

BÖLÜM 3

DEMİR EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ

Lütfullah CAŞTUR¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), demir eksikliği anemisini (DEA) dünyadaki en yaygın beslenme eksikliği olarak tanımlamıştır ve nüfusun %30'u bu durumdan etkilenmektedir. DEA çocuklarda ve kadınlarda daha yaygın olmakla birlikte, yetişkin erkekler de sosyoekonomik durumlarına ve sağlık koşullarına bağlı olarak duyarlıdır. DEA'nın en yaygın nedenleri kadınlarda gastrointestinal (GI) kanama ve adet kanaması olsa da, diyetle alınan demir alımının ve emiliminin azalması da sorumlu nedenlerdir (1). Demir, enzimatik süreçler, DNA sentezi, oksijen taşınması ve mitokondriyal enerji üretimi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çeşitli hücresel işlevler için gereklidir. Bu nedenle, DEA semptomları geniş bir aralıkta değişebilir. Nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntı, taşikardi ve anjin, kan oksijen seviyelerinin düşmesinden kaynaklanabilir. Bu sonuçta oluşan hipoksemi, daha sonra bağırsak kan akışında telafi edici bir azalmaya neden olarak hareketlilik bozukluğuna, malabsorbsiyona, mide bulantısına, kilo kaybına ve karın ağrısına yol açabilir. Merkezi hipoksi, baş ağrısı, baş dönmesi ve uyuşukluğun yanı sıra bilişsel bozukluğa da neden olabilir ve birkaç çalışma anemi normale döndüğünde bilişsel işlevlerde iyileşme olduğunu göstermiştir. IDA'nın yaşam kalitesini (QoL) önemli ölçüde etkilediği iyi bilinmektedir ve son kanıtlar, IDA tedavisinin, aneminin altında yatan neden ne olursa olsun, yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir (2).

DSÖ, anemiyi erkeklerde kan Hb düzeyinin 13 g/L'nin, kadınlarda ise 12 g/L'nin altında olması olarak tanımlamaktadır. İzole demir eksikliğinde, serum ferritini (demirin depo molekülü) 30 ug/L'nin altında olmalıdır. Ancak, ferritin bir akut faz proteindir ve inflamasyon varlığında artabilir. Bu nedenle, yüksek

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, lcastur@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3908-6780

Klinik önemi henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, daha yüksek dozlarla, tekrarlanan tedavilere ihtiyaç duyan ve yetersiz beslenme nedeniyle elektrolit dengesizliği riski daha yüksek olan hastalarda daha fazla etki göstermesi beklenmektedir (48). Daha az bilinen bir yan etki ise, enjeksiyon bölgesinde cilt tahrişi ve ağrı ile başlayan, uzun süreli dövme benzeri cilt rengi bozulmasına neden olabilen intravenöz demirin ekstrasvazasyonudur. Bu olumsuz etkinin nadir olduğu düşünülse de (yaklaşık %1.6 oranında görülür), reaksiyonu çözmek için farmakolojik müdahalelere rağmen cilt lekelenmesi ilk infüzyondan sonra birkaç ay sürebilir. İntravenöz demirin ekstrasvazasyonunun zarar vermesi beklenmese de cilt lekesinin uzun süreli etkileri hastalar üzerinde olumsuz psikolojik ve sosyal etkilere sahip olabilir, bu nedenle sağlık profesyonelleri arasında bu fenomenin farkında olunması önemlidir. Hastalar, intravenöz demir uygulamasından önce bu olası olumsuz etki hakkında bilgilendirilmelidir (49).

