



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA İNTRAVENÖZ  
DEMİR KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZ TEDAVİLERİNİN  
HEMOGLOBİN ARTIŞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.GÜLŞAH ALTUN

DÜZCE-2020



T.C.

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA  
İNTRAVENÖZ DEMİR KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZ  
TEDAVİLERİNİN HEMOGLOBİN ARTIŞI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR.GÜLŞAH ALTUN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. BİRGÜL ÖNEÇ**

DÜZCE-2020

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, manevi olarak da her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Onur EŞBAH, Doç. Dr. Serkan Torun, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Ü. Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Attila ÖNMEZ ve Dr. Öğr. Ü. Salih TOKMAK'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, beraber tutulan onca nöbetin ardından ailemden biri olarak gördüğüm, kendilerini çok özleyeceğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan, ailem gibi olan canım arkadaşım Dr. Ece BİLİR KÖKSAL ve eşi Uz. Dr. Selçuk KÖKSAL'a,

Asistanlık dönemim ve tez hazırlanma sürecim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yardıma koşan kıymetli arkadaşlarım Dr. Talha ERCAN ve Uz. Dr. Halit Berk ÇANGA'ya

Asistanlık dönemim boyunca ve tez hazırlama süresinde hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan, değerli arkadaşlarım Uz. Dr. Sinem İPÖR ve Dr. Alper Murat İPÖR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Kliniğimiz, Gündüz Tedavi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini hep hissettiğim babam ve kardeşlerim, eğitim ve öğretim hayatımın her anında desteğiyle yanımda olan

anneannem ve yanımda olmasa da her zaman yanımda olduğunu kalben hissettiğim,  
yanımda olması için herşeyimi verebileceğim canım anneme,

Her zaman yanımda olan, hekimlik mesleğine adım atmamda büyük etkisi  
bulunan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve hayatımın güzelliklerinin sebebi  
olan sevgili eşim Buğra ALTUN'a ve ikinci aileme,

Tüm içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

En kıymetlim, meleğim, güzel annemin anısına.....

Dr. Gülşah ALTUN



## ÖZET

**Giriş:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi; hemoglobin (Hb) değerinin, 15 yaşın üstünde olan erkeklerde <13 g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dl, gebelerde ise <11 g/dl olması olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliği anemisi vücudun kaybettiği günlük demirin vücuda alınan demir ile kompanse edilemediği durumda ortaya çıkan anemidir. Dünya nüfusunun %30'undan fazlasında herhangi bir sebebe bağlı anemi görülmekte olup, demir eksikliği de aneminin en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan, demir eksikliği oluşmaya başladığında, Hb düzeyleri korunmaya çalışılarak öncelikli olarak depo demiri azaldığından, anemi olmaksızın demir eksikliği sıklığı daha da fazladır. Bu yüzden özellikle kadınlarda olmak üzere, demir eksikliğin önlenmesi ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavideki amaç hastaya ve altta yatan sebebe yönelik bireyselleştirilmiş tedavi uygulamak ve hastanın hemoglobin düzeylerini ve demir depolarını normale getirmektir. Demirin yerine konulmasında öncelikli oral tedaviler tercih edilmekle birlikte, başta oral tedavinin tolere edilememesi olmak üzere birçok endikasyonda parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. Çalışmamızda parenteral demir preparatları olan demir sükröz ve demir karboksimaltozun hemoglobin düzeyindeki artışa etkisini karşılaştırmayı amaçlıyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2019/148 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, Mart 2016-Mart 2019 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye, hematoloji polikliniklerinde veya dahiliye servisinde görülüp demir eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiş, intravenöz demir tedavisi verilmiş hastalar retrospektif olarak taranmıştır. 140 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar demir sükröz ve demir karboksimaltoz tedavileri almalarına göre 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruptaki hastalarda yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, demir, transferrin saturasyonu, ferritin ve yan etki profili tedavi öncesi, 1, 3, 6. aylarda olmak üzere dört farklı zaman diliminde karşılaştırılmıştır. Yan etki görülen hastalar ayrıca değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yaş ve cinsiyet açısından gruplar homojendir. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar homojendir. Başvuru anında ölçülen Hb, Hct, MCV, trombosit, ferritin ve TS medyan değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktur. 1.ayda ölçülen Hb, Hct, ferritin düzeyleri ve Hb artış miktarları; demir karboksimaltoz grubunda, demir sükroz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. 3.ayda ölçülen Hb, MCV, ferritin düzeyleri; demir karboksimaltoz grubunda, demir sükroz grubuna göre daha yüksek saptanırken, 6.ayda ölçülen MCV, ferritin düzeyleri demir karboksimaltoz grubunda, demir sükroz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. TS ise demir sükroz grubunda, demir karboksimaltoz grubuna göre tüm zaman periyotlarında daha yüksek saptanmıştır. Demir sükroz grubunda yan etki görülen bireylerin oranı demir karboksimaltoz grubundan daha fazla saptanmıştır.

**Sonuç:** İntravenöz demir tedavisi alan iki grubun başlangıç, 1, 3 ve 6.ayda ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında demir karboksimaltoz tedavisi alan hasta grubunda hemoglobinin artış hızının daha fazla olduğu ve tedaviye daha kısa sürede yanıt alındığı saptanmıştır. Her iki grupta da 6.ayda tedavi yanıtı alındığı, son durumdaki değerlerin normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Yan etki oranı demir sükroz grubunda daha fazla görülse de hayati önem arz eden (grade 3-4) yan etkiler gözlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, demir karboksimaltoz, demir sükroz, intravenöz demir

## ABSTRACT

**Introduction:** Anemia is defined as decrease in erythrocyte amount or hemoglobin concentration. Anemia, according to the World Health Organization (WHO), is described as hemoglobin (Hb) value  $<13$  g / dl in men over 15 years of age,  $<12$  g / dl in women over 15 years of age and non-pregnant women, and  $<11$  g / dl in pregnant women. Iron deficiency anemia is anemia that occurs when daily iron lost from the body cannot be compensated with the iron taken into the body. More than 30% of the world's population has anemia due to any reason, and the frequency of iron deficiency without anemia is even higher. Therefore, prevention and treatment of iron deficiency is an important public health problem, especially in women. The aim of the treatment is to apply individualized treatment for the patient and the underlying cause, and to normalize hemoglobin levels and iron stores of the patient. Parenteral iron preparations are available for those who cannot tolerate oral iron treatment or do not respond to oral iron. In our study, we aim to compare the effect of iron sucrose and iron carboxymaltose, which are parenteral iron preparations, on the increase in hemoglobin level.

**Material and Method:** In this study, which was carried out with the permission of the Ethics Committee of Duzce University with decision number 2019/148 and in accordance with the principles of Helsinki Declaration, patients admitted to internal medicine/hematology outpatient clinics or internal medicine ward of Duzce University between March 2016 and March 2019, evaluated as iron deficiency anemia and treated with intravenous iron were retrospectively scanned. 140 patients were included in the study and they were divided into two groups as those who received intravenous iron sucrose or intravenous iron carboxymaltose. In both groups; age, gender, hemoglobin, hematocrit, platelet count, iron, transferrin saturation, ferritin and side effect profile were compared in four different time periods as before treatment, at 1st, 3rd, and 6th months.

**Results:** Groups are homogeneous in terms of age and gender. There was no significant difference between the groups in terms of Hb, Hct, MCV, platelet, ferritin and TS median values measured at the time of admission. Hb, Hct, ferritin levels and

amount of Hb increase measured in 1. month was found higher in iron carboxymaltose group than iron sucrose group. While Hb, MCV and ferritin levels measured in 3rd month was found to be higher in iron carboxymaltosis than iron sucrose group, MCV and ferritin levels measured at 6 months were higher in iron carboxymaltosis group than iron sucrose group.

On the other hand, TS was found to be higher in iron sucrose group than iron carboxymaltosis group in all time periods. The proportion of individuals with side effects in the iron sucrose group was higher than that of the iron carboxymaltosis group.

**Conclusion:** When the parameters measured in the beginning, 1st, 3rd, and 6th months in two groups receiving intravenous iron therapy were compared, it was found that hemoglobin increase rate was higher and the response time to treatment was shorter in iron carboxymaltosis group. It was found that treatment response was obtained in 6 months in both groups, and the final values were in the normal range. Although the side effect rate is higher in iron sucrose group, these side effects are not life threatening and both treatments are considered safe and effective.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, iron carboxymaltose, iron sucrose, intravenous iron



## İÇİNDEKİLER

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                               | i   |
| ÖZET .....                                                | iii |
| ABSTRACT.....                                             | v   |
| İÇİNDEKİLER .....                                         | vii |
| ŞEKİLLER.....                                             | ix  |
| TABLolar .....                                            | x   |
| KISALTMALAR.....                                          | xi  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                     | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                   | 3   |
| 2.1 Anemi.....                                            | 3   |
| 2.1.1 Anemi tanımı .....                                  | 3   |
| 2.1.2 Anemilerin sınıflandırılması .....                  | 3   |
| 2.1.2.1 Morfolojik sınıflandırma.....                     | 3   |
| 2.1.2.2 Etyolojik sınıflandırma .....                     | 5   |
| 2.2 Demir Eksikliği Anemisi .....                         | 7   |
| 2.2.1 Demir eksikliği anemisi tanımı .....                | 7   |
| 2.2.2 Demir eksikliği anemisi prevalansı.....             | 7   |
| 2.2.3 Demir metabolizması .....                           | 8   |
| 2.2.4 Demir eksikliği etyolojisi.....                     | 15  |
| 2.2.5 Demir eksikliği anemisinde tanı.....                | 20  |
| 2.2.6 Demir eksikliği anemisinde kullanılan testler ..... | 22  |
| 2.2.7 Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı .....        | 28  |
| 2.2.8 Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular .....    | 29  |
| 2.2.8.1 Halsizlik ve nonspesifik semptomlar .....         | 30  |
| 2.2.8.2 Deri bulguları .....                              | 31  |
| 2.2.8.3 Epitelyal dokular .....                           | 31  |
| 2.2.8.4 Kardiyovasküler belirtiler .....                  | 32  |
| 2.2.8.5 Nöromusküler belirtiler.....                      | 32  |
| 2.2.8.6 İmmunité ve enfeksiyon.....                       | 33  |
| 2.2.8.7 Genitoüriner sistem .....                         | 33  |
| 2.2.8.8 İskelet sistemi.....                              | 33  |
| 2.2.8.9 Retinopati .....                                  | 33  |
| 2.2.8.10 Pika ve pagofaji.....                            | 33  |
| 2.2.9 Demir eksikliği anemisinin tedavisi.....            | 34  |

|          |                                |    |
|----------|--------------------------------|----|
| 2.2.10   | Demir preparatları .....       | 36 |
| 2.2.10.1 | Preparat tercihi .....         | 36 |
| 2.2.10.2 | Oral demir tedavisi.....       | 36 |
| 2.2.10.3 | Parenteral demir tedavisi..... | 41 |
| 3.       | GEREÇ VE YÖNTEMLER.....        | 55 |
| 4.       | BULGULAR.....                  | 57 |
| 5.       | TARTIŞMA .....                 | 63 |
| 6.       | SONUÇLAR.....                  | 68 |
| 7.       | KAYNAKLAR .....                | 69 |



## ŞEKİLLER

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Demirin vücuttaki dağılımı.....                 | 9  |
| Şekil 2. Demirin vücuda alımı, atılımı ve dağılımı ..... | 10 |
| Şekil 3. Enterositlerden demir transportu. ....          | 12 |
| Şekil 4. Demir metabolizması.....                        | 13 |
| Şekil 5. Demirin plazmada taşınması.....                 | 14 |



## TABLÖLAR

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'ne göre anemilerin sınıflandırılması. ....                                                   | 4  |
| Tablo 2. Anemilerin etyolojik sınıflandırması. ....                                                                                  | 6  |
| Tablo 3. Demir eksikliği nedenleri. ....                                                                                             | 15 |
| Tablo 4. Demir eksikliği anemisi gelişimi sürecinde laboratuvar bulguları. ....                                                      | 27 |
| Tablo 5. Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı. ....                                                                                  | 29 |
| Tablo 6. Farklı oral demir preparatlarının elementer demir değerleri.....                                                            | 38 |
| Tablo 7. DEA'da tedaviye cevap aşamaları ve süreleri. ....                                                                           | 39 |
| Tablo 8. Oral demir tedavisine cevapsızlığın sebepleri. ....                                                                         | 41 |
| Tablo 9. Parenteral demir preparatlarının farmakolojisi. ....                                                                        | 43 |
| Tablo 10. Parenteral demir ürünleri ve kullanımları. ....                                                                            | 50 |
| Tablo 11. Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı. ....                                                                                    | 57 |
| Tablo 12. Hastaların başvuru anındaki hemogram parametreleri, ferritin, transferrin saturasyonu ve tedavi dozu karşılaştırması. .... | 58 |
| Tablo 13. Hastaların aylar arası hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacmi değerlerinin karşılaştırması. ....               | 59 |
| Tablo 14. Hastaların aylar arası trombosit sayısı, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerinin karşılaştırması. ....            | 60 |
| Tablo 15. Hastaların Hemoglobin artış miktarlarının karşılaştırması. ....                                                            | 62 |
| Tablo 16. Tedavi gruplarına göre yan etki dağılımı. ....                                                                             | 62 |

## KISALTMALAR

|                    |                                                               |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| DSÖ:               | Dünya Sağlık Örgütü                                           |
| DEA:               | Demir eksikliği anemisi                                       |
| Hb:                | Hemoglobin                                                    |
| TS:                | Transferrin Saturasyonu                                       |
| İv:                | İntravenöz                                                    |
| İm:                | İntramuskuler                                                 |
| MCV:               | Ortalama eritrosit hacmi                                      |
| NHANNES:           | Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması                         |
| Fe <sup>+3</sup> : | Ferrik demir                                                  |
| Fe <sup>+2</sup> : | Ferröz demir                                                  |
| DMT1:              | Divalent metal transporter 1, İki değerlikli metal taşıyıcı 1 |
| BLv:               | Biliverdin                                                    |
| CO:                | Karbonmonoksit                                                |
| DCytB:             | Duodenal Sitokrom B                                           |
| FP:                | Ferroportin                                                   |
| HCP 1:             | Hem taşıyıcı protein                                          |
| TDBK:              | Total demir bağlama kapasitesi                                |
| DDBK:              | Doymamış demir bağlama kapasitesi                             |
| KBY:               | Kronik böbrek yetmezliği                                      |
| EPO:               | Eritropoetin                                                  |
| HD:                | Hemodiyaliz                                                   |
| RIA:               | Rahim içi araç                                                |
| GİS:               | Gastrointestinal sistem                                       |
| ÇH:                | Çölyak hastalığı                                              |
| NSAİD:             | Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç                             |
| sTfR:              | Soluble serum transferrin reseptörü                           |
| MCHC:              | Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu                  |
| RDW:               | Eritrosit dağılım aralığı                                     |
| CRP:               | C-reaktif protein                                             |

|             |                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------|
| MCH:        | Ortalama korpuskuler hemoglobin                       |
| CHr:        | Retikülosit hemoglobin içeriği                        |
| SEP:        | Serbest eritrosit protoporfirin                       |
| NFK-K/DOQI: | Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi |
| HR-QOL:     | Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi                      |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, eritrosit kitlesinde veya hemoglobin konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanabilir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi; hemoglobin (Hb) değerinin, 15 yaşın üstünde olan erkeklerde <13 g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda <12 g/dl, gebelerde ise <11 g/dl olmasıdır.

Demir eksikliği anemisi, vücudun kaybettiği günlük demir vücuda alınan demir ile yeterince yerine konulamadığı durumda ortaya çıkan anemidir. Düşük hemoglobin ve hematokrit seviyeleri yanında demir depolarının azalması veya tükenmesi, düşük serum demir seviyeleri ve azalmış transferrin saturasyonu (TS) ile de karakterizedir.

Dünya nüfusunun yaklaşık %30'undan fazlasında herhangi bir sebebe bağlı anemi olup, anemi olmaksızın demir eksikliği daha sıktır. 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.

Tedavideki amaç hastaya ve altta yatan sebebe yönelik bireyselleştirilmiş tedavi uygulamak ve hastaların hemoglobin düzeylerini ve demir depolarını normale getirmektir. Altta yatan bir neden mevcut ise bunun tedavisi daha fazla demir kaybını önlemelidir, ancak tüm hastalarda hem anemiye düzeltmek hem de vücut depolarını yenilemek için demir takviyesi yapılmalıdır.

Demir eksikliği anemisi tedavisinde oral ya da intravenöz (iv) demir preparatlarından hangisinin tercih edileceği birkaç faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Oral demir preparatları etkin, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olduğundan genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Parenteral demir tedavisi, ağır demir eksikliği olan ve oral demir tedavisini tolere edemeyenlerde, demirin gastrointestinal sistemden çok hızlı kaybedildiği ve oral alımla demirin yerine konulamadığı durumlarda (herediter hemorajik telenjiyektazi), oral demir tedavisi ile

alevlenme olan hastalıkların varlığında (ülseratif kolit), gastrointestinal sistemden demirin emilemediği durumlarda (duodenal rezeksiyon), hemodiyalizli hastalarda oral demir ile demir hemostazının sağlanamadığında kullanılmaktadır. Parenteral demir tedavisi, intramusküler (im) ya da intravenöz (iv) yolla yapılabilir. İntravenöz demir preparatlarının demir eksikliğini tedavi etmede benzer etkinlikleri bulunurken, maliyet ve uygulama süreleri arasında farklılıklar mevcuttur. Çalışmamızda farklı intravenöz demir preparatları (demir süktroz ve demir karboksimaltoz) almış hastalar arasında izlemde hemoglobin düzeyindeki artış hızı ve yan etkiler açısından farklılık olup olmadığını araştırmayı hedefledik.





## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Anemi**

#### **2.1.1 Anemi tanımı**

Anemi, eritrosit kitlesinde veya hemoglobin konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanmaktadır. Referans değerleri sağlıklı bir grup kişinin hemoglobin veya hematokrit değerlerine göre belirlenmiş ve toplumun %95'ini içine alan değerlerin bulunduğu aralıktır (ortalama değer  $\pm 2$  standart sapma). Hemoglobin ve hematokrit değerleri cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Referans aralıkları bu parametrelere göre belirlenir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi; hemoglobin (Hb) değerinin, 15 yaşın üstünde olan erkeklerde  $<13$  g/dl, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadınlarda  $<12$  g/dl, gebelerde ise  $<11$  g/dl olmasıdır (2). DSÖ'nün verilerine göre erişkinlerde anemi sıklığı tüm dünyada %24,8'dir. Anemi oranı kadınlarda daha yüksek olup %30,2 iken, erkeklerde bu oran %12,7 olarak tespit edilmiştir (3).

#### **2.1.2 Anemilerin sınıflandırılması**

Anemilerin sınıflandırmasında başta morfolojik ve etyolojik sınıflandırma olmak üzere birçok sınıflandırma şekli mevcuttur. Morfolojik sınıflandırma ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre yapılır. Etyolojik sınıflandırma ise eritrosit yapımında azalma, yıkımında artış ve akut kan kaybı olarak sınıflandırılır (4).

##### **2.1.2.1 Morfolojik sınıflandırma**

Anemilerin morfolojik sınıflandırması ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre yapılır (Tablo 1). Normal MCV 80 ile 100 fL arasındadır. Makrositik anemi; MCV'nin 100 fL'nin üzerinde, mikrositik anemi; MCV'nin 80 fL'nin altında olan anemileri gösterir. Mikrositik anemilerde eritrositlerde hemoglobin miktarı azalmıştır. Demir eksikliği, bakır eksikliği, kronik hastalık anemisi, kurşun

zehirlenmesi, sideroblastik anemi, talasemiler mikrositik anemi sebeplerindendir. Retikülositoz, miyelodisplastik sendrom, folik asit eksikliği, B12 vitamin eksikliği, kronik alkolizm, kronik karaciğer hastalığı ve hipotiroidizm makrositik anemi sebeplerindendir. MCV: 80-100 fL olan anemiler ise normositik anemi olarak sınıflandırılır ve kronik hastalık anemisi, posthemorajik anemi, endokrin hastalıklardaki anemiler, böbrek ve karaciğer yetmezliğine bağlı anemi, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler normositik anemi sebepleridir (4).

**Tablo 1.** Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'ne göre anemilerin sınıflandırılması.

| <b>Mikrositik anemiler</b> | <b>Normositik anemiler</b> | <b>Makrositik anemiler</b>             |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------|
| Demir eksikliği anemisi    | Posthemorajik anemi        | Vitamin B12 eksikliği anemisi          |
| Talasemiler                | Kronik hastalık anemisi    | DNA sentezinin kalıtsal bozuklukları   |
| Sideroblastik anemiler     | Böbrek yetmezliği          | Myelodisplastik sendromlar             |
| Bakır eksikliği            | Kronik karaciğer hastalığı | Kronik karaciğer hastalığı             |
| Kronik hastalık anemisi    | Protein malnutrisyonu      | Hipotiroidizm                          |
| Kurşun zehirlenmesi        | Endokrin hastalıklar       | İlaçlara bağlı DNA sentez bozuklukları |
|                            | Lösemiler                  | Hemoliz                                |
|                            |                            | Akut kan kaybı                         |
|                            |                            | Hipoplastik ve aplastik anemiler       |
|                            |                            | Skorbüt                                |
|                            |                            | Kronik alkolizm                        |

#### 2.1.2.2 Etyolojik sınıflandırma

Anemilerin etyolojik sınıflandırmasında birçok mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar 3 başlık altında incelenebilir (Tablo 2):

- Eritrosit üretiminde azalma
- Eritrosit yıkımında artma
- Akut veya kronik kan kaybı

Bu mekanizmalar birlikte veya ayrı ayrı olarak anemiye sebep olabilir (5).



**Tablo 2.** Anemilerin etyolojik sınıflandırması (6).

| Eritrosit üretiminde azalma                                                                                                                                                                                                  | Eritrosit yıkımında artma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kan kaybı |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Hemoglobin sentezinde azalma/bozulma                                                                                                                                                                                         | Hemolitik anemiler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Akut      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Demir eksikliği</li><li>• Talasemi</li><li>• Sideroblastik anemi</li><li>• Kurşun sehirlenmesi</li><li>• İdiopatik pulmoner hemosideroz</li><li>• Konjenital atroferrinemi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Eritrosit ile ilgili bozukluklar<ul style="list-style-type: none"><li>-Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri</li><li>-Membran defektleri</li><li>-Enerji metabolizması bozuklukları</li><li>-Globin sentez ve yapı bozuklukları</li></ul></li><li>• Eritrosit dışı sebepler ile ilgili bozukluklar<ul style="list-style-type: none"><li>-İmmun</li><li>-İmmun olmayan</li></ul></li></ul> | Kronik    |
| Hematopoetik kök hücrede çoğalma/farklılaşma bozukluğu                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Aplastik anemi</li><li>• Lösemi</li><li>• Myelodisplastik sendromlar</li></ul>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| DNA sentezinde bozukluk                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• B12 eksikliği</li><li>• Folat eksikliği</li><li>• Nükleotit metabolizmasında bozukluk</li></ul>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| Eritroid ve diğer öncü hücrelerde çoğalma ve farklılaşma kusuru                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Saf kırmızı hücre aplazisi</li><li>• Kronik böbrek yetmezliği</li><li>• Endokrin hastalıklar</li><li>• Konjenital diseritropoetik anemi</li></ul>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| Birden fazla mekanizma ve nedeni bilinmeyen anemiler                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik hastalık anemisi</li><li>• Kemik iliği tutulumu</li><li>• Nutrsiyonel bozukluk</li></ul>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |

## **2.2 Demir Eksikliği Anemisi**

### **2.2.1 Demir eksikliği anemisi tanımı**

Demir eksikliği anemisi vücudun kaybettiği günlük demir, vücuda alınan demir ile yerine konulamadığı durumda ortaya çıkan anemidir (7). Demir eksikliği anemisi, demir eksikliğinin en ileri aşamasıdır. Sadece düşük hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile değil, aynı zamanda demir depolarının azalması veya tükenmesi, düşük serum demir seviyeleri ve azalmış transferrin saturasyonu ile de karakterize edilir (8). Dünya nüfusunun yaklaşık %30'undan fazlasında herhangi bir sebebe bağlı anemi görülmekte olup, demir eksikliği de aneminin en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Öte yandan demir eksikliği oluşmaya başladığında, Hb düzeyleri korunmaya çalışılarak öncelikli olarak depo demiri azaldığından, anemi olmaksızın demir eksikliği sıklığı daha da fazladır. Bu yüzden özellikle kadınlarda olmak üzere, demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kadınlarda oran %11 iken (özellikle premenapozal dönemde) erkeklerde ise %4'tür (9). 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; 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 (10). Demir eksikliğinin ortaya çıkması ve anemiye ilerleme hızı kişinin bazal demir düzeylerine bağlıdır. Bazal demir düzeyi ise yaş, cinsiyet, büyüme hızı ve demir emilim ve kayıpları gibi faktörlere bağlıdır (9).

