DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Prof Dr Sevgi Kalayoğlu Beşışık

Demir eksikliği giderek rastlanma oranı azalmakla birlikte halen tüm dünyada en sık anemi nedenidir

Global burden and inequality of iron deficiency: findings from the Global Burden of Disease datasets 1990–2017

Mengying Wang, He Gao, Jianing Wang, Chenliang Cao, Xiaoling Ying, Yingming Wei, Zhiying Yu, Jie Shao ✉, Hengjin Dong ✉ & Min Yang ✉

Nutrition Journal **21**, Article number: 16 (2022) | Cite this article

- Bulaşıcı hastalıklar gibi demir eksikliğinin (DE) de dahil olduğu nütrisyonel hastalıklar düşük gelir düzeyli toplumlarda daha sık görülmektedir. *BMC Public Health. 2021;21(1):1771.*
- Aynı coğrafi bölgede bile erkek ve kadın cinsiyet arasında fark gözlenmektedir. *Ann Hematol. 2019;98(7):1573–82*

Aynı coğrafyada anemi dağılımında farklılık belgelenmiş ülkeler





Sierra Leone ve Benin gibi az gelişmiş ülkelerde gebe olmayan kadınlar arasında anemi oran farklılığı dikkat çekicidir.



JAMA network open. 2018;1(5):e182899

Erkek çocuk ve erişkin erkeklerde aneminin sıklığı ilişkili çalışma azdır.

Hndistan'da %89.9 J Clin Diagn Res. 2011;5(5):1020–6

Nepal'de %56.3, International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives.

2012;3(5):1077–81

Mısır'da %88.5, International Journal of Health Sciences and Research (IJHSR).

2015;5:260–71

World Health Organization

Anemi tanım

- Erişkinler.
  - Kadın. <12gr/dl
  - Erkek. <13gr/dl
- Çocuklar.
  - (6 ay – 6 yıl): <11gr/dl
  - (6-14 yıl): Hgb <12gr/dl

- MCV = Hct × 10/RBC (84-96 fL)
- Mean corpuscular Hb (MCH) = Hb × 10/ RBC (26-36 pg)
- Mean corpuscular Hb concentration (MCHC) = Hb × 10/Hct (%32-36)
- Red cell distribution width (RDW):
  - Erişkin Kadın: %12.2 -16.1
  - Erişkin Erkek: %11.8 - 14.5

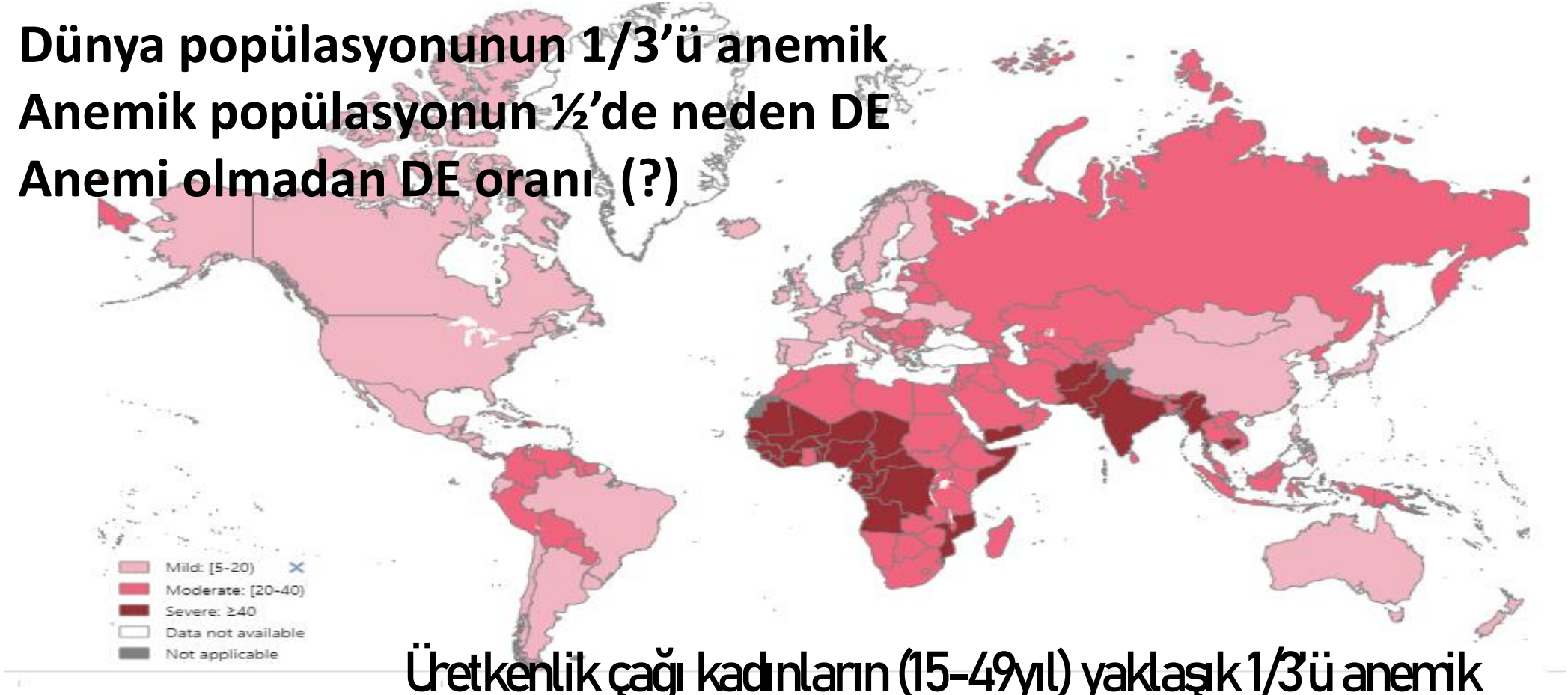
1.Lab Chip. 2021 May 18. 21 (10):1843-1865.
2. *J Trop Pediatr*. 2021 Jan 29. 67 (1

Transferrin satürasyonu

- Serum demiri X100 / total demir bağlama kapasitesi
  - Erkek. %20 – 50 ,Kadın: %15 – 50
- Transferrin satürasyonu azalması: demir eksikliği
  - Erişkinlerde <%20: demir eksikliği, Çocuklarda <%16: demir eksikliği
- Transferrin satürasyonu >%50: demir yüklenmesi

2010 yılı; Ülkelere göre anemi sıklığı

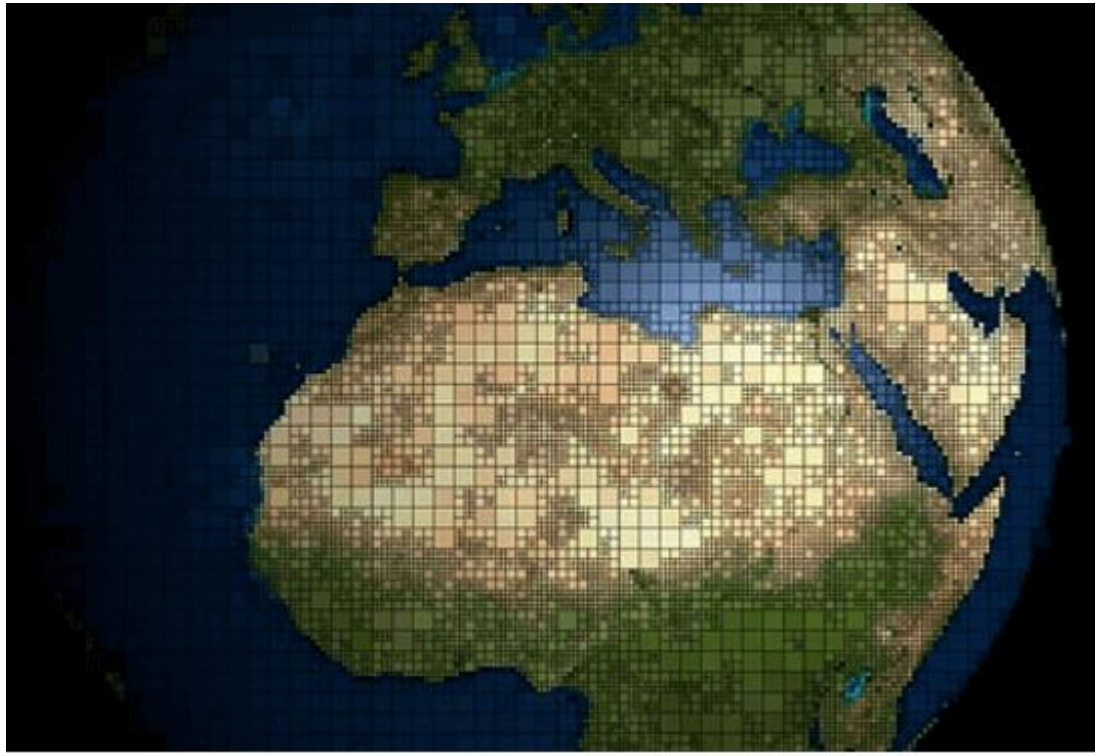
Dünya popülasyonunun 1/3'ü anemik
Anemik popülasyonun ½'de neden DE
Anemi olmadan DE oranı (?)



