

PUBLIKASI ILMIAH

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF MACROCYTIC ANEMIA

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram



Oleh:

I Komang Gede Andhika Wibisana

H1A020048

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MATARAM

MATARAM

2023

Etiology and Pathogenesis of Macrocytic Anemia

I Komang Gede Andhika Wibisana^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

*E-mail: andikawibsana@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Jumlah tabel: -

Etiology and Pathogenesis of Macrocytic Anemia

I Komang Gede Andhika Wibisana^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : July 18th, 2023

Revised : August 25th, 2023

Accepted : September 01th, 2023

*Corresponding Author:

**I Komang Gede Andhika
Wibisana,**

Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Mataram, Mataram,
Nusa Tenggara Barat, Indonesia;
Email:

andikawibisana@gmail.com

Abstract: Anemia is the most common conditions detected by primary care doctors in Indonesia and worldwide. In 2010, the global prevalence of anemia was 32.9%; that is, more than 2.2 billion people have anemia in the world. Macrocytic anemia refers to a condition that refers to macrocytosis, or when the mean corpuscular volume (MCV) is greater than 100 fL in moderate anemia, the hemoglobin is less than 12 g/dL, or the hematocrit is less than 36%. To identify the etiology and course of the disease in macrocytic anemia. This writing uses the method of studying the relevant literature related to the etiology and course of the disease, macrocytic anemia. The search engines used in this paper include Pubmed, Google Scholar, Research Gate, NCBI, and BMC. This article uses 22 articles that were used as references in its preparation. Megaloblastic anemia has etiologies in the form of vitamin B12 and folate deficiency, while non-megaloblastic anemia has etiologies such as alcohol consumption, MDS, hyperthyroidism, etc. The disease course of the two types of macrocytic anemia also differs based on the type, namely megaloblastic and non-megaloblastic. In general, macrocytic anemia is divided into megaloblastic anemia and non-megaloblastic anemia; these divisions have different etiologies dan pathogenesis.

Keywords: Anemia macrocytic, disease course, etiology.

Pendahuluan

Anemia salah satu kondisi yang paling sering di diagnosis oleh dokter perawatan primer di Indonesia maupun dunia. Secara umum anemia adalah kondisi kurangnya sel darah merah (eritrosit) pada seseorang dengan penyebab yang multifaktorial. Hal ini dapat menjadi suatu masalah yang serius karena sel darah merah mengandung hemoglobin yang memiliki fungsi untuk mengangkut oksigen ke seluruh tubuh (Nagao & Hirokawa, 2017). Secara umum terdapat 3 jenis anemia yang diklasifikasikan berdasarkan ukuran sel darah merah, yaitu makrositik, normositik, dan mikrositik. Anemia Makrositik mengarah kondisi yang mengacu pada makrositosis atau ketika *mean corpuscular volume (MCV)* lebih besar dari 100 fL yang sedang dalam kondisi anemia atau hemoglobin kurang dari 12 g/dL atau hematokrit kurang dari 36% (Moore & Adil, 2021). Anemia Makrositik dapat juga

dikategorikan sebagai munculnya sel darah merah atau RBC yang makrositik (Diameter RBC >9µm).

Prevalensi anemia global tahun 2010 sebesar 32,9%, yaitu, lebih dari 2,2 miliar orang memiliki kondisi anemia di dunia. *World Health Organization (WHO)* mendefinisikan anemia sebagai jumlah hemoglobin (Hb) dari kurang dari 13 g/L pada pria, kurang dari 12 g/L pada wanita tidak hamil, dan kurang dari 11 g/L pada wanita hamil dan orang tua (Nagao & Hirokawa, 2017). Tingginya angka anemia di dunia dikarenakan sulitnya mengidentifikasi secara pasti jenis anemia apa yang dialami pasien menyebabkan kesulitan dalam hal penanganan yang tepat terhadap kondisi spesifik pasien. Ditambah juga pada pasien dewasa penyebab anemia juga bisa cukup rumit karena mereka memiliki komorbid khas yang berbeda pada setiap pasien (Moore & Adil, 2021; Nagao & Hirokawa, 2017).