### **2.2.2 Demir eksikliği anemisi prevalansı**

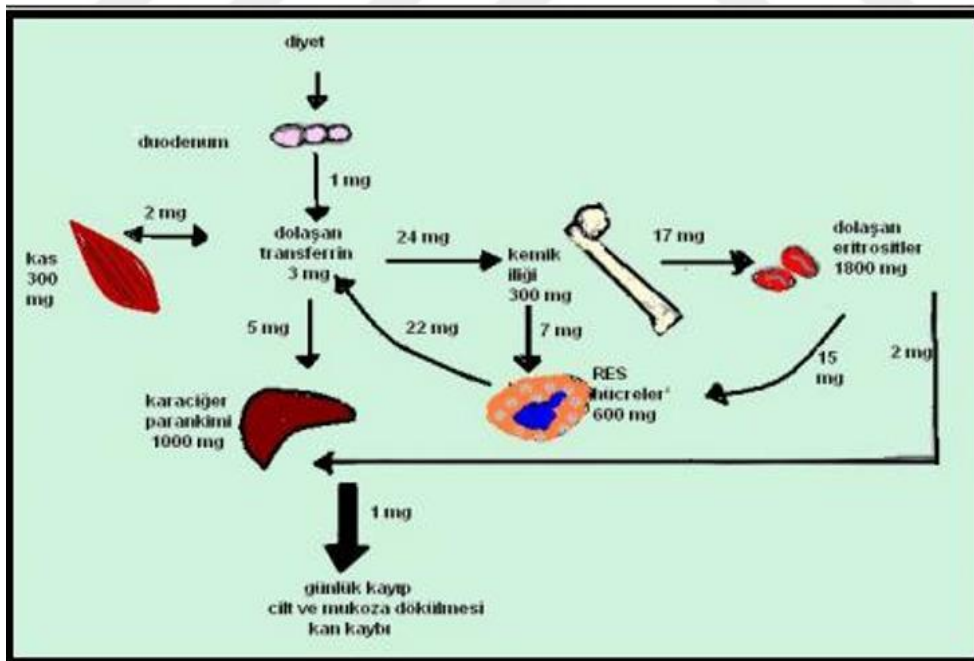
Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki kadın ve çocukların yarısında

erkeklerin ise %25'nde demir eksikliği anemisi mevcuttur (11). Demir eksikliğini belirleyen en önemli faktörlerden biri ülkelerin gelişmişlik düzeyidir. Gelişmekte olan ülkelerde görülen parazitik enfeksiyonlar sebebiyle olan kayıplar, demir alımında azlık gibi sebepler demir eksikliği anemisi sıklığını arttırmaktadır. ABD'de demir alım azlığının engellenmesi amacıyla çeşitli gıda ürünlerine demir ilave edilmiş olup demir eksikliği anemisi insidansında belirgin düşüşe sebep olmuştur. Amerika'da yapılan en geniş araştırma olan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES)'nin 1988-1994 yıllarındaki sonuçlarına göre demir eksikliği 50 yaşından küçük erkeklerde % 1 den az, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde %2-4 olarak saptanmıştır. 12-19 yaş grubu ve adet gören kadınlarda % 9-11 ve postmenapozal kadınlarda % 5-7 olarak saptanmıştır (12). Ülkemizde yapılan araştırmalara göre anemi, doğurgan çağıdaki kadınlarda % 40-50 olarak saptanmış ve bunların çoğunluğunu demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır. 1974 yılında ulusal düzeyde yapılan bir beslenme araştırmasında ise ülke genelinde kentlerde yaşayan kadınlarda % 51, gebelerde ve emzirenlerde % 71 oranında anemi saptanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında anemi ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur (13,14).

### 2.2.3 Demir metabolizması

Demir hemen hemen tüm canlı organizmalar için önemli bir unsurdur (15). Demir, ferrik ( $Fe^{+3}$ ) ve ferröz ( $Fe^{+2}$ ) formlara dönüşerek elektronları kolayca alıp verebilir. Bu özelliği nedeni ile demir; sitokrom, hemoglobin (Hb) ve miyogloblin gibi oksijen bağlayan moleküller ve birçok enzimin yapısında bulunur (16). Vücutta toplam demir ortalama olarak erkeklerde 35-45 mg/kg'dır. Kadınlarda menstrasyon dönemindeki kayıplar ve kas kitlesi ile karaciğer kitlesinin erkeklere göre daha az olması sebebiyle toplam demir miktarının daha az olduğu görülmektedir. Ancak toplam demir miktarı yaş, cinsiyet ve beslenme durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Vücuttaki demirin 2/3'ü hemoglobinin yapısında bulunur. Geri kalan kısmı ise karaciğerde, retiküloendotelial sistem makrofajlarında ve miyogloblin içinde kasta depolanır. Çok az bir miktarı ise plazmada transferrine bağlıdır (17). Hemoglobin, miyogloblin ve diğer demir içeren enzimlerde kullanılmayan hücresel demir, ferritin olarak depolanır (Şekil 1). Vücutta demir

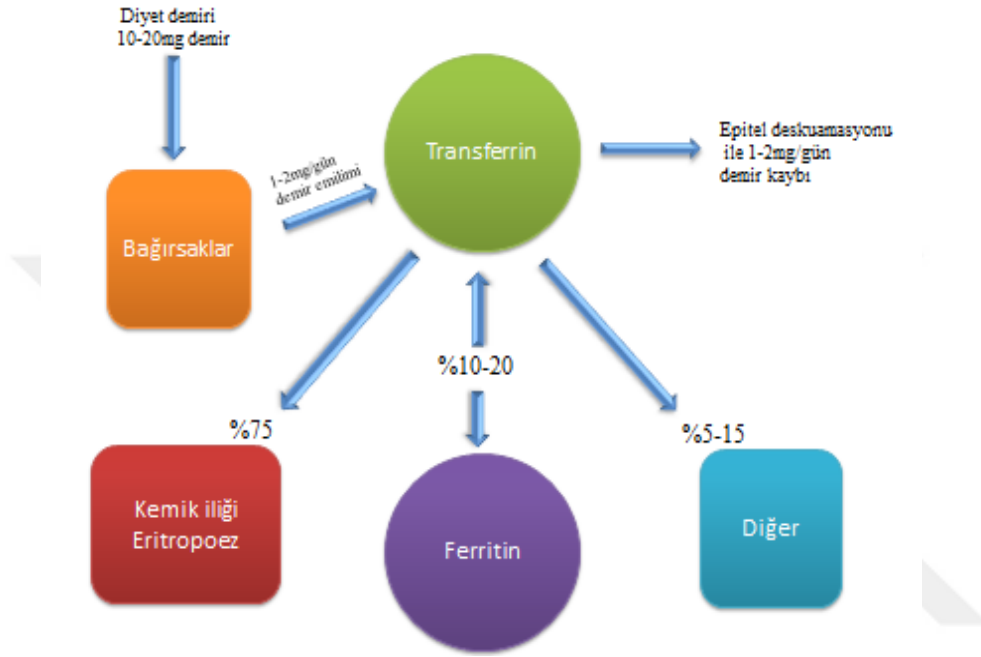
depoları birkaç yıl yetecek kadar mevcuttur. İnsan vücudunda yaşlanan eritrositlerden ve diğer kaynaklardan demirin geri dönüşümü sağlanarak demirin miktarı korunur. Yetişkin bir erkekte demir kaybı günde sadece 1-2 mg demir emilerek yerine koyulabilecek kadar düşüktür (18). Önemli homeostatik mekanizmalar proksimal ince barsakta aşırı demir emilimini önler ve makrofajlardan demir salınım oranını düzenler. Diğer ferroproteinler tarafından kullanılmayan hücresel demir, demir kapasitesi sınırlı olan ve uzun bir demir fazlalığı oluştuğunda ancak aşılabilen depo ferritin olarak birikir. Ayrıca, makrofajlardan hızlı bir şekilde demirin salınmasının lokal aşırı demir yükü yaratabileceği ve lokal doku hasarına neden olabileceği de mümkündür. Serbest demirin toksik etkileri, reaktif serbest radikallerin oluşumuna bağlıdır (15). Demir ve immün sistem arasındaki bağlantı iki temel demir metabolizma proteini ile ilgilidir. Bunlar transferrin ve laktoferrin proteinleridir. Plazmadaki ana demir taşıma proteini olan transferrin, nötrofillerin ve epitel salgılarının oldukça bol demir bağlayıcı bir proteini olan laktoferrin ile yakından ilişkilidir. Laktoferrinin antimikrobiyal etkisi, kısmen demiri bağlama özelliğinden kaynaklanmaktadır (19).



**Şekil 1.** Demirin vücuttaki dağılımı.

Gastrointestinal sistemden epitelyal, ciltten epidermal hücrelerin ve adet gören kadınlarda eritrositlerin kaybı ile demir vücuttan sadece hücre kaybı ile

kaybedilir. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde ortalama demir kaybı 1 mg/gün kadardır. Premenapozal kadında ise ek olarak günde 0.006 mg/kg demir kaybı eşlik eder. Hamile bir kadında ise erkekteki demir kaybının 3.5 katı kadar demir kaybı mevcuttur (Şekil 1). Kompanzasyon mekanizması sayesinde kaybedilen demir, diyetten emilen demir ile dengelenir.



**Şekil 2.** Demirin vücuda alımı, atılımı ve dağılımı.

Demir metabolizmasının kontrolü ve demirin vücuttaki dengesi emilim ile kontrol edilir. Demir, ferröz formda duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Vücutta demir emilimi iki farklı yol ile sağlanır. Biri hem demirinin emilimi, diğeri ise ferröz demirin emilimidir. Besinler ile alınan demirin %90'ı non-hem demirdir ve bunun %5'i emilir (Şekil 2). Non-hem demiri gıdalarda ferrik formda bulunur. Non-hem demirin emilimi diyetteki faktörlerden ve vücutta bulunan demir durumundan etkilenir. Diyetle alınan demirin %10'u hem demirdir ve yüksek emilim oranına sahip olup, diyetteki faktörlerden çok az etkilenir (20). Hem demirin ferrik duruma oksidize edilmesi ile hemin meydana gelir. Hem demirinin emilimi tam olarak bilinmemektedir. Diyetle alınan inorganik non-hem demir, bitkiler ve süt ürünlerinde bulunur. Non-hem demirin emilebilmesi için ferröz forma çevrilmesi gerekir. Diyetle bulunan askorbik asit ve hayvan dokuları non-hem demirin emilimini artırırken;

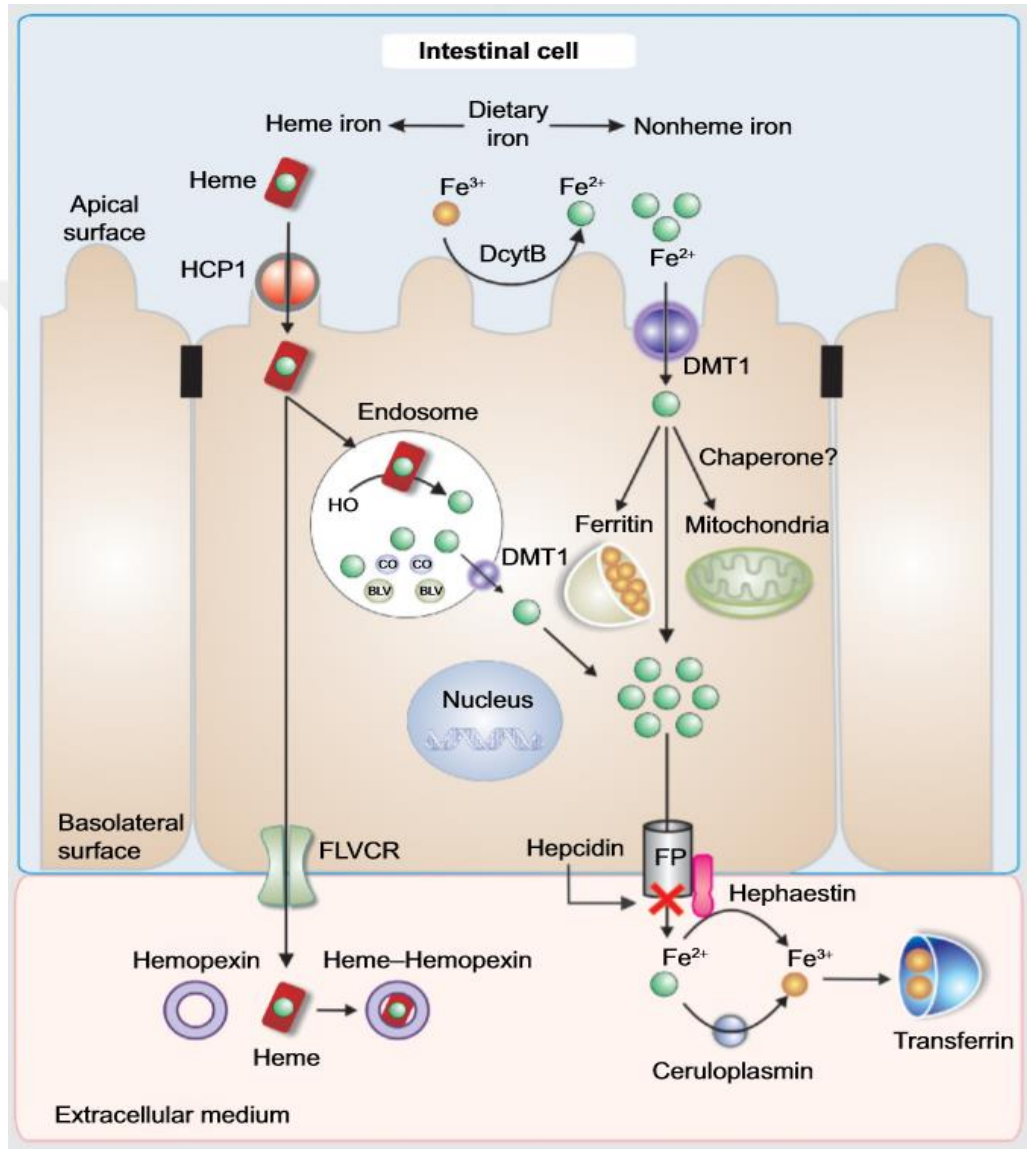


fitat, polifenol, fosfat, fosfoprotein, kalsiyum gibi maddeler non-hem demir emilimini inhibe ederler (18).

Demir absorpsiyonu; diyet, eritropoez hızı, eritropoezin etkinliği ve vücuttaki depo miktarı ile ayarlanır. Kemik iliğindeki eritropoez, enterositlerden demir emilimi üzerine etkilidir. İnfektif eritropoezde vücutta demir yükü olmasına rağmen demir emilimi fazla miktarda olur. Diyetle fazla miktarda demir alındığında kompensatuar mekanizmalar birkaç gün süre ile demir emilimine engel olmaya çalışır. Akut hipoksi durumunda da oksijenizasyonu sağlamak amacıyla demir emilimi artar. Demir emilimini ek olarak enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar da etkiler. Bu durumda hem makrofajlardan demir salınımı hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır. Makrofajlardan demir salınımının enfeksiyonlara karşı direnç mekanizması olduğu düşünülmektedir ancak henüz kesin bir bilgi elde edilememiştir (21).

Diyet demir, ağırlıklı olarak üç değerlikli ferrik formda bulunur, ancak sadece iki değerli demir plazma zarını geçebilir. Bu nedenle demir, bir zar divalent metal taşıyıcı (DMT1- divalent metal transporter 1) ile enterosit membranı boyunca taşınmadan önce ferriredüktaz (büyük Dcytb proteini tarafından) ile azaltılmalıdır. Demirin, enterosit bazolateral membranı boyunca taşınmasına, bir membran taşıyıcı olan ferroportin (Ireg1) aracılık eder. Demir akışının enterositlerden ve ayrıca hepatositler ve makrofajlardan düzenlenmesine hepsidin adı verilen peptit yapısında bir molekül aracılık eder (22). Hepsidin, karaciğerde sentezlenir ve böbrek yolu ile atılır. Görevi enterosit membranından demir emilimini azaltmaktır. Bu sebeple demir eksikliği anemisinde hepsidin ekspresyonu azalır. Demir emilimi absorptif villusları döşeyen intestinal mukoza hücrelerinde, bu hücrelerin apikal fırçalı kenarlarında bulunan iki değerli metal iyon transportu yapan DMT1 proteini aracılığıyla apikal membrandan demirin geçişini sağlar ve demir hücre içine girer. DMT1 sadece iki değerli katyonları taşıması sebebiyle enterositlere gelen ferrik katyonların transportunu yaptığından ince barsaklara ferrik halde gelen diyetteki hem olmayan demir burada duodenal sitokrom b benzeri ferriredüktaz enzimi tarafından redükte edilir. Hem demiri hücreye girdiğinde porfirin halkası hem oksijenaz enzimi ile parçalanır ve demir serbest kalır. Sonrasında non-hem demir emilimi ile aynı şekilde mekanizma devam eder. Emilen demirin bir kısmı hücrenin membranından plazmaya

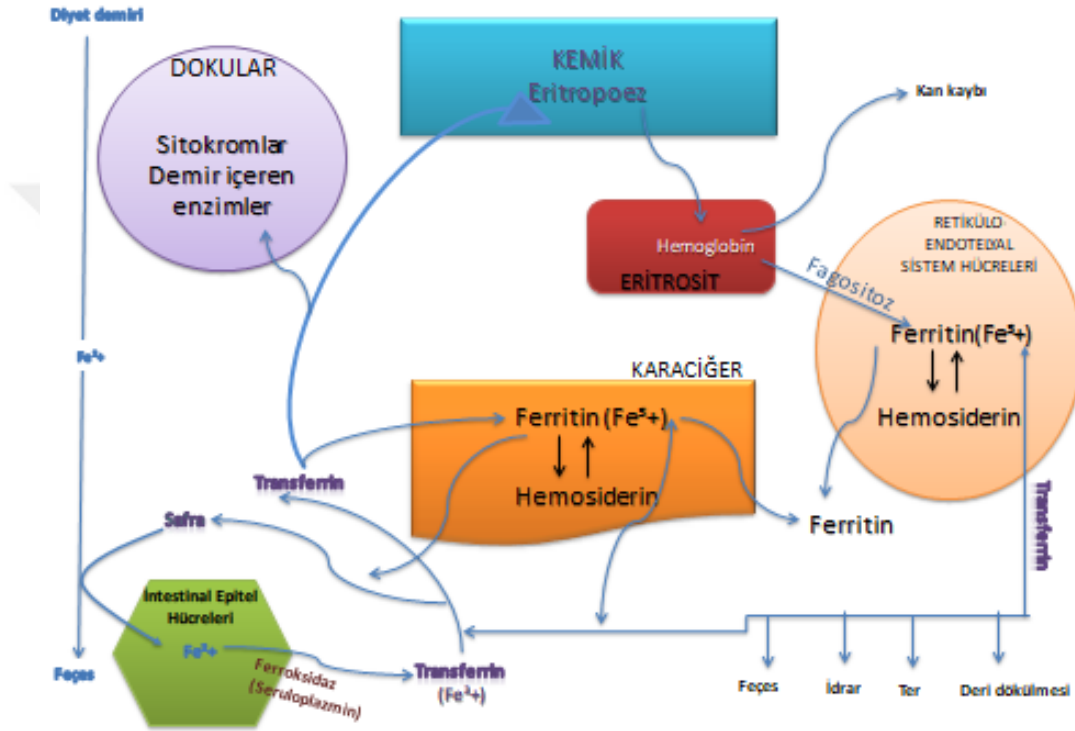
geçer, geri kalan kısmı ferritin olarak enterosit içinde depolanır. Demirin plazmaya geçişi ferroportin yardımı ile olur. Apikal demir emiliminde olduğu gibi bazolateral demir salınımında da demirin oksidasyon durumu değişir ve hücreden çıkan  $\text{Fe}^{+2}$  apotransferrine bağlanmak için bakır içeren bir oksidaz olan hephaestin ile  $\text{Fe}^{+3}$  formuna çevrilir. Kalan demir ferritin olarak depo edilir (Şekil 3).



BLv, biliverdin; CO, karbon monoksit; DcytB, duodenal sitokrom B; DMT1, iki değerlikli metal taşıyıcı 1; FP, ferroportin; FLVCR, kedi lösemi virüsü alt grup C reseptörü; HCP1, hem taşıyıcı protein

**Şekil 3.** Enterositlerden demir transportu.

Vücutta kullanılan demir, yaşam sürelerini tamamlamış olan eritrositlerin dalaktaki retiküloendotelyal sisteme ait makrofajlarda parçalanmasıyla elde edilir. Makrofajlardan çıkan demir ferröz formdadır ve transferrine bağlanabilmesi için seruloplazmin aracılığı ile okside olması gerekir. Hücre içi demir, ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Ferritinin kısmi katabolizması sonrası oluşan, demirden zengin ürüne hemosiderin denir. (Şekil 4).

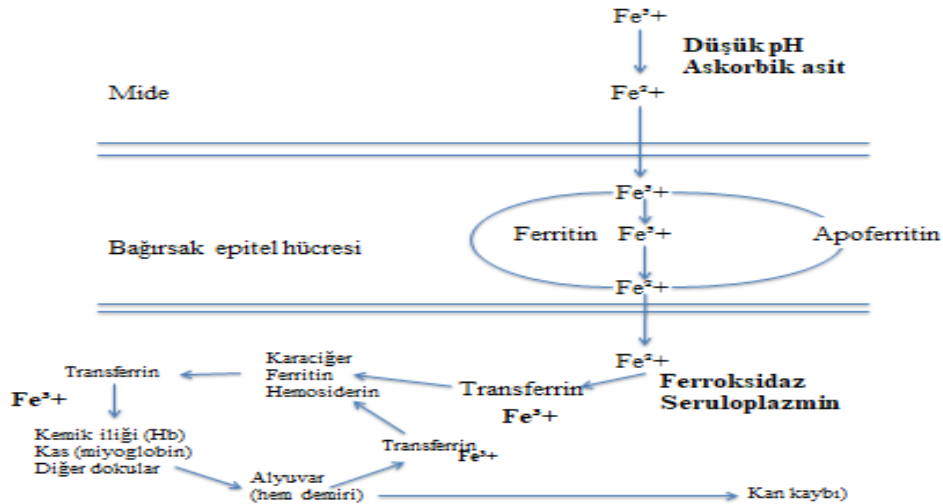


**Şekil 4.** Demir metabolizması.

Plazmada demirin taşınması transferrin proteini ile sağlanır (Şekil 5). Başlıca karaciğer parankim hücrelerinde daha az olarak da santral sinir sistemi, over, testis ve T lenfositler tarafından sentez edilir (23). Vücutta demir depoları azaldığında transferrin sentezi artar. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) dolaşımdaki transferrinin indirekt göstergesidir. TDBK, serumdaki demir bağlayan grupların neredeyse tamamının transferrin üzerinde bulunmasından dolayı transferrinin bağladığı demir miktarı ile ilişkilidir. Makrofajlardan demir salınım oranının gündüzleri daha fazla olması sebebiyle plazmada demir düzeyinin en fazla olduğu zaman sabahlarıdır. Ferrik haldeki demir transferrine büyük bir afiniteyle bağlanır. Demir yüklü transferrin, eritroid prekürsör hücrelerin yüzeyindeki transferrin

reseptörlerine bağlanır. Bu kompleks klattrin kaplı çukurcukların invajinasyonu ile oluşan endozomlara alınır. Demir, DMT1 yardımıyla endozom membranından geçerek sitoplazmaya çıkar. Transferrin ve transferrin reseptörü ise tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine geri döner. Transferrin reseptörlerinin düzeyinde artış olması demir eksikliğinin önemli göstergelerinden biridir. Hücre içindeki serbest hem konsantrasyonunda azalma olursa hücreye demir alınımı artar. Bu hücrelerden başka birçok dokunun demir içeren enzim ve proteinlerin sentezinde demire ihtiyacı vardır. Örneğin; sitokromlar, ribonükleotid redüktaz, myoglobin gibi. Hematopoetik olmayan hücrelerin demiri hücre içine alabilmeleri için transferrine ihtiyaçları yoktur. Plasenta ise vücuttaki demir düzeyi düşük olsa da annenin kemik iliği ile yarışarak demiri temin eder (24).

Vücuttaki total demir içeriğini büyük oranda demir emilimi sağlamaktadır. Emilim oranını iki faktör etkiler. Birincisi vücuttaki depo demir miktarıdır. Eğer depo demiri azalır demir emilimi 2-3 kat artar. Buna karşılık depo demiri yeterli ise demir emilimi azalır. Bu durum “depo regülör” olarak adlandırılır (25). İkincisi ise eritropoezin efektif veya ineffectif olmasıdır. Bu durum ise “eritroid regülör” olarak adlandırılır. Eğer eritrosit yapımı artarsa intestinal demir emilimi de artar (26).