Üretkenlik çağı kadınların (15–49yıl) yaklaşık 1/3'ü anemik

https://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/summary/anaemia_data_status_t2/en/

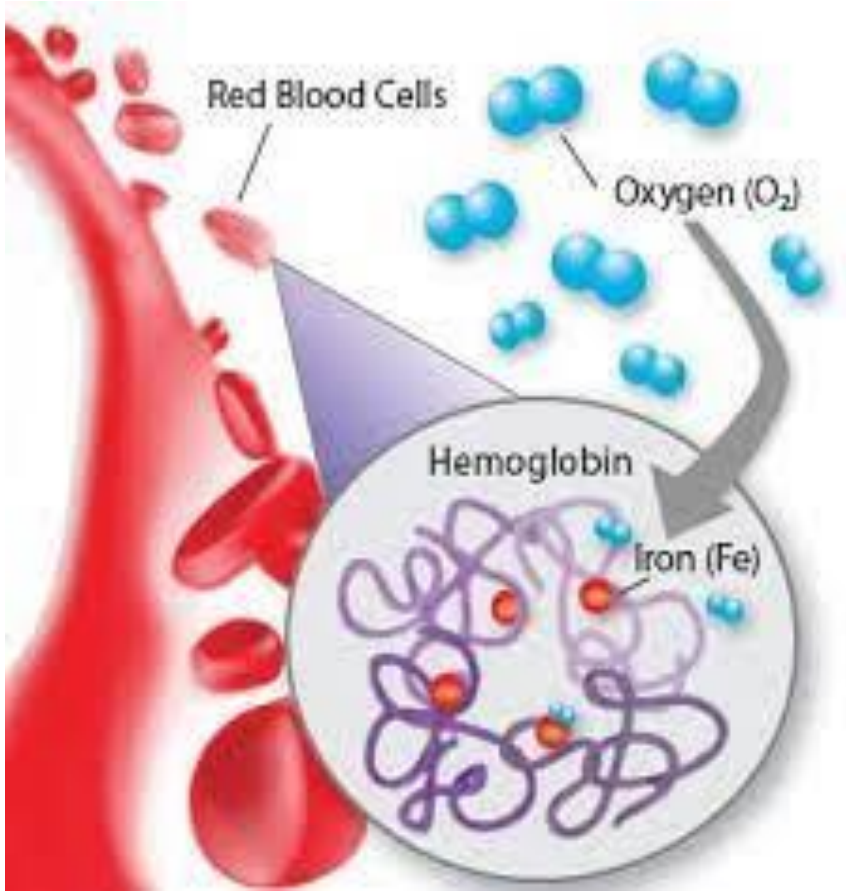
Demir aerobik yaşam için elzem dünyadaki 4. en sık elementtir.





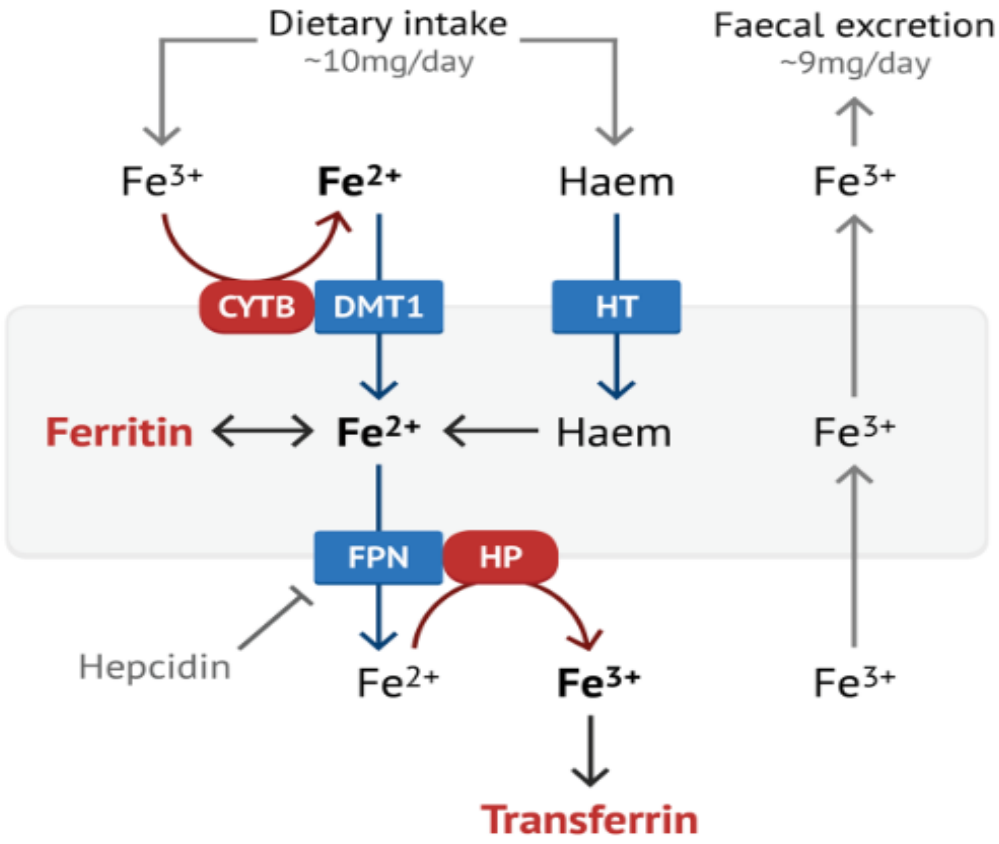
Demir insan sağlığı için gereklidir çünkü

- Hem ile bileşen haline gelip hemoglobin ve miyoglobin içinde O2 transportunda görev alır.
- Elektron transportu zincirinde yer alarak sitokrom grubunda metabolik enerjiyi toplar.
- Dopamin, katekolamin ve melanin gibi yapıların sentezinde demire bağlı enzimler görev alır.