Pentingnya untuk mengetahui etiologi dan patogenesis dari salah satu jenis anemia yaitu

anemia makrositik, dengan harapan dapat membantu untuk mendiagnosis kondisi pasien secara pasti dan dapat memberikan tatalaksana yang paling tepat untuk pasien.

Bahan dan Metode

Tinjauan pustaka ini penulis melakukan pencarian pada sumber daring, seperti Pubmed, Google Scholar, Research Gate, NCBI, dan BMC dengan kata kunci “Etiology of anemia macrocytic” dan “Pathogenesis of anemia macrocytic”. Melalui 2 kata kunci tersebut, penulis menemukan total terdapat 864 publikasi. Berdasarkan hasil dari pencarian, penulis memiliki beberapa kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu hanya menggunakan publikasi free full text, publikasi dengan bahasa Indonesia serta bahasa Inggris, dan saya hanya memakai publikasi yang diterbitkan sepuluh tahun terakhir, serta publikasi yang relevan terkait etiologi dan patogenesis dari anemia macrocytic. Berdasarkan hasil inklusi dan eksklusi saya telah didapatkan 22 publikasi yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Anemia makrositik merupakan kondisi anemia yang lebih mengarah pada makrositas dimana ketika hasil dari *Mean Corpuscular Volume* (MCV) yaitu dihitung dari hematokrit (%) \times 10/jumlah RBC (106/ μ l), dan anemia makrositik didefinisikan sebagai MCV >100 fL (Moore & Adil, 2021). Anemia Makrositik terbagi menjadi dua bentuk, megaloblastik atau neutrofil hipersegmen dan non-megaloblastik (Cakmakli et al., 2017). Bentuk megaloblastik disebabkan oleh gangguan sintesis DNA akibat defisiensi folat atau vitamin B12, sedangkan bagian non-megaloblastik terjadi karena berbagai penyakit dan mekanisme seperti *myelodysplastic syndrome* (MDS), disfungsi hati, alkohol, hipotiroidisme, obat-obatan tertentu, dan yang lebih jarang biasanya terjadi gangguan keturunan dimana terdapat gangguan dalam sintesis DNA (Cascio & DeLoughery, 2017).

Prevalensi pasien dengan kondisi anemia di dunia ditemukan makrositosis pada 2% - 4% pasien. Pada sebuah studi dari 1784 orang

dewasa tua yang tinggal di rumah ditemukan memiliki kondisi makrositosis yaitu 6,3% pada pria dan 3,3% pada Wanita (Cascio & DeLoughery, 2017). Penyebab anemia makrositosis pada orang dewasa tua lebih rumit karena mereka sering memiliki beberapa komorbiditas. Studi kasus, keganasan hematologi dan defisiensi besi anemia menyumbang 22% dan 12% etiologi dari pasien dewasa tua dengan anemia, dan 35% lainnya masih belum diketahui etiologinya (Teixeira et al., 2022).

Etiologi

Penyebab dari anemia makrositik diklasifikasikan menjadi dua kategorik, yaitu kategorik megaloblastic dan non megaloblastic. Megaloblastik disebabkan karena defisiensi atau gangguan penggunaan vitamin B12 atau folat (Socha et al., 2020). Defisiensi folat disebabkan oleh berkurangnya asupan (penyalahgunaan alkohol atau malnutrisi), peningkatan konsumsi (hemolisis atau kehamilan), malabsorpsi (keluarga, bypass lambung, atau obat-obatan seperti cholestyramine atau metformin) (Moore & Adil, 2021). Sedangkan Defisiensi vitamin B12 muncul pada kondisi dimana asupan yang kurang (malnutrisi), keadaan malabsorpsi (gastritis atrofi baik autoimun atau non-autoimun dari sindrom *Helicobacter pylori* atau *Zollinger-Ellison*, infeksi cacing pita *Diphyllobothrium*, bypass lambung, reseksi ileum), atau adanya antagonis (*nitrous oxide*) (Moore & Adil, 2021).

