirektbilirubin ve LDH düzeyleri ilk bir iki gün içinde hızla düşer, kemik iliği morfolojisi megaloblastik eritropoezden normoblastik eritropoeze değişir. Hastanın klinik olarak iyi hissetmesi de değerli bir gelişmedir.

Vitamin B12 ile parenteral yoldan tedavi sonrasında görülebilen bir diğer laboratuvar bulgusu hipokalemidir. Hipokalemi, erken yanıt sırasında yeni hematopoietik hücrelerin üretimi esnasında potasyum kullanımındaki belirgin artıştan kaynaklanmaktadır.

Tedavi öncesinde ağır anemisi, Hct<%20, olanlarda tedavi sonrasında bu durumun görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur, ancak klinik önemi belirsizdir(8-10). Bu tür hastalar tedavi sırasında yakından izlenmeli, şiddetli hipokalemi varlığında potasyum ile tedavi edilmelidir (9,10). Çünkü tipik olarak hipokalemi ST intervalinde uzamaya, T dalga inversiyonlarına, PR aralığı uzamasına ve U dalgalarına yol açabilir. Bu EKG değişiklikleri aynı zamanda hipokalemi ile ilişkili sinüs bradikardisi, ventriküler taşikardi, ventrikülerfibrilasyon ve torsade de pointes gibi aritmiler için öngördürücüdür (11).

Parenteral vitamin B12 tedavisinin sonucu olarak görülebilecek hipokaleminin kalpte iletisi üzerinde oluşturabileceği etkiler çok az çalışmada değerlendirilmiştir(10). Biz bu çalışmamızda megaloblastik anemi tanısı alan ve anemisi ciddi düzeyde olan hastalarımızın tedavileri öncesinde ve tedavilerinin üçüncü gününde serum potasyum seviyelerini tespit ettik. Amacımız, tedavi sırasında hipokalemi saptanması halinde bu durumun hastalarımızda klinik bulgu ve belirtilere yol açıp açmadığını, EKG bulgularında hipokalemi ile uyumlu değişiklik yapıp yapmadığını ve yaptıysa klinik önemini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Dahiliye polikliniğine Haziran 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve şiddetli megaloblastik anemi tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olup, aynı grup hastanın tedavi öncesi ve tedavisi devam ederken erken dönem laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi esasına dayanıyordu. Hastalardan, elektrolit denge bozukluğu yapabilecek Cushing hastalığı, Connsendromu, akut böbrek yetmezliği gibi hastalığı olanlar, diyabeti olup yoğun insülin tedavisi alanlar, diüretik, ACE inhibitörleri gibi serum potasyum düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar, tedavi başladıktan sonra 3. gün kontrolüne gelmeyenler, kalpte ritim-iletim bozukluğu tespit edilenler, kalp damar hastalığı olan ve elektrolit incelemesi yetersiz yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya ayakta takip edilen 27 hastanın 20'si dahil edildi. Hastalarımızdan iki tanesinde dimorfik anemi (vitamin B12 eksikliği ve demir eksikliği anemisi), bir tanesinde vitamin B12 eksikliğine eşlik eden Talasemi taşıyıcılığı tespit edildi. İleri derece demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği hastamızın MCV'si 67fl olup, literatürde de belirtildiği gibi demir eksikliğini B12 yetmezliği için tipik olan makrositozu baskıladığını (4) düşündük. Üç hastamızda tip 2 diyabet mevcuttu, tedavilerinde vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek metformin(6) ile kombine oral antidiyabetik kullandıkları saptandı. Dört hastamızda üre yüksekliği vardı, bu hastalardan bir tanesi aynı zamanda diyabet olan hastamızdı. Kan üre değeri 61mg/dL olan hastamız çalışmanın en yaşlı hastası olup 88 yaşındaydı ve 1.83mg/dL olan serum kreatinin değeri de aynı hastaya aitti.