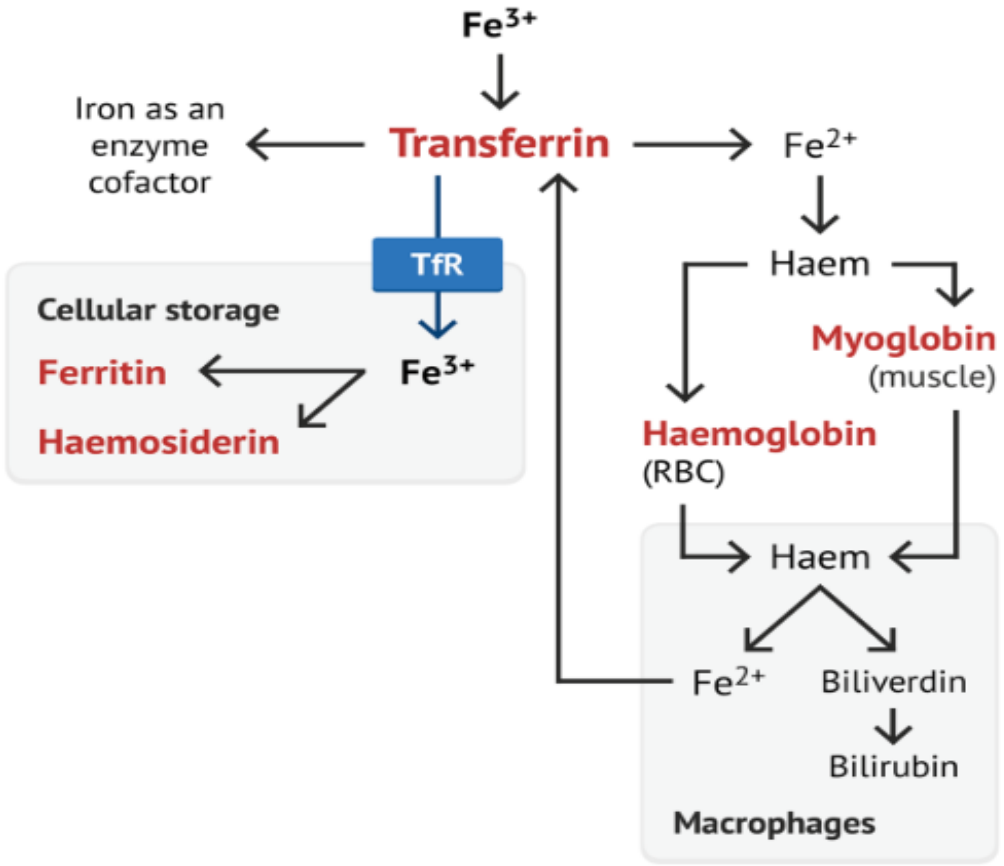
Demir emilimi

Hypoxia-inducible factor 2α (HIF2α) DMT1 ve DCYTB ekspresyonunu ↑.



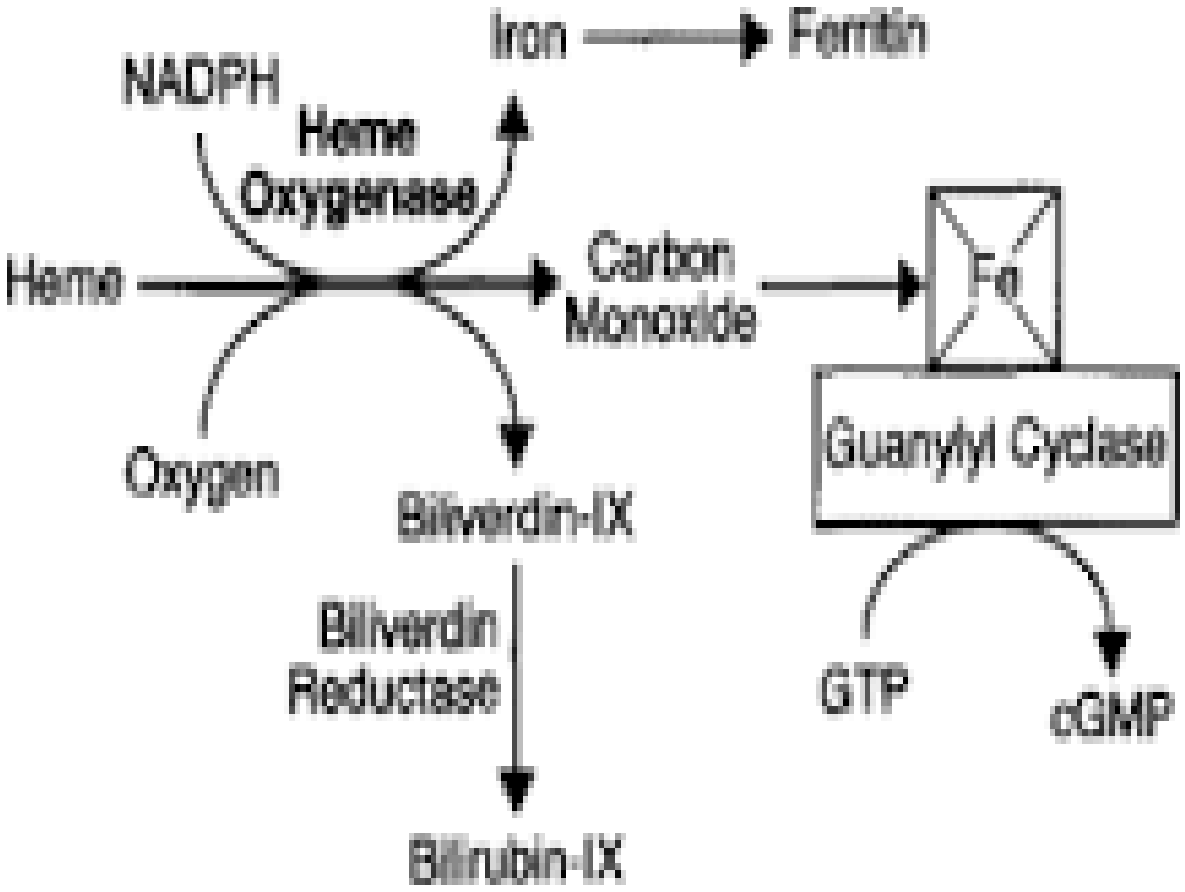
- Demir enterosit üst kısmında DMT1 kanallarından geçer.
- $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ e indirgenmek zorundadır.
- Ferriredüktaz (duodenal cytochrome B;Dcytb) aracılı Fe^{2+} e döner.
- Hücreden dışarı ferroportin ile taşınır
- Hücre dışında yeniden hefastin (Hp) veya serüloplazmin (Cp) aracılı reokside olarak çıkar: $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$
- Fe^{3+} apo-transferrin (Tf)e bağlanır, dolaşıma geçer.

Demirin hücrelere ulaştırılması



- Transferrin reseptörüne (TfR) bağlanır. Başlıca eritroit hücreler, karaciğer ve bağışıklık hücreleri olmak üzere TF-Fe endositozla hücrelere geçer.
- Demirin çoğunluğu hemoglobinde «hem» molekülüne yerleşir.

Demirin döngüsel kullanımı



- Eritrosit parçalandığında «hem»den makrofajlarca hemoksijenaz (HO-1,2) ile ayrılan demir yeniden dolaşıma katılır.
- Demir deposu:
  - Ferritin: başlıca demir deposudur. Makrofajlarda ve az miktarda kardiyomiyositlerde birikir.
  - Hemosiderin

Demire yanıtlı elementler (IREs) ve IREs bağlayan proteinler (IRE-BP)

- IREs mRNA dizisidir.
- Ferritin ve TfR translasyonu dizisini içerir.
- IREs-BP bu IREs mRNA'a bağlanınca translasyon gerçekleşir.

Demire yanıtlı elementler (IREs) ve IREs bağlayan proteinler (IRE-BP)

- IREs-BP'e «Demir» bağlanınca şekli değişir, → IREs-ferritine bağlanamaz.

