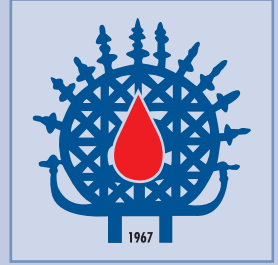


ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2022

YETİŞKİNDE DEMİR
EKSİKLİĞİ
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Aneminin Tanımı ve Saptanması

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: Hemoglobinin (Hb), 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisi çok önemli bir halk sağlığı sorunu olup dünyada en sık görülen anemi türüdür. En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda, çocuklarda izlenmekte olup gelişmekte olan ülkelerde daha sık izlenmektedir.

1. Demir eksikliğinde (DE) iki basamak vardır:

a) Demir eksikliği; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.

b) DE anemisi (DEA); demir eksikliğinin eritropoyezi azaltması sonucu anemi gelişmiştir.

2. DEA, kronik bir hastalık veya hemoglobinopati yoksa eritrosit mikrositozu, hipokromisi ve düşük serum ferritini ile doğrulanmalıdır.

3. DEA'da Hb düzeyi ne olursa olsun neden araştırılmalıdır. Erkek ve menopoz sonrası kadınlarda DEA genellikle kan kaybına bağlıdır. Bu hastalarda gastrointestinal sistemden (GİS) kanama tüm nedenlerin 1/3'ünü oluşturur.

Laboratuvar özellikleri: Demir eksikliğinde düşük Hb ve hematokrit, düşük eritrosit sayısı, düşük mutlak retikülosit sayısı izlenir. Eritrosit sayısı talasemilerde artabilirken demir eksikliğinde düşüktür. Ayrıca trombosit sayısı eritropoetin platelet öncüllerini aktive etmesine bağlı olarak artabilir. Periferik yaymada ise hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz izlenebilir.

4. MCH kan sayımı aygıtlarından ve kanın saklanması en az etkilenen eritrosit indeksidir. Mikrositoz ve hipokromi, kronik hastalık,



B₁₂ vitamini ve folat eksikliği yoksa DEA için duyarlı göstergelerdir. Mikrositoz ve hipokromi birçok hemoglobinopatide de görülür. DE'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE'yi gösteren en güçlü testtir. Tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu değer eşlik eden hastalık yoksa geçerlidir. Kronik Hastalık Anemisi olan ve/veya enflamasyon durumlarında demir eksikliği, ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin saturasyonunun (TSAT) <%20 olması olarak tanımlanmaktadır.

Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

1. Diyetle yetersiz alım: Malnütrisyonu yol açan yetersiz beslenme durumlarında izlenebilir.

2. Kan kayıpları: Belirgin veya hafif kan kayıpları nedeniyle olabilir. Bunlar:

- Travmatik kanamalar,
- Hematemez veya melena,
- Hemoptizi,
- Menoraji,
- Gebelik ve doğum,
- Hematüri,
- Sık kan donasyonu,
- Tetkik için sık kan verme,
- Laktasyon,
- Farkedilmeyen kanamalar, (özellikle gastrointestinal sistemde), (okkült), (gastrit, malignite, telenjektaziler),
- Gastrointestinal parazitler.

3. Azalmış demir emilimi:

- Atrofik gastrit,
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu,



- Bariatrik cerrahi,
- Yardımcı faktörler: Tannat, fosfat, fitat, yüksek kalsiyum içeren gıdalar.

4. Herediter nedenler:

- TMPRSS mutasyonuna bağlı IRIDA (Iron refractory iron deficiency anemia: Demire refrakter DEA).
- SLC11A2 mutasyonu: Divalan metal taşıyıcısında meydana gelen mutasyon.

Başvuru semptomları:

- Genellikle anemik hastalarda olmakla beraber ciddi demir deposu düşüklüğünde anemi yoksa da görülebilir. Bunlar:
 - Halsizlik,
 - Güçsüzlük,
 - Baş ağrısı,
 - İrritabilite,
 - Egzersiz intoleransı,
 - Egzersizle nefes darlığı,
 - Vertigo,
 - Angina pectoris,
 - Pika,
 - Huzursuz bacak sendromu.