Anemia non megaloblastik terjadi karena ketidakadanya neutrofil hipersegmentasi (Bawaskar et al., 2019). Biasanya terjadi karena konsumsi alkohol (toksisitas sel darah merah), sferositosis herediter (gangguan regulasi volume meningkatkan ukuran sel darah merah), hipotiroidisme dan penyakit hati (karena deposisi lipid dalam membran sel), dan retikulositosis yang ditandai dari keadaan konsumsi sel darah merah berlebih seperti hemolisis atau turnover pada kehamilan atau penyakit sumsum tulang primer (retikulosit lebih besar dari rata-rata sel darah merah) (Socha et al., 2020).

Defisiensi vitamin B12

Defisiensi vitamin B12 adalah penyebab paling umum dari megaloblastic anemia. Kekurangan vitamin B12 disebabkan oleh

asupan makanan yang tidak mencukupi, seperti pada kasus vegetarian atau malnutrisi, malabsorpsi karena dengan tidak adanya faktor intrinsik yang disebabkan oleh anemia pernisiiosa atau operasi lambung, kelainan bawaan, seperti transcobalamin II defisiensi, atau paparan nitrous oxide (Stabler, 2013; Nagao & Hirokawa, 2017).

Beberapa studi di Jepang dilakukan dan menunjukkan bahwa penyebab anemia megaloblastic adalah anemia pernisiiosa yaitu sekitar 61%, diikuti oleh defisiensi vitamin B12 karena gastrektomi yaitu sekitar 34%, defisiensi vitamin B12 karena penyebab lain yaitu sekitar 2%, dan defisiensi folat yaitu sekitar 2% (Cakmakli et al., 2019). Vitamin B12 terkandung paling banyak dalam makanan yang berasal dari hewani. Asupan harian vitamin B12 sekitar 3 - 30g. Jumlah yang dibutuhkan setiap hari adalah sekitar 1 - 3g (Malek & Sacher, 2021; Fleischman et al., 2017)

Vitamin B12 mengikat faktor intrinsik yang disekresikan oleh parietal lambung sel, dan diserap di ileum terminal. Setelah diserap, vitamin B12 bertindak sebagai koenzim dalam reaksi enzimatik yang menghasilkan metionin dari homosistein. Akibatnya, asam folat diubah menjadi bentuk aktifnya (Cakmakli et al., 2017). Ketika vitamin B12 kekurangan, asam folat aktif juga kurang. Akibatnya, reaksi intraseluler yang melibatkan koenzim bentuk asam folat terpengaruh. Jadi, tidak hanya vitamin B12 tetapi juga folat defisiensi merusak sintesis DNA (Chang et al., 2015). Karena banyak vitamin B12 disimpan di hati, dibutuhkan 5-10 tahun untuk masalah klinis untuk bermanifestasi setelah penurunan asupan atau penyerapan vitamin B12 (Shipton & Thachil, 2015)(Soffer et al., 2022).

Tanda dan gejala yang disebabkan oleh anemia megaloblastik karena kekurangan vitamin B12 adalah kelelahan, sakit kepala, jantung berdebar, dan dispnea, dan gejala neurologis seperti disestesia dan hipoestesia mungkin juga bisa didapatkan (Socha et al., 2020). Kasus yang parah, ataksia, penurunan proprioception, dan sensasi getaran, yang secara kolektif dikenal sebagai subakut degenerasi gabungan. Gejala neurologis adalah umumnya tidak terlihat pada defisiensi folat. Kekurangan vitamin B12 tidak belum tentu menyebabkan anemia dan makrositosis. Gejala lainnya termasuk *Glositis Hunter* dan rambut beruban (Shipton & Thachil, 2015).

Anemia pernisiiosa

Anemia pernisiiosa menyumbang 20% - 50% dari kekurangan vitamin B12 pada orang dewasa, dan dikaitkan dengan gastritis autoimun, mengakibatkan dalam penghancuran sel parietal lambung dan yang terkait kurangnya faktor intrinsik. Anemia pernisiiosa disebabkan oleh atrofi metaplastik autoimun gastritis (AMAG), yang sebagian besar bermanifestasi di perut badan dan fundus. Pada anemia pernisiiosa, autoantibodi sel parietal antigastrik terdeteksi secara khusus terhadap hidrogen kalium adenosin trifosfatase (H⁺/K⁺-ATPase) pompa proton (Stabler, 2013).

