

Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Treatment of Iron Deficiency Anemia in Adults

Abdulkerim YILDIZ,^a
Murat ALBAYRAK^a

^aHematoloji Kliniği,
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 15.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat ALBAYRAK
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
muratalbayrak71@yahoo.com

Bu çalışma daha önce
Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics
2017;10(3):182-7'de yayınlanmıştır.

ÖZET Demir eksikliğinin tedavisinde önce neden belirlenmeli, sonrasında hemoglobin düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymak amaçlanmalı ve altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır. Semptomatik olup olmasına bakılmaksızın demir eksikliği anemisi olan ve anemi olmasa bile demir eksikliği olan bütün hastalar tedavi edilmelidir. Oral demir preparatları etkin, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olduğundan genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Oral demiri tolere edemeyen veya oral demirin etkin olmadığı durumlarda parenteral demir etkili bir alternatiftir. Demir eksikliği anemisi olan kişilerde tedavinin amacı yalnız anemiyi düzeltmek değil, aynı zamanda demir depolarını da doldurmak olmalıdır. Gereksizce transfüzyon yapılmamalıdır. Ancak aktif kanaması olup hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda veya ağır demir eksikliği anemisine bağlı organ iskemisine ait bulgu/belirti gösteren hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılabilir. Son yıllarda özellikle inflamatuvar hastalığı olan bireylerde hepsidin etkisi göz önüne alınarak yapılan çalışmalar, gelecekte demir eksikliği tedavisi için umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği; erişkin; tedavi

ABSTRACT For the treatment of iron deficiency anemia in adults; the cause of anemia must be established firstly and treatment should be individualized according to underlying disease. During treatment, to normalize the erythrocyte indexes and replenish iron stores must be targeted. Regardless of the presence of symptoms, all patients with iron deficiency anemia and most patients with iron deficiency without anemia should be treated. Oral iron supplements are usually being used as a first choice because they are generally effective, readily available, inexpensive, and safe. For those patients intolerant of oral iron or with conditions where oral iron is ineffective or harmful, the parenteral route is an efficient alternative. The goal of therapy in individuals with iron deficiency anemia should be not only to repair the anemia, but also to provide iron stores. Red blood cell transfusion must be avoided if it is not certainly required. For the patients with active blood loss with hemodynamic instability or the sign and symptoms of organ ischemia due to iron deficiency anemia, red blood cell transfusion may be considered. Recently, clinical studies regarding hepcidin effect in the individuals with inflammatory diseases may provide a new therapeutic option for the treatment of iron deficiency in the future.

Keywords: Anemia, iron-deficiency; adult; therapy

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi; hemoglobin (Hb) değerinin, 15 yaşın üstünde erkekte < 13 g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında < 12 g/dl, gebelerde ise < 11g/dl olarak tanımlanır.¹ Dünya nüfusunun yaklaşık %30'undan fazlası anemik olup, bunların yarısı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır.² Bu yüzden özellikle kadınlarda olmak üzere, demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi

önemli bir halk sağlığı sorunudur. Semptomların olup olmadığına bakılmaksızın demir eksikliği anemisi veya anemi olmadan demir eksikliği tedavi edilmelidir. Çünkü altta yatan sebebi bulup demir depoları doldurulmadığı müddetçe uzak organ hasarı/iskemi ve aneminin progresyon riski mevcuttur. Demir eksikliği anemisi olan bazı hastalar semptomatik iken, bir kısmı asemptomatik seyredebilir. Anemi; erişkinlerde halsizlik, güçsüzlük, baş ağrısı, egzersiz intoleransı, yorgunluk ve depresyon, çocuklarda nörogelişimsel gecikme, pika, huzursuz ayak sendromu gibi birçok belirti gösterebilir. Benzer belirtiler demir eksikliği olan ancak henüz anemi gelişmemiş bireylerde de görülebilir.²