↓↓

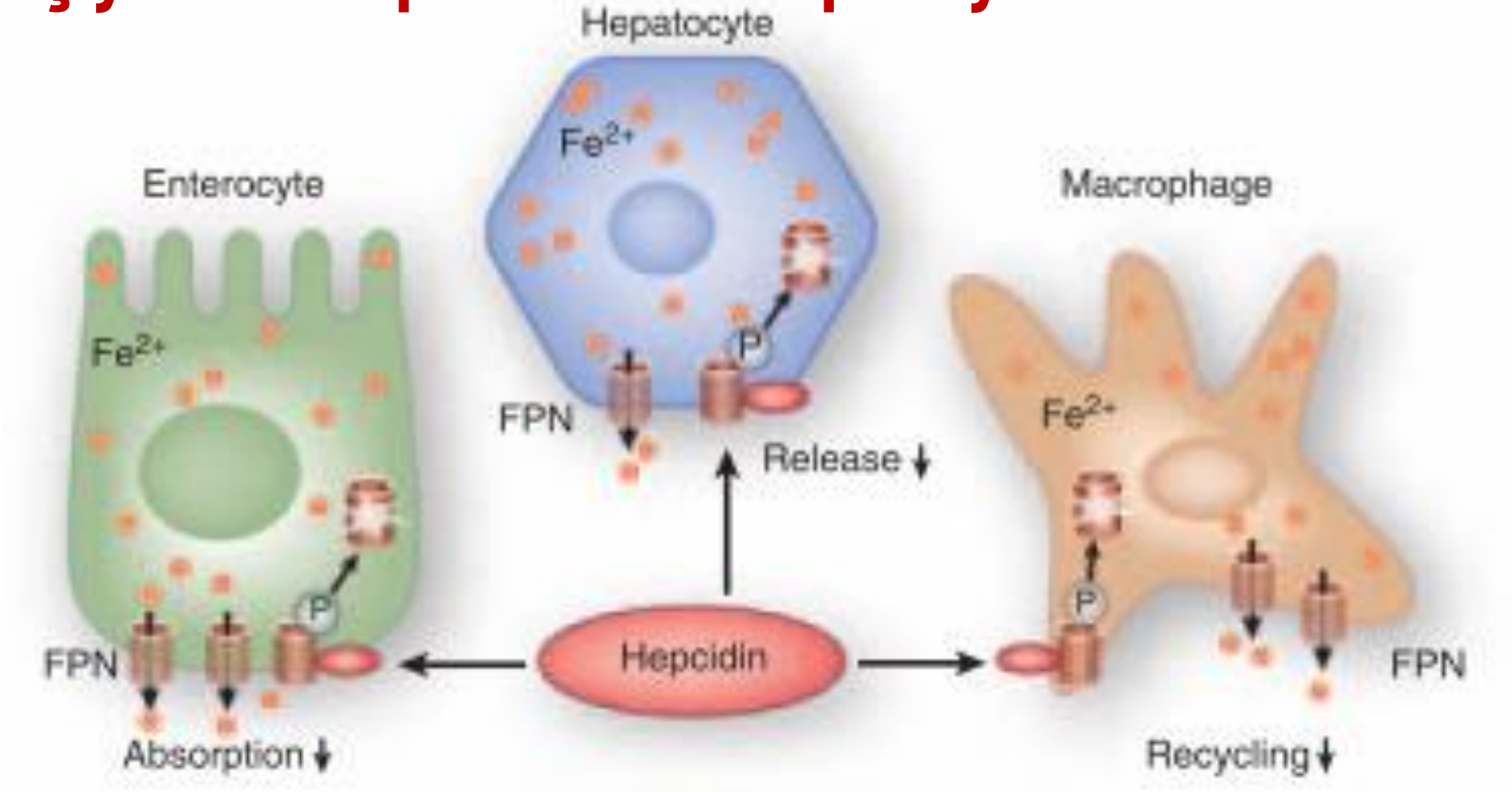
Ferritin mRNA serbest kalır → ferritin oluşturulur.

- IREs-BP IREs-transferrin reseptörü'e bağlanır → m-RNA translasyona uğrar.

TfR'ü oluşturulur.

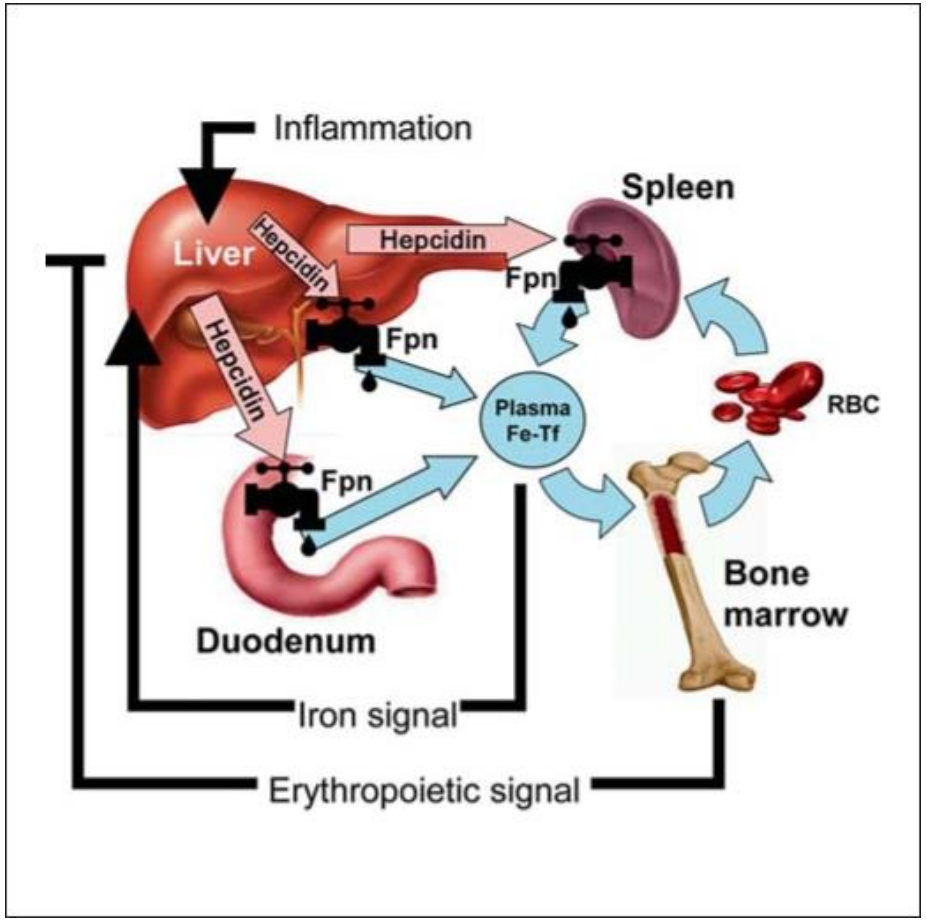
mRNA uzun süre stabil kalır.

Demir emiliminde yönetim; hepsidin demiri hücre dışına taşıyan ferroprortinin ekspresyonunu azaltır