Demir eksikliği anemisi tanısında dikkat edilmesi gereken bazı özellikler

Anamnez

- Diyet
- Pika öyküsü
- Aspirin ve NSAİ ilaçlar: Klinik endikasyonu zayıf ise kesilmeli veya başka tedavi düşünülmeli.
 - Ailede DEA öyküsü: Kalıtsal demir emilim bozukluğu, telanjiektazi, hemostaz bozukluğu ve talasemi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.



- Kan bağışlama öyküsü.

Muayene

- Fizik muayenede karında kitle saptanması.
- Derinin muayenesi (Peutz-Jeghers sendromu, herediter telanjiektazi).

- İdrarda kan aranması: DEA hastaların %1'inde idrar yolu tümörleri.

Üst ve alt gastrointestinal incelemeler

- Erkek ve menopoz sonrası kadın hastalarda aşık bir GİS dışı kanama yoksa bu incelemeler yapılmalı,

- Bütün hastalarda çölyak hastalığı araştırılmalı, bu nedenle endomysial antikor veya doku transglutamaz antikor, ince barsak biyopsisi yapılmalı.

- Özofagogastroduodenoskopi incelemesi sonucunda sadece mide kanseri veya çölyak hastalığı saptanması alt GİS incelemesini gereksiz kılar.

- Kolonoskopi veya çift kontrastlı baryum incelemesi sonuçları benzer.

- Kan transfüzyonuna bağımlı hastalarda;
 - Enteroskopi gerekli. Bu sayede anjiyodisplazi saptanması ve tedavisi yapılabilir.

- Video kapsül endoskopisinin tanıda %40-55 başarıları var.

- Bu hastalarda mezenterik anjiyografi de yararlı olabilir.

- İnce barsak radyolojisi Crohn düşünülmedikçe gerekli değildir.

- Helicobacter pylori aranması ve tedavisi.

- Dışkıda kan aranması: Negatif bulunması GİS kanamalarını dışlamaz.

- Fekal transferrin.

- Dışkıda insan Hb (kolon karsinomu taranmasında önemli yeri vardır).



DEA: TANI VE ARAŞTIRMALAR

Tablo 8. Demir eksikliği anemisi tanısı: Başlangıç testleri

Araştırma	Uygulama	Açıklama
Hemogram	<ul style="list-style-type: none">Anemiye saptarDEA düşündürebilirTanı koydurucu değil	Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi, MCV ve MCH düşüklüğü DEA'ni kuvvetle düşündürür
Serum ferritini	<ul style="list-style-type: none">Tanıda seçkin testSerum ferritin değeri ve depo demir durumu ($\mu\text{g/L}$) <15 ise DE, KHA ve/veya enflamasyon durumlarında; <100 veya 100-299 arasında ise TSAT <%20 olması demir eksikliği eşlik ettiğini gösterir.	<ul style="list-style-type: none">KHA* ve habis hastalık varsa güvenilirmezArtmış ferritin değeri DE'yi dışlamazArtmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP'ye de bakılmalıdır.

*KHA: Kronik hastalık anemisi, **Duyarlık: %59; özgüllük: %99, DE: Demir eksikliği, DEA: Demir eksikliği anemisi, CRP: C-reaktif protein, TSAT: Transferrin satürasyonu, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

Klinik bulgular ve hemogram DEA düşündürüyor, fakat ferritin düzeyi normal veya yüksek ise yapılması önerilen testler Tablo 9'da verilmiştir.

Daha karmaşık testler (örneğin; serum serbest transferrin reseptörü, vs.) araştırma aşamasında olup, henüz tüm laboratuvarlarda bu olanak bulunmamaktadır.