Anemi olmadan demir eksikliği: Bazen anemi olmasa da demir eksikliği olan hastalarda, semptomları iyileştirebildiği ve tedavi verilmez ise anemi gelişebileceği gözönüne alınarak demir replasmanı yapılır.³ Hastalar genelde halsizlik yorgunluk şikayeti ile araştırılırken saptanan demir eksikliği veya mikrositoz bulunması üzerine, hematoloji uzmanlarına sevk edilirler. Tedaviye yaklaşım altta yatan sebebe ve demir eksikliğin düzeyine göre hasta bazında bireyselleştirilmelidir. Anemi olmadan demir eksikliğine bağlı yorgunlukta demir replasmanının yararı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunların yanında demir eksikliği olmadan rutin demir replasmanı önerilmemektedir.⁴

Demir eksikliği veya demir eksiliği anemisi (DEA) tedavisi basitçe demir replasmanı yapmakta ibaret değildir. Yeni başlangıçlı demir eksikliği gastrointestinal bir malignitenin habercisi olabileceğinden, özellikle erkekler ve postmenopozal kadınlar olmak üzere bütün hastalarda demir eksikliğin nedeni araştırılmalı ve ortaya çıkarılmalıdır.

DEMİR PREPARATLARI

1. Preparat tercihi: Demir eksikliği anemisi tedavisinde oral yada intravenöz (iv) demir ürününden hangisinin tercih edileceği, hastanın oral preparatları tolere edebilme yeteneğine ve bunun yanında aneminin derinliği, maliyeti ve farklı demir replasman ürünlerine ulaşılabilirliğe bağlı-

dır. Oral demir preparatları etkin, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olduğundan genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Ancak oral demir reçete edilen hastaların % 70'lik kısmında tedaviye uyumu bozabilen belirgin gastrointestinal yan etkiler görülebilmektedir.⁵ Son dönemlerde iv demir preparatları, geçmişte ölümlü sonuçlanabilen anafaksi ve şok gibi yan etkiler gösteren yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran gibi ürünlere göre daha gelişmiştir. Bu durum çoğu hastada oral demirden iv demire geçiş için eşik noktasını düşürmüştür. Bunun yanında iv demir toplam replasman dozu bir yada iki infüzyon ile tamamlanırken, oral demir preparatları ile günlük maksimum absorbe edilebilen doz ancak 25 mg olabilmektedir.⁶

2. Oral demir tedavisi: Erişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir şeklindedir. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişebilir.¹ Günde 200-300 mg elementer demir dozu günde 50 mg 'a yakın demirin emilimi ile sonuçlanmaktadır. Bu normal fonksiyon gören kemik iliği ve uygun eritropoietik uyarısı olan bir kişide normalden 2-3 kat fazla eritrosit üretim düzeyini yansıtır. Ancak hemoglobin düzeyi arttıkça eritropoietin uyarısı azalır ve emilen demir miktarı azalır. Demir eksikliği anemisi olan kişilerde tedavinin amacı yalnız anemiye düzeltmek değil, aynı zamanda demir depolarını da doldurmaktır. Aneminin düzeltilmesinden sonra 6-12 aylık bir dönem için sürdürülen tedavi bunu başarmak için gerekli olacaktır.^{7,8}

Literatürde oral demir preparatları arasında etkinlik farkı açısından karşıt görüşler vardır. Preparatlar arasında etkinlik farkı olmadığını iddia eden çalışmaların yanı sıra, ferröz (Fe⁺²) formların ferik polisakkarit demir kompleksi (Fe⁺³) formlara göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁹⁻¹³ Bu konuda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır.¹³

İdeal olarak oral demir preparatları mide boşken yani aç olarak alınmalıdır. Çünkü mide boşken salınan gastrik asit demirin aminoasitlere, şekerlere ve C vitaminine bağlanmasına katkıda bulunur. Bu

bağlanma demirin proksimal duodenumda ferrik hidroksite (artık) dönüşmesini engelleyerek, distal duodenum ve proksimal jejunuma geçişine izin verir. Burada enterositler üzerinde fırçamsı kenarlarda ferrik redüktaz enzimi Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye dönüştürerek demir metal-transporter-1 (DMT-1) eşliğinde demirin epitelyum hücrelerine alınmasını sağlar.⁹ Asitli meyve suları veya C vitamini emilimi artırırken, diğer multivitaminler, kalsiyum ve anti-asitler emilimi azaltırlar. Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, metalik tat, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilirler.¹⁴ Bu yan etkileri azaltmak için aşağıda belirtilen önlemler alınabilir;