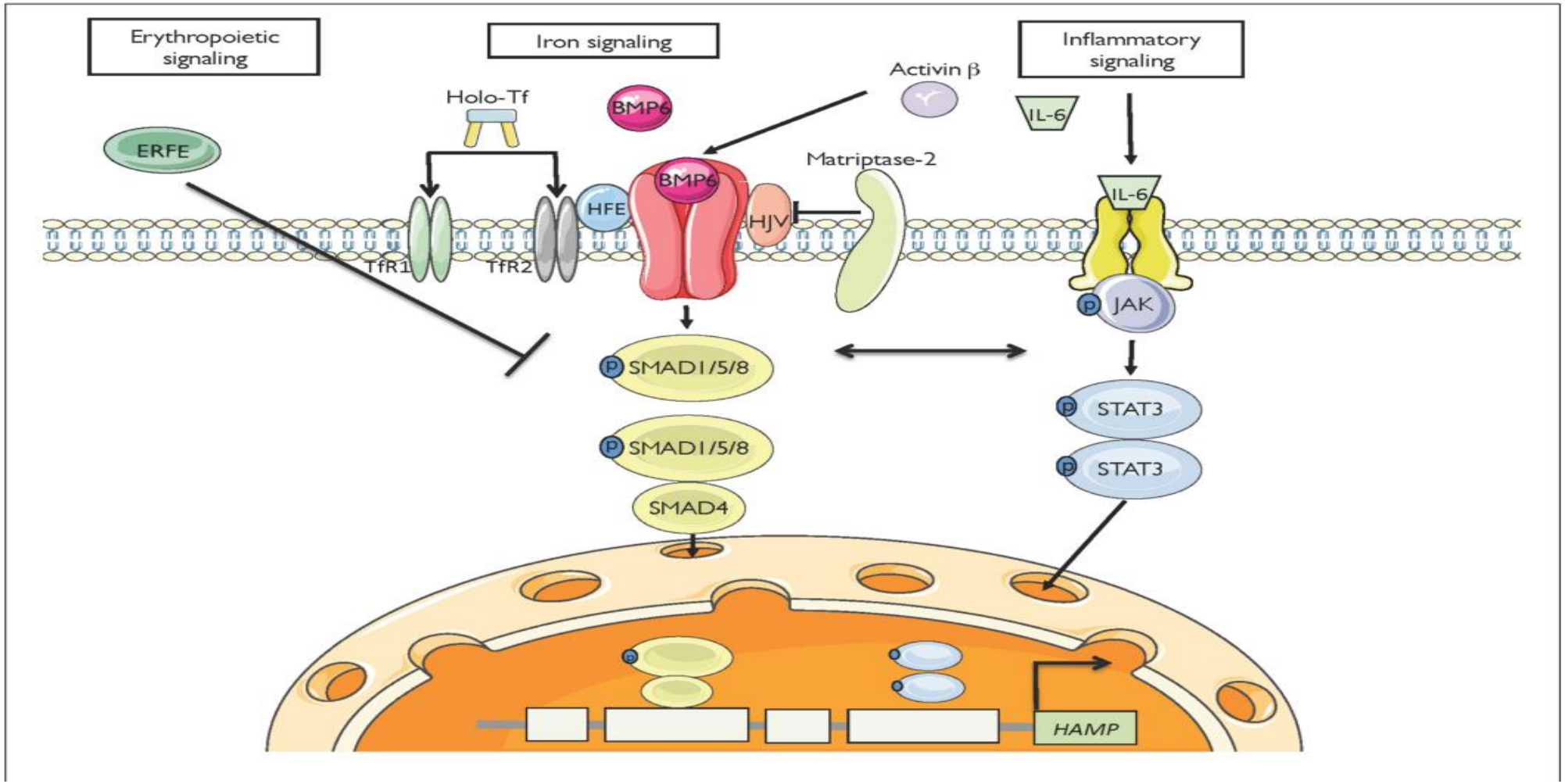


Hepsidin HAMP genince kodlanan bir proteindir.

- Hepsidin ferroportin ligandı olarak tanımlanır.
- Hepsidin ferroportine bağlanınca reseptör-ligand hücre içinde degrade edilir.
- Bağlanma ferroportinin tiyol rezidü Cys326'da olur.
  - Cys326 mutasyonu: hepsidin ferroportine bağlanamaz, demiremilmesi önlenemez, birikim

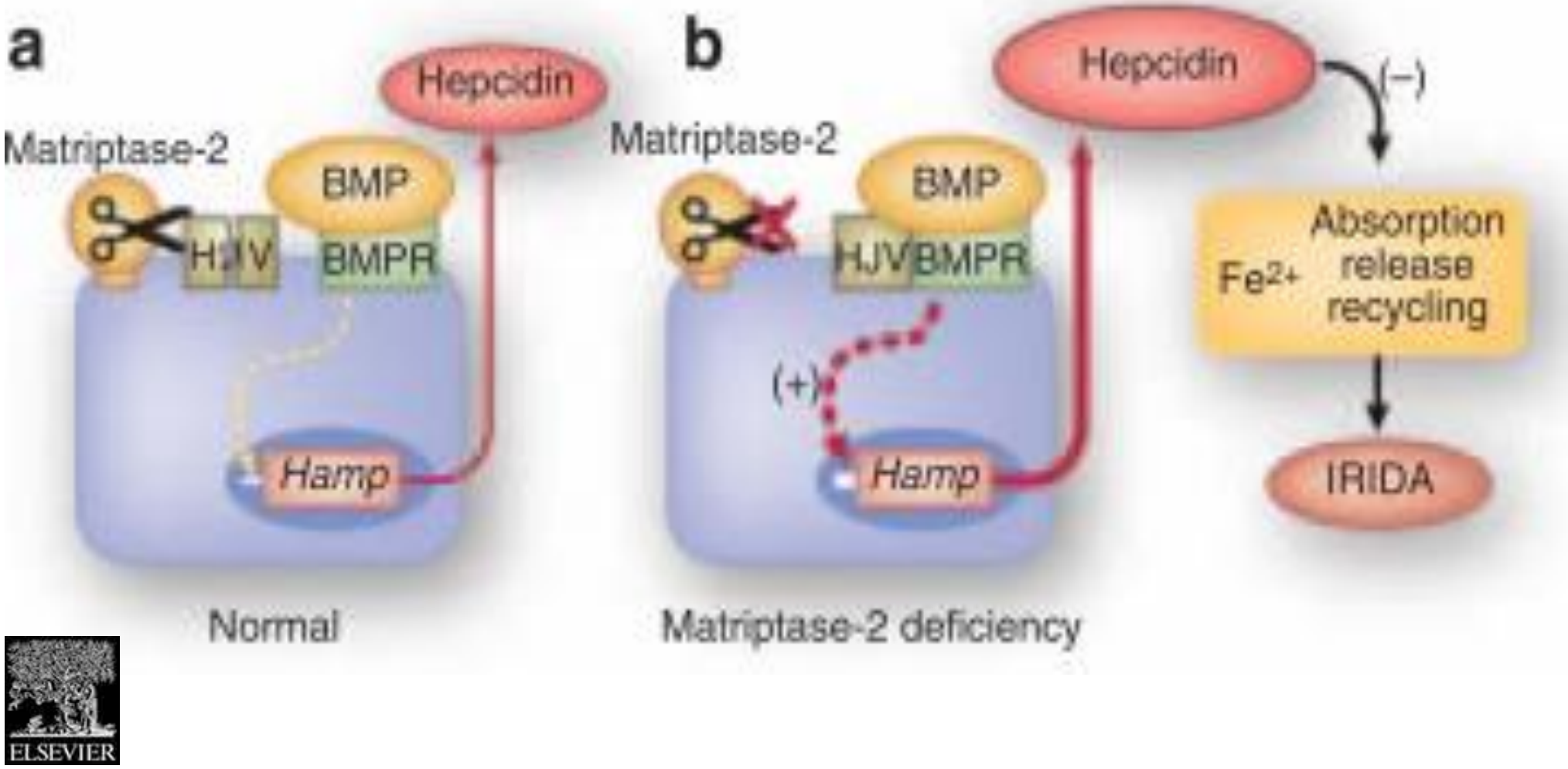


Hepsidin gen regülasyonunda TFR1,2, HFE, BMP, hemojuvelin ve sitokinler görev alır



Matriptaz-2 (TMPRSS6) hemojuvelini degrade eder.

Eksikliğinde aşırı hepsidin yapımı demir eksikliğine yol açar.



Demir eksikliğinde patofizyoloji

- Ferritin nükleer reseptör kofaktör 4 ile otofagosoma taşınır (ferritinofaji) → ferritin ↓

Erken dönem

Kırmızı seri öncüllerinin büyümesi ve demir kapsaması sınırlanır.

Eritropoetine yanıt körelir.

Eritropoez modifiye edilir; apoptoz azalır.

Anemi ve hipoksemi dönemi

Eritropoetin ve diğer medyatörler (eritroferron, GDF15, PDGF-BB) ↑

Hepsidin baskılanır.