SONUÇ

DE, küresel olarak en yaygın beslenme bozukluğudur ve yaşam kalitesinde ciddi etkileri olan birden fazla komorbid durumla ilişkilidir. DE'nin yönetimine ilişkin ulusal rehberliğe rağmen klinisyenler ve bölümler arasında da mevcut uygulamalarda hala geniş bir değişkenlik vardır. İntravenöz ve oral demir tedavileri arasında seçim yapmak, tedavi hedefi, önceki tedaviye yanıt, hasta tercihi, maliyet ve bir infüzyon merkezine erişim kolaylığı gibi birçok faktöre bağlıdır. Kanıta dayalı tıp tarafından yönlendirilen standart bir yol, bakımdaki bu değişkenliği azaltabilirken aynı zamanda yeni entegre bakım sistemleri arasında ve arasında maliyet etkin anemi yönetimini destekleyebilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO Guideline On Use of Ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. WHO; 2020
2. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Critical re-evaluation of the identification of iron deficiency states and effective iron repletion strategies in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(6):1298-1312. doi:10.1002/ejhf.3237
3. Hess SY, Wessells KR, Haile D, et al. Comparison of Published Estimates of the National Prevalence of Iron, Vitamin A, and Zinc Deficiency and Sources of Inconsistencies. *Adv Nutr.* 2023;14(6):1466-1478. doi:10.1016/j.advnut.2023.08.011
4. Leung AKC, Lam JM, Wong AHC, Hon KL, Li X. Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2024;20(3):339-356. doi:10.2174/1573396320666230727102042
5. Kulik-Rechberger B, Dubel M. Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation - an overview. *Ann Agric Environ Med.* 2024;31(1):151-157. doi:10.26444/aaem/171121
6. Barton JC, Wiener HW, Barton JC, Acton RT. Prevalence of Iron Deficiency Using 3 Definitions Among Women in the US and Canada. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2413967. Published 2024 Jun 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.13967
7. Kirthan JPA, Somannavar MS. Pathophysiology and management of iron deficiency anaemia

- in pregnancy: a review. *Ann Hematol.* 2024;103(8):2637-2646. doi:10.1007/s00277-023-05481-2
8. Tawfik YMK, Billingsley H, Bhatt AS, et al. Absolute and Functional Iron Deficiency in the US, 2017-2020. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2433126. Published 2024 Sep 3. doi:10.1001/jama-networkopen.2024.33126
9. Sun B, Tan B, Zhang P, et al. Iron deficiency anemia: a critical review on iron absorption, supplementation and its influence on gut microbiota. *Food Funct.* 2024;15(3):1144-1157. Published 2024 Feb 5. doi:10.1039/d3fo04644c
10. Capusa C, Mehedinti AM, Bârsan L, Stanciu A, Calenic A, Mircescu G. Bone marrow macrophage iron content and sideroblast count in iron- and ESA-naïve patients with CKD-related anemia. *Ren Fail.* 2023;45(1):2230300. doi:10.1080/0886022X.2023.2230300
11. Karregat J, Meulenbeld A, Abubakar J, Quee FA, van den Hurk K. Iron deficiency-related symptoms in non-anemic whole blood donors. *Transfusion.* Published online August 14, 2024. doi:10.1111/trf.17983
12. Kawabata H. *Rinsho Ketsueki.* 2024;65(6):503-513. doi:10.11406/rinketsu.65.503
13. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere.* 2024;8(7):e108. Published 2024 Jul 15. doi:10.1002/hem3.108
14. Hanif N, Anwer F. Chronic Iron Deficiency. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
15. Warner MJ, Kamran MT. Iron Deficiency Anemia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2023.
16. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e572-e582. doi:10.1016/S2352-3026(21)00168-X
17. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998;44(1):45-51.
18. Auerbach M, Abernathy J, Juul S, Short V, Derman R. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(6):1002-1005. doi:10.1080/14767058.2019.1619690
19. Floegel A, Intemann T, Siani A, et al. Cohort-Based Reference Values for Serum Ferritin and Transferrin and Longitudinal Determinants of Iron Status in European Children Aged 3-15 Years. *J Nutr.* 2024;154(2):658-669. doi:10.1016/j.tjnut.2023.12.001
20. Faruqi A, Zubair M, Mukkamalla SKR. Iron-Binding Capacity. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 2, 2024.
21. Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, Taylor KJ, Menendez M, Auerbach M. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol.* 2024;99(7):1338-1348. doi:10.1002/ajh.27220
22. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1575-1583. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.046
23. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70(11):2030-2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210
24. Correnti M, Gammella E, Cairo G, Recalcati S. Iron Absorption: Molecular and Pathophysiological Aspects. *Metabolites.* 2024;14(4):228. Published 2024 Apr 17. doi:10.3390/metabo14040228
25. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica* 2020;105:1232-9.