- Demir preparatını düşük dozla başlayarak, dozu yavaş yavaş artırmak,
- Bölünmüş dozlarda veya en düşük dozda vermek,
- Demir preparatını gıdalarla birlikte vermek,¹
- Sık ve yüksek doz demir tedavisinin dolaşımdaki hepsidin seviyelerini artırarak fraksiyonel demir emilimini azalttığı, daha az sıklıkla ve daha düşük dozlarda verildiğinde emilimin en iyi seviyede olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Gastrointestinal yan etkileri daha az olan enterik kaplı veya sürekli salınımlı kapsüller, demirin barsaklarda ancak distal kesimlerde serbestleşmesini ve böylece emiliminin azalmasına sebep olduğundan tercih edilmemelidir.

Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisi ile Hb değeri 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir. Ülkemizde kılavuzlar hemoglobin değeri normale geldikten sonra demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha demir tedavisine devam edilmesini önermektedir.¹ Daha sonraki izlemler aneminin ağırlık derecesine, altta yatan nedene ve hastanın klinik durumuna göre (doku hipoksisi ve kalp yetersizliği bulgularının varlığı) değişir. Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonunun yapılması düşünülebilir.¹

TABLO 1: Türk hematoloji derneğinin demir eksikliği anemisi tedavi kılavuzuna göre iv demir kullanma endikasyonları.¹

Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya intolerans,
Aneminin derin olması,
Ciddi kan kaybı olması ve kan kaybının devam etmesi,
Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi (ülseratif kolit vb),
Demir emilim bozukluğunun olması,
Hemodiyaliz hastaları,
İşlevsel demir eksikliği (eritropoietin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu adayı)

3. Parenteral tedavi: Oral demir tedavisi daha güvenli ve ucuz olduğu için intravenöz demir tedavisine tercih edilmelidir.⁹⁻¹³ Oral demir tedavisine yeterli cevap alınamayan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen hastalarda iv demir etkili bir alternatiftir. Ancak birçok hekim parenteral demirin “anaflaktik şok ve ölüm“e sebep olabileceği şeklinde yanlış bir inanca sahiptir. Kanıtı dayalı tıp bu perspektifin artık yanlış olduğunu göstermiştir. Ancak parenteral demir uygulamasıyla ilişkili minör infüzyon reaksiyonlarının klinik doğası ve insidansının yanlış bilinmesi veya yorumlanması sebebi ile halen bu bakış açısı devam etmektedir.¹⁶ Literatürde 1966-2013 yılları arasında bu konuda yapılmış 72 randomize kontrollü çalışma derlenerek yapılan ve 2013’de yayınlanan bir meta-analizde, 10605 hastada iv demir, oral demir ile karşılaştırılmış ve iv demir kullanılan hastalarda kan transfüzyon gereksiniminin belirgin azaldığı gösterilmiştir.¹⁷ Türk hematoloji derneğinin (THD) kılavuzuna göre parenteral demir tedavisi endikasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Parenteral tedavi; intramusküler (uygulama ağrılı olabilir) ya da intravenöz (demir sükröz vb.) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır. İntravenöz demir preparatlarının demir eksikliğini tedavi etmede benzer etkinlikleri bulunurken, maliyet ve uygulama süreleri arasında farklılıklar mevcuttur.⁹ Toplam doz, preparat tercihine göre günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir.

Verilecek toplam demir dozu (mg)= ağırlık (kg) x Normal- hasta hemoglobin farkı x 2,4 + 500
--

Ferrik Karboksimaltoz: İv demir preparatlarının yüksek dozda ve hızlı uygulanabilir olarak yeni geliştirilen ilk formulüdür. Test dozu gerektirmez ve maksimum dozu 20 mg/kg olmak üzere 500-1000 mg olarak haftada 1 gün şeklinde 15 dakikada uygulanabilir.¹⁸

Demir sükröz: Maksimum 10-15 ml olacak şekilde çoklu infüzyonlarla verilir. Genellikle 10 ml 15 dakika infüzyonlarla toplam 5 doz olarak uygulanır. Uygulama öncesi her hastaya değil ancak ilaç alerjisi hikayesi bulunanlara test dozu yapılması önerilmektedir.

Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri: Erken dönemde hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi, geç dönemde ise lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir.¹ Ancak geçmişte demir dekstranla görülen anafilaksi ve ölümlü sonuçlanabilen yan etkiler günümüzde daha gelişmiş preparatlarda görülmemektedir.¹⁸ 2015 yılında yayınlanan 103 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analizde oral demir veya plaseboyla karşılaştırıldığında, iv demir uygulamasıyla ciddi advers olay riskinde artış saptanmamıştır. Ancak ciddi infüzyon reaksiyonları daha fazla görülmüştür.¹⁹ Bu sebeple her türlü iv demir ürünü uygulamasına yavaş infüzyon olarak başlanması ve hastanın infüzyon reaksiyonu açısından gözlenmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır. İv demir tedavisinin enfeksiyon riski ile ilişkisi açısından literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. 2013'de yayınlanan bir meta-analizde iv demirin enfeksiyon riskini hafif artırdığı ancak doz-cevap ilişkisinin olmadığı ve diğer ciddi advers olay riskini artırmadığı belirtilmiştir.¹⁷ Bunun yanında birçok çalışmada iv demir ile enfeksiyon riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.^{18,19}

Parenteral demirin uzun dönem toksisitesi: İv demirin uzun dönem sonuçları ile ilgili prospektif çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda en fazla bilgi diyaliz hastalarıyla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. 2001-2003 yılları arasında 58000 diyaliz hastasını kapsayan kohort çalışmasının sonucunda, en düşük ölüm riskinin ferritin seviyelerinin 200-1200 ng/ml, transferin saturasyonun %30-50, serum

demir düzeylerinin 60-120 g/ml arasında olduğu zaman elde edildiğini göstermiştir.²⁰ Yapılan diğer bir kohort çalışmasının retrospektif analizinde (32566 hemodiyaliz hastası), 6 aylık dönemde verilen maksimum 1800 mg/gün olacak şekilde iv demir uygulamasının 2 yıllık sağkalıma herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir.²¹ Onkolojik hastalar ile ilgili yapılmış olan tek çalışmada lenfoproliferatif malignite sebebi ile 127 otolog kemik iliği nakli yapılan anemik hastada iv demir tedavisi verilen ve verilmeyen gruplar karşılaştırıldığında, uzun dönem sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak iv demirin bütün hasta popülasyonlarını kapsayan uzun dönem sonuçları halen bilinmemektedir.²²

DEMİR TEDAVİSİNE YANIT

DEA'si olan hasta demir tedavisine başladıktan birkaç gün içinde kendini iyi hissetmeye başlar. Orta-ağır anemili hastalarda tedaviye başlandıktan sonra ortalama 7-10 gün arasında en yüksek seviyelere ulaşan retikülositoz saptanır. Hemoglobün değeri 1-2 hafta içinde başlamak üzere yavaşça yükselmeye başlar. 3 hafta sonunda ortalama 2 gr/dl yükselir ve 6-8 hafta sonra normal seviyelerine geri döner. Bu yüzden, demir metabolizmasının kontrol testlerinin, demir tedavisi bittikten en az sekiz gün sonra yapılması önerilmektedir.¹ İv demir tedavisi alan hastalar tedavi başlandıktan 4-8 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Demir tedavisine, ferritin ve transferin saturasyonu normal seviyelere gelene kadar devam edilmelidir. Ancak ferritin akut faz reaktanı olup çeşitli inflamatuvar hadiselerde yüksek olabileceğinden, böyle durumlarda transferin saturasyonuna bakmak daha güvenilir olacaktır. Eğer demir tedavisine yanıt yok veya yetersiz ise aşağıdaki sebepler düşünülmelidir;

- Demir eksikliği tanısında yanlışlık,
- Komplike hastalık (kronik hastalık) veya birden çok sebebe bağlı anemi,
- Hastanın tedaviye uyumsuzluğu,
- Uygun olmayan reçete (doz veya preparat),
- Demir emilim bozukluğu,
- Kanamanın devam ettiği ve kanamanın kontrol altında olmadığı düşünülmelidir.