→ Hem- Globin yapımı şekillenir: mikrositik eritrositler

Demir eksikliği nedenleri

- Demir ihtiyacının fazla olduğu kişiler:
  - Yenidoğan, okul öncesi çocuklar
  - Ergenlik çağı kadınlar,
  - Gebeliğin 2 ve 3. üç aylık dönemi ve doğum sonrası kadınlar
  - Eritropoezi uyaran alan kişiler

Demir eksikliği nedenleri

- Demirin az alınması
  - Malnütrisyon
  - Vejeteryanlar, vegan
- Demirin emiliminin azalması
  - Gastrektomi, duodenal bypass, bariatrik cerrahi
  - Gluten enteropati
  - Otoimmun atrofik gastrit
  - HP infeksiyonu
  - İlaçlar: PPI, H2 blokerleri
  - Genetik: IRIDA

Demir eksikliği nedenleri

- Kronik kan kaybı
  - Bağırsak kurdu infestasyonları
  - Gastrointestinal tümörler
  - Salisilat, kortikosteroit, NSAIDlar
  - Aşırı menses kanamaları
  - İntravasküler hemoliz (PNH, marş hemoglobinürisi)
  - Edinsel ve doğumsal kanamaya eğilim durumları

Demir eksikliği nedenleri

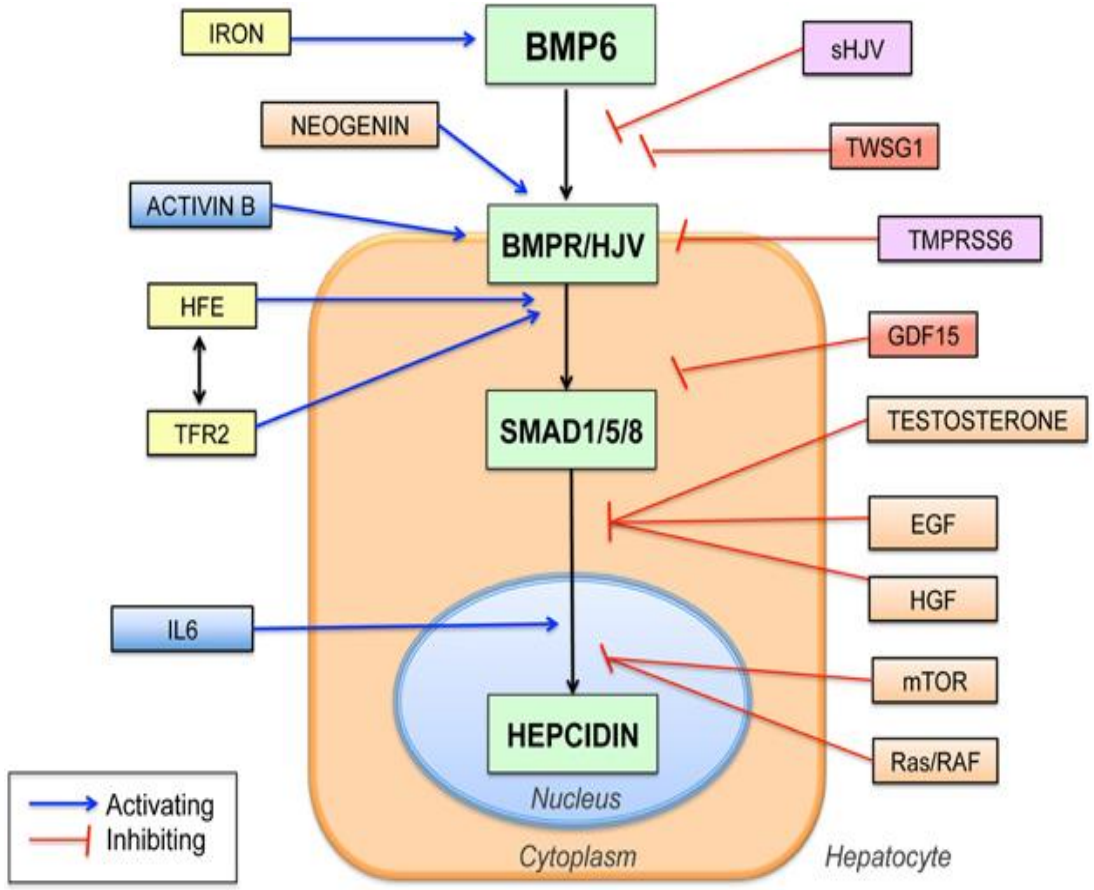
- Birden çok neden:
  - Malnütrisyonda kronik infeksiyon
  - Kronik böbrek hastalığı
  - Kronik sistolik kalp yetmezliği
  - İnflamatuar bağırsak hastalığı
  - Post-op majör cerrahi girişim



Demir eksikliğinde kalıtım
Matriptaz-2 (TMPRSS6) gen mutasyonu: hepsidin yapımı artar

- Otozomal resesif (ailevi demir eksikliği?)
- Matriptaz-2 eksikliğinde hemojuvelin parçalanamaz artar; hepsidin yapımı artışı ile demir açığa çıkışı bozulur.

- **IRON REFRACTORY IRON DEFİCİENCY ANEMIA (IRIDA)**



Demir eksikliği belirtileri

- Bitkinlik yorgunluk
- Epitel hücrelerinde değişiklik
- Huzursuz bacak sendromu
- Saç dökülmesi
- Çocuklrda özellikle konsantrasyon kusuru uykuz düzen bozukluğu algılama gecikmesi

Demir eksikliği anemisi

- bitkinlik
- solukluk
- Nefes darlığı, göğüs ağrısı
- Kulak çınlaması, baş dönmesi,
- El ve ayakların soğuk olması
- Dilde inflamasyon
- Kolay kırılan mat tırnaklar
- Çocuklarda iştah kaybı
- İş gücü azalması
- Baş ağrısı
- Ağız ve yıtak ilişkili belirtiler
- Yutma güçlüğü
- Acaip şeyler yeme güdüsü (pica)
- Saç dökülmesi
- Çocuklarda dikkat dağınıklığı davranışsal gelişim kusuru
- Hperaktivite sd