Şekil 5. Demirin plazmada taşınması.

## 2.2.4 Demir eksikliği etyolojisi

**Tablo 3.** Demir eksikliği nedenleri.

| Azalmış demir alımı                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Artmış demir kaybı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Artmış demir ihtiyacı |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Emilim bozuklukları <ul style="list-style-type: none"><li>• Aklorhidri</li><li>• Gastrik cerrahi</li><li>• Çölyak hastalığı</li><li>• Mide asiditesini yükselten ilaçların kullanımı</li><li>• Tannin, fitat ve kepek gibi maddeler</li><li>• Bakır, kurşun gibi demir emilimi ile yarışmalı olan metaller</li></ul> | Gastrointestinal sistem kanaması <ul style="list-style-type: none"><li>• Parazitler</li><li>• Hemoroidal hastalık</li><li>• Peptik ülser</li><li>• Divertikülozis</li><li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li><li>• Salisilat kullanımı</li><li>• Tümörler</li><li>• Arteriovenöz malformasyon</li><li>• Hiatus hernisi</li><li>• Gastrit</li><li>• Varis</li></ul> | Bebeklik çağı         |
| Diyette yetersiz alım                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Menometroraji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hamilelik             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Jinekolojik kanserler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Laktasyon             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Mesane tümörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kan verme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hemoglobinüri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Otoflebotomi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pulmoner hemosiderosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Epistaksis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tüberküloz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bronşektazi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hereditör hemorajik telenjiyektazi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Koagülopatiler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | KBY-HD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |

Diyetle alınan demirin vücudun ihtiyacını karşılayamadığı her durumda demir eksikliği meydana gelir (Tablo 3). Bu nedenle çocuklar ve premenopozal kadınlar en riskli gruptur (16). Ancak her ne kadar bu gruptan bahsedilse de postmenopozal kadınlar ve erkeklerde de demir eksikliği sıklığı azımsanmayacak kadar mevcuttur (27).

Demir eksikliği, gebelik ve mensturasyona bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Premenopozal kadınlarda en sık nedeni mensturasyonla olan kan kaybı iken erişkin erkek ve postmenopozal kadınlarda en sık neden gastrointestinal sistemden kan kaybıdır. Adolesan dönemde kan hacminin artmasıyla demir ihtiyacı artar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği nedenidir ve gebelik oluşumu ile belirginleşir (28). Gebelerin %75'inde, emziren annelerin %60-70'inde demir eksikliği mevcuttur (29).

Kan kaybının bariz olduğu durumlarda (travmatik kanama, hematemez veya melena, hemoptizi, menoraji, hamilelik ve doğum, hematüri) DEA tanısı hastadan alınan öykü ile bile konulabilir. Ancak sık kan bağıışı yapma, laktasyon, gizli kanamalar, üriner kayıplar, egzersizle ilişkili kan kayıpları gibi sebepler de demir eksikliği anemisi sebepleridir. Ek olarak gelişmekte olan ülkelerdeki parazitik enfeksiyonlar da kan kaybı ile demir eksikliği anemisi yapan sebepler arasındadır (4).

Hamilelik, doğum ve emzirme sırasında demir kaybı yaklaşık 1000 mg olarak tahmin edilmektedir. Menstrual siklustaki kan kayıpları günlük yaklaşık 1 mg demir kaybı oluşturur. Hemodiyaliz sırasında demir kaybı yılda 2 gr kadardır ve bu durumda destek tedavisi olmadan demir eksikliği gelişme olasılığı yüksektir (4). Mensturasyon sırasındaki kanamanın miktarı ile serum ferritin düzeyi arasında güçlü bir negatif korelasyon mevcuttur ancak demir kullanan kadınlarda menstrual kanama miktarı ile serum ferritin düzeyi arasında önemli bir ilişki görülmemiştir.

Oral kontraseptif tabletler menstrual kanama süresini azaltarak oluşacak kan kaybını azaltırken, rahim içi araç (RİA) kullanımı menstrual kanama süresini arttırarak kan kaybını arttırır (30). Gebelik süresince menstrual kanamanın olmaması anneyi koruyacak olsa da fetüsün ihtiyacı sebebiyle belirgin bir demir kaybı olmaktadır (31).

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve erişkin erkeklerde demir eksikliğinin en önemli sebebini gastrointestinal sistem (GİS) kayıpları oluşturur. Peptik ülser, gastrit, divertikül ve polipler, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, asetil salisilik asit ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenlerini oluşturur. Demir eksikliği, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda gastrointestinal kanseri öngörmede güçlü bir belirteçtir. Demir eksikliği anemisinde dışkıda gizli kan ve öyküde melena olmasa bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Çünkü sağ kolon tümörleri ile barsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir (28,32). Demir eksikliği anemisi ile başvuran kişide aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir neden yoksa çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgularda endoskopik inceleme yapıp duodenum ikinci kısımdan biyopsi alınmalıdır. Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak tutulumlu Crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA sık olarak görülür (28).

Demir eksikliği anemisinde nadiren görülen sebeplerden birisi de azalmış demir emilimidir. Bazı klinik durumlar ve faktörler demir emilimini azaltabilir. Klinik olarak en önemlileri; çölyak hastalığı, atrofik gastrit, helikobakter pylori enfeksiyonu ve bariatrik cerrahi sonrası demir emiliminden sorumlu hücreleri etkileyen tablolardır. Demir emiliminde rol oynayan kalıtsal bozukluklar çok nadirdir (33). Diyetle alınan demirin asidik ortamda emilimi kolaylaşır, bu asiditeyi bozan faktörler de demir emilimini azaltarak DEA'ya katkıda bulunur. Bunlar; tanenler, fosfatlar, fitatlar (tahıl ve tohumlarda bulunan mineral bağlayıcı bileşikler) ve kalsiyum bakımından yüksek gıdalar, PPI kullanımı gibidir. Çölyak hastalığı (ÇH, glutene duyarlı enteropati / nontropikal sprue), duyarlı bireylerde glutene maruz kalınmasıyla tetiklenen ince barsağın inflamatuvar bozukluğudur. Çölyak hastalığı, demir eksikliği, diyetle alınan demirin düşük emilimi ve kırmızı kan hücresi üretimi için gerekli olan B12 vitamini, folik asit ve bakır gibi diğer maddelerin malabsorbsiyonu gibi çeşitli mekanizmalarla anemiye katkıda bulunabilir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, çölyak hastalığı olanların hepsinde ve otoimmün atrofik gastrit veya helikobakter pylori enfeksiyonu olan hastaların %70'inde oral demir tedavisine direnç gözlenmiştir (34).

Total veya subtotal gastrektomi ameliyatını takiben ortak bir hematolojik komplikasyon olarak görülen anemi bariatrik cerrahilerin de yapılması ile birlikte daha iyi bir şekilde belgelenmiştir (35,36). Bir çalışmada, mide kanseri için subtotal gastrektomi uygulanan hastalarda DEA'nın nedeni değerlendirilmiş ve kronik atrofik gastritle ilişkilendirilebileceği ve ameliyattan sonraki 2 yıl içinde problem haline geldiği belirtilmiştir. Postgastrektomi hastalarında DEA'nın olası mekanizması demir malabsorpsiyonu ile ilgilidir. Bu emilim bozukluğuna katkıda bulunan nedenler, doğrudan cerrahi sonrası anatomik ve fizyolojik değişikliklerdir. Ameliyatın nadir görülen sonuçları arasında olan aklorhidri ve duodenum atlandığı için jejunum boyunca artan geçiş süresi de DEA'nın nedenleri arasına girer. Bu hastalarda demir malabsorpsiyonun derecesi, oluşturulan spesifik cerrahi işleme bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ancak tüm gastrektomi geçiren hastalar DEA gelişimi için dikkatlice izlenmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'ne bağlı anemisi olan ve eritropoetin (EPO) ile tedavi edilen diyaliz hastalarında ve takviye demir tedavisi uygulanmadığı sürece diyaliz almayan KBY'si olan bazı kişilerde demir eksikliğinin gelişeceği beklenmektedir. Kronik böbrek yetmezliği anemisi için verilen EPO tedavisi altta yatan demir eksikliğinin ortaya çıkmasına sebep olur. Demir depolarının kısa sürede kullanılmasıyla da yeterli demir sağlanamaz. Ek olarak hastalara yapılan rutin kan tetkikleri ve hemodiyaliz esnasındaki kan kayıplarından dolayı yılda 2 gr demir kaybı olur. Bu sebeple bu hastaların demir ve ferritin düzeyi izlenir ve destek tedavi verilir (4).

Anemi, yaşlı nüfus arasında çok yaygın ve etyolojisi genellikle çok faktörlüdür (12,37,38). Herhangi bir kanama öyküsü yoksa yaşlılarda DEA bazen diyetle ilişkilidir, ancak genellikle gizli gastrointestinal kanamanın bir sonucudur (39). Yaşlı popülasyondaki yaygın nedenler arasında malnütrisyon, kronik nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı veya aspirin tedavisi, malign durumlar (kolon kanseri veya polip, mide kanseri) ve inflamatuvar barsak hastalığı bulunur. Demir eksikliği anemisi olan 100 hastanın çalışmasında, hastaların %37'sinde üst gastrointestinal sistem lezyonu ve %26'sında kolon kanserine sekonder kolonik bir kan kaybı saptanmıştır (40). Kronik hastalık anemisinin, yaşlı popülasyonda DEA'dan daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Kronik hastalık anemisinde



inflatuar işlemler ikincil sitokin salınımı eşlik eder, böylece demir; hemoglobinin yapımı için kullanılamaz. Bu nedenle DEA, kontrolsüz kronik hastalık anemisinin sebebi olabilir. Artan mortalitenin yaşlı hastalarda hafif anemik durumlarla ilişkili olduğu da düşünülmektedir (41). Yaşlı popülasyonda aneminin etyolojik tanısını bu kadar zorlaştıran şey, birden fazla komorbiditelerinin mevcut olmasıdır.

Pulmoner hemosiderozis, intravasküler hemoliz de demir eksikliğinin nadir sebeplerindendir. Pulmoner hemorsiderozis, demir yüklü alveoler veya bronş epitel hücrelerinin yutulmasıyla demir kaybına neden olabilir. Hemoglobinüri ve hemosiderinürinin eşlik ettiği intravasküler hemoliz, paroksizmal nokturnal hemoglobunurili ve prostetik kapak disfonksiyonu veya intrakardiak miksomaya bağlı intravasküler destruksyonu olan hastalarda idrardan belirgin demir kaybına sebep olarak demir eksikliğine sebep olabilmektedir.

Sporcularda görülen anemi ise; çalışmalar genelde atletlerde yapıldığından atletlerde görülen anemiler olarak adlandırılmıştır. Atlet anemisi, yüzücü anemisi, koşucu anemisi, egzersiz sonrası anemi gibi tanımlamalar kullanılsa da bu tür tanımların kullanılmaması önerilmiştir. Atletlerde görülen anemi dilüsyonel olabildiği gibi, hemolize, demir eksikliğine ya da diğer nutrisyonel anemilere bağlı da olabilir. En yaygın görüleni dilüsyonel psödoanemidir. Dilüsyonel psödoanemi, plazma hacim artışına bağlı ortaya çıkar. Hemoglobin konsantrasyonu normalin altında saptanmasına rağmen, eritrosit kitlesi değişmemiş veya artmıştır (42). Ağır egzersiz programları, sıvı kaybına bağlı olarak başlangıçta volüm azalmasına neden olur. Daha sonra bunu plazma hacim artışı izler. Plazma hacim artışı egzersizin yoğunluğu ve miktarı ile ilişkilidir. Bu plazma hacim artışının tam sebebi bilinmemekle beraber renin-aldosteron sisteminin etkili olabileceği düşünülmektedir (43). Dilüsyonel pseudoanemi tek başına hafif bir anemiye neden olur (Erkeklerde Hb> 13 gr/dl, kadınlarda Hb> 11.5 gr/dl). Ortalama eritrosit hacmi, ferritin ve haptoglobulin düzeyleri değişmez ve semptomsuzdur. Egzersiz kesildikten birkaç gün sonra Hb normale döner. Tedavi gerektirmez. Hemoliz; hemolizin sıklığı ve akut egzersizin yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (44). Hemoglobinüri ve anemiye neden olan hemoliz nadirdir ve sadece bazı atletlerde görülmüştür. Hemolizin sıklığı ve ciddiyeti koşucuların ayaklarındaki biyomekanik stres ile doğru orantılı bulunmuştur. İntravasküler hemolizin nedeni, koşma ile ilişkili olarak mekanik

travmaya bağlanmıştır (45). Hemoliz tekrarlayıcı ve/veya ciddi ise dikkate alınmalıdır. Hemoliz hafif, anemi ve hemogloinüri yoksa spesifik tedavi gerekmez.

Tanısal alandaki önemli gelişmelere rağmen demir eksikliği anemilerinin bir kısmında etyolojik sebep bulunamamaktadır (46).

### **2.2.5 Demir eksikliği anemisinde tanı**

Demir eksikliğin farklı aşamalarını değerlendirmek için çeşitli demir durumunun ölçümleri kullanılır. Normal demir durumu azalmaya başladığında, eksiklik aşamaları negatif demir dengesi, demir tükenmesi, demir eksikliği olan eritropoezi ve en sonunda DEA'yı içerir. Aslında, önce meydana gelen ve DEA'nın ortaya çıkmasından önce ilerleyen birkaç fizyolojik kompensatuar mekanizma vardır. Demir eksikliği ile gözlenen olumsuz etkilerin çoğunun, genellikle düşük hemoglobin seviyesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, hemoglobin seviyeleri başlangıçta düştüğünde, vücudun kompensatuar mekanizmaları doku oksijenizasyonu için kullanılır ve bu mekanizmanın ortaya çıkması 2-3 gün sürer (47,48).

Uzamış demir eksikliğinde, oksijen iletimi daha da sınırlıdır, bu da eritropoietin üretiminde bir artışın ardından hemoglobin konsantrasyonunu artırır. Bununla birlikte, demir depoları tamamen tükendiğinde, tüm dokulara demir sunumu tehlikeye girer ve hemoglobin seviyeleri düşmeye başlar. Bu aşama, sonunda DEA'ya ilerleyen demir eksikliği olan eritropoezinin başlangıcıdır. DEA'nın gelişim süresi, eritrosit ömrüne (120 gün) karşılık gelir. Bu nedenle, retikülositler demir eksikliği sırasında mikrositik, hipokromik durum oluşmadan önce yer alır. Bu, demir durumunun değerlendirilmesinin neden aşamalar halinde yapıldığını açıklar. Demir eksikliğin erken aşamasında risk altındaki hastaların belirlenmesi DEA'ya ilerlemenin önlenmesine yardımcı olabilir.

Anemi teşhisi için herkeste aynı standart parametre kullanılmaz, yaş ve cinsiyete göre değişir. Demir eksikliği anemisine yol açan demir tükenmesinin çeşitli aşamalarını belirlemek için birçok hematolojik analiz kullanılır. Serum ferritin düzeyi, demir depolarının bir ölçüsüdür ve düşük bir değer DEA'yı kesin olarak tanımlamaktadır. Referans aralığı hala biraz tartışmalıdır, ancak plazma değerleri

erkeklerde 15-300 µg/L ve kadınlarda 15-150 µg/L olarak belirtilir. Demir depolarını yansıtan serum ferritin düzeyi, her yaştaki hastalarda demir eksikliği tanısı için invaziv olmayan en iyi testlerden biri olmaya devam etmektedir (49,50). Demir durumunun değerlendirilmesinde kullanılan tanısal kriterlerin çoğu demir durumundaki değişimlerin ölçülmesini içerir ve ilk olarak eritrositler ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi ile başlar. İlk olarak ortalama eritrosit hacmi (MCV) ölçümü değerlendirilir. MCV<95 fL'li hastaların serum ferritin düzeylerini kontrol ettirmeleri gerektiği öne sürülmüştür (51). Serum ferritin değeri 15-45 µg/L olan hastalarda DEA'nın erken teşhisi sağlanabilir. Serum ferritin seviyeleri 46-99 µg/L olanlarda ise tanı ve takip için serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu gibi diğer demir durum belirleyicilerinin değerlendirilmesi gereklidir. Demir durumunun bir başka belirleyicisi, serum transferrin reseptörlerinin (sTfR) ölçülmesidir. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi arasında ayırım yapmak için kullanılabilir (52). Ek olarak ferritin seviyesi <15 ng/mL olduğunda DEA tanısı koydurur. Daha yüksek ferritin seviyesi "yanlış normal" olabilir ve eşlik eden hastalığı olan bireylerde demir eksikliği olasılığını ortadan kaldırmaz. Demir eksikliği için ferritin alt sınırı arttıkça sensitivite artar, ancak spesifisite azalır; ideal değer net değildir ve farklı popülasyonlar için farklı değerler önerilmiştir (53).

Demir eksikliği tanısı için serum demirinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde (TDBK) artış, serum ferritin konsantrasyonunun 25 ng/mL den az olması, MCV (ortalama eritrosit hacmi) 80 fL altında ve MCHC (eritrositlerde bulunan ortalama hemoglobin konsantrasyonu) 27 pg'ın altında olması gereklidir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz saptanır. DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW (eritrosit dağılım aralığı) göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4'tür (54,55). Erken dönem DEA'da eritrositler normokrom normositer olabilir. Semptomatik ise Hb düzeyi genellikle 8g/dL'nin altına inmiş demektir. Hematokrit değeri %31-32' nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur. Serum ferritin seviyesi sağlıklı bireylerde vücut demir depolarının klinik olarak faydalı bir göstergesidir (56). Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için birçok enfeksiyon, malignite ve inflamatuvar hastalıkta artmış miktarlarda sentezlenir (32).

Demir eksikliği değişik evreler ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 4) (57). Bu evreler uzamış demir tüketimi, demir depolarının tükenmesi ve hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin azalması şeklinde tanımlanabilir. Bu negatif demir dengesi devam ettikçe demir ve hemoglobin eksikliği nedeniyle eritrosit üretimi aksamaya başlar.

Demir eksikliği anemisi teşhisinde demir düzeyi tek başına tanı koydurucu değildir, mutlaka transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi gibi diğer testlerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Demirin serumdaki miktarı diyet, farmakolojik tedavi gibi durumlardan etkilenmesi sebebiyle düzeyine bakılmadan önce bir gecelik açlık istenmelidir (58).

Serum demirinin, total demir bağlama kapasitesine (TDBK) oranı transferrin saturasyonunu verir. (Serum demiri/TDBKx100). DEA'de serum demiri azalır ve TDBK artar, bu da TS'nin azalmasına neden olur. Normal değerler %25-45 arasındadır. DEA olan bireylerde TS genellikle %10'un altındadır, ancak gebelik gibi bazı durumlarda alt sınır değişiklik gösterebilir. DEA tanısında alt sınır %16 olarak kabul edilmektedir. TS bir oran olduğu için, DEA ve artmış TDBK'sı olan bir bireyde bile serum demirindeki artış (örneğin; hemoliz veya demir tabletin alınması) bu oranı artırabilir (23,57).

Kemik iliğinde demir depolarının prusya mavisi ile değerlendirilmesi DEA tanısı için altın standart olsa da invaziv, ağrılı, pahalı, zaman alıcı ve tekrarlanabilmesinin düşük olması nedeni ile seğilmiş hastalar dışında rutinde önerilmemektedir. DEA tanısında aşağıdaki birçok laboratuvar testleri kullanılmaktadır (16).

#### **2.2.6 Demir eksikliği anemisinde kullanılan testler**

Serum demiri: Normal değeri 50-150 µg/dL'dir. DEA'da serumda demir konsantrasyonu azalır (16). Vücuttaki toplam demir miktarı düşük olsa da serum demir düzeyi normal olabilir. Bu nedenle diğer demir testleri de yapılır. Serum demiri ölçümünde, kandaki demirin neredeyse tamamı transferrine bağlanır. Bu

yüzden total demir bağlanma kapasitesi (TDBK) ve doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK) hesaplanması gereklidir.

Total demir bağlama kapasitesi: Normal değeri 300- 360 µg/dL'dir. Transferrin demire bağlanan ve tüm vücut boyunca taşıyan ana proteindir. Total demir bağlanma kapasitesi (TDBK), doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK) veya transferrin saturasyonunun ölçümlerinden, transferrin miktarı hakkında bilgi verir. Normalde, demir yiyeceklerden emilir ve karaciğerde üretilen transferrin ile vücutta taşınır. Demirin yaklaşık %70'i kemik iliğindeki eritrositlerdeki hemoglobinin yapısına katılır. Artanı dokularda ferritin veya hemosiderin olarak birikir. Transferrinin miktarı karaciğerin fonksiyonuna veya bireyin beslenme durumuna bağlıdır. Normal şartlar altında demir, demir bağlayan proteinlerin 1/3'üne bağlıdır. Diğer anlamı ise 2/3'lük kısım yedekte beklemektedir. Transferrin testi, TDBK, DDBK ve transferrin saturasyon testleri benzer testlerdir. Kanda demirin bağlanabilme ve taşınabilmesi değerlendirilir ve demir depolarını yansıtır. TDBK, kandaki proteinlere bağlanabilen toplam demir miktarı olarak ölçülür. TDBK testinin indirekt ölçümleri transferrinin değerlendirilmesinde uygundur. DDBK testi, transferrinin rezerv kapasitesini belirler, transferrinin demir ile doymamış kısmını ölçer. DDBK direkt ölçülebildiği gibi hesaplanması da yapılabilir (TDBK– demir = DDBK) (16).

Transferrin saturasyonu (%): Serum demirininin total demir bağlama kapasitesine bölünmesiyle hesaplanır. Transferrinin demir ile doyma yüzdesini gösterir. Normal demir dengesi durumunda transferrin saturasyon değeri %20-50'dir. Transferrin saturasyonunun %15'in altına düştüğü zaman eritropoez için sunulan demirin azaldığını gösterir. Transferrin saturasyonu %10'un altına düştüğünde ise demir eksikliği olduğunu kesin olarak gösterir (59).

Ferritin: Ferritin demir depo miktarını yansıtan en iyi ve seçkin noninvaziv testtir. Normal referans aralığı erkeklerde 15–300 ng/mL, kadınlarda ise 15–150 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden başka hastalık yoksa ferritin düzeyinin <15-20 ng/mL olması demir eksikliği olduğunu gösterir. Ferritin düzeyi 15-50 ng/mL olduğunda demir eksikliği riski mevcut demektir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ise ferritin düzeyinin <50 µg/L olması demir eksikliğiyle uyumludur. Ferritin düzeyinin >100 µg/L olduğu durumlarda demir depolarının yeterli olduğu

düşünülür ve DEA olmadığına kesine yakın göstergesidir. Serum ferritin düzeyi 20-100 µg/L arasında olanlar ise DEA açısından gri zon olarak kabul edilmektedir. Ek olarak birlikte ferritin akut faz reaktanı olduğu için enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, organ ve doku hasarları kanserler gibi birçok durumda yükselebilir. Kronik hastalık anemisi olanlar ve malignitesi olan hastalarda tek başına güvenilir değildir. Ayrıca yaşla beraber serum ferritin seviyesi artmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test değildir (16). Artmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP'ye de bakılmalıdır (2).

Soluble serum transferrin reseptör düzeyi(sTfR): Demir durumunu değerlendirmede kullanılan bir diğer testtir. Transferin reseptörleri demirin hücre içine girişini sağlayan membran proteinleridir. Depo demiri azalırken henüz diğer indekslerin normal olduğu erken dönemde sTfR'nin yükselmesi, bu laboratuvar tetkikinin önemini artırmıştır (60). Normal serum sTfR seviyesi 3.5–8.5 mg/L'dir. Yüksek sTfR (>8.5 mg/L) seviyesinin DEA tanısı için erken ve sensitif bir marker olduğu bilinmektedir. DEA'da serum transferrin reseptör düzeyi artarken, kronik hastalık anemisinde ise normal sınırlardadır. Transferrin reseptörleri demirin hücre içerisine girmesinde önemli rol oynar ve proteolizle sTfR'lerini oluştururlar. sTfR eritropoezi yansıtır. sTfR serum demir seviyesi ile ters orantılıdır. Serum ferritin aksine, sTfR seviyesi enfeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez. Ancak eritroid hiperplazisine yol açan hastalıklar (talasemiler, hemolitik anemiler, orak hücreli anemi vb.) gibi durumlarda da serum sTfR seviyesinin artması sTfR'nin tanısız değerini azaltmaktadır (61). Gebelerde sTfR ile ferritin arasında orta düzeyde, MCV ve MCH arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (62).