■ Oral demir tedavisi alırken hemoglobin ve demir seviyelerinde artış saptanmayan ve bu duruma sebep olacak görünür neden bulunmayan hastalarda, azalmış demir emilimi ile seyreden çölyak hastalığı veya helicobakter pilori (h.pilori) enfeksiyonu akla gelmelidir. Açıklanamayan demir eksikliği olan hastaların yaklaşık yarısında h.pilori enfeksiyonu olduğu ve bu enfeksiyonun normal hastalara göre demir eksikliğini 2.8 kat artırdığı bildirilmiştir.^{23,24}

İnflamatuvar sebeplerden dolayı oral demire yanıt vermeyen hastalar iv demirden fayda görebilirler. İnflamasyonla seyreden durumlarda yükselmiş hepsidin seviyelerinin, oral demir tedavisine yanıtızsızlık oluşturabileceği gösterilmiştir.²⁵ Bu hastalarda iv demir daha etkili olacaktır. Oral tedaviyi tolere edemeyen ya da oral tedaviye yanıtı yetersiz olan 812 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, iv demir tedavisinin hemoglobin seviyelerini belirgin arttırdığı gösterilmiştir.²⁶

PROFİLAKTİK DEMİR TEDAVİSİ

Süt çocukları (özellikle prematüre doğanlar), gebe kadınlar, adölesanlar, hipermenoresi olan kadınlar ve düzenli kan donörü olanlarda demir eksikliği gelişme riski yüksektir ve bu grup olgulara profilaktik olarak demir verilebilir.²⁷ Herediter Hemorajik Telenjiektazi'de (Osler-Weber-Rendü Sendromu) olduğu gibi kronik ciddi kan kaybı olanlarda düzenli tam doz tedaviye ihtiyaç duyulabilir. DEA olup tedavi sonrası anemi düzeldikten ve demir depoları normaleştikten sonra, ek demir ihtiyacı devam eden hastalara düşük dozda demir idamesi verilebilir (menoraji, büyüme dönemi).²⁷

ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARI

Hayatı tehdit eden anemi: Ciddi semptomatik (miyokardiyal iskemi belirtileri vb.) veya hayatı tehdit eden anemisi bulunan hastalara eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılabilir. Çünkü demir replasmanı ile demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi zaman alacaktır. Aktif kanamaya bağlı hemodinamik olarak unstabil hastalarda veya ciddi anemiye bağlı uç organ iskemisi olan hastalarda eritrosit replasmanları hayat kurtarıcı olabilmekte-

dir. Her bir ünite eritrosit replasmanı ile 300 ml total volüm, 200 ml eritrosit volümü, 200 mg demir, yaklaşık 1 gr/dl hemoglobin artışı ve yaklaşık %3 hematokrit artışı beklenmektedir. Hasta transfüzyon ile stabil hale getirildikten sonra, demir replasman ihtiyacı tekrar değerlendirilmelidir.²⁸

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH): Demir eksikliği ve buna bağlı anemi, özellikle ülseratif kolit olmak üzere İBH hastalarının önemli bir kesimini etkilemektedir. İBH'lı çoğu hastada oral demir preparatlarına karşı ciddi intolerans söz konusudur. Hatta oral demir preparatları hastalığı daha da kötüleştirebilir.²⁹ Bu yüzden son yıllarda belirgin hastalık aktivitesi olan veya ciddi anemisi olan İBH hastalarında İV demir replasmanı önerilmektedir.³⁰

