

Yetişkinde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) Tanı ve Tedavi Kılavuzu

GİRİŐ

1. Aneminin saptanması

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: hemoglobinin, 15 yaşın üstünde erkekte 13g/dl altında, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dl nin altında, gebelerde ise 11 g/dl'nin altında olarak tanımlanır.

Demir eksikliğinde iki basamak vardır:

- a)Demir eksikliği: vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Anemi henüz yoktur.
- b)Demir eksikliği anemisi: 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 düzeyi ne olursa olsun nedeni araştırılmalıdır. Erkek ve menopoz sonrası kadınlarda DEA genellikle kan kaybına bağlıdır. Bu hastalarda gastrointestinal sistemden kanama tüm nedenlerin 1/3'ünü oluşturur.

4. Laboratuvar özellikleri: MCH kan sayımı aygıtlarından ve kanın saklanmasından 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. Demir eksikliğinin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini demir eksikliğini gösteren en güçlü testdir. Tanı için sınır değeri 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir. Bu değer eşlik eden hastalık yoksa geçerlidir. Eğer eşlik eden kronik hastalık varsa sınır değer <50 mg/L dir.

Demir eksikliği anemisi tanısında dikkat edilmesi gereken bazı özellikler

1. 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

2. Muayene

- Fizik muayenede karında kitle saptanması
- Derinin muayenesi (Peutz-Jeghers send, herediter telanjiektazi)
- İdrarda kan aranması: DEA hastaların %1'inde idrar yolu tümörleri

3. Üst ve alt gastrointestinal incelemeler

- Erkek ve menopoz sonrası kadın hastalarda aşık bir gastrointestinal sistem (GİS) dışı kanama yoksa bu incelemeler yapılmalı,
- Bütün hastalarda çölyak hastalığı araştırması yapılmalı: serolojik testler endomysial antikor (EMA) veya doku transglutamaz antikor (TTA) , ince barsak biyopsisi.
- 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 başarısı 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 hemoglobini (kolon karsinomu taranmasında önemli yeri vardır).

DEA: Tanı ve araştırmalar

Tablo 1.DEA tanısı: Başlangıç testleri

Araştırma	Uygulama	Notlar
Hemogram	<ul style="list-style-type: none"> • Anemiye saptar • DEA düşündürülebilir • Tanı 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 test • Serum ferritin değeri ve depo demir durumu (ug/L) <p>Yetişkinlerde</p> <p><15 DE tanısı koydurucu**</p> <p>15-50 olası demir eksikliği</p> <p>50-100 DE olasılığı var</p> <p>>100 DE olasılığı yok</p> <p>Çocuklarda</p> <p><12 DE tanısını koydurur</p>	<ul style="list-style-type: none"> • KHA* ve habis hastalık varsa güvenilmez • Artmış ferritin değeri DE'yi dışlamaz • Artmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP de bakılmalıdır.

*KHA, kronik hastalık anemisi; ** duyarlılık:%59; özgülük: %99

Aşağıdaki testlerin klinik bulgular ve hemogram DEA düşündürüyor, fakat **ferritin düzeyi normal veya yüksek ise** yapılması önerilir.

Tablo 2. DEA tanısında ek testler

Araştırma	Uygulama	Notlar
1. Serum demiri 2. Total demir bağlama kapasitesi (DBK)* 3. Transferrin satürasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Düşük serum demiri ve Yüksek DBK ve <0.15 transferrin satürasyonu <p>Bu testler DEA tanısında yardımcı olabilir.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bu testler serum ferritini normal veya yüksek ise ve Klinik olarak DEA düşünülüyorsa, <i>veya</i> Böbrek yetersizliği varsa, <i>veya</i> 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	<ul style="list-style-type: none"> DEA olası ise tanı ve tedavi sağlar. Yetişkin ve çocuk dozları ayrıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> Demir malabsorpsiyonu veya devam eden kanama varsa güvenilir değil, 2-4 hafta içinde hemoglobin değerinde 1-2 g/dl artışının tanısal değeri vardır.

*Gebelik ve oral kontraseptif kullanımında artar

Daha karmaşık testler (ör. Serum serbest transferrin reseptörü, vd) araştırma aşamasında olup, henüz tüm laboratuvarlarda bu olanak bulunmamaktadır.