**Tablo 9. Demir eksikliği anemisi tanısında ek testler**

Araştırma	Uygulama	Açıklama
1. Serum demiri	• Düşük serum demiri ve	• Bu testler serum ferritini normal veya yüksek ise ve
2. Total demir bağlama kapasitesi (DBK)*	• Yüksek DBK ve	• Klinik olarak DEA düşünülüyorsa, veya
3. Transferrin saturasyonu	• <0,15 transferrin saturasyonu	• Böbrek yetersizliği varsa, veya
	Bu testler DEA tanısında yardımcı olabilir.	• Kronik enfeksiyon, iltihap, habis hastalık varsa önerilir
		• Serum demiri genelde sabahları yüksekken akşamları daha düşük değerlerdedir. Bu nedenle tercihen sabah veya hemen öğleden sonra aç karına alınan kan örneklerinde çalışılmalıdır.
Demir tedavisi denemesini izlemek	• DEA olası ise tanı ve tedavi sağlar. Yetişkin ve çocuk dozları ayırdır.	• Demir malabsorpsiyonu veya devam eden kanama varsa güvenilir değil,
		• 2-4 hafta içinde Hb değerinde 1-2 g/dL artışının tanısallığı vardır.

*Gebelik ve oral kontraseptif kullanımında artar.

DEA: Demir eksikliği anemisi

AYIRICI TANIDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

1. Kronik Hastalık Anemisi (Tablo 10)

- Ferritin düzeyine bakılması,
- Retikülosit hemoglobini (CHR): İşlevsel demir eksikliğinin varlığını yansıtan duyarlı ve ucuz bir testdir. CHR <27,5 pg ise: duyarlılık %83, özgüllük %72. Her otomatik kan sayım aygıtında CHR programı yoktur.

**Tablo 10. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları**

İnceleme	Sonuç		
	DEA	KHA	KHA + DEA
Serum ferritini	↓	↑	veya normal ↓
Serum demiri	↓	↓	↓
Demir bağlama kapasitesi	↑	↑	veya normal ↓
Transferrin saturasyonu	↓	veya normal ↓	↓

DEA: Demir eksikliği anemisi, KHA: Kronik hastalık anemisi

• Serum transferrin reseptörü (sTfR): DEA'da artmıştır. Ayrıca; infektif eritropoyez, konjenital anemiler, myelodisplastik sendrom romatoid artrit, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı ve aşırı demir birikimi durumlarında da artmış bulunur. sTfR'ye her laboratuvarında bakma olanağı yoktur.

• sTfR/ferritin (ferritin indeksinin) hesaplanması. Mutlaka CRP'ye de bakılmalıdır. CRP yüksekse ve bu oran >2 ise; DEA + kronik hastalık anemisi; bu oran <1 ise DEA dışlanır.

• DEA ayırıcı tanısında olanak varsa serbest eritrosit protoporfirini bakılabilir.

2. Talasemi Minör

- Eritrosit morfolojisi,
- Hb elektroforezi (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya mikrokapiller elektroforez),
- Birlikte DEA varsa Hb elektroforezi hatalı sonuçlar verebilir,
- Hb H inklüzyon cisimciği aranması ayırıcı tanıda önemlidir.

3. Sideroblastik Anemi

- Kemik iliği aspirasyonu ve demir boyası.



TEDAVİ İLKELERİ

1. DEA nedeni belirlenmelidir;
 - Neden bazen çoklu olabilir.
 - Bazın aşıkır bir neden olsa bile, yetişkin hastalarda ciddi bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır.
2. Tedavinin temel amaçları;
 - Hb düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymaktır.
 - Altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır.