Demir eksikliği bulguları

Saç dökülmesi



solukluk



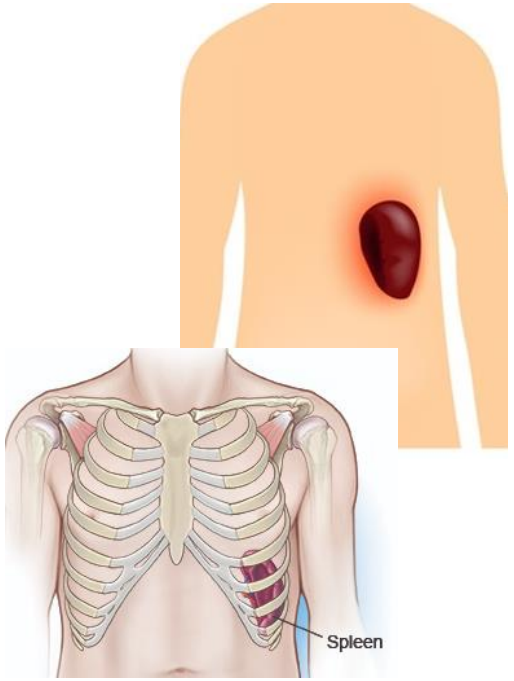




Glossitis



Angular stomatit



Splenomegali



Koilonychia: kaşık tırnak

Demir eksikliğinde nörolojik bulgular

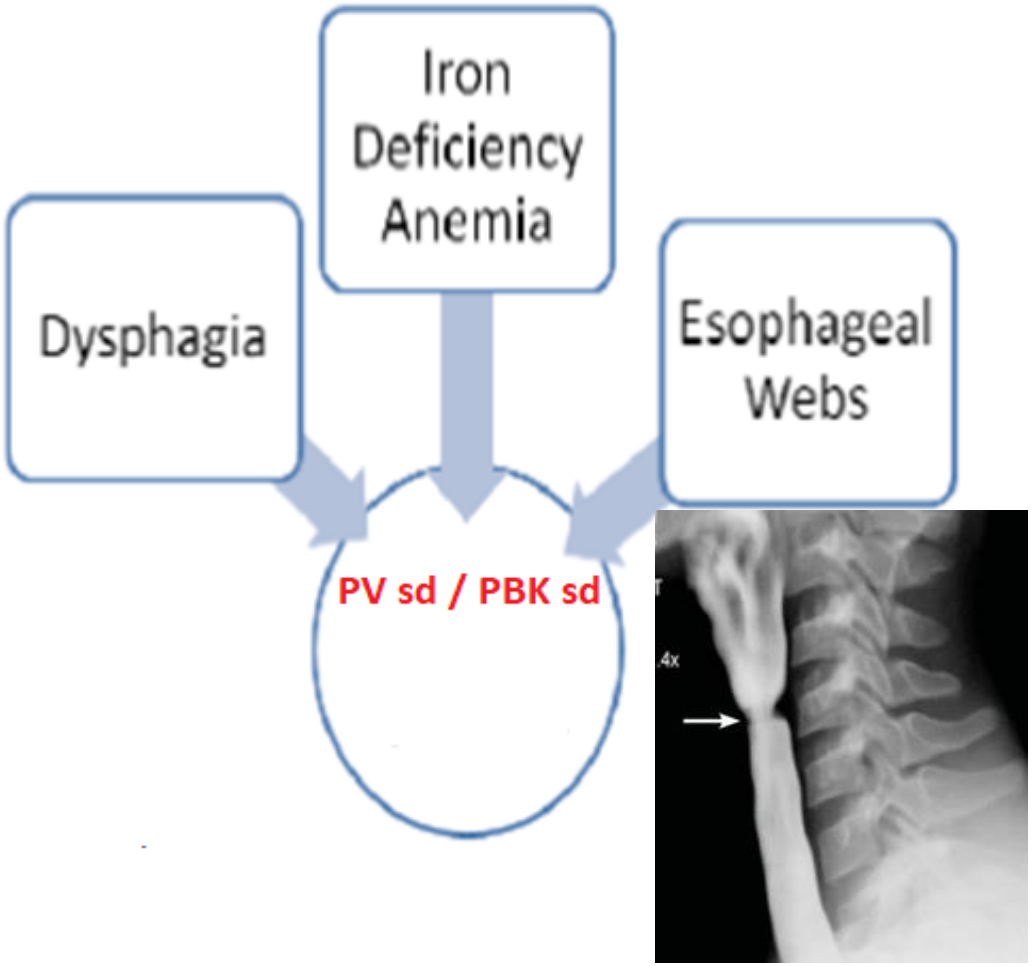
- Beyinde en fazla bulunan metaldir demir
- Beyin solunumsal aktivitesinde miyelonogenezde ve nörotransmiter üretiminde görev alır
-

Olgu; 43 yaşında kadın, yutma güçlüğü





Peterson – Brown – Kelly syndrome (UK)
Plummer Vinson syndrome (USA)



- Kadın, sıklıkla 40'lı yaşlarda
- Giderek ilerleyici yutma güçlüğü önce katı gıdalarda
- Bariumlu özofagografi yada özofagoskopi

→web; post-krikoid bölge (epitel altı fibroz)

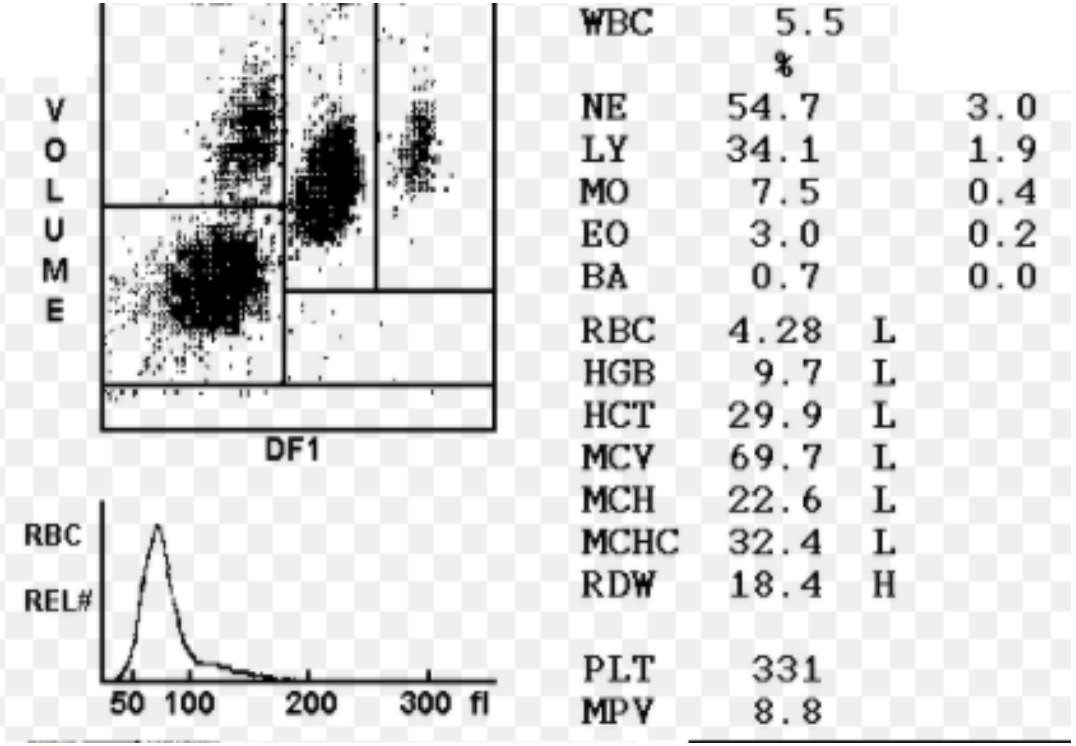
- premalignant → %10 C.a
- Tedavi
  - dilatasyon
  - İzlem – C.a

Demir eksikliği tanısı

- Serum ferritin düzeyi azalmıştır; İnflamasyonda azalma gözlenemeyebilir
- Transferrin satürasyonu <%15 serum ferritin düzeyi yardımcı olmaz ise kullanılır
- MCH, MCV azalmış RDW artmıştır
- Retikülosit hemoglin içeriği eritropeotik aktiviteyi gösterir.
- Olgun eritrosit protoforrin çinko düzeyi de demir eksikliğini gösterir
- IRIDA şüphesinde serum hepsidin bakılır: hepsidin yüksek demir düşüktür.