Defisiensi folat

Asam folat terkandung dalam sayuran hijau dan produk hewani, seperti hati. Tunjangan diet asam folat yang direkomendasikan untuk orang dewasa adalah 240 g sehari, dan asupan sekitar 400 g setiap hari diperlukan untuk ibu hamil atau menyusui. Asam folat diserap di jejunum atas baik secara difusi pasif maupun aktif serapan. Defisiensi folat disebabkan oleh defisiensi nutrisi (mis. pola makan yang buruk, alkoholisme), malabsorpsi (misalnya, penyakit celiac, inflamasi) penyakit usus), peningkatan kebutuhan (misalnya, kehamilan, menyusui, hemolisis kronis), atau obat-obatan (misalnya, metotreksat, trimetoprim, fenitoin) (Malek & Sacher, 2021).

Sindroma myelodysplastic

MDS didefinisikan sebagai kelainan sel induk hematopoietik klonal yang ditandai oleh sitopenia, myelodysplasia, hematopoiesis yang tidak efektif, dan peningkatan risiko perkembangan menjadi leukemia myeloid akut (AML). MDS adalah disebabkan oleh akuisisi bertahap mutasi onkogenik (Bastida et al., 2019). Kromosom klonal kelainan diamati pada 30 hingga 50% pasien dengan MDS dan mutasi gen juga ada. Munculnya generasi berikutnya sekuensing, mutasi somatik berulang pada gen yang terlibat dalam regulasi epigenetik (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/2), RNA penyambungan (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), respons kerusakan DNA (TP53), regulasi transkripsi (RUNX1, BCOR, ETV6), dan transduksi sinyal (CBL, NRAS, JAK2) telah diidentifikasi pada pasien dengan MDS (Srinath et al., 2019). Pasien dengan MDS dapat datang

dengan anemia, perdarahan karena trombositopenia, dan infeksi atau demam karena neutropenia. Periferal pemeriksaan darah menunjukkan sitopenia akibat hematopoiesis yang tidak efektif (Gangat *et al.*, 2016)

Alkoholisme

Alkoholisme adalah yang terkenal penyebab anemia makrositik. Kronis konsumsi alkohol lebih dari 80 gram per hari memiliki efek samping efek pada sistem hematologi. Bahkan sebelum anemia berkembang, sekitar 90% pecandu alkohol memiliki makrositosis (MCV antara 100 dan 110 fL) (Moore & Adil, 2021; Kaur *et al.*, 2018).

Hipotiroidisme

Anemia yang berhubungan dengan hipotiroidisme biasanya normositik atau makrositik. Karena hormon tiroid merangsang produksi eritropoietin dan mempengaruhi hematopoiesis, penurunan hormon tiroid produksi dapat menyebabkan anemia (Moore & Adil, 2021).

Patogenesis

Anemia makrositik terjadi ketika sum sum tulang belakang memproduksi sel darah merah yang lebih besar dari biasanya, ini bisa terjadi karena berbagai macam faktor pada tubuh, salah satunya adalah karena adanya defisiensi terhadap beberapa zat penting pada tubuh semisal pada defisiensi vitamin B12 dan folat (Torrez *et al.*, 2022). Folat dan vitamin B12 diperlukan untuk sintesis asam nukleat sel darah merah. Tanpa DNA atau RNA, eritropoiesis tidak efektif dengan asinkroni inti/sitoplasma, menghasilkan prekursor eritrogenik yang lebih besar dengan inti abnormal (misalnya hipersegmentasi) tetapi sitoplasma normal (Stabler, 2013). Anemia yang terjadi dengan adanya makrositosis dan neutrofil hipersegmentasi dikenal sebagai anemia megaloblastik. Tidak adanya neutrofil hipersegmentasi mencirikan anemia non-megaloblastik. Hal ini terjadi dari mekanisme yang dibahas sebelumnya: kelainan yang melibatkan membran sel darah merah, kelebihan prekursor eritrositik, peningkatan volume sel, atau toksisitas sel darah merah (Moore & Adil, 2021).