Tedavi protokolü tüm hastalar için standarttı. Literatürde önerilen değişik tedavi protokollerinden (6,7,12) İngiliz Hematoloji Derneğinin nörolojik bulgusu olmayan hastalar için önerdiği iki hafta boyunca haftada üç gün 1mg siyanokobalamin ampul intramuskuler uygulanması (6,12) esas alınarak hastalarımıza ilk 3 gün boyunca hergün, daha sonra 3 hafta boyunca haftada bir kez 1mg siyanokobalamin ampul intramuskuler yapıldı. Daha sonra her hasta için ayda bir kez olmak üzere B12 eksikliğinin etiyojisi de dikkate alınarak idame tedavisi (6) düzenlendi. Hastalarımız hiç transfüzyon yapılmadan izlendi. Bu sonuç bize ciddi megaloblastik anemide erken dönemde transfüzyon ihtiyacının sınırlı olduğunu gösterdi.

Derin anemi saptanan ve parenteral vitamin B12 tedavisine başlanan hastalarımızda, çalışmanın amacını oluşturan, tedaviye yanıtın erken döneminde hipokalemi gelişip gelişmediği, geliyorsa klinik bulgu ve belirtilerin varlığı, tedaviye ihtiyaç olup olmadığı değerlendirildi. Kan sonuçlarının yanı sıra, her hastadan çekilen EKG'de ST segmenti, T dalgası, U dalgasının varlığı, PR aralığı ve QT aralığı hesaplandı.

Bu çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.6.2019 tarihinde 190119 protokol numarası ile onay verildi.

Laboratuvar analizi: Hastalarımızın laboratuvar tetkikleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında ticari kitler kullanılarak 1500 devirli oto-analizörde çalışıldı. Hasta serumları hastadan kan alındıktan sonra ilgili laboratuvar da sorumlu olan aynı görevliye usulüne uygun biçimde gönderildi ve bekletilmeden çalışıldı. Vitamin B12 düzeyleri de aynı laboratuvar da elektro-kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistik analiz: Çalışmada elde edilen bulguların istatistik analizlerinde SPSS versiyon 18.0 programı (SPSS for Windows, Version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Örneklemi oluşturan, normal dağılım gösteren değişkenlere ait değerler ortalama±standart sapma (SD) ve örneklemin minimum ve maksimum değerleri olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere ait değerler ortanca ve örneklem değerlerinin sıra aralığı (range) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Parametrik çözümleme koşullarına uygun, aynı olgu grubunda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi 'bağımlı grupta t testi', parametrik çözümleme koşullarına uygun olmayan sayım değerlerinin karşılaştırılması 'Ki-kare testi' ile analiz edildi. Bağımlı grupta ortalamaların karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıklar % 95 güven aralığında ve anlamlılık düzeyi p< 0.05 ile ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9 erkek, 11 kadın 20 hasta dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 66.5 yıl, ortalama hemoglobin değeri 7.15gr/dl, ortalama beyaz küre (WBC) sayısı 3700/mm³, ortanca trombosit (PLT) sayısı 100000/mm³ bulundu. Bu sonuçlarla hastaların %55 inde pansitopeni, tamamında en az bir seride sitopeni saptandı. Tedavinin üçüncü gününde hemogram değerlerinde yükselme görülsede istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar içerisinde dikkati çeken ortalama trombosit değerlerindeki düşüş oldu. Ortalama 143±140K/μL (ortanca 99K/μL) değerinden tedavinin üçüncü gününde 110±98K/μL (ortanca 75K/μL) değerine geriledi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Tedaviöncesi (n=20) Ortanca (min-max)	Tedavi 3. Gün (n=17) Ortanca (min-max)	p
Yaş, yıl	66.5 (28-88)	62 (25-88)	0.093
WBC, K/μL	3.70 (2.00-7.50)	4.33 (1.70-10.60)	0.328
HGB, g/dL	7.15 (3.43-9.83)	7.89 (4.53-10.83)	0.267
HTC, %	22.1 (10.2-30.4)	24.1 (9.16-33.7)	0.242
MCV, fL	111.2 (67-144)	106.7 (76-138)	0.250
MCH, pg	36.2 (19.7-49.7)	33.8 (24.4-44.0)	0.234
PLT, K/μL	99 (33-626)	75 (21-408)	0.234
Glukoz (kan) açlık, mg/dL	104 (80-284)		
Üre (kan), mg/dL	34.5 (21-61)		
Kreatinin, mg/dL	0.62 (0.41-1.83)		
AST, U/L	45 ± 19 (11-80)		
ALT, U/L	27.9 ± 11.6 (11-50)		
Na, mmol/L	135 (135-145)	142 (138-146)	0.398
K, mmol/L	4.56 (3.10-5.74)	4.28 (3.40-5.38)	0.094
LDH, U/L	2455 (980-5072)	1362 (122-3147)	0.234
Ca, mg/dL	8.9 (8.19-9.63)		
Ferritin, ng/mL	159 (3.6-986)		
Vitamin B12, pg/mL	30 (11-133)		
Folat, ng/mL	13.6 (5.12-30)		
QT aralığı (QTc), msn	400 (240-440)	400 (360-480)	0.890
PR aralığı, msn	155 (110-200)	160 (120-220)	0.024*