Tablo 3. 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	↓

AYIRICI TANIDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

1. Kronik hastalık anemisi

- Ferritin düzeyine bakılması
- Retikülosit hemoglobini (CHr): İşlevsel demir eksikliğini yansıtan duyarlı ve ucuz bir testdir. CHr <27.5 pg ise: duyarlılık %83, özgüllük % 72. Her otomatik kan sayım aygıtında CHr programı yoktur.
- Serum transferrin reseptörü (sTfR): DEA'de artmıştır. Ayrıca; inefektif eritropoyez, konjenital anemiler, myelodisplastik sendrom romatoid artrit, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, ve aşırı demir birikimi durumlarında da artmış bulunur. sTfR'ne her laboratuvarında bakma olanağı yoktur.
- sTfR/ferritin (ferritin indeksinin) hesaplanması. Mutlaka CRP 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 protoporfiriini bakılabilir.

2. Talasemi minör

- Eritrosit morfolojisi
- Hemoglobin elektroforezi (HPLC veya mikrokapiller elektroforez)
- Birlikte DEA varsa hemoglobin elektroforezi hatalı sonuçlar verebilir.
- Hemoglobin H inklüzyon cisimciği aranması ayırıcı tanıda önemlidir.

3. Sideroblastik anemi

- Kemik iliği aspirasyonu ve demir boyası

TEDAVİ

1. DEA nedeni belirlenmelidir,

- Neden bazen çoklu olabilir.
- Bazen aşikar bir neden olsa bile, yetişkin hastalarda ciddi bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır.

2. Tedavinin temel amaçları,

- Hemoglobin düzeyini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymaktır.
- Altta yatan hastalığa göre bireysel tedaviler uygulanmalıdır.

Tedavi ve izleme

- I. Oral demir tedavisi: demir sülfat, demir fumarat, demir glukonat olarak verilebilir.
- II. Yetişkinlerde 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.
- III. 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.
 - c) Devamlı salınım yapan demir preparatları daha az gastrointestinal yan etki yapsa da, bunların emiliminin kötü olması daha az etkili olmalarına yol açabilir.

- IV. Demir emilimi çeşitli ilaçlarla azalabilir. Bu nedenle her iki ilaç arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır.
- V. İlaçlardaki demirin emilimi mide boşken alındığında artar (yemekten 1,5-2 saat sonra). Asitli meyve suları veya C vitamini emilimi artırırken, diğer multivitaminler, kalsiyum ve antiasitler emilimi azaltırlar.
- VI. Demir tedavisi eksiklik saptandığında hemen başlanmalı ancak, altta yatan nedeni bulmak ve tedavi etmek esas olmalıdır.
- VII. DEA'de oral demir tedavisi ile hemoglobin 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir.
- VIII. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir.
- IX. Hemoglobin 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.
- X. Eğer hastanın klinik durumu gerektiriyorsa kan transfüzyonunun yapılması düşünülebilir.
- XI. 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)
- XII. Parenteral tedavi; intramusküler (uygulama ağırlı olabilir) yada intravenöz (demir sükröz, demir glukonat, demir dekstran) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

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

- 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.
- XIII. 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.
- XIV. Demir metabolizmasını kontrol testleri, demir tedavisi bittikten en az sekiz gün sonra yapılmalıdır.
- XV. 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.
- XVI. 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

I. 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 bir çok prenatal vitaminlerin formülünde vardır.
- b) DEA'sı olan kadınlar yukarıdaki kılavuzda belirtilen dozlarda demir tedavisi almalıdır.

II. Gebelikte aneminin tanımlanması şu şekilde olmalıdır:

- 1. trimester- hemoglobin < 11g/dl
- 2. trimester- hemoglobin < 10,4 g/dl
- 3. trimester- hemoglobin < 11g/dl

III. Eğer gerekliyse 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 sonlanabildiği, 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 internetten (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, june 15, 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. Christian Thomas and Lothar Thomas, Biochemical Markers and Hematologic Indices in the diagnosis of functional Iron deficiency.
8. Weiss, G, Goodnough, LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011.
9. Mast, AE, Blinder, MA, Dietzen, DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83:307.
- 10 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
11. 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
12. Brugnara C, Zurakowski et al, Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children *Clinical Chemistry* 2002,48:1066–1076.