Anemia megaloblastik, terjadi karena adanya eritropoiesis yang tidak efektif akibat

apoptosis intramedullary dari prekursor sel hematopoietik, yang dihasilkan dari kelainan sintesis DNA. Kekurangan vitamin B12 dan folat dapat menyebabkan sintesis DNA yang rusak. Selanjutnya, nukleus dan sitoplasma tidak matang secara bersamaan (Yang *et al.*, 2018). Sitoplasma (di mana sintesis hemoglobin tidak berubah) matang pada tingkat normal, dan nukleus (dengan gangguan sintesis DNA) tidak sepenuhnya matang. Sel-sel berhenti pada fase sintesis DNA (S) dan membuat kesalahan replikasi DNA, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel apoptosis (Malek & Sacher, 2021).

Peran utama folat adalah untuk menyumbangkan gugus metil dalam sintesis DNA. Vitamin B12 adalah kofaktor dalam reaksi yang mendaur ulang 5-metil-tetrahidrofolat kembali menjadi tetrahidrofolat (THF) (Socha *et al.*, 2020). Generasi THF digabungkan dengan konversi homosistein menjadi metionin. Kekurangan vitamin B12 menyebabkan folat terperangkap dalam bentuk 5-metil-THF, dan juga menyebabkan kekurangan metionin. Sumbangan gugus metil atau jalur "metabolisme satu karbon" sangat penting untuk sintesis DNA (Green, 2017).

Sintesis DNA yang berubah, hematopoiesis terganggu karena sel-sel prekursor hematopoietik dengan cepat membelah sel. Sebagaimana dinyatakan di atas, defisiensi ini menyebabkan terhentinya pembelahan inti tanpa perubahan signifikan dalam siklus pematangan sitoplasma (Moore & Adil, 2021). Sel-sel prekursor berinti di sumsum tulang mengembangkan inti yang belum matang atau secara morfologis abnormal dan metamielosit raksasa, dengan sel darah merah makrositik dan neutrofil hipersegmentasi pada apusan darah tepi. Defisiensi yang berkepanjangan menyebabkan hemolisis intramedulla dari sel-sel prekursor eritropoietik yang sedang berkembang di sumsum tulang (Stabler, 2013).

Kesimpulan

Anemia makrositik merupakan kondisi anemia dengan penemuan makrositosis atau perbesaran sel darah merah yang diproduksi oleh sum sum tulang belakang yaitu ditandai dengan Mean Corpuscular Volume atau MCV memiliki nilai lebih dari 100 fl. Secara umum anemia

makrositik terbagi atas anemia megaloblastic dan anemia non – megaloblastic, pembagian ini memiliki etiologi yang berbeda beda, anemia megaloblastic memiliki etiologi berupa defisiensi vitamin B12 dan Folat, sedangkan anemia non megaloblastic memiliki etiologi seperti pengonsumsi alkohol, MDS, dan hipertiroidisme dan sebagainya. Perjalanan penyakit dari kedua jenis anemia makrositik juga berbeda beda berdasarkan jenisnya tadi, yaitu megaloblastic dan non megaloblastic. Anemia megaloblastic maupun anemia non megaloblastic memiliki keunikan tersendiri masing masing, dan merupakan kondisi anemia yang perlu diwaspadai karena jika tidak ditangani dapat memberikan komplikasi lain ke arah yang lebih serius.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan penelitian ini.