Hepsidin: Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Hepsidin bu düzenlemeyi demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden dolaşıma katılan demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya

demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır. Enflamasyon ister akut isterse kronik olsun hipoferrinemi ile sonuçlanır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Hepsidin demir metabolizmasına negatif etkisi ve hipoferrinemi oluşturmaya yanında *in vitro* olarak eritroid öncü hücrelerin proliferasyonlarını ve yaşam sürelerini azalttığı, eritropoezi bozduğu da gösterilmiştir (63). Hepsidin aynı zamanda akut faz proteini olup demir hemostazında ve kronik hastalık anemisi patogeneğinde önemli rol oynar. İnflamasyonlarda, demir yüklenmesinde ve kronik hastalık anemilerinde hepsidin sentezi artar. Demir eksikliğinde hepsidin üretimi azalır ve buna bağlı olarak demirin emilimi ve yeniden sirkülasyonu artar (64).

**Retikülosit Hemoglobin İçeriği (CHr):** Retikülositler, kemik iliğinden kana salınan en genç eritrositlerdir ve olgun eritrositler haline gelmeden önce 1-2 gün boyunca kanda dolaşırlar. Retikülositlerin hemoglobin içeriği, kemik iliğinde hemoglobin üretimi için mevcut demir miktarını yansıtır. Bu nedenle demir durum belirteci olarak retikülosit hemoglobin içeriği (CHr) önerilmiştir (65). Birçok çalışma periferik kan örneklerinde CHr ölçümünün demir eksikliği tanısı için yararlı olduğunu göstermiştir (66). Demir durumunun doğru bir ölçüsü ve demir tedavisinin etkinliğini izlemek için güvenilir bir demir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Retikülosit hemoglobin içeriği, DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında ve erken eritropoetik cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilen yararlı bir belirteçtir. Normal değeri sağlıklı insanlarda 30.8 pg'dır. Erişkinlerde CHr <28 pg olması DEA için anlamlıdır. CHr ölçümü önceki 72-96 saatlik süre içerisindeki eritropoez için mevcut olan veya kullanılan fonksiyonel demirin değerlendirmesini sağlar. Mikrositik anemilerde MCV'yi etkilediği için (talasemi ve hemoglobinopatiler) CHr'nin tanısal değerini azaltır. Mikrositik anemilerde CHr düşerken, megaloblastik anemilerde, transfüzyonlarda ve demir tedavisinde CHr düzeyi artar (67).

**Serbest Eritrosit Protoporfirini (SEP):** Serbest eritrosit protoporfirin ölçümü, demir eksikliğine bağlı olarak artmış olan eritrosit içi protoporfirin IX'un doğal floresans özelliğinden yararlanılarak yapılmaktadır. Hem yapımı için demirin protoporfirin ile birleşmesi gerekmektedir. Demirin sağlanmasında yetersizlik

olduğunda oluşan protoporfirin birleşecek demir bulamadığından dolayı normoblast içerisinde birikme gösterir. Ancak demir eksikliği yanında kurşun zehirlenmesinde de yükselme göstermesi en önemli dezavantajdır. Yakın zamanda geçirilen bir enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarda da eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir. Bu tetkikin en önemli avantajı yakın zamanda demir kullanılsa bile sonucun etkilenmemesidir. Ayrıca daha anemi ve mikrositoz gelişmeden SEP yükselmesi olduğundan erken devrede tanı koymada oldukça yararlıdır. Demir eksikliği ve enfeksiyonlardan birkaç gün sonra orta derecede yükselirken; kurşun zehirlenmesi olgularında çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir. SEP normal değeri  $15.5 \pm 8.3$  mg/dL'dir. DEA'da SEP, 40 mg/dL nin üzerine çıkar (68).

**Kemik İliği Demiri:** Kemik iliği aspirasyonu yapılarak prusya mavisi ile boyanması ile kemik iliği demir depolarının miktarı saptanabilir. Vücutta demir eksikliği meydana geldiğinde demir depoları azalarak kemik iliğinde de demir depolarının azaldığı bu yöntemle gösterilebilir (68).

Bu parametreler değerlendirilerek demir eksikliği anemisinin gelişim aşamaları Tablo 4'te gösterilmiştir.



**Tablo 4.** Demir eksikliği anemisi gelişimi sürecinde laboratuvar bulguları.

| Demir eksikliği gelişiminde laboratuvar bulguları   | Normal                                 | Anemi olmaksızın demir eksikliği         | Hafif anemi ile birlikte demir eksikliği | Şiddetli anemi ile birlikte ciddi demir eksikliği |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Hemoglobin</b>                                   | Normal aralık*                         | Normal aralık*                           | 9-12 g/dL<br>(90-120 g/L)                | 6-7 g/dL<br>(60-70 g/L)                           |
| <b>RBC</b>                                          | Normal                                 | Normal                                   | Normal veya hafif hipokromi              | Mikrositoz ve hipokromi                           |
| <b>Serum ferritin</b>                               | 40-200 ng/mL<br>(40-200 mcg/L)         | <40 ng/mL**<br>(<40 mcg/L)               | <20 ng/mL<br>(<20 mcg/L)                 | <10 ng/mL<br>(<10 mcg/L)                          |
| <b>Serum demiri</b>                                 | 60-150 mcg/dL<br>(10,7-26,7 mikroM/L)  | 60-150 mcg/dL<br>(10,7-26,7 mikroM/L)    | <60 mcg/dL<br>(<10,7 mikroM/L)           | <40 mcg/dL<br>(<7,1 mikroM / L)                   |
| <b>Toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK)</b>       | 300-360 mcg/dL<br>(53,7-64,4 mikroM/L) | 300-390 mcg/dL<br>(53,7-69,8 mikroM / L) | 350-400 mcg/dL<br>(62,6-71,6 mikroM/L)   | > 410 mcg/dL<br>(> 73,4 mikroM / L)               |
| <b>Transferrin satürasyonu (serum demir / TDBK)</b> | %20-50                                 | %20                                      | <%15                                     | <%10                                              |
| <b>Kemik iliği demir boyanması</b>                  | Yeterli demir mevcut                   | Demir yok                                | Demir yok                                | Demir yok                                         |
| <b>Eritrosit çinko protoporfirini ng/mL</b>         | 30-70                                  | 30-70                                    | >100                                     | 100-200                                           |

\*Hemoglobin için normal aralık yaş ve cinsiyete göre değişir (yetişkin erkekler, 14-17,5 g/dL; yetişkin kadınlar, 12,3-15,3 g/dL (DSÖ'ye göre anemi, kadın <12, erkek <13 g/dl)'dir.

\*\* Kesin değer tam olarak tespit edilmemiştir; bazı klinisyenler, demir eksikliğini teşhis etmek için daha düşük bir değer kullanabilir.

İlk evrede, demir depoları anemiye sebep olmaksızın demir depolarının tamamen boşalmasına sebep olabilir. Depo demir havuzu kemik iliği, dalak ve karaciğerde bulunan ferritin ve hemosiderinden oluşmaktadır. Bu miktar erkeklerde 0,8-1 gr civarında iken kadınlarda bunun yarısıdır. Depo demir havuzu vücudun artmış hemoglobin sentez ihtiyacı sırasında kullanılmak için saklanmaktadır (akut kan kaybı, çocuk ve yetişkinlerde büyüme evresi, hamilelik, laktasyon ve EPO tedavisine yanıt gibi). Depolar bittiğinde bile insan vücudunda kırmızı kan hücrelerinin günlük döngüsünden gelen labil formda demir deposu bulunmaktadır. Ancak ek demir kaybı olması durumunda hastalar anemiye yatkın hale gelmektedir.

Daha fazla demir kaybı ilk başta normositik ve mutlak retikülosit sayısı normal anemiye sebep olmaktadır. Demir eksikliğinin bu evresi oldukça sık görülmektedir. Menstürel evrede olan kadınların %20'sinde hiç demir deposunun olmadığı bu evre görülmektedir (69). Daha derin eksiklikler ise klasik hipokromik (düşük MCH) ve mikrositik (düşük MCV) demir eksikliğine sebep olmaktadır.

#### **2.2.7 Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı**

Yaşlı popülasyonda DEA tanısı kronik hastalığın varlığından dolayı zor olabilir (49). Serum ferritin, serum demir ve transferrin reseptörü gibi standart demir durumu ölçümleri doğrudan kronik hastalıktan etkilenir. Her ne kadar serum ferritin düzeyi, bu popülasyonda DEA tanısı için en iyi yöntem olarak kabul edilse de, güvenilirliği sınırlıdır, çünkü yaşla birlikte seviye ve referans aralıkları değişir (52). Ayrıca, yaşlı hastalarda bulunan yaygın hastalıklarda ferritin yükselme eğilimindedir. Aslında, DEA olan yaşlı hastaların %50'sinde serum ferritin seviyelerinde artış vardır (49).

Serum ferritinin yorumlanması, akut faz reaktanı olarak hareket ettiğinden daha karmaşıktır. Sonuç olarak, DEA ve kronik hastalık anemisi arasındaki ayırıcı tanı klinik olarak zorlayıcıdır. Her ne kadar sTfR, DEA'yı kronik hastalık anemisinden ayırırken serum ferritinine daha iyi bir alternatif olsa da, transferrin reseptör-ferritin endeksinin daha önce belirtilen daha geleneksel laboratuvar deneyleriyle karşılaştırıldığında DEA'nın teşhisi için daha yüksek özgüllük ve

duyarlılığa sahip olduğu iddia edilmiştir (52,70). Eğer eşlik eden kronik hastalık varsa ferritin için tanısal sınır değer  $<50 \mu\text{g/L}$ 'dir (71).

Demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom, mikrositer anemilerden ayırımı yapılmalı ve tanı kesinleştikten sonra da eksikliğin nedeni araştırılmalıdır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı.

| Bulgu            | Demir Eksikliği Anemisi | Kronik Hastalık Anemisi | Talasemi               | Sideroblastik Anemi     |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| MCV              | Düşük                   | Normal/Düşük            | Düşük                  | Normal / Yüksek / Düşük |
| Serum ferritin   | Düşük                   | Normal/Düşük            | Normal                 | Yüksek                  |
| TDBK             | Yüksek                  | Düşük                   | Normal                 | Normal                  |
| Serum demiri     | Düşük                   | Düşük                   | Normal                 | Yüksek                  |
| Transferrin sat. | Düşük                   | Normal/Düşük            | Normal                 | Normal / Yüksek         |
| İlik demiri      | -                       | +                       | +                      | +                       |
| FEP              | Yüksek                  | Yüksek                  | Normal                 | Normal                  |
| HbA2, HbF        | Normal                  | Normal                  | Normal / Yüksek (beta) | Normal                  |

### 2.2.8 Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular

Demir eksikliği anemisinin klinik semptomları nonspesifiktir ve genellikle doğrudan anemiye bağlanması zordur. Bununla birlikte, demir eksikliğin belirtileri anemiye sekonderdir. Aneminin şiddetine bağlı olarak, bu semptomlar yorgunluk, bitkinlik, solgunluk ve tüm vücutta enerji eksikliğini içerir (72). Ne yazık ki, bu klinik semptomlar belirsizdir ve anemi teşhisi için iyi bir belirteç değildir (73).

Anemiye karşı en önemli klinik ipucu kronik yorgunluğun belirtisidir. Fizik muayenede taşikardi, nefes darlığı, zayıf kapiller dolum, yorgunluk, konjonktiva ve cildin solukluğu gibi bir dizi semptom ortaya çıkar. Şiddetli anemik hastalar kalp yetmezliği semptomlarını da gösterebilir. Ek klinik bulgular arasında koilonişi, mavi sklera, özofageal web, disfaji, anguler stomatit ve glossit bulunmaktadır (72). Demir eksikliği anemisinde davranış bozuklukları da gözlenmiştir. Özellikle çocuklarda ve hamile kadınlarda kir (pagophagia) ve buz (jeofaji) gibi gıda dışı öğelerin tüketimi olan pika kaydedilmiştir. Huzursuz bacak sendromu, DEA'nın klinik işareti olarak da belirtilmiştir ancak mekanizma tamamen açıklanamamaktadır (74,75). Yaşam kalitesini etkileyebilecek bozulmuş fiziksel performans ve azalmış fiziksel aktivitelere neden olarak düşük iş kapasitesi, dayanıklılık ve üretim ile sonuçlanabilir.

Yapılan bir araştırmada demir eksikliği olan hastaların %63'ü anemi semptomları ile hekime başvururken; hastaların %21'i başka bir semptom sebebi ile değerlendirilirken tesadüfen demir eksikliği anemisi saptanır. Demir eksikliği olan hastalarda başlangıç döneminde klinik belirtiler sinsi seyreder.

Demir eksikliği anemisi infantlarda büyümede gecikmeye neden olur. Demir eksikliği düzeltildiğinde büyüme normal hale gelir (76).

#### 2.2.8.1 Halsizlik ve nonspesifik semptomlar

Halsizlik demir eksikliği anemisi olanlar kadar olmayanlarda da sıklıkla görülebilen bir semptomdur. Hafif veya orta derecede demir eksikliği olan hastalarda semptom vermeyebilirken, özellikle orta ve ileri yaş hastalarda efor sonrası, örneğin uzun süreli yol yürümek veya merdiven çıkma sonrasında kolay yorulma, dinlenme ihtiyacı gibi bulgular meydana getirebilir. Hemoglobin düzeyi 8-12 gr/dL arasında olan hastalarda yorgunluk, bitkinlik, irritabilite, çarpıntı, sersemlik, nefes darlığı ve baş ağrısı ile anemi derecesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Eğer hastalarda hemoglobin düzeyi 7-8 gr/dL'nin altında ise anemi ile ilişkili semptomlar belirgin hale gelmektedir. Ancak her hastada hemoglobin düzeyi ile klinik belirtiler arasında her zaman bir ilişki olmayabilir. Anemide klinik belirtiler ile hemoglobin düzeyi arasındaki ilişkiyi belirleyen en önemli faktörler hastanın yaşı, aneminin ortaya çıkma hızı ile kardiyovasküler ve pulmoner sistemin anemiye karşı uyumudur. Bazı

hastalarda hemoglobin düzeyi 4 gr/dL olmasına rağmen klinik belirtiler bariz görülmeyebilir (76,77).

#### 2.2.8.2 Deri bulguları

Demir eksikliği anemisinde deri soluktur veya kuru-pürüzlüdür. Deri solukluğu kendini ağız içi, farinks, konjunktiva, tırnak yatakları, dudak ve avuç içinde en iyi derecede gösterir. Papiller atrofiye bağlı dilde kızarma ve düzleşme, anguler stomatit görülebilir. Avuç içindeki çizgilerin soluk olması hemoglobin düzeyinin 9 gr/dL'den daha düşük olduğunu gösterir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda derinin rengi toprak gibi koyudur. Bazı hastalarda trombositopeni ile ilişkili olarak peteşi ve purpura görülebilir (78). Tüm vücutta kaşıntı ve saç dökülmesi de görülebilir.

#### 2.2.8.3 Epitelyal dokular

Doku demir eksikliğinden en çok etkilenen organlardan biri de tırnaktır. Demir eksikliği anemisinde tırnaklar oldukça kırılgandır, tırnak katman şeklinde ayrılabilir, uzunlamasına kabarık çizgilenme olabilir ancak bunlar nonspesifiktir. Hastalarda tırnakların düzleşmesi, konkavlığı içe bakan karakter kazanması (koilonişi veya kaşık tırnak) sık olarak görülür. Ancak tamamen DEA'ya spesifik olmayıp koilonişi, uzun süreli sabun köpüğü veya yakıcı maddelere maruz kalmada da oluşabilir. Demir eksikliği olan hastalarda lokal veya diffüz olarak saçlarda azalma olabilir. En sık etkilenen bölgelerden bir diğeri de dildir. Hastaların dili kırmızı renktedir. Dil üzerindeki papillalar silinmiş, dil düzleşmiştir ve buna bağlı dilde yanma, ağrı eşlik edebilir. Bunlar demir tedavisi ile çok hızlı düzelebilen bulgulardır. Dudak komissürlerinde çatlama, fissür ve ülserasyon görülebilir (79). Hastalarda disfaji de beklenen bulgulardan birisidir. Bu duruma Paterson Kelly veya Plummer-Vinson sendromu adı verilir ve özellikle katı gıdalara karşı disfaji mevcuttur. Tedavi ile gerileyebilen bu bulgular, demir eksikliği tedavi edilmediği durumda ise ilerleyici bir seyir gösterir. Hastalarda hipofarinks ve özofagus bileşkesinde postkrikoid web gelişmesi durumunda ise endoskopik dilatasyon işlemi gerekebilir. Bu web gelişimine bağlı olarak ilerleyen dönemlerde bu alanda malignite

gelişebilir. Ek olarak demir eksikliği olan hastalarda gastrik sekresyonda azalma olmaktadır (77,79).

#### 2.2.8.4 Kardiyovasküler belirtiler

Tüm anemilerde olduğu gibi demir eksikliği anemisinde de benzer kardiyovasküler bulgular görülür. Hastalarda takipne, efor dispnesi, eforla kolay yorulma ve dinlenme ihtiyacı, çarpıntı gibi semptomlar görülür. İleri yaştaki hastalarda anemiye bağlı kalp yetmezliği, anjina ve kladikasyo görülebilir. Sıçrayıcı nabız mevcuttur. Anemiye bağlı kalpte üfürüm hemen her zaman vardır ve aneminin derinliğiyle şiddeti ve görülme sıklığı artar. Genellikle midsistolik olup yumuşak, en iyi bazalde ve/veya apekte duyulan bir ejeksiyon üfürümüdür. EKG’de anemi tedavisi sonrası kaybolan ST çökmesi, T dalga düzleşmesi ve disritmi gözlenebilir (80).

#### 2.2.8.5 Nöromusküler belirtiler

Demir eksikliği anemili hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kas ağrıları gibi nöromusküler belirtiler görülebilir. Hastalarda total egzersiz süresi, maksimal iş yükü azalmıştır. Hayvanlarla ilgili yapılan bir çalışmada demir eksikliği durumunda kas fonksiyonlarının bozulduğunu, demir tedavisi ile bu fonksiyonların düzeldiğini ve bu durumun anemiden daha çok demir ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ek olarak bu hastalarda entelektüel aktivitede azalma meydana gelmiştir (81,82). Hastalarda soğuğa karşı toleransta azalma mevcuttur. Nadiren bacaklarda yanma ve uyuşma hissedilebilir. Çocuklarda huzursuzluk, iskemik inme, intrakranial basınç artımı, psödotümör serebri gözlenebilir. Demir eksikliği anemisinde trombosit sayısında artma olağandır, çok nadiren trombositopeni gelişebilir. Eritrositlerin fragilitésinin bozulması sebebi ile trombositozla beraber tromboza eğilim yaratabilir (81,82).

#### 2.2.8.6 İmmunite ve enfeksiyon

Demir eksikliği lenfositlerde defekt yaratarak lenfosit aracılı immunitede ve myeloperoksidaz aktivitesinde hasar yaratarak fagositoz ile bakterilerin öldürülmesine engel olur ve immunitenin işleyişini bozarak immunitenin azalmasına neden olur. T helper ve T supressor lenfositler azalır. Kandida, difteri ve trikofiton gibi mantarlara karşı deri test antijenlerine yanıt yok olup demir tedavisi ile düzelir. Ek olarak demir eksikliği anemisi olan hastalarda otoimmunité arasında ters bir ilişki vardır (83).

#### 2.2.8.7 Genitoüriner sistem

Demir eksikliği anemisi olan kadın hastalarda menstrüel siklus anormallikleri ve her iki cinsiyette de libido kaybı oluşabilir. Bazı hastalarda şeker pancarı yedikten sonra idrar koyu kırmızı renkte olabilir (beetüri) (80).

#### 2.2.8.8 İskelet sistemi

Demir eksikliği anemisi tedavi edilmeyen veya geç fark edilen, uzun süreli demir eksikliğine maruz kalan hastalarda uzun kemiklerde medullada genişleme ve kortekste incelme gözlenebilir (77).

#### 2.2.8.9 Retinopati

Demir eksikliği olan hastalarda göz dibinde yumuşak ve sert ödem, venöz tortiozite de artma, mum alevi kanama gözlenebilir (80).

#### 2.2.8.10 Pika ve pagofaji

Pika, yenilmesi doğal olmayan, gıda olmayan şeyleri yemek için aşırı istek bulunması halidir. Örneğin kahve telvesi, kil, kağıt ve kağıt ürünleri, mısır nişastası, çamaşır sodası, çiğ pirinç, nişastalar, tebeşir, kül, odun kömürü, kahve tozu, bebek pudrası, boya parçacıkları veya toprak gibi. Bu alışkanlıklar kültürel ve etnik faktörlere göre değişebilmektedir (84,85).

Pakofaji (buz pikası) demir eksikliği anemisi için oldukça spesifiktir (86,87). Bu semptom anemisi olmayan hastalarda bulunabilir ve hemoglobinin değerinde belirgin yükselme olmadan da 1-14 günde demir tedavisine hızla yanıt verir. Gastrointestinal kanamaya sekonder demir eksikliği anemisi olan 55 hastada yapılan bir çalışmada, 32 hastada pika ve 28 hastada pagofaji saptanmıştır (87). Genel olarak, pika birçok klinik durumda görülebilir ve demir eksikliği için spesifik değildir, ancak pagofaji oldukça spesifik olarak kabul edilir (86).

Pika'nın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bu semptom çok çeşitlilik gösterebilmesi nedeniyle ve bunları ortaya çıkarmak için ayrıntılı sorgulanması gerektiğinden genellikle gözden kaçırılır. Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip bölgelerde ve özellikle hamile kadınlarla ve çocuklarda daha sık görülmektedir. Mental bozukluk, psikiyatrik sorunlar, etnik ve kültürel faktörler pika için risk oluşturmaktadır (88).

Pika, son zamanlarda artan bariatrik cerrahi sonrası da ortaya çıkmaya başlamıştır (89). Bu durum zehirlenmeler (yenilen maddeye göre değişmekle birlikte kurşun, civa, fosfor, naftalin vs.), helmintik enfestasyonlar, gastrointestinal sistem obstrüksiyonları gibi birçok komplikasyonun da ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Ayrıca pikanın obsesif kompulsif davranış bozuklukları arasında değerlendirilmesini destekleyen görüşler bulunmaktadır (90).

### **2.2.9 Demir eksikliği anemisinin tedavisi**

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde başlıca amaç boşalmış olan depo demirinin yerine konmasıdır. Ancak demir eksikliği anemisinde mutlaka altta yatan bir sebep mevcuttur ve bu sebep ortaya konmadan yapılacak tedavilerde tam ve kalıcı başarı elde edilemeyebilir. Bu sebeple altta yatan durum da saptanıp tedavisinin sağlanması gereklidir (91). Bazen hastalarda başvuru esnasında aşırı bir neden görülebilir ancak altta yatan ve eşlik eden başka bir neden olup olmadığı da ortaya konmalıdır. Tedavideki amaç hastaya ve altta yatan sebebe yönelik bireyselleştirilmiş tedavi uygulamak ve hastaların hemoglobin düzeylerini ve demir depolarını normale getirmektir. Altta yatan bir neden mevcut ise bunun tedavisi daha fazla demir kaybını önlemelidir, ancak tüm hastalarda hem anemiyi düzeltmek hem



de vücut depolarını yenilemek için demir takviyesi yapılmalıdır (92). Bu, günde iki kez 200 mg demir sülfat ile en basit ve ucuz bir şekilde elde edilir. Daha düşük dozlar etkili ve daha iyi tolere edilebilir olabilir ve normal dozlara tolerans göstermeyen hastalarda düşünülmelidir (93,94). Diğer demir bileşikleri (örneğin, demir fumarat, demir glukonat) veya formülasyonlar (demir süspansiyonları) demir sülfattan daha iyi tolere edilebilir. Serum demiri düzeltildikten sonra depoların yenilenmesi için 3 ay boyunca oral demire devam edilmelidir. Askorbik asit (demir preparatı ile günde iki kez 250-500 mg) demir emilimini arttırabilir ancak DEA'nin tedavisinde etkinliği için yeterli veri yoktur (16).