Bariatrik cerrahi sonrası: Gastrik bypass ve parsiyel rezeksiyon gibi gastrik cerrahiler, diğer birçok vitamin ve mineral eksikliğinin yanında demir eksikliği riskini de artırmaktadır. Bunun önemli mekanizması vitamin ve mineral emilimi için gerekli intestinal dokunun özellikle de ferroportin kaynağından zengin olan duodenumun bypass edilmesi ya da çıkarılmasıdır. Demir midede çeşitli bileşenlere bağlanarak ferrik hidroksite dönüşmekten korunduğundan, gastrik rezeksiyon yapılan hastalarda azalmış gastrik asit sekresyonu demir eksikliğine katkıda bulunur. Dolayısıyla bu hastalarda, oral demir replasmanı yerine iv demir replasmanı önerilmektedir.⁹

Kronik böbrek hastalığı: Oral emilim bozukluğu, kalsiyum içeren tuzların ve anti-asitlerin sık kullanımı, devam eden kan kayıpları, eritropoezi stimule edici ajanlarla (ESA) sinerjistik etki, yakın takip ve hemodiyaliz hastalarında iv damar yolu varlığı sebebi ile diyalize giren ya da girmeyen tüm kronik böbrek hastalığı olan hastalarda iv demir standart tedavi olarak yerini almıştır

Kanser: Kanser hastalarında anemiye yol açan birçok neden vardır. Kronik inflamasyon, gıdaların emilim bozukluğu, hemoliz, kan kaybı en çok rastlanan sebeplerdir. Demir eksikliği olan ve ESA kullanılan kanser hastalarında 2012 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna göre

kansere veya kemoterapiye bağılı anemilerde, oral demire göre üstünlüğü gösterilmiş olan iv demir replasmanı önerilmektedir.³¹

Miyeloproliferatif sendromlar: Primer myelofibrozis ve sık flebotomilerle takip edilen polisitemia vera hastalarında daha belirgin görülmele beraber, demir eksikliği myeloproliferatif hastalıkların erken dönemlerinde nadir, geç dönemlerde sıkça karşılaşılan bir sorundur. Bu hastalarda demir depolarını değerlendirmek için ferritin düzeylerinden ziyade transferin saturasyonu bakılması daha güvenilirdir. Ayrıca demir eksikliğini yanında B12 ve folik asit eksikliği de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Perioperatif: Bazı perioperatif hastalarda ciddi kan kaybına bağılı olarak anemi görülebilirken, bazılarında ise önceden tanı almamış fakat perioperatif dönemde açığa çıkan demir eksikliği bulunmaktadır. Bu hastalarda preoperatif iv demir verilmesinin, perioperatif ve postoperatif transfüzyon ihtiyacını belirgin azalttığı gösterilmiştir.³²

GELECEK

Hepsidin: HAMP (Hepcidin antimicrobial peptide) geni tarafından kodlanıp hepatositler tarafından sentezlenen ve sistemik demir dengesini düzenlemede önemli rol oynayan bir peptid hormondur.⁸ Enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları ve maligniteler gibi inflamasyonun arttığı durumlarda yüksek hepsidin seviyeleri anemiye sebep olmaktadır.

Hepsidin antagonistleri: Son dönemlerde yapılan bazı hayvan deneylerinde ve faz 1-2 insan çalışmalarında, hepsidin antagonistlerinin inflamasyona bağılı anemilerde hepsidin düzeylerini düşürdüğü ve hemoglobin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir.

Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir.³³⁻³⁵

Tocilizumab: İnflamasyona bağılı hepsidin seviyelerinin yükselmesinde önemli rol oynayan ajanlardan biri proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'dır. Anti-IL6 antikoru olan Tocilizumab'ın çeşitli inflamatuvar hastalıkları bulunan hayvan ve insan deneylerinde, hepsidin seviyelerini düşürdüğü ve anemiye belirgin olarak düzelttiği gösterilmiştir.^{36,37}