Referensi

- Bastida, J. M., López-Godino, O., Vicente-Sánchez, A., Bonanad-Boix, S., Xicoy-Cirici, B., Hernández-Sánchez, J. M., Such, E., Cervera, J., Caballero-Berrocal, J. C., López-Cadenas, F., Arnao-Herráiz, M., Rodríguez, I., Llopis-Calatayud, I., Jiménez, M. J., del Cañizo-Roldán, M. C., ... & Díez-Campelo, M. (2019). Hidden myelodysplastic syndrome (MDS): A prospective study to confirm or exclude MDS in patients with anemia of uncertain etiology. *International Journal of Laboratory Hematology*, 41(1), 109–117. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12933>
- Bawaskar, H. S., Bawaskar, P. H., Bawaskar, P. H., & Parekh, P. B. (2019). Tropical megaloblastic anaemia. *The Lancet*, 393(10187), 2261. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31123-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31123-7)
- Cakmakli, H. F., Torres, R. J., Menendez, A., Yalcin-Cakmakli, G., Porter, C. C., Puig, J. G., & Jinnah, H. A. (2019). Macrocytic anemia in Lesch–Nyhan disease and its variants. *Genetics in Medicine*, 21(2), 353–360. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0053-1>
- Cakmakli, H. F., Torres, R. J., Menendez, A., Yalcin-Cakmakli, G., Porter, C. C., Puig, J. G., Jinnah, H. A., Socha, D. S., DeSouza, S. I., Flagg, A., Sekeres, M., Rogers, H. J., Cascio, M. J., DeLoughery, T. G., Hofmann, P., Buetikofer, C., Bächli, E., Stabler, S. P., Nagao, T., ... & Hirokawa, M. (2017). Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 368(2), 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241028>
- Cascio, M. J., & DeLoughery, T. G. (2017). Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 263–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.003>
- Chang, J. Y. F., Wang, Y. P., Wu, Y. C., Cheng, S. J., Chen, H. M., & Sun, A. (2015). Hematinic deficiencies and anemia statuses in oral mucosal disease patients with folic acid deficiency. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(9), 806–812. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.06.006>
- Fleischman, R. A., Stockton, S. S., & Cogle, C. R. (2017). Refractory macrocytic anemias in patients with clonal hematopoietic disorders and isolated mutations of the spliceosome gene ZRSR2. *Leukemia Research*, 61(May), 104–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.09.002>
- Gangat, N., Patnaik, M. M., & Tefferi, A. (2016). Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American Journal of Hematology*, 91(1), 76–89. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>
- Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 129(19), 2603–2611. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186>
- Hofmann, P., Buetikofer, C., & Bächli, E. (2021). Hyperregenerative macrocytic anaemia: The role of copper and zinc. *BMJ Case Reports*, 14(4), 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241028>

- <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241028>
Kaur, N., Nair, V., Sharma, S., Dudeja, P., & Puri, P. (2018). A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital. *Medical Journal Armed Forces India*, 74(4), 365–370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.11.005>
- Malek, E., & Sacher, R. A. (2021). Megaloblastic Anemia. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*, 1499–1505. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.07905-3>
- Moore, C. A., & Adil, A. (2021). *Macrocytic Anemia*. *StatPearls*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459295/>
- Nagao, T., & Hirokawa, M. (2017). Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Journal of General and Family Medicine*, 18(5), 200–204. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgf2.31>
- Shipton, M. J., & Thachil, J. (2015). Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 15(2), 145–150. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>
- Socha, D. S., DeSouza, S. I., Flagg, A., Sekeres, M., & Rogers, H. J. (2020). Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(3), 153–164. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>
- Soffer, S., Efros, O., Levin, M. A., Freeman, R., Zimlichman, E., Reich, D. L., & Klang, E. (2022). Low Frequency of Folate and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Marked Macrocytic Anemia. *Journal of General Internal Medicine*, 37(13), 3504–3505. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07451-2>
- Srinath, M., Coberly, E., Ebersol, K., Binz, K., Laziuk, K., Gunning, W. T., Gruner, B., Hammer, R., & Sathi, B. K. (2019). ZRSR2 mutation in a child with refractory macrocytic anemia and Down Syndrome. *Pediatric Hematology and Oncology*, 36(4), 236–243. DOI: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1621969>
- Stabler, S. P. (2013). Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 368(2), 149–160. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
- Teixeira, A. M., Macedo, B., Fontes, C. P., & Manuel, M. (2022). Macrocytic Anaemia: Not Always a Straightforward Diagnosis. *Cureus*, 14(3), 12–15. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.23152>
- Torrez, M., Chabot-Richards, D., Babu, D., Lockhart, E., & Foucar, K. (2022). How I investigate acquired megaloblastic anemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 44(2), 236–247. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13789>
- Yang, J., Yan, B., Yang, L., Li, H., Fan, Y., Zhu, F., Zheng, J., & Ma, X. (2018). Macrocytic anemia is associated with the severity of liver impairment in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: A retrospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, 18(1), 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0893-9>