Oral demir tedavisini tolere edemeyenler, oral demire cevap vermeyenler veya çoğu emilim bozuklukları ile ilişkili olmak üzere başka nedenlerle parenteral demir kullanımı endikasyonu olan hastalar için farklı preparatlar mevcuttur. Bunlardan demir sükröz, demir glukonat ve demir karboksimaltoz intravenöz uygulanabilirken; demir dekstran hem intravenöz hem de intramuskuler uygulanabilir. İntramuskuler demir dekstran, ağrılıdır ve birkaç enjeksiyon gerektirebilir. Demir polimaltoz ise sadece im olarak uygulanan parenteral demir preparatıdır (116). İntravenöz demir bileşiklerinin karşılaştırması Tablo 6'da gösterilmiştir. İntravenöz tedaviye yeni eklenen demir karboksimaltozun ana avantajı, demir dekstran ve sükröz ile karşılaştırıldığında kısaltılmış infüzyon süresine sahip olmasıdır. İlaç maliyetleri daha yüksek olmasına rağmen, hastanın hastanede kalış süresini kısaltır. İntravenöz demir sükröz makul derecede iyi tolere edilir (hastaların%35'inde karın ağrısı, bulantı, baş ağrısı ve ishal dahil olmak üzere hafif yan etkileri vardır) ve düşük ciddi advers reaksiyon insidansı (%0.03-0.04) mevcuttur (95,96). İntravenöz demir dekstran, demir ve Hb konsantrasyonlarını tek bir infüzyonda yükseltebilir, ancak ciddi reaksiyonlar meydana gelme riski mevcuttur (%0.6-0.7) ve infüzyonla ilişkili ölümler bildirilmiştir (97,98). Demir karboksimaltozun yan etki sıklığı, diğer intravenöz bileşiklere (%22-29) benzerdir, ancak bugüne kadar hiçbir anafilaksi bildirilmemiştir. Tüm parenteral uygulamalar için genel olarak üretici talimatlarında bulunan uyarı ve kontrendikasyonlara dikkat edilmeli ve anafilaksi gibi durumlara müdahale edilebilecek ortamlarda uygulanmalıdır. Genel olarak parenteral demir ile Hb'deki ilk artışın daha hızlı olduğu bildirilmektedir ancak 12. haftada Hb'deki artış, oral demir tedavisi sırasında

gözlenen artışa benzerdir (16,99). Demir tedavisine rağmen semptomatik anemisi olan veya anemi sebebiyle kardiyovasküler insitabilite riski olan hastalara, özellikle de demir tedavisinden bir yanıt beklenmeden önce endoskopik araştırma yapılması gerekecekse, kan transfüzyonu yapılmalıdır. Transfüzyonlar, Hb'yi güvenli bir seviyeye getirmeyi amaçlamalıdır. Demir tedavisi, depoları yenilemek için transfüzyonu takip etmelidir (16).

## **2.2.10 Demir preparatları**

### **2.2.10.1 Preparat tercihi**

Demir eksikliği anemisi tedavisinde oral ya da intravenöz demir preparatlarından hangisinin tercih edileceği birkaç faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar; hastanın oral preparatları tolere edip edemediği, aneminin derinliği, maliyeti ve farklı demir replasman ürünlerine ulaşılabilirliğidir. 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 (100). Son dönemlerde intravenöz demir preparatları, geçmişte ölümle sonuçlanabilen anafilaksi ve şok gibi yan etkiler gösteren yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran gibi ürünlere göre daha gelişmiştir. Ciddi yan etki sıklığı azalmış, demir toplam replasman dozu bir yada iki infüzyon ile tamamlanabilir hale gelmiştir. Muhtemelen bu değişimlerin etkisiyle parenteral preperat tercihi ve kullanımı artmıştır (30).

### **2.2.10.2 Oral demir tedavisi**

Oral demir olarak en sık tercih edilen demir preperatı ferröz sülfattır. Eşdeğer miktarda verilen ferröz glukonat ve ferröz sülfat ile de etkin tedavi elde edilebilir (Tablo 6) (101). Erişkinlerde en iyi cevap günde 200 mg elementer demirin kullanılması ile elde edilir. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg

arasında değişebilir. 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 (102,103). Yan etki profili olarak ferröz sülfat, fumarat veya glukonat tuzları arasında bir farklılık yoktur. Enterik kaplı demir preparatları yan etkiyi azaltmak amacıyla geliştirilse de anlamlı bir farklılık oluşturmadiğı, aklorhidrisi olan hastalarda ise emilim bozukluğuna sebep olduğı görülmüştür.

Demir tedavisi aç karına yapılmalıdır. Tok karına yapılan tedavi de demir emilimi azalacaktır. Demir tuzları astrejan etkilidir, gastrik irritasyona yol açabilir, bulantı ve epigastrik ağrı doz ile ilişkilidir. Hastaların % 10-40'ında görülmektedir. Bu hastalarda başlıca yan etkiler karın üst kısmında yanma, bulantı, karında kramp ve ishaldir. Gastrointestinal sistem ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde ilaç, yemek arasında hatta yemekten sonra da alınabilir (104). Tein içeren yiyecekler (çay), tahıllar (kepek, tahıl) ya da tıbbi tedaviler mide asidi pH'sını (antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleri) arttırarak demir emilimini düşürmektedir (105). Demirin portakal suyu ya da kırmızı etli gıdalar ile alınması ise emilimini arttırır (104). Demir preparatlarının uygun dozda günde 1 kez veya bölünerek alınmasının farklı olmadığı rapor edilmektedir (106). Oral demir tuzlarının ferröz (Fe<sup>+2</sup>) ve ferrik (Fe<sup>+3</sup>) olmak üzere iki formu vardır. Genel olarak ferröz tuzları GIS'ten emilimi daha iyi olduğı için tercih edilmektedir (16).

Süt alımı özellikle süt emme dönemindeki çocuklarda demir emilimini azaltmaktadır. Çocuklarda demir tedavisi günde 3 kez 1.5-2 mg/kg elementer demir şeklinde olmalıdır. Demir tedavisi hastalarda tedavi en az 6 ay devam etmelidir. Bazı çalışmalar düşük doz demir tedavisinin etkin olabildiğini tanımladılar ise de son zamanlarda düşük doz demir tedavisinin demir düzeyini arttırmak ile beraber anemi tedavisine olan katkısının daha kısıtlı olduğunu rapor etmektedirler (107).

Demir eksikliği olan hastalarda oral demir tedavisine yanıt elde edilmediğı zaman tanı yanlışlığı, hastalığı komplike eden ek problem, uygunsuz doz ve şekil, demir kaybının devam etmesi ve demire karşı malabsorbsiyon düşünülmelidir (77,108).

**Tablo 6.** Farklı oral demir preparatlarının elementer demir değerleri (109).

| Preparat               | mg/tablet | Elementer Demir (mg) |
|------------------------|-----------|----------------------|
| <b>Ferröz süksinat</b> | 100       | 35                   |
| <b>Ferröz sülfat</b>   | 200       | 65                   |
| <b>Ferröz fumarat</b>  | 200       | 65                   |
| <b>Ferröz glukonat</b> | 300       | 35                   |

#### 2.2.10.2.1 Oral demir tedavisine yanıt

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi ile subjektif cevap çok hızla elde edilir. İlk olarak yorgunluk, bitkinlik, halsizlik gibi semptomlar normale döner. İdeal tedavi sonrası 1. ayda hemoglobin düzeyinde 2 gr/dL yükselme sağlanır (110). En erken hematolojik cevap tedavinin başlangıcından itibaren 5-10 gün içinde retikülosit cevabının elde edilmesidir. Hastalarda hemoglobin düzeyinde yükselme 2-3 haftada başlar ancak 1-2 ayda normal düzeye ulaşır (Tablo 7). Hemoglobin değerlerinin normale gelmesinden sonra eritrosit indeksleri düzelmeye başlar. Dil 3 ay sonra, tırnaklar ise 3-6 ay içinde normale döner. Tedaviye en çok yanıt veren epitelyal bulgular dil ve tırnaklardaki değişimlerdir (111). Küçük ve orta çaptaki postkrikoid web'ler demir tedavisi ile düzelirken büyük web'ler endoskopik dilatasyon tedavisine ihtiyaç gösterebilir (77,112).

**Tablo 7.** DEA’da tedaviye cevap aşamaları ve süreleri.

| Tedavi Süresi | Cevap                                       |
|---------------|---------------------------------------------|
| 12-24 saat    | Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması |
| 24-48 saat    | Kemik iliğinde eritroid hiperplazi          |
| 48-72 saat    | Retikülositoz (5-7 günde max)               |
| 4-30 gün      | Hemoglobin düzeyinde artış                  |
| 1-3 ay        | Depoların dolması                           |

Hemoglobin artışları cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte erkeklerde 0,23-0,34 gr Hb/dL/gün ve kadınlarda 0,29-0,46 gr Hb/dL/gün’dür. Hemoglobindeki bu artışlar ikinci, üçüncü haftalarda erişilebilir çünkü tedavi başlangıcından 1 hafta sonra demir emiliminde en az 125 mg demir ve devam eden demir tedavisinde 25 mg demir daha Hb sentezi için devreye girmektedir (113). Tedavinin üçüncü haftasından sonra günlük Hb artışı yavaş yavaş düşer, böylece Hb konsantrasyonu ortalama yükseliş hızı olan 0,14-0,18 Hb /dL/güne ulaşır. Devamlı kan kayıplarında ise demir dozajını uygun olarak yükseltmek gerekir (114).

Süspansiyon formundaki demir preparatları bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir (16). Gastrojejunostomisi veya hızlı barsak geçiş zamanı olan hastalarda absorpsiyon daha iyi olabilir (28). Premenapozal ve demir tedavisi almayan kadınlarda yapılan bir çalışmada serum ferritin düzeyinin menstruasyon döneminin süresi ile korele olduğu görülmüştür (30).

Açıklanamayan yorgunluk şikayeti olan, anemisi olmayan yaş ortalaması 35 olan kadınlarda yapılan bir araştırmada bu hastalara 80 mg/gün ferröz demir tedavisi verilmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların şikayetlerinde anlamlı oranda azalma olduğu görülmüştür (115).

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde iki değerlikli demir tuzu (ferröz sülfat) ile üç değerlikli demir hidroksi karbonhidrat kompleksinin (ferrik polimaltoz) prospektif randomize klinik bir çalışmada tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. DEA tanısı konulan 60 kadın hastaya altı hafta süre ile bir gruba 160 mg/gün ferröz sülfat, diğer gruba ferrik polimaltoz tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası Hb, ferröz sülfat kullanan grupta ferrik polimaltoz kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın iki

grup arasında MCV, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeylerinde farklılık tespit edilememiştir. Sonuç olarak ferröz sülfat tedavisinin hemoglobini daha kısa sürede yükselttiği görülmüştür (116).

Bazı çalışmalar yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerektiğini ve yüksek dozlarda yan etkinin arttığını göstermiştir. 80 yaş üzeri hospitalize ve demir eksikliği anemisi olan 90 hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, 2 ay süreyle alınan 15-30-150 mg elementer demir arasında hemoglobin ve ferritin konstrasyonunu arttırmak açısından anlamlı fark bulunamamıştır, ancak yüksek doz alanlarda yan etki daha fazla görülmüştür (117).

İleri yaş hastalarda anemi sık bir bulgudur ve genellikle birden fazla nedenlere bağlıdır. Aneminin yaşam niteliği, işlev kaybı ve mortalite üzerine önemli etkileri vardır. Yaşam beklentisi bir yıldan fazla ise aneminin araştırılması önerilir. Yerine koyma tedavisi genç hastalarda olduğu gibidir ancak düşük doz (15mg/gün) tedavi de etkindir. Demir depolarını doldurmak daha uzun zaman gerektirir (2).

#### 2.2.10.2.2 Tedavi süresi

Tedavinin ne kadar süre devam edeceği hususunda net bir anlayış olmayıp bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı klinisyenler hemoglobin seviyesi normale gelince tedaviyi sonlandırarak hastanın ek kan kaybı veya demir eksikliğine sebep olacak bir patolojisi olduğunda primer sebebi erkenden bulmayı amaçlar. Bazı klinisyenler ise tedavinin hemoglobin değeri normale döndükten sonra 6 ay kadar devam etmesini ve demir depolarının doldurulmasını önermektedirler.

Tedavide uygun olan ise tedavinin her hastaya göre bireyselleştirilmesidir. Bazı durumlarda demir depolarının mutlaka doldurulması gerekmektedir ve bu hastalarda tedavi, hemoglobin normale döndükten sonraki 6 ay daha devam etmelidir (örneğin çoklu gebelik). Ancak gastrointestinal kanama sebebiyle demir eksikliği gelişmiş ve kanaması devam etmeyen stabil hastalarda bir kez hemoglobin değeri normale döndükten sonra tedavinin durdurulması önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda tekrar demir eksikliğinin ortaya çıkması kanamanın tekrar başladığının göstergesidir. Bu da hasta takibinde önemli bir rol oynamaktadır.

Hastaların oral demir tedavisine yanıt vermemesinin birçok sebebi mevcuttur (Tablo 8). Bu nedenle tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda ileri inceleme yapılmalıdır.

**Tablo 8.** Oral demir tedavisine cevapsızlığın sebepleri.

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kemik iliği yanıtına engel olabilen ve eşlik eden hastalık var olabilir.</b>                                                                                            |
| İnfeksiyon                                                                                                                                                                 |
| İnflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit gibi)                                                                                                                            |
| Eşlik eden malignite                                                                                                                                                       |
| Eşlik eden B12 veya folat eksikliği                                                                                                                                        |
| Başka bir sebepten dolayı kemik iliği supresyonu                                                                                                                           |
| <b>Yanlış tanı, aşağıdaki tanılardan biri olabilir.</b>                                                                                                                    |
| Talasemi                                                                                                                                                                   |
| Kurşun zehirlenmesi                                                                                                                                                        |
| Kronik hastalık veya inflamasyona bağlı anemi                                                                                                                              |
| Bakır eksikliği (Çinko toksisitesi)                                                                                                                                        |
| Myelodisplastik sendrom/ refrakter sideoblastik anemi                                                                                                                      |
| <b>Hasta ilacını almıyor olabilir.</b>                                                                                                                                     |
| Düzgün reçete edilmemiştir.                                                                                                                                                |
| Reçete doğru ancak hasta ilacını almıyor.                                                                                                                                  |
| <b>İlaçlar alınıyor ancak emilim iyi değildir.</b>                                                                                                                         |
| Maksimum absorpsiyonun olduğu alanların bypass edilip hızlı geçilmesi                                                                                                      |
| Enterik kaplı ilaçlar: ilacın dışındaki kap çözülüyor.                                                                                                                     |
| Hastanın demir malabsorpsiyonu vardır (şpru, atrofik gastrit gibi)                                                                                                         |
| Absorpsiyonu engelleyen bir ilaçla beraber alınması (antiasit, tetrasiklin, çay gibi)                                                                                      |
| <b>Devam eden kanama vardır veya ihtiyaç, emilen demirden fazladır.</b>                                                                                                    |
| Kan kaybının sebebi tedavi edilebilir ise (peptik ülser gibi)                                                                                                              |
| Hemen uygun tedavi başla                                                                                                                                                   |
| Kan kaybı tedavi edilebilir değilse (Osler Weber Rendu hastalığı) veya ihtiyaç alınan demir ile karşılanamıyorsa (eritropoetine cevap veren kronik böbrek yetmezliği gibi) |

#### 2.2.10.3 Parenteral demir tedavisi

Parenteral demir tedavisi, ağır demir eksikliği olan ve oral demir tedavisini tolere edemeyen, demirin gastrointestinal sistemden çok hızlı kaybedildiği ve oral alımla demirin yerine konulamadığı durumlarda (herediter hemorajik telenjiyektazi), oral demir tedavisi ile alevlenme olan hastalıkların varlığında (ülseratif kolit),

gastrointestinal sistemden demirin emilemediği durumlarda (duodenal rezeksiyon), hemodiyalizli hastalarda oral demir ile demir hemostazının sağlanamadığında kullanılmaktadır (91).

Aşağıda belirtilen durumlarda parenteral demir tedavisi önerilebilir (2):

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

Parenteral demir tedavisi ağırlı, pahalı ve anafilaktik reaksiyona sebep olabilir (113). Verilecek demir dozu belirli bir formül ile hesaplanır. Bu değere kadınlar için 600 mg ve erkekler için 1000 mg kadar demir depolarını doldurmak için eklenilerek tam doz hesaplanır (118,119). Parenteral demir kullanımı son birkaç yılda rekombinant eritropoetin tedavisinin, demire büyük ihtiyaç ortaya çıkardığının farkına varılmasıyla giderek artmaktadır (102).

Parenteral demir tedavisi, intramusküler (IM) ya da intravenöz (iv) yolla yapılabilir. Her iki uygulamanın da alerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır. İntravenöz demir preparatlarının demir eksikliğini tedavi etmede benzer etkinlikleri bulunurken, maliyet ve uygulama süreleri arasında farklılıklar mevcuttur (120). Toplam doz, preparat tercihi göre günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir. Ganzoni formülü, gerekli kümülatif intravenöz demir dozunu hesaplamak için kullanılmalıdır:

$$\text{Demir açığı [mg]} = \text{vücut ağırlığı [kg]} \cdot (\text{hedef hemoglobin- gerçek hemoglobin}) [\text{g / dL}] \cdot 2.4 + (600-1000) [\text{mg}].$$

Parenteral yolla kullanılan üç çeşit demir preparatı mevcuttur. Bunlar; demir sükröz, demir dekstran ve demir glukonattır. Son zamanlarda yeni eklenen demir karboksimaltoz da intravenöz uygulanan demir preparatları arasına girmiştir. Tablo 9'da bu üç preparatın farmakolojik özellikleri (121,122) karşılaştırılmaktadır. Parenteral demir verilmesini takiben demir-karbonhidrat kompleksi



retiküloendotelyal sistemden ayrılır. Demir yavaş yavaş dolaşım içine salınır ve burada karaciğer, dalak ve kemik iliğine nakil için transferrin ile birleşir. Demir daha sonra hemoglobin sentezi için kemik iliği reseptör bölgelerini bağlar. Demirin vücuttan temizlenmesi, vücudun demir ihtiyacına, demir depolama durumuna ve vücut metabolik süreçlerine bağlıdır. İdrarda az miktarda demir elimine edilir. Mutlak retikülosit sayısı 7 gün içinde artabilir ve hemoglobin yanıtları demir dekstran uygulamasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Ferrik glukonat ve demir sükroz eritropoez için demir dekstrandandan daha kolay elde edilebilir (123).

**Tablo 9.** Parenteral demir preparatlarının farmakolojisi.

|                                | Demir dekstran | Demir sükroz | Demir glukonat |
|--------------------------------|----------------|--------------|----------------|
| <b>Biyoyararlanım</b>          | +              | ++           | ++             |
| <b>Plazma yarı ömrü</b>        | 6 saat         | 5-6 saat     | 1 saat         |
| <b>Klerens (1000mg doz)</b>    | 10-20mg/sa     | Bilinmiyor   | Bilinmiyor     |
| <b>Dağılım hacmi (litrede)</b> | Bilinmiyor     | 7.9 L        | 6 L            |
| <b>Gebelik kategorisi</b>      | C              | B            | B              |

İlk uygulamalarda demir intravenöz preparatlarda serbest demirin salınmasından kaynaklanan akut toksisite ilişkili yan etkilere sahipti. Günümüzde tüm parenteral terapiler, her demir parçacığının, demirin yavaşça salınmasına izin veren ve toksisiteyi sınırlayan bir karbonhidrat molekülü ile çevreleneceği şekilde formüle edilmektedir. Mevcut intravenöz demir formülasyonları arasında yüksek veya düşük molekül ağırlıklı demir dekstran, ferrik glukonat, demir sükroz ve son zamanlarda demir karboksimaltoz yer alır (124). Hepsi aynı yapıyı paylaşır, ancak çekirdeğin büyüklüğü ve çevresindeki karbonhidratın kimliği ve yoğunluğu ile birbirinden farklıdır.

Demir karboksimaltoz, dekstran olmayan bir karbonhidrat kabuğu ile çevrilidir. Bu durum demirin kontrollü bir şekilde salınmasına izin verir ve ona stabil bir özellik kazandırır. Bu özellik sayesinde, demir karboksimaltoz kısa sürede (15

dakika) ve büyük dozlarda (ABD'de 750 mg'a ve AB'de 1000 mg'a kadar) hastaları derhal rahatlatmak için gereken demir miktarını sağlar (124). Demir sükroz, hemodiyalize bağlı DEA'yı tedavi etmek için başka bir intravenöz alternatifidir. Demir sükroz, 2 dakika boyunca bolus infüzyonu 1ml/dk hızla ve maksimum 1 ampul olacak şekilde veya 300 mg'a kadar dozlar için kısa bir infüzyon olarak uygulanabilir. ABD'de kronik böbrek hastalığı ile ilişkili DEA'lı yetişkin hastaları tedavi etmek için son bir seçenek olan ferumoksitol mevcuttur. Bununla birlikte, ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (ölüm dahil) neden olabileceğinden, 2014'ten beri bu ilaca artık Avrupa'da izin verilmemektedir. İntravenöz demir ile yapılan mevcut tedaviler, demir dekstran kullanılırken anafilaksi riski taşır veya dekstran içermeyen ajanlar (yani ferrik glukonat ve demir sükroz) kullanırken çoklu düşük doz enjeksiyonları gerektirir. İntravenöz demir karboksimaltoz hem etkinlik hem de güvenlik açısından çekici bir seçenek gibi görünse de, bu formülasyonun yaygın kullanımı henüz yüksek düzeyde kanıtla desteklenmemese de her geçen gün yapılan çalışmalar ile bu konuda bilgi birikimi artmaktadır (125).

***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 (2). Ancak geçmişte demir dekstranla görülen anafilaksi ve ölümle sonuçlanabilen yan etkiler günümüzde daha gelişmiş preparatlarda görülmemektedir (126). 2015 yılında yayınlanan 103 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analizde oral demir veya plaseboyla karşılaştırıldığında, parenteral demir uygulamasıyla ciddi advers olay riskinde artış saptanmamıştır. Ancak ciddi infüzyon reaksiyonları daha fazla görülmüştür (127). Bu sebeple her türlü parenteral demir ürünü uygulamasına yavaş infüzyon olarak başlanması ve hastanın infüzyon reaksiyonu açısından gözlenmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Parenteral demir tedavisinin enfeksiyon riski ile ilişkisi açısından literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. 2013'de yayınlanan bir meta-analizde intravenöz demirin enfeksiyon riskini hafif artırdığı ancak doz-cevap ilişkisinin olmadığı ve diğer ciddi advers olay riskini artırmadığı belirtilmiştir (128). Bunun yanında birçok çalışmada intravenöz demir tedavisi ile enfeksiyon riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (126,127).

#### 2.2.10.3.1 Intravenöz demir preparatları

##### 2.2.10.3.1.1 Demir dekstran

Demir dekstran, polimerize dekstran ile komplekslenmiş ferrik oksihidroksitin koloidal bir çözeltisidir. Oral replasman tedavisi yetersiz olduğunda demir eksikliği belgelenmiş hastalarda intravenöz demir dekstran endikedir. Demir dekstranın avantajlarından biri, bir uygulamada hastanın toplam demir ihtiyacını (toplam doz infüzyonu) infüze etme şansı sunmasıdır. Klinisyenler bu ürünle hastaları tek bir hastane veya klinik ziyaretinde rahatlıkla tedavi edebilirler. Ancak, bu yöntem daha yüksek advers olay insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Total doz infüzyonunu takiben gecikmiş hipotansiyon, artralji, miyalji, halsizlik, karın ağrısı, bulantı ve kusma reaksiyonları görülmüştür (131). Demir dekstran ile tedavi planlanan tüm hastalara 25 mg'lık bir test dozu verilmelidir. Bu test dozundan sonra hastalar 1 saat boyunca yan etkiler açısından izlenmelidir. Sorunsuz test dozları, bir hastanın ilk doz veya sonraki dozlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamayacağını garanti etmez, ancak test dozunda reaksiyon gelişenlerin tedavinin devamını almamasını ve daha ciddi reaksiyonlardan bir nebze kaçınılmasını sağlayabilir. Demir dekstrana karşı alerjik reaksiyonların dekstran bileşeni ile ilişkili olduğu varsayılmıştır. Tekrar demir dekstran dozları alan hastalara tekrar test dozu verilmelidir. Demir dekstran, infüzyon yoluyla intravenöz olarak uygulanabilir. İnfüzyon hızı 50 mg/dakikayı geçmemelidir. Demir dekstran, kas içi yolla da uygulanabilen bir parenteral demir ürünüdür. Bununla birlikte, enjeksiyondaki ağrı, cildin boyanması intramuskuler yolu istenmeyen hale getirir. Daha yeni, daha güvenli parenteral demir tedavisi seçeneklerinin mevcudiyeti, kas içi yol ihtiyacını en aza indirir.

##### 2.2.10.3.1.2 Demir glukonat

Sodyum ferrik glukonat kompleksi, 1999 yılının Şubat ayında FDA tarafından onaylandı. Ferrik glukonatın moleküler ağırlığı yaklaşık 350,000 daltondur. Önerilen uygulama yolu intravenöz enjeksiyon veya infüzyondur. Uygulama hızı 12.5 mg/dakikayı geçmemelidir. Ferrik glukonat ABD'de ilk pazarlandığı dönemde 60 dakika boyunca intravenöz olarak 50 mL normal salin içinde 25 mg'lık standart bir test dozu önerilmiştir. Standart enjeksiyon 125 mg, 10

dakika boyunca iv enjeksiyonu ile uygulanabilir. Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Sonuçları Kalite Girişimi (NFK-K / DOQI) (129) diyalizde kronik böbrek hastalığı olan hastaların 8 dozda tekrarlanan 125 mg almasını önermektedir. Hastanın serum ferritini 100 ng/mL'den az veya ona eşitse ve transferrin doygunluğu %20'den az veya ona eşitse, doz 8 hafta boyunca tekrarlanabilir.