Normal dağılım gösteren değişkenler; Ortalama±Standart Sapma (SD), en küçük – en büyük değer aralıkları verilerek ifade edildi

Normal dağılım göstermeyen değişkenler; Ortanca, %25-75 aralığı dışındaki sıra değerleri verilerek tabloda koyu renk ile ifade edildi.

*p değeri < 0.05 için analiz sonucu anlamlı kabul edildi.

WBC, beyaz küre; HGB, hemoglobin; HTC, hematocrit; MCV, ortalama eritrosit hacmi; MCH, ortalama eritrosit hemoglobin; PLT, trombosit; AST, aspartattransaminaz; ALT, alanineaminotransferaz; LDH, laktik dehidrogenaz; Ca, kalsiyum.

Tedavinin 3. gününde 17 hastada retikülosit sayıldı ve ortalama değer 1.17 ± 0.23 (min: 1.0 -maks: 1.5) bulundu.

Hastalarımızın ortalama LDH düzeyi tedavi öncesinde 2455 U/L olup, tedavinin üçüncü gününde kanda LDH değerinin hızlı bir düşme göstermesine rağmen on hastada 1000 U/L nin üzerinde, yedisinde $200-1000 \text{ U/L}$ arasında ve üç hastamızda ise normal değerler olan 122 , 161 ve 167 U/L saptandı.

Tedavinin 3. gününde kısmi bir potasyum düşüklüğü izlendi. Tedavi öncesinde ortalama 4.56 mmol/L olan değer, tedavinin üçüncü gününde ortalama 4.28 mmol/L bulundu, $p=0.062$; Güven Aralığı (GA) - $1.163-0.032$, fakat istatistik olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızın tanı esnasında ve tedavinin üçüncü günündeki laboratuvar ve EKG bulguları tablo 1'de verildi. Elektrokardiyografilerin değerlendirilmesinde sadece iki olguda ST segmentinde depresyon, T dalgasında düzleşme ve U dalgası görüldü. PR aralığında istatistik olarak anlamlı bulunan bir uzama saptandı. Normal değerleri 0.12 ile 0.22 sn arasında kabul edilen (13) PR aralığı hastalarımızda, tedavi öncesi ortalama $0.157 \pm 0.05 \text{ sn}$ (ortanca 0.155 sn), tedavinin üçüncü günü ortalama $0.167 \pm 0.02 \text{ sn}$ (ortanca 0.16 sn); $p=0.024$ bulundu. Klinik bulguya rastlanmadı ve hastaların takip sürecinde değerlerin normale döndüğü gözlemlendi. Serum potasyum seviyesi ile ilintili bir diğer EKG bulgusu olan QT aralığı da değerlendirmeye alındı. Hesaplanan QT aralığı kalp hızına göre düzeltilme yapıldıktan sonra istatistik analize dahil edildi. Düzeltilmiş QT (QTc) erkeklerde $\leq 0.44 \text{ sn}$, kadınlarda $\leq 0.46 \text{ sn}$ normal sınır olarak kabul edilmektedir. Kalp hızına göre Q Taralığında düzeltme yapılan $QTcB=QT/2(R-R)$, Bazett'in karekök formülü olarak bilinmektedir (13). Tedavi öncesi QTc ortalama $0.379 \pm 0.074 \text{ sn}$ (ortanca 0.400 msn), tedavinin üçüncü gününde QTc ortalama $0.420 \pm 0.047 \text{ sn}$ (ortanca 400 msn); $p=0.890$ bulundu.