TEDAVİ VE İZLEM

1. Oral demir tedavisinde Ferroz (+2) formdaki tuz ya da kompleksleri içeren ilaçlar ya da ferrik (+3) formdaki kompleksleri içeren ilaçlar kullanılabilir. Bu demir kompleksleri sülfat, demir fumarat ve demir glukonat olabilir.
2. Yetişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir şeklindedir. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağılı olarak 100-200 mg arasında değışebilir.
3. Demire tahammülsüzlük çok sıktır;
 - a) Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilir.
 - b) Bu yan etkileri azaltmak için uygulamalar: demir preparatını düşük dozla başlamak ve 4-5 gün içinde giderek dozu artırmak; bölünmüş dozlarda veya en düşük dozda veya gıdalarla vermektir. Ferroz tuz formuna tolerans düşüğe ferrik polimaltoz kompleksleri içeren ilaçlar ile tedavi sürdürülebilir. Ferrik polimaltoz kompleks yapıdaki ilaçlar yemekler ile birlikte ya da tok olarak da alınabilir.
 - c) Devamlı salınım yapan demir preparatları daha az gastrointestinal yan etki yapsa da, bunların emiliminin kötü olması daha az etkili olmalarına yol açabilir.



4. Demir Emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır.

5. İlaçlardaki demirin Emilimi mide boşken alındığında artar (yemekten 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini Emilimi artırırken, diğer multi vitaminler, kalsiyum ve anti-asitler Emilimini azaltırlar.

6. Demir tedavisi eksiklik saptandığında hemen başlanmalı ancak, altta yatan nedeni bulmak ve tedavi etmek esas olmalıdır.

7. DEA'da oral demir tedavisi ile Hb 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir.

8. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir.

9. Hb normalleştikten sonra demir depolarını doldurmak için 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir. Daha sonraki izlemeler aneminin ağırlık derecesine, altta yatan nedene ve hastanın klinik durumuna göre (doku hipoksisi ve kalp yetersizliği bulgularının varlığı) değişir.

10. Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonunun yapılması düşünülebilir.

11. Oral demir tedavisi daha güvenli ve ucuz olduğu için intravenöz demir tedavisine tercih edilmelidir.

Ancak aşağıda belirtilen durumlarda parenteral demir tedavisi önerilebilir:

- Hastanın oral demir tedavisine uyumu ya da tahammülü yoksa,
- Aneminin ağır olması,
- Kan kaybının devam etmesi,
- Gastrointestinal hastalığın alevlenmesi (ülseratif kolit),
- Demir Emilim bozukluğunun olması,
- Hemodiyaliz hastaları,
- İşlevsel demir eksikliği (eritropoetin tedavisinde olan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu adayı).



12. Parenteral tedavi; intramusküler (uygulama ağırlığı olabilir) ya da intravenöz (demir sükröz, demir glukonat, demir dekstran ferrik karboksimaltoz) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

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

- Parenteral demir tedavisinde ferrik-karboksimaltoz (Ferinject) hesaplanan formül ile günlük bir seferde uygulanan doz 1000 mg'sı geçmeyecek şekilde verilebilir. Demir sükröz (venofer®) ise 200 mg'lık tek seferlik uygulamalar şeklinde hesaplanan toplam doz aralıklı uygulamalarla tamamlanır.

- Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir.
- Parenteral demir tedavisinin sistemik yan etkileri görülebilir.

Bunlar:

- Erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi,

- Geç dönemde; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş şeklinde olabilir.

13. Düşük dozda idame: Anemi düzeldikten ve demir depoları normalleştikten sonra, ek demir ihtiyacı devam ediyorsa düşük dozda demir idamesi verilebilir (menoraji, büyüme dönemi). Demir eksikliği olup anemisi olmayan hastalara da aynı tedavi uygulaması düşünülebilir.

14. Demir metabolizmasını kontrol testleri, demir tedavisi bittikten en az sekiz gün sonra yapılmalıdır.

15. Eritrosit transfüzyonu: Aktif kanaması olup hemodinamik olarak durağan olmayan hastalarda veya ağır demir eksikliği anemisine bağlı organ iskemisine ait bulgu/belirti gösteren hastalarda eritrosit transfüzyonu hastayı kurtarabilir.

16. Demir tedavisine yanıt yetersiz ise;

- Yanlış tanı,
- Komplike hastalık (kronik hastalık, dimorfik anemi),



- Hastanın tedaviye uyamaması,
- Uygun olmayan reçete (doz veya preparat),
- Demir emilim bozukluğu,
- Kanamanın devamı düşünülmelidir.