Çift-kör yapılan bir çalışmada sodyum ferrik glukonata karşı olumsuz ilaç reaksiyonları değerlendirilmiş olup, demir dekstran toleranslı ve duyarlı hastalar ferrik glukonata ilaç duyarlılığı açısından analiz edilmiştir (130). Sonuçlar, demir dekstran duyarlı hastalara ferrik glukonatın güvenli bir şekilde uygulanabileceğini, ancak demir dekstran duyarlı hastalarda demir dekstran toleranslı hastalara göre daha fazla ferrik glukonat intoleransının olduğunu göstermiştir. Çoklu ilaç alerjisi olan hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı risk altında olabilir (131). 1 saat içinde intravenöz olarak 250 mg ferrik glukonat dozlarının güvenli ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (132).

#### 2.2.10.3.1.3 Demir sükroz

Demir sükroz enjeksiyonu 2000 yılı Kasım ayında FDA tarafından onaylanmıştır. Demir sükroz bir demir hidroksit sükroz kompleksidir. Demir sükrozun moleküler kütlesi 34.000-60.000 daltondur. Demir sükroz intravenöz enjeksiyon veya infüzyon ile uygulanır. Önerilen program, 1000 mg uygulanana kadar haftada 1-3 kez 5 dakika boyunca 100 mg intravenöz olarak uygulanmasıdır. Uygulama hızı dakikada 20 mg'ı geçmemelidir. Test dozu da gerekli değildir ve doktorun takdirindedir. Chandler ve ark. (133) demir sükrozun optimal dozlarını incelemiş ve 2 saat içinde intravenöz olarak 200-300 mg'lık dozlarının iyi tolere edildiğini ve güvenli olduğunu bildirmiştir. 2 saat içinde intravenöz olarak 400-500 mg doz alan hastalarda hipotansiyon, bulantı ve bel ağrısı yaşanmıştır. Kuzey Amerika Klinik Çalışmasında, demir dekstran duyarlılığı belgelenmiş hastalar test dozu olmaksızın demir sükroz ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, hipotansiyon ve aşırı demir yükü gibi yan etkileri mevcuttur. İntravenöz demir sükrozun onay sonrası kullanımı sırasında birçok advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bu reaksiyonlar, belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde

tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan ve tedavi edilen 1051 hastada pazarlama sonrası güvenlik çalışmalarında, > %1 oranında bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır: konjestif kalp yetmezliği, sepsis.

Diğer bildirilen advers olaylar şunlardır:

- Bağışıklık sistemi bozuklukları: Anafilaktik tip reaksiyonlar, anjiyoödem
- Psikiyatrik bozukluklar: Konfüzyon
- Sinir sistemi bozuklukları: Konvülsiyonlar, baş dönmesi, bilinç kaybı
- Kardiyak bozukluklar: Bradikardi, hipotansiyon
- Vasküler bozukluklar: Şok
- Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Bronkospazm, nefes darlığı, farenjit, nazofarenjit, sinüzit
- Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: Sırt ağrısı, eklemlerde şişme
- Böbrek ve idrar hastalıkları: Kromatüri
- Endokrinolojik: Hiperglisemi, hipoglisemi, gut
- Gastrointestinal sistem: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı
- Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Hiperhidroz, kaşıntı

Intravenöz demir sükröz toplam dozu veya çok hızlı infüzyon ile ilişkili semptomlar arasında hipotansiyon, dispne, baş ağrısı, kusma, bulantı, baş dönmesi, eklem ağrıları, parestezi, karın ve kas ağrısı, ödem ve kardiyovasküler kollaps yer alır. Bu advers reaksiyonlar, enjeksiyon uygulanmasından 30 dakika sonra meydana gelmiştir. İlk doz veya sonraki dozları takiben reaksiyonlar meydana gelmiştir. Semptomlar intravenöz sıvılara, hidrokortizon ve / veya antihistaminiklere cevap verebilir. İnfüzyon hızının yavaşlatılması semptomları hafifletebilir. Ekstravazasyondan sonra enjeksiyon yerinde renk değişikliği olduğu bildirilmiştir. Ekstravazasyonu önlemek için stabil intravenöz erişim sağlanmasına önem verilmelidir.

Parenteral demir ile aşırı tedavi, iatrojenik hemosideroz olasılığı ile demirin aşırı depolanmasına yol açabilir. Parenteral demir sü kroz alan tüm yetişkin ve pediatrik hastalarda hematolojik ve demir parametrelerinin periyodik olarak izlenmesi gereklidir. Hastada demir depolarının dolu olduğu görülüyorsa intravenöz demir verilmesi önerilmez. Demir parametreleri, intravenöz demir sü kroz uygulamasından sonra hızla artar. İntravenöz dozdan sonra en az 48 saat serum demir ölçümleri yapılmaması önerilir.

Gebeliğin ilk üç aylık döneminden sonra intravenöz demir sü kroz tedavisi ile ilgili yayınlanan çalışmalarda, demir sü kroz tedavisi olumsuz maternal veya fetal sonuçlar göstermemiştir. İlk üç aylık dönemde hamile kadınlarda intravenöz demir sü kroz kullanımıyla ilgili mevcut raporlar, büyük doğum kusurları ve düşük yapma riskini değerlendirmek için yetersizdir. Hamilelik sırasında demir eksikliği anemisi tedavi edilmelidir, çünkü hamilelikte tedavi edilmemiş demir eksikliği anemisi ile ilişkili anne ve fetus için riskler vardır. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığına sebep olabilir. Organogenez döneminde, vücut yüzey alanına dayalı olarak önerilen maksimum insan dozuna eşdeğer elementer demir dozlarında sıçanlara ve tavşanlara uygulanan demir sü krozun hayvan üreme çalışmaları, fetüse zarar verdiğine dair kanıt ortaya koymamıştır. Belirtilen popülasyonlar için majör doğum kusurlarının ve düşüklerin tahmini arka plan riski bilinmemektedir. Hamilelikte olumsuz sonuçlar, annenin sağlığına veya ilaç kullanımına bakılmaksızın ortaya çıkar. Gebelikte oral preparatlar genellikle yeterlidir, ancak oral demir tolere edemeyen veya alamayan kadınlarda, şiddetli demir eksikliği durumunda veya malabsorpsiyon mevcut olduğunda parenteral demir tedavisi kullanılabilir.

Demir sü kroz anne sütünde bulunur ve 100-300 mg intravenöz demir sü kroza maruz kaldıktan sonra yayınlanan mevcut raporlar, emzirilen bebeklerde advers reaksiyonlar bildirmemiştir. Süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Aneminin intravenöz demir gereksinimi ve parenteral demirden veya altta yatan anne durumundan emzirilen çocuk üzerindeki olası olumsuz etkilerle birlikte emzirmenin gelişim ve sağlık yararları göz önünde bulundurulmalıdır. 3 gün boyunca 300 mg intravenöz demir sü kroz alan (emzirilen bebeklerde bildirilmeyen) 78 emziren kadının yayınlanmış bir raporu, emzirilen bebeklerde demir sü krozun güvenliği

hakkında rapor vermemiştir; ancak emzirilen bebeklerde advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

İntravenöz demir süktroz için karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bir doz ayarlaması yoktur.

Demir süktroza veya formülasyonun herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda intravenöz demir süktroz kontraendikedir. Demir için alerjenik çapraz reaktivitenin belgelenmesi sınırlıdır. Bununla birlikte, kimyasal yapı ve / veya farmakolojik olaylardaki benzerlikler nedeniyle, çapraz duyarlılık olasılığı kesinlikle göz ardı edilemez. Bu sebeple bu hastalarda da intravenöz demir süktroz tedavisinden kaçınılmalıdır.

Parenteral demir tedavilerin kullanım özellikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

**Tablo 10.** Parenteral demir ürünleri ve kullanımları.

|                             | Demir dekstran                                 | Demir sükroz                     | Demir glukonat                                             | Demir Karboksimaltoz                           |
|-----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Konsantrasyon</b>        | 50 mg/mL                                       | 20 mg/mL                         | 12,5 mg/mL                                                 | 50 mg/ ml                                      |
| <b>İv enjeksiyon (süre)</b> | 50 mg/dk'ı geçmemeli                           | 20 mg/dk'ı geçmemeli             | 12,5 mg/dk'ı geçmemeli                                     | 100mg/dk                                       |
| <b>Test doz</b>             | İlk dozda gereklidir.                          | Hekimin kararına bağlı           | Hekimin kararına bağlı                                     | -                                              |
|                             | 25 mg iv yavaş puşe                            | 25mg iv yavaş puşe               | 25mg iv yavaş puşe veya 50mL'lik salin içinde 25mg 60dk'da | -                                              |
| <b>Doz</b>                  | 100 mg                                         | 100mg                            | 125mg                                                      | 500mg                                          |
| <b>iv enjeksiyon</b>        | 2-5 dk boyunca                                 | 5 dk boyunca                     | 10 dk boyunca                                              | En az 15 dk                                    |
| <b>İdame dozu</b>           | Hesaplanan toplam miktara ulaşana kadar günlük | Haftada 1-3 defa                 | 8 diyaliz seansı boyunca 1000mg                            | Hesaplanan toplam miktara ulaşana kadar günlük |
| <b>Mayi</b>                 | %0.9 NaCl                                      | %0.9 NaCl                        | %0.9 NaCl                                                  | %0.9 NaCl                                      |
| <b>Total doz infuzyonu</b>  | Var                                            | Yok                              | Yok                                                        | Var                                            |
| <b>İnfuzyon</b>             | 250-1000 mL %0.9 NaCl içinde 1-6 saatte        | 100 mL %0.9 NaCl içinde 15 dk'da | 125 mg, 100 mL %0.9 NaCl içinde 1 saatte                   | 250 mL %0.9 NaCl içinde 15 dakikada            |
| <b>Uygulama Şekli</b>       | im/iv                                          | iv                               | iv                                                         | iv                                             |



#### 2.2.10.3.1.4 Demir karboksimaltoz

Parenteral 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 (134).

İntravenöz demir karboksimaltoz, az miktarda serbest demir salınımı ile retiküloendotelyal sistem tarafından demir alımına izin verdiğine inanılan stabil, dekstran içermeyen bir demir formülasyonudur (135). Demir karboksimaltoz, demirin hedef dokulara kontrollü iletimi ile yüksek dozlarda hızlı iv uygulaması için geliştirilmiştir. Serumdaki toplam demir konsantrasyonu, intravenöz demir karboksimaltoz uygulamasından sonra doza bağlı bir şekilde hızla artar. Parenteral demir karboksimaltoz dolaşımdan hızla temizlenir ve öncelikle kemik iliğine (> %80) ve ayrıca karaciğer ve dalağa dağıtılır. Haftalık tekrarlanan demir karboksimaltoz uygulaması, demir eksikliği anemisi olan hastalarda transferrin demiri birikmesine neden olmaz (135). Demir karboksimaltoz kompleksinin pH değeri, fizyolojik ozmolarite ile neredeyse nötrdür (5.0-7.0) (136). Dekstran ile çapraz reaktivite yoktur ve demir-karbonhidrat kompleksi ferrik glukonat veya demir sükrozdakinden daha stabildir (137,138). Çeşitli tıbbi durumlarla ilişkili 10000'den fazla demir eksikliği anemisi hastasıyla yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, Hb düzeylerinde iyileşmeler ve intravenöz demir karboksimaltoz uygulamasını takiben tükenmiş demir depolarının yenilendiği gösterilmiştir. KBY'li hastalarda demir eksikliği tedavisinde intravenöz demir karboksimaltoz, oral demire göre daha etkili ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür (139). Parenteral demir karboksimaltoz, Avrupa'da oral demir preparatlarının etkisiz olduğu veya kullanılamadığı durumlarda demir eksikliğin tedavisi için onaylanmıştır.

İntravenöz olarak uygulanan demir karboksimaltozun kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı veya uterin kanamalar gibi öyküleri olan farklı hasta gruplarında yapılan randomize, kontrollü, çok merkezli birçok çalışması olumlu sonuçlar bildirmiştir (135). Demir karboksimaltozun, hemoglobin seviyelerindeki taban çizgisinden değişiklikler veya çeşitli zaman noktalarında hematopoietik yanıt elde eden hastaların oranı açısından demir sülfat kadar etkili olduğu öne sürülmektedir.

. Genel olarak, hemoglobin düzeylerindeki iyileşmeler demir karboksimaltoz ile demir sülfattan daha hızlıdır. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda demir karboksimaltoz en az demir süktroz kadar etkilidir. Parenteral demir karboksimaltoz ayrıca demir eksikliği anemisi olan hastalarda tükenmiş demir depolarını ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HR-QOL) iyileştirmiştir. İntravenöz demir karboksimaltoz alıcıları, serum ferritin seviyeleri ve transferrin doyumluğunda başlangıçtan iyileşmeler ve HR-QOL değerdendirme skorlarında başlangıçtan iyileşmeler göstermiştir. Demir karboksimaltoz, serum ferritin seviyeleri, transferrin doyumluğ ve HR-QOL ile ilişkili uç noktalar açısından en az demir sülfat kadar etkilidir (135).

Eritroblastlar, demir karboksimaltozdan salınan demiri kullanabilirler. Bir çalışmada demir eksikliği veya böbrek yetmezliğine bağı anemisi olan altı hastada (bazal hemoglobin 10.5-13.2 gr/dL) 100 mg demire eş değerd tek bir intravenöz 10 dakikalık radyoaktif işaretdi demir karboksimaltoz infüzyonundan sonra, pozitron emisyon tomografisi çekilerek 16-24 gün sonra kırmızı kan hücreleri tarafından maksimum %61-99 oranında demirin kullanıldığını göstermiştir (140). Demir eksikliği anemisi olan diğerd üç hastada ise 24 gün sonra radyoaktif işaretdi demirin %91-99'u kullanıldığını görülmüştür (140,141).

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda klinik çalışmalarda demir karboksimaltoz iyi tolere edilmiştir, ilaçla ilişkili advers olayların çoğu hafif ila orta şiddette olarak kabul edilmiştir. Yaygın olarak bildirilen ilaca bağı advers olaylar arasında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, ishal, döküntü ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bulunur. Parenteral demir karboksimaltoz alan hastalarda ilaca bağı advers olayların insidansı genellikle oral demir sülfat alan hastalardakine benzer olarak görülmüştür. Genel olarak, döküntü ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları demir karboksimaltozda daha yaygın iken, gastrointestinal yan etkiler demir sülfat ile daha sıktır. Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda demir süktroz alıcılarından daha düşük oranda demir karboksimaltoz, ilaçla ilgili en az bir yan etki yaşamıştır (135).

İntravenöz demir karboksimaltozun 14 yaşından büyük hastalarda kullanılması önerilmektedir (141,142). Hemoglobin düzeylerini ve demir depolarını

düzeltilmek için gerekli kümülatif demir karboksimaltoz dozu, her hasta için ayrı ayrı hesaplanmalı ve uygulanmalıdır (141).

İntravenöz demir karboksimaltoz, düşük molekül ağırlıklı demir dekstran (143), demir sükroz (144) (her ikisi de dünya çapında mevcuttur) ve sodyum ferrik glukonat (145) (ABD ve diğer bazı ülkelerde mevcuttur) gibi diğer intravenöz demir preparatlarına göre bazı avantajlar sunmaktadır. Bu ürünlerin onaylanmış endikasyonları, dozajları ve bulunabilirliği ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Şiddetli anafilaktik şok ve mortalite (anti-dekstran antikorları nedeniyle) ile ilişkisi nedeniyle, yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran artık AB'de mevcut değildir (146,147). Parenteral demir karboksimaltozun akut toksisite veya ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları riski düşük görünmektedir (137). Demir karboksimaltozun yanı sıra düşük molekül ağırlıklı demir dekstranının da stabilitesi yüksektir, bu da düşük ve kontrollü bir demir salınımı sağlar ve buna karşılık gelen düşük akut toksisite riski vardır (148). Tüm intravenöz demir preparatları için, akut toksisiteyi ve dokularda birikime bağlı hemosiderozu önlemek için hesaplanan demir açığına göre sadece bireyin ihtiyaç duyduğu demir miktarı uygulanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili endişelerin bir sonucu olarak, düşük molekül ağırlıklı demir dekstran (143) ve demir sükroz (AB'de), uygulanmadan önce test dozu gerekli iken, demir karboksimaltoz (142) veya sodyum ferrik glukonat uygulanmadan önce bir test dozu gerekli değildir (145).

Bildirilen advers olaylar şunlardır:

- Endokrin ve metabolik: Hipofosfatemi
- Kardiyovasküler: Hipertansiyon ve hipotansiyon, flushing
- Merkezi sinir sistemi: Baş dönmesi, baş ağrısı
- Dermatolojik: Enjeksiyon bölgesinde cilt renk değişikliği
- Gastrointestinal: Bulantı, kusma, kabızlık
- Karaciğer: Artan serum ALT

Pazarlama sonrası ve / veya vaka raporları: Karın ağrısı, anafilaksi, anjiyoödem, artralji, sırt ağrısı, göğüs rahatsızlığı, titreme, ishal, nefes darlığı, eritem, ateş, aşırı duyarlılık, artmış gama-glutamil transferaz, enjeksiyon bölgesinde tahriş, enjeksiyon

bölgesinde ağrı, parestezi, kaşıntı, deri döküntüsü, hapsırma, senkop, taşikardi, ürtiker bildirilmiştir.

İntravenöz demir karboksimaltoza veya formülasyonun herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılması kontrendikedir. İntravenöz demir karboksimaltoz için karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bir doz ayarlaması yoktur.

İntravenöz demir karboksimaltoz, gebelikte demir eksikliği anemisi (DEA) (149,150) ve doğum sonrası (151) tedavisi için değerlendirilmiştir. Demir gereksinimi hamilelik sırasında artar. Tüm kadınlar hamilelik sırasında demir eksikliği açısından taranmalıdır; DEA varsa, ek demir (doğum öncesi vitaminlere ek olarak) uygulanmalıdır. Oral preparatlar genellikle yeterlidir, ancak oral demir tolere edemeyen veya alamayan kadınlarda, şiddetli demir eksikliği durumunda veya malabsorpsiyon mevcut olduğunda parenteral demir tedavisi kullanılabilir.

Anne sütünde demir bulunur. Anne sütündeki demir konsantrasyonları anneye demir karboksimaltoz uygulamasının ardından artar (151). Anne sütü veya demir ile güçlendirilmiş formüller genellikle bebeklerin önerilen diyet gereksinimlerini karşılayacak kadar demir sağlar. Tedavi için bu sırada emzirme kararı bebeğe maruz kalma riskini, bebeği emzirmenin yararlarını ve anneye tedavinin yararlarını göz önünde bulundurmalıdır. Bebekler kabızlık veya ishal gibi gastrointestinal toksisite açısından izlenmelidir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2019/148 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, Mart 2016-Mart 2019 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye, hematoloji polikliniklerinde veya dahiliye servisinde görülüp demir eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiş, çeşitli endikasyonlarla intravenöz demir tedavisi verilmiş hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Parenteral demir tedavisi hastanemizde hematoloji ve dahiliye poliklinikleri takibinde, tüm hastalar için Ganzoni formülü ile hesaplanan dozlarda dahiliye servisi veya gündüz tedavi ünitesinde verilmekte ve genellikle bir ay sonrasına kontrole çağırılmaktadır. Bu aradaki süreçte etyoloji ile ilgili tetkikleri de başlatılmış olan hastalarda, birinci ayda Hb'de yeterli artış da varsa 2-3 aylık aralarla, en az 6 ay izlenmektedir. Etolojiye göre hastaların diğer gerekli tetkikleri yapılmakta ve tedavileri düzenlenmekte, genellikle süreç 6 ay sonunda sonuca bağlanmış olmaktadır. Bu şekilde Mart 2016-Mart 2019 tarihleri arasında parenteral demir tedavisi almış olan 148 hastanın verileri incelenmiştir ve bu hastalardan 5 tanesinin tedavileri sırasında gelişen yan etkiler sebebiyle dozu tamamlayamadığı saptandığından, 3 tanesi de tedavi sürecinde eritrosit transfüzyonu almış olduğundan dışlanmıştır. Bu hastaların kayıtları incelenerek yalnızca intravenöz demir karboksimaltoz veya demir sükröz tedavisi almış olan hastalar olarak ayrılmıştır. Diğer parenteral formlarda veya eş zamanlı oral demir tedavisi almış olan hastalar ile son 3 ay içinde eritrosit süspansiyonu tedavisi almış olan hastalar ve tedavi sonrası yan etki gelişmesi sebebiyle tedavisi tamamlanamayan hastalar dışlandığında toplam 140 hasta çalışmaya alınmıştır.

Toplam 140 hasta demir karboksimaltoz almış olanlar (n:80) ve demir sükröz tedavisi almış olan hastalar (n:60) olarak gruplandırılmıştır. Bu hastaların rutin kontrollerinde yapılan laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak yazılı veya elektronik kayıtlardan incelenmiştir ve karşılaştırılabilmesi için belli zamanlardakiler (tedavi başlangıcında, 1, 3 ve 6 aylardakiler) değerlendirme için seçilmiştir. Her gruptaki hastalarda yaş, cinsiyet, hemoglobin (tedavi öncesi, 1, 3 ve 6 aylar olmak üzere 4 değer), hematokrit (tedavi öncesi, 1, 3 ve 6 aylar olmak üzere 4 değer), trombosit sayısı (tedavi öncesi, 1, 3 ve 6 aylar olmak üzere 4 değer), demir (tedavi öncesi, 1, 3

ve 6.aylar olmak üzere 4 değer), transferrin saturasyonu (tedavi öncesi, 1, 3, 6.aylar olmak üzere 4 değer), ferritin (tedavi öncesi, 1, 3 ve 6.aylar olmak üzere 4 değer) ve kayıtlarda belirtilmiş yan etkiler incelenmiştir. Demir sükröz tedavisi alan 5 hasta ilaç ilişkili yan etkiler sebebiyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda evren intavenöz demir tedavisi alan hastalar olarak düşünülmüştür ve % 5 önemlilik düzeyi, % 20 etki ve % 80 güç düzeyi ile klinik ve istatistiksel açıdan anlamlı olması için örneklem 140 hasta seçilmiştir. Çalışmadaki verilerin uygun tanımlayıcı istatistikleri hesaplanmıştır. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayımı Lillie fors düzeltme ile, Komogrov Smirnov testi ve Shapiro – Wilk testleri ile; gruplar varyanslarının homojenliği ise Levene ve Box M testleri ile kontrol edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Independent Samples t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Farklı zaman periyotlarında ölçülen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için Genelleştirilmiş Doğrusal Modelleme yaklaşımından (post hoc Fischer-LSD) yararlanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Chi Square ve Fischer Exact testleri ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 alınmış ve  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve istatistiksel analizler için SPSS (SPSS Inc., II, Chicago) paket programı kullanılmıştır.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda 140 hastanın verileri incelenmiş olup demir karboksimaltoz alan 80 hasta ile demir sükroz alan 60 hasta karşılaştırılmıştır. Her iki grubun da yaklaşık %78'ini kadınlar oluşturmuyordu ve ortalanca yaş demir karboksimaltoz grubunda 46 ve demir sükroz grubunda 42 idi. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (yaş ve cinsiyet için  $p>0,05$ , Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı.

|          |       | Tedavi Şekli                                  |      |      |                                               |      |      | p                  |
|----------|-------|-----------------------------------------------|------|------|-----------------------------------------------|------|------|--------------------|
|          |       | Demir karboksimaltoz                          |      |      | Demir sü kroz                                 |      |      |                    |
|          |       | N                                             | R %  | C %  | N                                             | R %  | C %  |                    |
| Cinsiyet | Kadın | 63                                            | 57,3 | 78,8 | 47                                            | 42,7 | 78,3 | 0,953 <sup>s</sup> |
|          | Erkek | 17                                            | 56,7 | 21,3 | 13                                            | 43,3 | 21,7 |                    |
| Yaş      |       | 46±16 <sup>*</sup> , 44 (22) <sup>&amp;</sup> |      |      | 42±11 <sup>*</sup> , 41 (18) <sup>&amp;</sup> |      |      | 0,177 <sup>£</sup> |

R %: Satır yüzdesi; C %: Sütun yüzdesi, \* Ortalama±Standart Sapma, &: Medyan (Çeyrekler arası genişlik), \$: Pearson Ki-kare, #: Fisher Exact test, £: Mann-Whitney U testi

Hastaların başvuru anında ortalanca Hb değerleri karboksimaltoz alan grupta 9.4 iken demir sükroz alan grupta 9.65 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde başvurudaki ortalanca Hct (30 vs 30,25), MCV (74,95 vs 72,1), ferritin (5,9 vs 5) ve TS (5 vs 4) değerleri DEA'nde beklendiği gibi normalin altındaydı ve gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (her biri  $p>0,05$ , Tablo 12). Trombosit, her iki grupta normal sınırlardaydı ve benzer düzeylerdeydi ( $p>0,05$ ). Ancak hastalara verilmiş olan demir tedavi dozunun demir karboksimaltoz grubunda demir sükroz grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (ortalanca 1000 mg'a karşın 800 mg,  $p<0,001$ ) saptandı. (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastaların başvuru anındaki hemogram parametreleri, ferritin, transferrin saturasyonu ve tedavi dozu karşılaştırması.

|                                 | Tedavi Şekli         |        |        |        |         |               |       |        |        |        | p*     |
|---------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|---------|---------------|-------|--------|--------|--------|--------|
|                                 | Demir karboksimaltoz |        |        |        |         | Demir süktroz |       |        |        |        |        |
|                                 | Ort                  | SS     | Medyan | ÇAG    | DA      | Ort           | SS    | Medyan | ÇAG    | DA     |        |
| Hb (g/L)                        | 9,42                 | 1,43   | 9,40   | 3      | 6,90    | 9,36          | 1,89  | 9,65   | 5      | 8,60   | 0,868  |
| Hct (%)                         | 30,03                | 4,72   | 30,00  | 10     | 30,70   | 29,59         | 5,66  | 30,25  | 12     | 34,30  | 0,830  |
| MCV (fL)                        | 75,67                | 12,03  | 74,95  | 26     | 65,80   | 71,77         | 9,58  | 72,10  | 23     | 41,60  | 0,078  |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /uL) | 312025               | 204211 | 272000 | 249500 | 1533000 | 305717        | 96165 | 283000 | 189500 | 464000 | 0,338  |
| Demir (µg/dL)                   | 28,30                | 21,09  | 23,00  | 22     | 145,00  | 26,87         | 14,77 | 21,50  | 29     | 53,00  | 0,898  |
| Ferritin (ng/mL)                | 8,87                 | 7,25   | 5,90   | 10     | 29,00   | 6,12          | 4,61  | 5,00   | 5      | 25,60  | 0,083  |
| TS (%)                          | 6,61                 | 5,22   | 5,00   | 7      | 29,00   | 6,25          | 4,32  | 4,00   | 7      | 15,00  | 0,720  |
| Tedavi Dozu (mg)                | 1238                 | 450    | 1000   | 1000   | 1500    | 802           | 288   | 800    | 700    | 1300   | <0,001 |

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DA: Değişim Aralığı, Hct:Hematokrit, Hb:Hemoglobin, MCV:Ortalama eritrosit hacmi, \* Mann-Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, TS:Transferrin Saturasyonu

Çalışmamızda hastaların zaman içindeki takipleri incelenmiş ve 1, 3 ve 6. ay anemi parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta Hb ve Hct değerlerinde 1.ayda, başlangıç değerleri ile kıyaslandığı zaman anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Her iki grupta 3. ve 6. aylarda ölçülen Hb değerleri 1.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0,01$ ). Demir süktroz grubunda 3. ve 6. aylarda ölçülen Hct değerleri 1.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ) ancak demir karboksimaltoz grubunda 1. Ay ile sonraki aylar arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 13).