SONUÇ

Semptomatik olup olmamasına bakılmaksızın demir eksikliği anemisi olan ve anemi olmasa bile demir eksikliği olan bütün hastalar tedavi edilmelidir. Demir eksikliğini tedavisinde ilkesel olarak önce neden belirlenmeli, sonrasında Hb düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymak amaçlanmalı ve altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır. Aktif kanaması olup hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda veya ağır demir eksikliği anemisine bağılı organ iskemisine ait bulgu/belirti gösteren hastalarda eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Komplike olmayan ve komorbiditesi olmayan hastalarda oral demir tedavisi kolay ulaşılabilir, ucuz, etkin ve güvenilir olduğundan ilk tercih olarak düşünülmelidir. Oral demiri tolere edemeyen veya oral demirin etkin olmadığı durumlarda iv demir tercih edilmelidir. Literatürde iv demirin etkin ve güvenilir olduğu belirtilmektedir ve total replasman dozunun tek infüzyon ile verilmesi pratik ve maliyet etkin olabileceğinden gelecekte tedavi şemasında daha öne geçebileceği düşünülebilir. Son yıllarda özellikle inflamatuvar hastalığı olan bireylerde hepsidin etkisi göz önüne alınarak yapılan çalışmalar gelecekte demir eksikliği tedavisi için umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ünal S, Balcı YI, Toprak SK. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara; Türk Hematoloji Derneği 2011. p. 23-33.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123(5):615-24.
3. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. *Am J Hematol* 2016; 91(10):973-7.
4. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001;20(4):337-42.
5. Kruske SG, Ruben AR, Brewster Dr. An iron treatment trial in an aboriginal community: Improving non-adherence. *J Paediatr Child Health* 1999;35(2):153-8.
6. Werner E, Kaltwasser JP, Ihm P. Oral iron treatment: interstitial absorption and the influence of a meal. *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 102(29):1061-4.
7. Adamson JW. Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison Principles of Internal Medicine*. Volume I. 17th ed. Mc Graw Hill Companies; 2008. p.628-34.
8. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Hypochromic anaemias. *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th ed. Massachusetts USA. John Wiley & Sons Ltd; 2016. p. 27-40.
9. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016;91(1):31-8.
10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
11. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, Monterrosa B, Frer C, Macagno E, et al. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(11):1347-52.
12. Wu TW, Tsai FP. Comparison of the Therapeutic Effects and Side Effects of Oral Iron Supplements in Iron Deficiency Anemia. *Drug Res (Stuttg)* 2016;66(5):257-61.
13. Dull RB, Davis E. Heme iron polypeptide for the management of anaemia of chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(4):386-90.
14. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(2):01173 83.
15. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126(17):1981-9.
16. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical Update: Intravenous iron for anemia. *Lancet* 2007;369 (9572):1502-4.
17. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013;347: f4822.
18. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:338-47.
19. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90 (1):12-23.
20. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10):3070-80.
21. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6): 1623-32.
22. Beguin Y, Maertens J, De Prijk B, Schots R, Seidel L, Bonnet C, et al. Darbepoetin-alfa and intravenous iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter randomized trial. *Am J Hematol* 2013;88(12):990-6.
23. Hershko C, Ronson A. Iron deficiency, Helicobacter infection and gastritis. *Acta Haematol* 2009;122 (2-3):97-102.
24. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014;123(3):326-33.
25. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88 (2):97-101.
26. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, Rineer S, Bahrain H. Safety and efficacy of total dose infusion of 1.020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol* 2013;88 (11):944-7.
27. Kern WF. Chapter 5. Iron Deficiency Anemia. *PDQ Hematology*. BC Decker Inc, Hamilton London, 2002. p. 49-58.
28. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfusion* 2009;7(1):49-64.
29. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(9):1058-65.
30. Gomollon F, Gisbert JP. Intravenous iron in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(2):201-7.
31. Rodgers GM 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10 (5):628-53.
32. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus Standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3(9):415-25.
33. Schwoebel F, vanEijk LT, Zboralski D, Sell S, Buchner K, Maasch C, et al. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys. *Blood* 2013;121(12):2311-5.
34. Riecke K, Zöllner S, Boyce M, Vauléon S, Swinkels DW, Dümmler T, et al. Single and Repeated Dose First-in-Human Study with the Anti-Hepcidin Spiegelmer Nox-H94. *Blood* 2012;120:2342.
35. Van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, et al. Effect of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptedip on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood* 2014;124(17):2643-6.
36. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, Tomosugi N, Mihara M. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *RheumatolInt* 2010;30 (7):917-23.
37. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116(18):3627-34.