ÖZEL DURUMLAR

Gebelikte Demir Eksikliği

1. Gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde demir ihtiyacında artma vardır. Toplam demir kaybı 1000 mg dolayındadır.

a) Anemisi olmayan gebelere günde 15-30 mg elementer demir verilebilir. Bu birçok prenatal vitaminlerin formülünde vardır.

b) DEA'sı olan kadınlar yukarıdaki kılavuzda belirtilen dozlarda demir tedavisi almalıdır.

2. Gebelikte aneminin tanımlanması şu şekilde olmalıdır:

- 1. trimester - Hb <11 g/dL
- 2. trimester - Hb <10,4 g/dL
- 3. trimester - Hb <11g/dL

3. Eğer gerekirse ikinci ve üçüncü trimesterde intravenöz demir güvenle verilebilir.

İleri Yaşta Demir Eksikliği

Bu dönemde anemi sık bir bulgudur ve genellikle birden fazla nedenlere bağlıdır. Aneminin yaşam niteliğine, işlev kaybına ve mortalite üzerine önemli etkileri vardır.

a) Yaşam beklentisi bir yıldan fazla ise aneminin araştırılması önerilir.

b) Yerine koyma tedavisi genç hastalarda olduğu gibidir. Seksenli yaşlarda eğer standart dozlara tahammül edilemiyorsa düşük doz demir tedavisi (15 mg/g) etkili bir tedavidir. Demir depolarını doldurmak daha uzun zaman gerektirir.



Küçük Çocuklarda Demir Zehirlenmesi Sorunu

Demir, çocuklar için zehirleyici olabilir. ABD'de bu durumun özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanabildiği, 1988-1992 yılları arasındaki çocuk ölümlerinin

%17'sinin demir zehirlenmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Demir içeren ilaçlardan 5 adet gibi bir miktarın içilmesi zehirlenme için yeterli olabilmektedir. Zehirlenme belirtileri dakikalar içinde başlayabildiği gibi 6 hafta sonra da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yetişkin hastalara demir ilaçlarını küçük çocukların ulaşamayacağı bir yerde saklamaları önerilmelidir. Gerektiğinde ulusal zehirlenme merkezine telefon (0.800.3147900, ücretsiz) ya da internette (www.uzem.rshm.gov.tr) ulaşmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Goddard AF et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2000;46(supl):IV1-IV5.
2. British Columbia Guidelines & protocols advisory committee, 2010.
3. Cook, JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:319.
4. Alleyne, M, Horne, MK, Miller, JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med 2008;121:943.
5. Hershko, C, Hoffbrand, AV, Keret, D, et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica 2005;90:585.
6. Rockey, DC, Cello, JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 1993;329:1691.
7. Weiss, G, Goodnough, LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011.
8. Mast, AE, Blinder, MA, Dietzen, DJ. Reticulocyte hemoglobin content. Am J Hematol 2008;83:307.
9. Punnonen K, Irjala K, and Rajama A. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. Blood 1997;89:1052-1057.
10. Park G et al. Soluble transferrin receptor-ferritin index and estimated body iron in iron-deficiency anemia in "select" chronic diseases. Ann Hematol 2009;88:913-915.



11. Brugnara C, Zurakowski et al, Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children Clinical Chemistry 2002;48:1066-1076.
12. Mast AE, Bialkowski W, Bryant BJ, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of education and iron supplementation for mitigation of iron deficiency in regular blood donors. Transfusion 2016;56:1588.
13. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med 1989;226:349.
14. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, et al. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. Transfusion 2013;53:1637.
15. Spencer B. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? Curr Opin Hematol 2013;20:533.
16. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 2001;111:439.
17. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med 2015;372:1832.
18. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis and management. Am J Hematol 2017;92:1068-1078.
19. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:1958-1966.
20. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience. Arzneimittelforschung 2007;57:439-452.