Demir karboksimaltoz grubunda 1. ayda ve 3. ayda ölçülen Hb değerleri, demir süktroz grubunda 1. ayda ( $p=0,012$ ) ve 3. ayda ( $p=0,047$ ) ölçülen Hb değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Aynı şekilde demir karboksimaltoz grubunda 1. ayda ölçülen Hct değeri, demir süktroz grubunda 1.ayda ölçülen Hct değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p=0,021$ ).



**Tablo 13.** Hastaların aylar arası hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacmi değerlerinin karşılaştırması.

|                 | DEA Tedavi Şekli     | Ölçüm zamanı | Ort  | SS   | Medyan | ÇAG  | DA   |
|-----------------|----------------------|--------------|------|------|--------|------|------|
| <b>Hb (g/L)</b> | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 9,4  | 1,4  | 9,4    | 2,0  | 6,9  |
|                 |                      | 1.ay         | 12,0 | 1,1  | 12,1   | 1,6  | 6,5  |
|                 |                      | 3.ay         | 12,5 | 1,2  | 12,6   | 1,6  | 8,0  |
|                 |                      | 6.ay         | 12,3 | 1,4  | 12,4   | 1,8  | 8,1  |
|                 | Demir sükroz         | Başlangıç    | 9,4  | 1,9  | 9,7    | 2,7  | 8,6  |
|                 |                      | 1.ay         | 11,4 | 1,4  | 11,6   | 1,8  | 6,8  |
|                 |                      | 3.ay         | 12,1 | 1,3  | 12,2   | 1,2  | 8,0  |
|                 |                      | 6.ay         | 12,2 | 1,2  | 12,3   | 1,3  | 6,1  |
| <b>Hct (%)</b>  | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 30,0 | 4,7  | 30,0   | 6,4  | 30,7 |
|                 |                      | 1.ay         | 37,2 | 8,1  | 37,0   | 4,9  | 78,0 |
|                 |                      | 3.ay         | 37,3 | 4,3  | 37,5   | 5,0  | 25,5 |
|                 |                      | 6.ay         | 37,2 | 4,0  | 37,3   | 4,7  | 23,7 |
|                 | Demir sükroz         | Başlangıç    | 29,6 | 5,7  | 30,3   | 6,7  | 34,3 |
|                 |                      | 1.ay         | 35,1 | 4,2  | 35,7   | 4,6  | 20,2 |
|                 |                      | 3.ay         | 36,7 | 3,9  | 37,0   | 4,2  | 25,4 |
|                 |                      | 6.ay         | 36,7 | 3,5  | 37,1   | 4,2  | 20,1 |
| <b>MCV (fL)</b> | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 75,7 | 12,0 | 75,0   | 19,3 | 65,8 |
|                 |                      | 1.ay         | 81,5 | 8,1  | 80,7   | 13,4 | 31,9 |
|                 |                      | 3.ay         | 85,8 | 7,7  | 86,0   | 8,2  | 50,7 |
|                 |                      | 6.ay         | 87,3 | 7,7  | 87,7   | 9,4  | 44,5 |
|                 | Demir sükroz         | Başlangıç    | 71,8 | 9,6  | 72,1   | 15,0 | 41,6 |
|                 |                      | 1.ay         | 78,8 | 6,9  | 79,0   | 7,9  | 39,6 |
|                 |                      | 3.ay         | 81,8 | 7,3  | 82,6   | 8,3  | 42,8 |
|                 |                      | 6.ay         | 82,9 | 6,3  | 82,5   | 6,8  | 34,0 |

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DA: Değişim Aralığı, Hct:Hematokrit, Hb:Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Her iki grupta da başlangıçta ölçülen MCV değerleri, diğer periyotlarda ölçülen MCV değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (her biri için  $p<0,01$ ) ve normalin altındadır. Demir karboksimaltoz grubunda 3. ve 6. aylarda ölçülen MCV değerleri, Demir sükroz grubunda ilgili periyotlarda ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ). Ayrıca demir karboksimaltoz grubunda 3. ve 6.ayda ölçülen MCV değeri 1. ayda ölçülen MCV değerinden; 6. ayda ölçülen MCV değeri de 3.ayda ölçülen MCV değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,012$ ). Demir sükroz grubunda 3. ve 6.ayda ölçülen MCV değeri, 1. ayda ölçülen MCV değerinden, 6. ayda ölçülen MCV değeri

de 3.ayda ölçülen MCV değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (her biri için  $p<0,01$  Tablo 13).

**Tablo 14.** Hastaların aylar arası trombosit sayısı, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerinin karşılaştırması.

|                                  | DEA Tedavi Şekli     | Ölçüm zamanı | Ort      | SS       | Medyan   | ÇAG      | DA        |
|----------------------------------|----------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ ) | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 312025,0 | 204211,2 | 272000,0 | 131500,0 | 1533000,0 |
|                                  |                      | 1.ay         | 272150,0 | 179136,3 | 235500,0 | 109500,0 | 1271000,0 |
|                                  |                      | 3.ay         | 253862,5 | 89939,5  | 231000,0 | 114500,0 | 461000,0  |
|                                  |                      | 6.ay         | 256950,0 | 97569,3  | 245500,0 | 115000,0 | 594000,0  |
|                                  | Demir süktroz        | Başlangıç    | 305716,7 | 96165,0  | 283000,0 | 115500,0 | 464000,0  |
|                                  |                      | 1.ay         | 268633,3 | 77802,4  | 253000,0 | 95500,0  | 342000,0  |
|                                  |                      | 3.ay         | 258833,3 | 63845,2  | 248500,0 | 94500,0  | 296000,0  |
|                                  |                      | 6.ay         | 266483,3 | 67683,1  | 263000,0 | 101000,0 | 277000,0  |
| Ferritin (ng/mL)                 | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 8,9      | 7,3      | 5,9      | 9,0      | 29,0      |
|                                  |                      | 1.ay         | 183,2    | 174,0    | 128,6    | 124,4    | 865,0     |
|                                  |                      | 3.ay         | 101,5    | 90,2     | 88,7     | 96,2     | 449,6     |
|                                  |                      | 6.ay         | 78,2     | 84,7     | 52,5     | 80,9     | 372,1     |
|                                  | Demir süktroz        | Başlangıç    | 6,1      | 4,6      | 5,0      | 3,9      | 25,6      |
|                                  |                      | 1.ay         | 85,6     | 70,7     | 78,0     | 66,6     | 342,8     |
|                                  |                      | 3.ay         | 49,8     | 47,5     | 36,3     | 47,9     | 278,0     |
|                                  |                      | 6.ay         | 31,2     | 33,7     | 22,4     | 36,3     | 186,0     |
| TS (%)                           | Demir karboksimaltoz | Başlangıç    | 6,6      | 5,2      | 5,0      | 5,5      | 29,0      |
|                                  |                      | 1.ay         | 27,2     | 9,7      | 26,5     | 14,5     | 48,0      |
|                                  |                      | 3.ay         | 22,4     | 10,3     | 23,0     | 15,5     | 49,0      |
|                                  |                      | 6.ay         | 19,9     | 10,2     | 20,0     | 13,0     | 45,0      |
|                                  | Demir süktroz        | Başlangıç    | 6,3      | 4,3      | 4,0      | 6,0      | 15,0      |
|                                  |                      | 1.ay         | 23,6     | 10,5     | 22,5     | 13,5     | 51,0      |
|                                  |                      | 3.ay         | 18,9     | 8,8      | 17,0     | 11,0     | 39,0      |
|                                  |                      | 6.ay         | 15,1     | 9,2      | 14,0     | 13,0     | 43,0      |

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DA: Değişim Aralığı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, TS:Transferrin Saturasyonu

Gruplara göre başlangıçta ölçülen trombosit değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0,888$ , Tablo 14) ve normal sınırlar içerisinde. Bununla beraber tedavinin devamında her iki grupta trombosit düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Demir karboksimaltoz grubunda diğer periyotlarda ölçülen trombosit değeri, başlangıçta ölçülen trombosit değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırasıyla 1,3,6.aylarda  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,006$ ). Benzer şekilde demir süktroz

grubunda diğer periyotlarda ölçülen trombosit değeri, başlangıçta ölçülen trombosit değerlerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (her biri için  $p<0,001$ ). Tedavi ile düşüşe rağmen ortalama trombosit düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalmıştır.

Her iki grupta da farklı periyotlarda ölçülen ferritin değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,018$ , Tablo 14). Her iki grupta da 1,3 ve 6. aylarda ölçülen ferritin değerleri, başlangıçta ölçülen ferritin değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (her biri için  $p<0,01$  Tablo 14). Her iki grupta da 1. ayda ölçülen ferritin değeri, 3. ve 6. aylarda ölçülen ferritin değerlerinden, 3. ayda ölçülen ferritin değeri de 6. ayda ölçülen ferritin değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (demir karboksimaltoz grubu için sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,003$ ; demir sükroz grubu için sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Demir karboksimaltoz grubunda 1,3 ve 6. aylarda ölçülen ferritin değeri, demir sükroz grubunda ilgili periyotlarda ölçülen ferritin değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (her biri için  $p<0,001$ ).

Demir karboksimaltoz grubunda 1,3 ve 6. aylarda ölçülen TS değerleri, demir sükroz grubunda ilgili periyotlarda ölçülen TS değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (sırasıyla  $p=0,041$ ,  $p=0,029$ ,  $p=0,003$  Tablo 14). Her iki grupta da diğer periyotlarda ölçülen TS değerleri, başlangıçta ölçülen TS değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (her biri için  $p<0,001$ ). Ayrıca demir karboksimaltoz grubunda 3. ve 6. ayda ölçülen TS değeri, 1. ayda ölçülen TS değerinden ve 6. ayda ölçülen TS değeri, 3. ayda ölçülen TS değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,025$ ). Benzer şekilde demir sükroz grubunda 3. ve 6. ayda ölçülen TS değeri, 1. ayda ölçülen TS değerinden (her biri için  $p<0,001$ ), 6. ayda ölçülen TS değeri ise 3. ayda ölçülen TS değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p=0,002$  Tablo 14).

**Tablo 15.** Hastaların Hemogloblin artış miktarlarının karşılaştırması.

|                        | DEA Tedavi Şekli     |     |        |     |     |               |     |        |     |      | p                      |
|------------------------|----------------------|-----|--------|-----|-----|---------------|-----|--------|-----|------|------------------------|
|                        | Demir karboksimaltoz |     |        |     |     | Demir süktroz |     |        |     |      |                        |
|                        | Ort                  | SS  | Medyan | ÇAG | DA  | Ort           | SS  | Medyan | ÇAG | DA   |                        |
| Hb artış miktarı 1. ay | 2,5                  | 1,3 | 2,4    | 1,6 | 7,3 | 2,1           | 1,4 | 1,9    | 1,8 | 6,1  | 0,012*                 |
| Hb artış miktarı 3. ay | 3,1                  | 1,7 | 2,9    | 1,9 | 9,2 | 2,7           | 1,8 | 2,3    | 1,9 | 8,9  | 0,113*                 |
| Hb artış miktarı 6. ay | 2,9                  | 1,7 | 2,9    | 2,4 | 7,9 | 2,8           | 1,9 | 2,7    | 2,3 | 10,0 | 0,793 <sup>&amp;</sup> |

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DEA: Demir eksikliği anemisi, DA: Değişim Aralığı, Hb:Hemogloblin, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, \* Mann-Whitney U testi, &: Bağımsız örneklem t testi

Gruplar arasında 1.ayın sonunda hesaplanan Hb artış miktarları arasında anlamlı düzeyde fark vardır ( $p<0,05$ , Tablo 15). Demir karboksimaltoz grubunda hesaplanan 1. ay Hb artış miktarı, demir süktroz grubunda ölçülen 1. ay Hb artış miktarından anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p=0,012$ ). Gruplar arasında 3. Ay Hb artış miktarı ve 6.ay Hb artış miktarları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ , Tablo 15).

**Tablo 16.** Tedavi gruplarına göre yan etki dağılımı.

|          |     | Tedavi Şekli         |      |       |               |       |      | p                  |
|----------|-----|----------------------|------|-------|---------------|-------|------|--------------------|
|          |     | Demir karboksimaltoz |      |       | Demir süktroz |       |      |                    |
|          |     | N                    | R %  | C %   | N             | R %   | C %  |                    |
| Yan Etki | Yok | 80                   | 57,2 | 100,0 | 60            | 42,8  | 92,3 | 0,011 <sup>#</sup> |
|          | Var | 0                    | 0,0  | 0,0   | 5             | 100,0 | 7,7  |                    |

R %: Satır yüzdesi; C %: Sütun yüzdesi, \* Ortalama±Standart Sapma, &: Medyan (Çeyrekler arası genişlik), \$: Pearson Ki-kare, #: Fisher Exact test, £: Mann-Whitney U testi

Tedavi gruplarında görülen yan etki dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark vardır ( $p=0,011$ , Tablo 16). Demir süktroz grubunda yan etki görülen bireylerin oranı (%7,7), demir karboksimaltoz grubunda yan etki görülen bireylerin oranından (%) anlamlı düzeyde daha yüksektir.

## 5.TARTIŞMA

Anemi tüm dünyada yaygın görülen bir halk sağlığı sorunudur ve DSÖ'nün raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unda anemi olduğu bildirilmiştir (152). Anemilerin en sık sebebi olan demir eksikliği anemisi, tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur.

Hemoglobin (Hb) seviyeleri, demir depoları azaldıktan sonra bir süre boyunca normal kalabilir; yani demir eksikliği, anemi olmadan gözlenebilir ve bu dönemde sadece plazma ferritin seviyesi ve plazma transferrin saturasyonu azalır. Demir depoları tükendiğinde, hemoglobin seviyesi düşmeye başlar. Demir depolarının azaldığı ve henüz hemoglobinin normal olduğu durum demir eksikliği olarak ifade edilir. Demir eksikliğin devam etmesi, hemoglobin düzeylerinin düşmesi ile sonuçlanır ve demir eksikliği anemisi ortaya çıkar (153). Bunların tersine demir tedavisi ile sonrası 1. ayda hemoglobin düzeyinde 2 gr/dL yükselme sağlanır. Hastalarda hemoglobin düzeyinde yükselme 2-3 haftada başlar ancak 1-2 ayda normal düzeye ulaşır (110). En erken hematolojik cevap tedavinin başlangıcından itibaren 5-10 gün içinde retikülosit cevabının elde edilmesidir. Hemoglobin değerlerinin normale gelmesinden sonra eritrosit indeksleri düzelmeye başlar. 1-3 ay arasında ise ferritin düzeyleri düzelir. İntravenöz demir tedavisi sonrası ilk aylardaki ferritin yüksekliği yanıtıcı olabilir, eritropoez ile ilerleyen aylarda demirin kullanımı ile ferritin düşüşü beklenir.

Anemi oranı kadınlarda daha yüksek olup %30,2 iken, erkeklerde bu oran %12,7 olarak tespit edilmiştir (3). Demir eksikliği anemisi oranı ise kadınlarda %11 iken (özellikle premenapozal dönemde) erkeklerde %4'tür (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %78,6'sını kadınlar oluşturmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlardaki demir eksikliğin nedenleri farklılık gösterir. Çoğu gelişmiş ülkede kadınların demir eksikliğin nedeni diyetle yetersiz demir alımından ziyade menstrasyonla kaybedilen miktarının fazla olmasıdır. Menstrasyona bağlı kan kayıpları sonucu gelişen demir eksikliği, diyetteki demir miktarının ve demir biyoyararlanımının relatif olarak daha düşük olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki kadınları daha da fazla etkilemektedir (153). Çalışmamızda demir

karboksimaltoz grubunda yaş ortalaması 44, demir sükroz grubunda 41 olarak saptanmış olup bu yaş grubu genelde premenapozal ve perimenapozal hastaları yani demir eksikliği anemisinin daha sık görüldüğü grubu içermektedir. Ancak çalışmamız retrospektif olması sebebiyle hastaların menapoz durumları ile ilgili veriler ner değildir.

Her iki grupta Hb ve Hct değerlerinde 1.ayda, başlangıç değerleri ile kıyaslandığı zaman anlamlı artış saptanmıştır ve normal düzeylere ulaşmıştır. Her iki grupta 3. ve 6. aylarda ölçülen Hb değerleri 1.aya göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Demir karboksimaltoz grubunda 1. ve 3.ayda ayda ölçülen Hb değerleri, demir sükroz grubunun aynı periyoduna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Demir sükroz grubunda 3.ayda ve 6.ayda da Hb ve Hct'in bir miktar daha arttığı izlenmektedir. Ancak demir karboksimaltoz grubunda 1.aylar ile sonraki dönemler arasında anlamlı fark yoktur. Bu da demir karboksimaltoz tedavisi ile Hb'de daha hızlı bir artış olduğunu ancak toplam artış miktarının benzer olduğunu göstermektedir. Hoffman ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada demir sükroz yerine demir karboksimaltoz tedavisine geçildiğinde; hastaların Hb düzeylerinde daha hızlı bir artış, eritropoetin tedavisi alanların da eritropoetin dozunda azalma olduğu görülmüştür (154). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli randomize bir çalışmada, menorajili hastalarda preoperatif hemoglobin artışı sağlamak için uygulanan demir sükroz ile demir karboksimaltoz tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar sadece 2. hafta sonrasında değerlendirilip karşılaştırmaya alınmışlardır (155). Bu çalışmada demir karboksimaltoz ile Hb seviyelerinin daha hızlı yükseldiği ve preoperatif hastalarda Hb artışı için kullanılmasının bir avantaj olacağı sonucuna varılmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise hastalar 1, 3 ve 6. Ay olmak üzere üç farklı zaman diliminde değerlendirilerek farklı zamanlardaki değişimler ortaya konmuştur. Rognoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise parenteral demir karboksimaltoz ile erken yanıt (7. günden itibaren) elde edilmiş olup kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan hastaların yönetiminde parenteral demir karboksimaltozun ameliyat öncesi dönemde veya şiddetli anemi vakalarında transfüzyonlara etkili bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (156). Ek olarak kemoterapi ilişkili anemi tedavisinde intravenöz demir karboksimaltoz ile yapılan bir çalışmada sadece intravenöz demir karboksimaltoz ile tedavinin, Hb

seviyelerinde önemli ve sürekli bir artış sağladığını ve bu nedenle demir karboksimaltoz tedavisinin kemoterapi ilişkili anemide birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (157). Çalışmamızda Hb artışına benzer şekilde demir karboksimaltoz grubunda 1. ayda ölçülen Hct değeri, demir sükroz grubunda ölçülen Hct değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Bu sonuç Hct'in Hb ile benzer özellikte etkilenen bir değer olduğunu göstermekte olup, çalışmamızda araştırmaya dahil edilen Hct değerinin yapılan diğer çalışmalarda değerlendirmeye alınmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda MCV'nin ilk ay sonundaki değişimi anlamlı farklılık göstermemişken 3. ve 6. Aylardaki MCV değerleri demir karboksimaltoz grubunda demir sükroz grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Ancak bu dönemde MCV değeri her iki grupta da normal aralık içerisinde değişkenlik göstermektedir. Her iki grupta da MCV'nin başlangıç düzeyine göre anlamlı oranda yükseldiği görülmüştür. Dillon ve arkadaşlarının üç parenteral demir preparatını karşılaştırdığı çalışmada, hastaların MCV düzeyindeki artışın demir karboksimaltoz grubunda demir sükroz ve dekstran grubuna göre daha fazla olduğu görülmüş olup bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (158). Ancak MCV değeri sadece demirden etkilenen bir parametre olmayıp vitamin B12 ve folik asit düzeylerinden de etkilenmektedir. Çalışmamızda başlangıçta B12 ve folik asit eksikliği olmayan bireyler dahil edilse de demir tedavisi sonrası bu değerlerdeki değişiklikler takipte kullanılmamıştır. Demir tedavisi alan hastalarda Hb üretimi sırasında tüketimi ve eritropoezin artmasına bağlı vitamin B12 ve folik asitin eksikliğinin gelişmesi de MCV artışına sebep olabilir.

Çalışmamızda her iki grupta da 1.aydan itibaren TS düzeyleri belirgin artmış ve normal aralığa (>%15) gelmiştir. Demir karboksimaltoz grubunda tüm aylarda ölçülen TS değerleri, demir sükroz grubunda ilgili aylarda ölçülen TS değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hb ve Hct'de ilk aylarda demir karboksimaltoz grubunda daha hızlı artış olduğu da göz önüne alınırsa parenteral demir karboksimaltoz ile daha hızlı ve daha iyi yanıt alındığı görülmektedir. Shim ve arkadaşlarının Koreli gebe kadınlarda yaptığı bir çalışmada, hastaların iv demir karboksimaltoz tedavisi sonrası ölçülen TS ve diğer demir parametrelerinde anlamlı olarak daha hızlı artış görülmüş ve kan transfüzyonu için alternatif olarak öne

sürülmüştür (159). Çünkü kan transfüzyonu ile akut akciğer hasarı, mikrobiyal kontaminasyon, yanlış transfüzyon olasılığı, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu gibi önemli riskler mevcuttur. Ayrıca kan transfüzyonu maliyet olarak da daha fazladır (159). Ancak unutulmamalıdır ki parenteral demir tedavisi endikasyonu ile transfüzyon endikasyonu aynı değildir ve hematopoezin gerçekleşmesi için belli bir süre gereklidir. Öte yandan diğer bir parenteral tedavi alternatifi olan demir sükroz ile karşılaştırıldığında TS gibi demir parametrelerinde daha iyi ve Hb, Hct gibi parametrelerde daha hızlı bir artış olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Parenteral demir karboksimaltoz tedavisi, demir eksikliği anemisi tedavisinde tercih edilebilecek bir alternatif olarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızdaki populasyona gebe hastalar dahil edilmemiş olması sebebiyle bu açıdan bir karşılaştırma yapılamamıştır ancak parenteral demir karboksimaltoz tedavisi ile demir eksikliği olan tüm hastalarda benzer sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda demir karboksimaltoz grubunda farklı aylarda ölçülen ferritin değerlerinin, demir sükroz grubunda ilgili aylarda ölçülen ferritin değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış olup tedavinin devamında demirin yerine konması ile hematopoezin artması sonucunda her iki grupta da ferritin tekrar düşme eğiliminde olmuştur. Naqash ve arkadaşlarının kadın hastalarda parenteral demir karboksimaltoz ile demir sükroz tedavilerini karşılaştırdığı çalışmada demir karboksimaltoz grubunda ferritin düzeylerinin daha kısa sürede arttığı ve daha yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür (160). Benzer şekilde Sharma ve arkadaşlarının postpartum anemik hastalarda yaptıkları çalışmada da serum ferritin düzeyindeki artış hızının, demir karboksimaltoz grubunda, demir sükroz grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da elektif operasyonlarda preoperatif demir eksikliği anemisi olan hastalara hemoglobin yükseltilmesi için parenteral demir karboksimaltoz kullanıldığında sağlanan hemoglobin ve ferritin artışı diğer intravenöz demir tedavilerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (161).