Tartışma

Vitamin B12 (kobolamin) suda çözünen bir vitamindir. Sinir sisteminin fonksiyonu, kırmızı kan hücrelerinin gelişimi ve DNA'nın sentezi için gereklidir. DNA sentezi ve eritrosit yapımı için gerekli olan üç enzimatik süreç şunlardır: homosistein inmetionine çevrilmesi, metilmalonik asidin süksinilko-enzim A'ya çevrilmesi ve 5-metiltetrahidrofolatın tetrahidrofolata çevrilmesi (6,12,14). Bu süreçle birlikte eritrositlerin yapımı da artmaktadır. Şiddetli seyreden megaloblastik bir aneminin vitamin B12 ile tedavisi sırasında yeni oluşan hücreler tarafından potasyumun (K^+) yoğun olarak kullanılması hipokalemi ile sonuçlanabilir. Bu durumda tedavinin iki ile beşinci günlerinde K^+ azalmaya başlamakta, bu azalmayı toparlanma döneminde K^+ seviyesindeki belirgin artış izlemektedir (10). Lawson ve ark., şiddetli megaloblastik anemisi olan olguların %14'ünde tedavinin erken döneminde mortalitede artış olduğunu ve mortalitedeki bu artışa en çok kalp ve damar hastalıklarının neden olduğunu saptadılar (15).

İleriye yönelik izledikleri 34 şiddetli megaloblastik anemi olgusunda tedaviden önce eritrositlerde hücre içi potasyumunun düşük olduğunu, replasman tedavisini takiben retikülosit yanıtının görülmeye başlaması ile serumda potasyum seviyesinin azalmaya başladığını, daha sonra hem eritrosit içindeki hem serumdaki potasyum seviyelerinin normale döndüğünü saptadılar. Potasyum seviyelerinde düşmenin bariz olduğu olguların çoğunda şiddetli anemi ve trombositopeni biraradaydı. Bizim olgularımızda tedavinin üçüncü gününde serum potasyum değerlerinde en fazla düşme tespit edilen 4 hastamızdan birincisinde tedavi öncesi serum K^+ değeri 5.20 mmol/L , tedavinin üçüncü günü 4.50 mmol/L , hemoglobin (HBG) değeri 6.20 g/dL ve trombosit sayısı $65 \text{ K}/\mu\text{L}$, ikinci olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.28 mmol/L ve 3.70 mmol/L , HBG değeri 6.01 g/dL , trombosit sayısı $43 \text{ K}/\mu\text{L}$, üçüncü olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.87 mmol/L ve 4.40 mmol/L , HBG değeri 8.43 g/dL , trombosit $626 \text{ K}/\mu\text{L}$, ferritin değeri 3.61 ng/ml olup demir eksikliğinin eşlik ettiği iki dimorfik anemi olgumuzdan birisiydi. Bu olguda trombositöz demir eksikliğine ikincil reaktif trombositoz olarak değerlendirildi. Dördüncü olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.55 mmol/L ve 4.11 mmol/L , HBG değeri 9.16 g/dL , trombosit $44 \text{ K}/\mu\text{L}$ bulundu. Buna karşılık olgularımızdan 6 g/dL nin altında çok derin anemisi olan beş hastamızın geliş hemoglobin değerleri, sırasıyla; 3.4 , 4.2 , 4.5 , 5.8 ve 5.9 mg/dL , aynı olguların trombosit değerleri, sırasıyla; 60 , 67 , 158 , 79 ve $111 \text{ K}/\mu\text{L}$, tedavi öncesi serum potasyum değerleri, sırasıyla; 4.39 , 4.71 , 4.89 , 3.74 ve 4.81 mmol/L ve tedavinin üçüncü gününde serum potasyum değerleri, sırasıyla; 4.42 , 4.40 , 4.56 , 4.0 ve 4.64 mmol/L olarak bulundu. Bu açıdan değerlendirme yaptığımızda bizim bulgularımızın literatürde belirtilen en fazla potasyum düşüşünün başlangıç HBG ve trombosit değerleri en düşük olan olgularda görülmektedir saptaması ile uyumlu olmadığını gördük. Sonuç olarak, parenteral vitamin B12 ile tedavilerinin üçüncü gününde normal sınırlarda retikülosit yanıtı gösteren hastalarımızın düzeltilmiş ortalama retikülosit sayısı 1.17 ± 0.23 'ü ve serum potasyum düzeylerinde de anlamlı sayılabilecek bir düşüş saptanmadı.