26. 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;118:1142-7.
27. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from Daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9.
28. Revankar VM, Garg A, Garg A, et al. Efficacy of sodium feredetate versus ferrous sulfate in iron deficiency anemia in pregnant women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6:1978.
29. Barrand MA, Callingham BA, Dobbin P, Hider RC. Dissociation of a ferric maltol complex and its subsequent metabolism during absorption across the small intestine of the rat. *Br J Pharmacol*. 1991;102(3):723-729. doi:10.1111/j.1476-5381.1991.tb12240.x
30. Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(3):259-270. doi:10.1111/apt.13665
31. Howaldt S, Domènech E, Martínez N, Schmidt C, Bokemeyer B. Long-Term Effectiveness of Oral Ferric Maltol vs Intravenous Ferric Carboxymaltose for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Noninferiority Trial [published correction appears in *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Mar 2;28(3):494. doi: 10.1093/ibd/izab224]. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(3):373-384. doi:10.1093/ibd/izab073
32. Elli L, Ferretti F, Branchi F, et al. Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. Published 2018 Mar 9. doi:10.3390/nu10030330
33. Ciudin A, Simó-Servat O, Balibrea JM, et al. Response to oral sucrosomial iron supplementation in patients undergoing bariatric surgery. The BARI-FER study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):17-20. doi:10.1016/j.endinu.2017.10.007
34. Giordano G, Napolitano M, Di Battista V, Lucchesi A. Oral high-dose sucrosomial iron vs intravenous iron in sideropenic anemia patients intolerant/refractory to iron sulfate: a multicentric randomized study. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2173-2179. doi:10.1007/s00277-020-04361-3
35. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA*. 2015;314(19):2062-2068. doi:10.1001/jama.2015.15572
36. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e8532. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.005
37. Friedman T, Dann EJ, Bitton-Worms K, et al. Intravenous iron administration before cardiac surgery reduces red blood cell transfusion in patients without anaemia. *Br J Anaesth*. 2023;131(6):981-988. doi:10.1016/j.bja.2023.09.007
38. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):52-58. doi:10.1002/ehf2.12006
39. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):677-690. doi:10.1053/j.ajkd.2016.04.018
40. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2008;74(10):1237-1240. doi:10.1038/ki.2008.299
41. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(8):1495-1504. doi:10.1681/ASN.2018101016
42. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-222. doi:10.1093/ecco-jcc/jju009
43. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-re-

lated anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1954-1962. doi:10.1093/annonc/mds112

44. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52(1):18-29. doi:10.3109/0284186X.2012.702921
45. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2(8517):1175-1178. doi:10.1016/s0140-6736(86)92192-6
46. Stangl S, Popp M, Reis S, et al. Reported outcomes in patients with iron deficiency or iron deficiency anemia undergoing major surgery: a systematic review of outcomes. *Syst Rev.* 2024;13(1):5. Published 2024 Jan 2. doi:10.1186/s13643-023-02431-x
47. Rogozińska E, Daru J, Nicolaides M, et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e503-e512. doi:10.1016/S2352-3026(21)00137-X
48. Ebea-Ugwuanyi PO, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. *Br J Haematol.* 2024;204(3):759-773. doi:10.1111/bjh.19268
49. Short V, Allen R, Earley CJ, et al. A randomized double-blind pilot study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of intravenous iron versus oral iron for the treatment of restless legs syndrome in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2024;99(6):1077-1083. doi:10.1002/ajh.27290