Demir karboksimaltoz grubunda hesaplanan 1.aydaki Hb artış hızı, demir sükroz grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ancak 3.aydaki ve 6.aydaki Hb artış hızları, iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu da hastalarda



demir karboksimaltoz ile daha hızlı yanıt elde edildiğini ancak her iki tedavi ile de 6.ayda beklenen yanıtla ulaşıldığını göstermektedir.

Demir karboksimaltoz, bir karbonhidrat kabuğu tarafından stabilize edilen, ferrik hidroksit çekirdeğinden oluşan dekstran yapısında olmayan bir demir kompleksidir. Makromoleküler ferrik hidroksit karbonhidrat kompleksinin tasarımı, demirin retikuloendotelial sistem hücrelerinden korunmasına ve ardından demir bağlayıcı proteinlere, ferritine ve transferrine güvenli bir şekilde verilmesine izin verir (162). Bu nedenle demir karboksimaltozun daha az yan etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda tedavi gruplarında görülen yan etki dağılımları arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Demir sükroz grubunda yan etki görülen bireylerin oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. Naqas ve arkadaşlarının kadın hastalarda yaptığı çalışmada demir karboksimaltoz ile tedavi edilen hastalarda yan etki oranı daha az olarak saptanmış olup demir sükroz grubunda görülen yan etkilerin de hayati olmadığı görülmüştür (160). Parenteral demir tedavisinde yan etkinin az olması beklenen ve olması istenen sonuçlardan birisidir. Çalışmamızda demir karboksimaltoz tedavisi sırasında yan etki görülmemiş iken, demir sükroz grubunda 5 hastada yan etki görülmüş olup bu yan etkilerin 4'ü grade 1 kaşıntı ve döküntü semptomları, 1 tanesi ise grade 1 bulantı semptomudur. Çalışmamızda da görüldüğü gibi yan etkilerin hayati önem arz etmemesi, grade 1 yan etkiler sebebiyle hem demir karboksimaltoz hem de demir sükroz güvenilir ve etkin görülmektedir. Ancak daha fazla hasta sayısı ile yapılacak kapsamlı çalışmalar ile daha fazla verilere ulaşılabilir.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri gruplar arasında hastalara verilen demir dozları arasında farklılıklar mevcut olmasıdır. Her ne kadar Ganzoni formülü ile hesaplanmış olsa da flakon boyutları farklı olduğundan (100mg vs 500mg) hesaplanan dozun uygulamasında yukarı veya aşağı yuvarlama yönünde farklılıklar olabilir. Bu durum çalışmanın retrospektif olması ve klinisyenin tercihi doğrultusunda doz ayarlanması yapılması nedeniyle kontrol edilebilecek bir parametre değildi. Ek olarak çalışmamızda hastaların vücut ağırlıklarına dair kayıtlarımız mevcut olmayıp demir dozlarının farklılığı iki grup arasındaki vücut ağırlığı farkından da kaynaklanmış olabilir. Çalışmanın retrospektif olması sebebiyle açıklığa kavuşturulamayacağından prospektif çalışmalar ile bu konunun değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 6.SONUÇLAR

Demir eksikliği anemisi vücudun kaybettiği günlük demirin, vücuda alınan demir ile kompanse edilemediği durumda ortaya çıkan anemidir. Demir eksikliği anemisi, demir eksikliğin en ileri aşamasıdır. Sadece düşük hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile değil, aynı zamanda demir depolarının azalması veya tükenmesi, düşük serum demir seviyeleri ve azalmış transferrin saturasyonu ile de karakterize edilir.

Bu çalışmamızda parenteral demir karboksimaltoz (n:80) veya demir sükroz (n:60) tedavisi alan 140 hastanın Hb, Hct, MCV, trombosit sayısı, ferritin, TS ve hemoglobin artış miktarı parametrelerini dört ayrı periyotta retrospektif olarak değerlendirdik. Görülen yan etkileri ayrıca karşılaştırdık.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda iv demir karboksimaltoz tedavisi alan hasta grubunda hemoglobin artış hızının daha fazla olduğu, ilk aylarda Hb düzeylerinin bu grupta daha yüksek olduğu ancak 6.ayda benzer Hb düzeylerine eriştikleri saptanmıştır. Dolayısıyla aneminin düzeltilmesinde daha kısa sürede yanıt alındığı saptanmıştır. Ek olarak değerlendirmeye aldığımız Hct, MCV ve TS gibi anemi ve demir eksikliği parametrelerinde demir karboksimaltoz grubunda daha iyi yanıtlar alındığı ancak bu yanıtların demir sükroz grubunda normal aralıklar içinde olduğu görülmüştür. Yan etki oranı demir sükroz grubunda belirgin daha fazladır ancak bu yan etkilerin hayati önem arz etmediği hafif-grade 1 seviyesinde olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

## 7.KAYNAKLAR

1. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K PJ. Disorders of iron metabolism. In: Beutler E 2010 Disorders of iron metabolism.
2. S Ü, YI B, SK T. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematol Derneği. 2019;(Sürüm1.1):12–8.
3. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444–54.
4. M LSS. Approach to the adult with anemia. 2018.
5. Hillman R.S. & Ault K.A. & Leporrier M. & Rinder H.M. Hematology in Clinical Practice (5th Ed.). 2010.
6. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A YH. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2012.
7. R A. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp.
8. Braga JAP TJ. Anemias carenciais. Nutrição em saúde pública. Rio de Janeiro: Rubio. 2011. 197–209 p.
9. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood [Internet]. 2004 Oct 15;104(8):2263–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/104/8/2263/19067/Prevalence-of-anemia-in-persons-65-years-and-older>
10. 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 [Internet]. 2014 Jan 30;123(5):615–24. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/123/5/615/32839/A-systematic-analysis-of-global-anemia-burden-from>

11. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* [Internet]. 2000 Feb;403(6771):776–81. Available from: <http://www.nature.com/articles/35001596>
12. Looker AC. Prevalence of Iron Deficiency in the United States. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1997 Mar 26;277(12):973. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1997.03540360041028>
13. Bozkurt Aİ, Koçoğlu F BH ve ark. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;244–8.
14. Köksal O. Türkiye 1974 Beslenme-Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması. Ankara. 1977;
15. Aisen P, Enns C W-RM. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. 2001;940–59.
16. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–16.
17. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S GG. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Yayınevi. 2012. 1181–1246 p.
18. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *New Engl J Med N.engJ* [Internet]. 1999 Dec 23;341(26):1986–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199912233412607>
19. Ellison RT. The Effects of Lactoferrin on Gram-Negative Bacteria. In 1994. p. 71–90. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2548-6\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-2548-6_8)
20. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Apr 28;352(17):1741–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp048363>

21. Vyoral D, Petr  k J. Heparidin: A direct link between iron metabolism and immunity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(9):1768–73.
22. Frazer, D. M., & Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: How and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2003. 288–297. p.
23. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* [Internet]. 1987 Apr;67(2):520–82. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1987.67.2.520>
24. John P. Greer, John Foerster JNL. Wintrobe’s Clinical Hematology. Chapter 28, Disorders of Iron Metabolism and Heme.
25. Buys SS, Martin CB, Eldridge M et al. Iron absorption hypotransferrinemic mice. *Blood.* 1991;3288-3290.
26. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA FV. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. 2000;
27. Aydın Y.Yazıcı H, Hamuryudan V S, A. Demir eksikliği anemisi. *Cerrahpaşa iç hastalıkları.* 1.B.  stanbul:   stanbul Medikal Yayıncılık; 2005;145-47.
28. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil textbook of medicine*,   ev. ed.   nal S. Cilt 1. 22.B   stanbul: Güneş Kitabevi: 2006;1003-1008.
29.   zg  n Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N BG. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intrave  z demir sükroz tedavisi ile kan trasf  zyonun kar  şıla  tırılması. *Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi.* 2010;
30. Milman N, Clausen J, Byg K-E. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* [Internet]. 1998 Aug 27;77(1–2):13–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002770050405>
31. Berkow R, Beers MH,kekliko  lu M TM editors. The merck manual tanı-tedavi el kitabı,  ev.ed. 17.B.istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1999. 849-883. p.

32. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi. 2009;89-95.
33. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. Hematology [Internet]. 2015 Dec 5;2015(1):8–13. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/8/20735/Iron-deficiency-new-insights-into-diagnosis-and>
34. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am J Hematol [Internet]. 2007 Nov;82(11):996–1000. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.20996>
35. Shah M, Simha V GA. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. J Clin Endocrinol Metab. 2006;4223-4231.
36. Hines JD, Hoffbrand AV MD. The hematologic complications following partial gastrectomy: a study of 292 patients. 1967;555–69.
37. Ania BJ, Suman VJ FV. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. Mayo Clinic Proc. 1994;730-735.
38. Mitrache C, Passweg JR, Libura J et al. Anemia: an indicator for malnutrition in the elderly. Ann Hematol. 2001;295-298.
39. Mukhopadhyay D MK. Iron deficiency anaemia in older people: investigation, management and treatment. Age Ageing. 2002;31:87-91.
40. Rockey DC CJ. Evaluation of the gastro-intestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med. :1993;329:1691-1695.
41. Izaks GJ, Westendorp RG KD. The definition of anemia in older persons. JAMA. 1999;281:1714-1717.
42. Shaskey DJ and Gren GA. Sports Haematology. Sport Med. 2000;29 (1): 27-3.
43. Balaban EP. Sports anemia. Clin Sport Med. 1992;11 (2): 313-32.
44. Wolf PL, Lott JA, Nitti GJ, Bookstein R. Changes in serum enzymes, lactate,

- and haptoglobin following acute physical stress in international-class athletes. Clin Biochem [Internet]. 1987 Apr;20(2):73–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912087801029>
45. Fasletti HL, Burke ER, Feld RD et al. Hematological variations after endurance running with hard- and soft –soled running shoes. Physician Sport Med. 1983;11(8): 118-124.
  46. Clark SF. Iron Deficiency Anemia. Nutr Clin Pract [Internet]. 2008 Apr;23(2):128–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533608314536>
  47. Beard JL, Murray-Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW A. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of bio-markers for the acute phase response. Am J Clin Nutr. 2006;84:1498-1505.
  48. Hallberg L. Perspectives on nutritional iron deficiency. Annu Rev Nutr. 2001;21:1-21.
  49. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W PC. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J GenIntern Med. 1992;7:145-153.
  50. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc. 2003;78:1274-1280.
  51. Killip S, Bennett JM CM. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;75:671-678.
  52. Rimon E, Levy S, Sapir A et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. Arch Intern Med. 2002;162:445-449.
  53. Adkinson NF, Strauss WE, Bernard K, Kaper RF, Macdougall IC, Krop JS. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia: Rationale and study design of a randomized double-blind study with a focus on acute hypersensitivity

- reactions. J Blood Med. 2017;8:155–63.
54. Centers for disease control and prevention. Iron deficiency –United States ,1999- 2000. MMWR Mrb Mortal Wkly Rep. 2002;897-9.
  55. Ceylan A, Erbil MK KT. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;198-201.
  56. Walters GO, Miller FM WM. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subject .J Clin Phatol. 1973;26:770-2.
  57. Cook JD SB. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med. 1989;226:349.
  58. Schrier SL, Auerbach M KL. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2017;
  59. Mast AE, Blinder MA DD. Reticulocyte haemoglobin content. Am JHematol 2008. :83:307–310.
  60. Baynes RD, Skikne B CJ. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. J Nutr Biochem. 1994;5:322-30.
  61. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM et al. Clinical utility of solubletransferrin receptor and comparison with serum ferritin in severalpopulations. Clin Chem. 1998;44:45–51.
  62. Berna Atabay, Işın Yaprak, Abdurrahman Gül, Sadık Akşit, Feyza Umay, Meral Türker, Murat Anıl İY. The Role of Serum Transferrin Receptor in the Diagnosis of Iron Deficiency of Pregnant Women. 2005;15(3): 155-161.
  63. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması.
  64. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL et al. Hepsidin: from discovery todifferential diagnosis. Haematologica. 2008;93:90–97.
  65. Kim JM, Ihm CH KH. Evaluation of reticulocyte haemoglobin content as marker of iron defi ciency and predictor of response to intravenous iron in



- haemodialysis patients. *Int J Lab Hematol*. 2008;30:46-52.
66. Karagülle M, Gündüz E, Mutlu FŞ, Akay MO. Clinical Significance of Reticulocyte Hemoglobin Content in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Turkish J Hematol* [Internet]. 2013 Jun 5;30(2):153–6. Available from:  
[http://www.journalagent.com/z4/download\\_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-59320](http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-59320)
  67. Mast AE, Blinder MA DD. Reticulocyte haemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83:307–310.
  68. Lanskowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc. 2011;
  69. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR RM. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood*. 1986;68:726.
  70. Joosten E, VanLoon R, Billen J, Blanckaert N, Gabri R PW. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. *Am J Hematol*. 2002;69:1-6.
  71. Banerjee R, Gherasim C PD. The tinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13:484-491.
  72. Wood RJ, Ronnenberg AG. Iron. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ E. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 248-270. p.
  73. Elnicki DM, Shockcor WT, Brick JE BD. Evaluating the complaint of fatigue in primary care: diagnoses and outcomes. *Am J Med*. 1992;93:303-306.
  74. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev*. 2007;12:101-112.
  75. O’Keeffe ST, Gavin K LJ. Iron status and restless leg syndrome in the elderly. *Age Ageing*. 1994;23:200-203.
  76. Higgins PDR and RD. Iron-deficiency Anemia. Techniques in

- Gastrointestinal Endoscopy. 2003;5:134-141.
77. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. In Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F GB (eds): Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2004;979-1009.
  78. Gupta MK JGS. Thrombocytopenia Associated with Iron Deficiency. Hospital Physician. 2001;54:49-51.
  79. Jacobs A, Lavrie JA, Entwistle CC CH. Gastric acid secretion in chronic iron-deficiency anemia. Lancet. 1966;190-2.
  80. Bolaman Z. Anemilere Genel Yaklaşım. II Ege Dahiliye Günleri Özet Kitabı. 2003;150-4.
  81. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. Brain&Development. 2003;25:3-8.
  82. Yager J HD. Neurological manifestations of iron deficiency in childhood. Pediatr Neurol. 2002;27:85-92.
  83. Brock JH M V. Cellular and molecular aspect of iron and immune function. Proc Nutr Soc. 2000;59:537-540.
  84. Kettaneh A, Eclache V, Fain O et al. Pica and food craving in patients with iron-deficiency anemia: a case-control study in France. Am J Med. 2005;118:185.
  85. Simpson E, Mull JD, Longley E EJ. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. West J Med. 2000;173:20.
  86. Reynolds RD, Binder HJ, Miller MB et al. Pagophagia and iron deficiency anemia. Ann Intern Med. 1968;69:435.
  87. Rector WG Jr. Pica: its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. J Gen Intern Med. 1989;4:512.
  88. Sugita K. Pica: pathogenesis and therapeutic approach, Nippon Rinsho. :59

- (3): 561-565.
89. Nocturnal pagophagia complicating gastric bypass. *Mayo Clin Proc* August. 2008;Vol 83 No 8 961.
  90. Rose EA, Porcerelli JH NA. Pica: common but commonly missed. *J Am Board Fam Pr*. :13(5): 353-358.
  91. Bolaman Z. Demir eksikliği anemisi. 2002;(6).
  92. Logan ECM. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt. *Postgrad Med J* [Internet]. 2002 Sep 1;78(923):533–7. Available from: <http://pmj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/pmj.78.923.533>
  93. Crosby WH O-CM. A small dose iron tolerance test as an indicator of mild iron deficiency. *JAMA*. 1984;251:1986e7.
  94. Joosten E, Elst B, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009 Apr 24;58(2):99–103. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.1997.tb00931.x>
  95. HALLBERG L, BRUNE M, ROSSANDER-HULTHÉN L. Is There a Physiological Role of Vitamin C in Iron Absorption? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1987 Jul;498(1 Third Confere):324–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1987.tb23771.x>
  96. Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Jun;41:18–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638603003731>
  97. McLoughlin MT, Tham TCK. Long-term follow-up of patients with iron deficiency anaemia after a negative gastrointestinal evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Aug;21(8):872–6. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00042737-200908000-00006>
  98. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*

[Internet]. 2004 May;76(1):74–8. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.20056>

99. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. BLOOD MANAGEMENT: Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* [Internet]. 2009 Jul 22;49(12):2719–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1537-2995.2009.02327.x>
100. Kruske S, Ruben A, Brewster D. An iron treatment trial in an Aboriginal community: Improving non- adherence. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 1999 Apr 14;35(2):153–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1440-1754.1999.t01-1-00351.x>
101. Kavakli K, Yilmaz D CB. Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:403-10.
102. 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.62834.
103. Hoffbrand AV, Moss PAH PJ. Hypochromic anaemias. *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th ed. Massachusetts USA. John Wiley & Sons Ltd. 2016;27-40.
104. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi*. 2004;2(2): 96-102.
105. Kılıp S, Bennett J CM. Iron deficiency anemia . *American Family Physician*. 2007;75(5): 1-10.
106. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A et al. . Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in

- Zanzibari preschool children. . J Nutr. 2004;134:348-356.
107. Tavil B, Sipahi T, Gokce H AN. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:319-326.
  108. Kaltwasser JP S de SW. Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in posthemorrhagic iron deficiency anemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989;114:1188-95.
  109. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi :Klinik hematolojinin ABC ‘si.İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu Türkiye. :s.23-32.
  110. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants‘ developmental test performance. *Acta Paediatr.* 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
  111. Dietzfelbinger H. Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. *Deutsches Arztemagazin; özel baskı.* 2001; 39: 30-36.
  112. Kane RC. Intravenous Iron Replacement with Sodium Ferric Gluconate Complex in Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Adults. *Current Therapeutics Research.* 2003;64:263-268.
  113. Vural Ö, Gökmen L ÇM. Sideroblastil anemi. *Türkiye Klinikleri* 63. 1984;4(3):239-242.
  114. Dinlen N, Cayir A, Fettah A, Revide Sayli T. Efficiency of Ferrous Sulphate and Ferric Polymaltose Treatment In Iron Deficiency Anemia and The Effects of Multivitamin Support. *Tuberculin Ski Test Child.* 2013;12(2):72–7.
  115. Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı .Pierre Fabre Medicament ,tıbbi eğitim bölümü. :s.1-28.
  116. Elkıran T, Çelebi H AB. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferros sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2001;8 (4) :213-216.

117. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118:1142.
118. Neyzi O ET. *Pediatric Cilt 1.2.B.* İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri;1993 .s.373.
119. Dündar S. Demir eksikliği anemisi.Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. In *Hacettepe İç Hastalıkları kitabı . 2B.* Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları,. 2004.
120. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31-8.
121. Hillman RS. Hematopoietic agents: growth factors, minerals, and vitamins. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics.* 10th edition. New York: McGraw-Hill. 2001;(1494–1502).
122. Ifudu O. Parenteral Iron: Pharmacology and Clinical Use. *Nephron [Internet].* 1998;80(3):249–56. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/45183>
123. Yee J BA. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1111–1121.
124. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion [Internet].* 2013 Jul;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.12289>
125. Moore RA, Gaskell H, Rose P et al. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord.* 2011;11:4.
126. Auerbach M, Ballard H GJ. Clinical Update: Intravenous iron for anemia. *Lancet.* 2007;369 (9572):1502-4.
127. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L G-GA. The safety of

- intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90 (1):12-23.
128. Litton E, Xiao J HK. 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.
  129. NFK-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(4): S192–S240.
  130. Coyne DW, Adkinson NF, Nissenson AR et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reactions in iron dextran-sensitive and dextran-tolerant patients. *Kidney Int.* 2003;63:217–224.
  131. Fishbane S, Ungureanu V, Maesak JK, Kaupke CJ, Lim V WJ. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(4):529–534.
  132. Folkert VW, Michael DO, Agarwal R et al. Chronic use of sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: safety of higher-dose (≥250 mg) administration. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3): 651–657.
  133. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):988–991.
  134. Auerbach M BH. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;338-47.
  135. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric Carboxymaltose. *Drugs* [Internet]. 2009;69(6):739–56. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200969060-00007>
  136. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2011 Dec 21;60(06):345–53. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296299>

137. Geisser P, Rummyantsev V. Pharmacodynamics and safety of ferric carboxymaltose: a multiple-dose study in patients with iron-deficiency anaemia secondary to a gastrointestinal disorder. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2011 Dec 21;60(06):373–85. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296302>
138. Geisser P, Banké-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2011 Dec 21;60(06):362–72. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296301>
139. Marra M, Marchegiani F, Ceriello A, Sirolla C, Boemi M, Franceschi C, et al. Chronic renal impairment and DDAH2-1151 A/C polymorphism determine ADMA levels in type 2 diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Apr;28(4):964–71. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfs516>
140. Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Langstrom B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of <sup>52</sup>Fe/<sup>59</sup>Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Mar;120(5):853–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x>
141. Ferinject: UK summary of product characteristics. Purley: Syner-Med (Pharmaceutical Products) Ltd. 2007;
142. UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Public assessment report (decentralised procedure): Ferinject 50mg iron/ml solution for injection/infusion (PL 15240/0002; UK/H/0894/001/DC) [online]. Available from URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/>. 2008;
143. European Medicines Agency. CosmoFer: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displayDocPrinterFriendly.asp?documentid=141>. 2009;



144. European Medicines Agency. Venofer 20mg/ml solution for injection: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=14438>. 2009;
145. Ferrlecit\_ (sodium ferric gluconate complex in sucrose injection): US product monograph. Corona (CA): Watson Pharma, Inc., 2003 Apr 13.
146. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;378–82.
147. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;; S93-8.
148. Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;1545–53.
149. Aporta Rodriguez R, García Montero M, Lorente Aporta JP, Gallego Luque C, Chacón Mayor A, Aragón Ruiz J, et al. Retrospective Case Reports of Anemic Pregnant Women Receiving Intravenous Ferric Carboxymaltose: Experience from a Tertiary Hospital in Spain. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2016;2016:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ogi/2016/5060252/>
150. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014 Dec 25;14(1):115. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-115>
151. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* [Internet]. 2017 Jan 24;45(4). Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/jpme.2017.45.issue-4/jpm-2016-0050/jpm-2016-0050.xml>

152. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7.
153. Yip R RU. Supplement: Forging effective strategies to combat iron deficiency, Experiences, and challenges in developing countries, *J Nutr* ; 132. :827S-30S.
154. Hofman JMG, Eisenga MF, Diepenbroek A, Nolte IM, van Dam B, Westerhuis R, et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018 Dec 20;19(1):242. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1045-8>
155. Lee S, Ryu K, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open- label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2019 Apr;45(4):858–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jog.13893>
156. Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2016;36(3):177–94.
157. Marinho J, Leão I, Custódio S, Dias E, Moreira Pinto A, Costa T, et al. Ferric Carboxymaltose in the treatment of chemotherapy-induced anaemia: an effective, safe and cost- sparing alternative to blood transfusion. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 31;9(1):20410. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-56999-3>
158. Dillon R, Momoh I, Francis Y, Cameron L, Harrison CN, Radia D. Comparative Efficacy of Three Forms of Parenteral Iron. *J Blood Transfus* [Internet]. 2012;2012:1–3. Available from: <https://www.hindawi.com/archive/2012/473514/>
159. Shim J-Y, Kim MY, Kim YJ, Lee Y, Lee JJ, Jun JK, et al. Efficacy and safety

of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during pregnancy: subgroup analysis of Korean women. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2018 Dec 28;18(1):349. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-1817-y>

160. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. BMC Womens Health [Internet]. 2018 Dec 5;18(1):6. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-017-0506-8>
161. Sharma N, Thiek JL, Natung T, Ahanthem SS. Comparative Study of Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose Versus Iron Sucrose in Post-partum Anaemia. J Obstet Gynecol India [Internet]. 2017 Aug 22;67(4):253–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-017-0971-x>
162. Friedrisch JR CR. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency. 2015;37(6):400–5. Rev Bras Hematol Hemoter.