Hastalarımızın EKG'lerinde serum potasyum seviyelerindeki değişikliklere ait bulgu olup olmadığını inceledik. İki olguda ST segmentinde depresyon, T dalgasında düzleşme ve U dalgası saptandı. Tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü gününde yapılan PR mesafesi ölçümlerinde ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu. İleri derecede hipokalemi bile EKG bulgusunun olmayabileceği ve eğer EKG bulgusu varsa da hipokaleminin derecesi ve EKG bulguları arasındaki ilişkisinin oldukça zayıf olabileceği belirtilmiştir (16). Elektrokardiyografide hipokalemiye ait değişikliklerin sırasıyla, S-T segmentinde depresyon, T dalga yüksekliğinde azalma, U dalga yüksekliğinde artış, daha az sıklıkta görülebilen QRS süresinde uzama, nadiren görülebilen P dalga uzunluğunda ve yüksekliğinde artış şeklinde olduğu vurgulanmıştır (16).

Literatürde bu grup hastalarda potasyum seviyelerinin takip edilmesi, hastanın klinik bulgularına göre potasyum replasmanı yapılması ve erken dönemde yapılacak kan transfüzyonunun mortaliteyi azaltabileceği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Schafer Al. eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1104-1113.
2. Hoffbrand A. Megaloblastic Anemias. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e New York, NY: McGraw-Hill; <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192017242>. Accessed October 01, 2018.
3. Murphy MF, Wainscoat JS, Pasi KJ. Haematological disease. Macrocytic anaemias. In: Kumar P, Clark M. eds. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8th ed. Spain: Saunders Elsevier; 2012. p. 381-385.
4. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129(19):2603-2611.
5. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 2017; 18:200-204.
6. Devalia V, Hamilton MS, Molloyon AM on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology* 2014; 166: 496-513.
7. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011; 83 (12): 1425-1430.
8. Hesp R, Chanarin I, Tait CE. Potassium changes in megaloblastic anaemia. *ClinSciMol Med* 1975; 49(1):77-9.
9. Gennari FJ. Hypokalemia. *NEJM* 1998; 339(7):451-458.
10. Domşa A. Hypokalemia. *The journal of the semiology Club | Medical Semiology* 2017; 3:48-58.
11. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2015;92(6):487-95
12. Langan RC, Goodbred Al. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and management. *American Family Physician* 2017; 96(6):384-389.
13. Camm AJ, NH Bunc NH. Cardiovascular disease. Electrocardiography. In: Kumar P, Clark M. eds. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8th ed. Spain: Saunders Elsevier; 2012. p. 680-684.
14. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1241-1247.
15. Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. *QJM: An International Journal of Medicine* 1972; 41(1): 1-14.
16. Rowlands DJ. *Clinical Electrocardiography*. 2nd ed. Singapore: Mosby-Wolfe 1994. p. 285.