Demir eksikliği hemogram

Hemogram



WBC	5.5		
	%		
NE	54.7		3.0
LY	34.1		1.9
MO	7.5		0.4
EO	3.0		0.2
BA	0.7		0.0
RBC	4.28	L	
HGB	9.7	L	
HCT	29.9	L	
MCV	69.7	L	
MCH	22.6	L	
MCHC	32.4	L	
RDW	18.4	H	
PLT	331		
MPV	8.8		

Erythrocyte indices

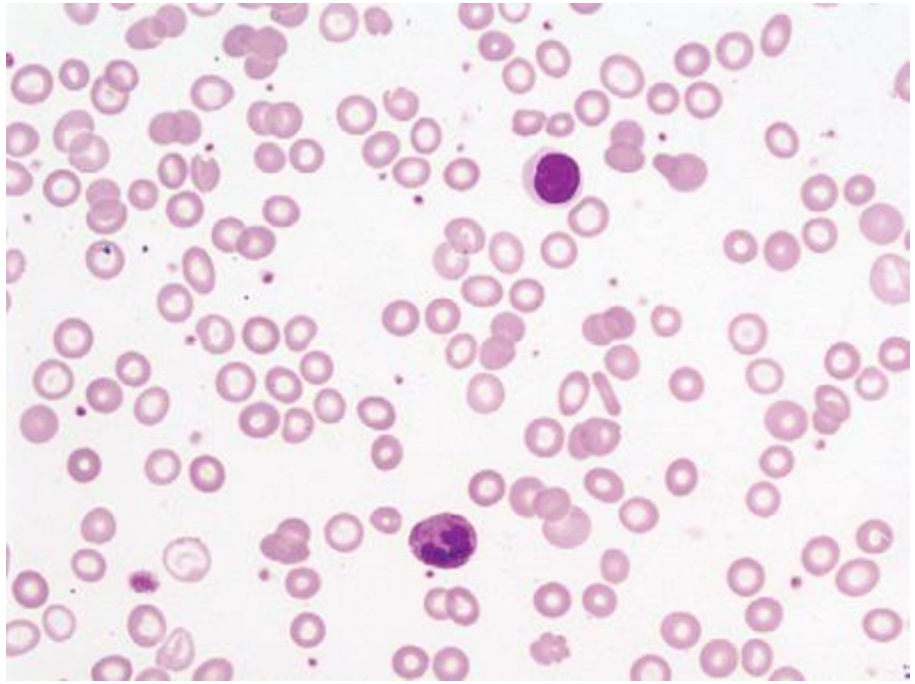
- MCV, MHC, RBC azalır
- RDW artar

Thrombocytosis : 50 – 75%

Thrombocytopenia: ağır DEA

DEA periferik yayma

- Hipokromi mikrositoz.
- Ovalositoz
- Uzun hipokromik eritrositler
- Kalem hücresi veya sigara hücresi



Ayırıcı tanı

- **Thalassemias ve hemoglobinopathies**
  - RBC artmış, RDW normal, hafif retikülosit yüksek, target cells
- **Kimyasallar ile Hem blokajı**
  - Kurşun
  - Pirazinamid
  - İNH
- **Diğer**
  - KHA
  - Sideroblastiik anemi
    - Cinsiyete bağlı kalıtsal
    - edinsel
  - DMT-1 mutasyonu

Demir eksikliğinde tedavi

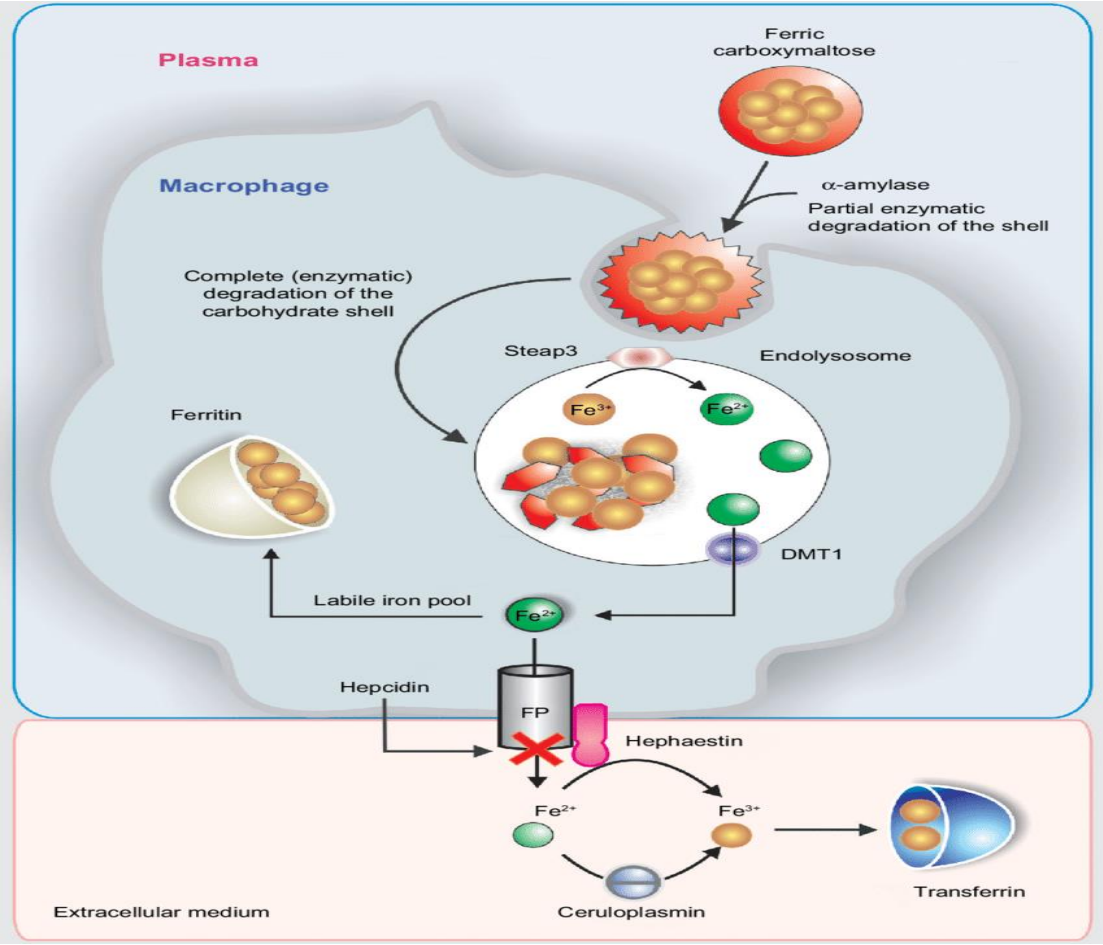
Condition	Reason
Oral iron intolerance	Persistent gastrointestinal adverse effects
Oral iron refractoriness	Defective absorption: gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery
	Intestinal disorders (selected cases): IBD, atrophic gastritis, *Helicobacter pylori* infection, gluten enteropathy
	Genetic forms (IRIDA)
	No Hb improvement after 4 wk of oral therapy
Severe anemia (Hb <7-8 g/dL)	Need for rapid Hb improvement
Second and third trimesters of pregnancy	Need for rapid Hb increase; often intolerance to oral preparations
ESA treatment	More effective than oral iron in CKD
Chronic blood loss difficult to manage with oral iron	Heavy uterine bleeding
	Hereditary disorders of hemostasis
Other	Postoperative anemia of major surgery
	Chronic systolic heart failure

Oral demir tedavisi

- Fe2+ preperat tercih edilmelidir.
- Aç karnına kullanılmalıdır
- 1 ay sonra düzenli kullanımda en az 1 gram Hgb yükselir, 2 ay sonra Hgb normale dönebilir; yanıt almıyorsa demir eksikliğine eşlik eden ilave hastalık, aktif kanama, emilim kusuru vb durumlar açısından hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Iv demir preperatlarından ferrikarboksimaltoz

- Konjestif kalp yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- Inflamatuar barsak hastalığı
- Cerrahi girişimlerden önce ve sonra
- Jinekolojik ve obstetrik hastalıklarda ve gebelikte kullanılması düşünülebilir.



Drug Design, Development and Therapy 2014:8 2475–2491

Ferrik karboksimaltoz ile toksisite

- Diğer iv demir preperatlarına göre daha az oksidatif stress ilişkili gelişim (nitrotirozin artışı yok, caspas 3 artışı yok) olur.
- Önceki iv uygulamadan en az 1 hafta geçmiş olması önerilir.
- Gebeliğin ilk 3 ayında önerilmez.
- Iv demir uygulamalarından sonra kemik metabolizması ilişkili yan etki; hipofosfatemi ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) düzeyi değişir.
- Hipofosfatemi 3 ay sürebilir.
- D vit. Eksikliği, hipofosfatemi, PTH artışı risk faktörüdür; önceden düzeltilmelidir.

Drug Design, Development and Therapy 2014:8 2475–2491

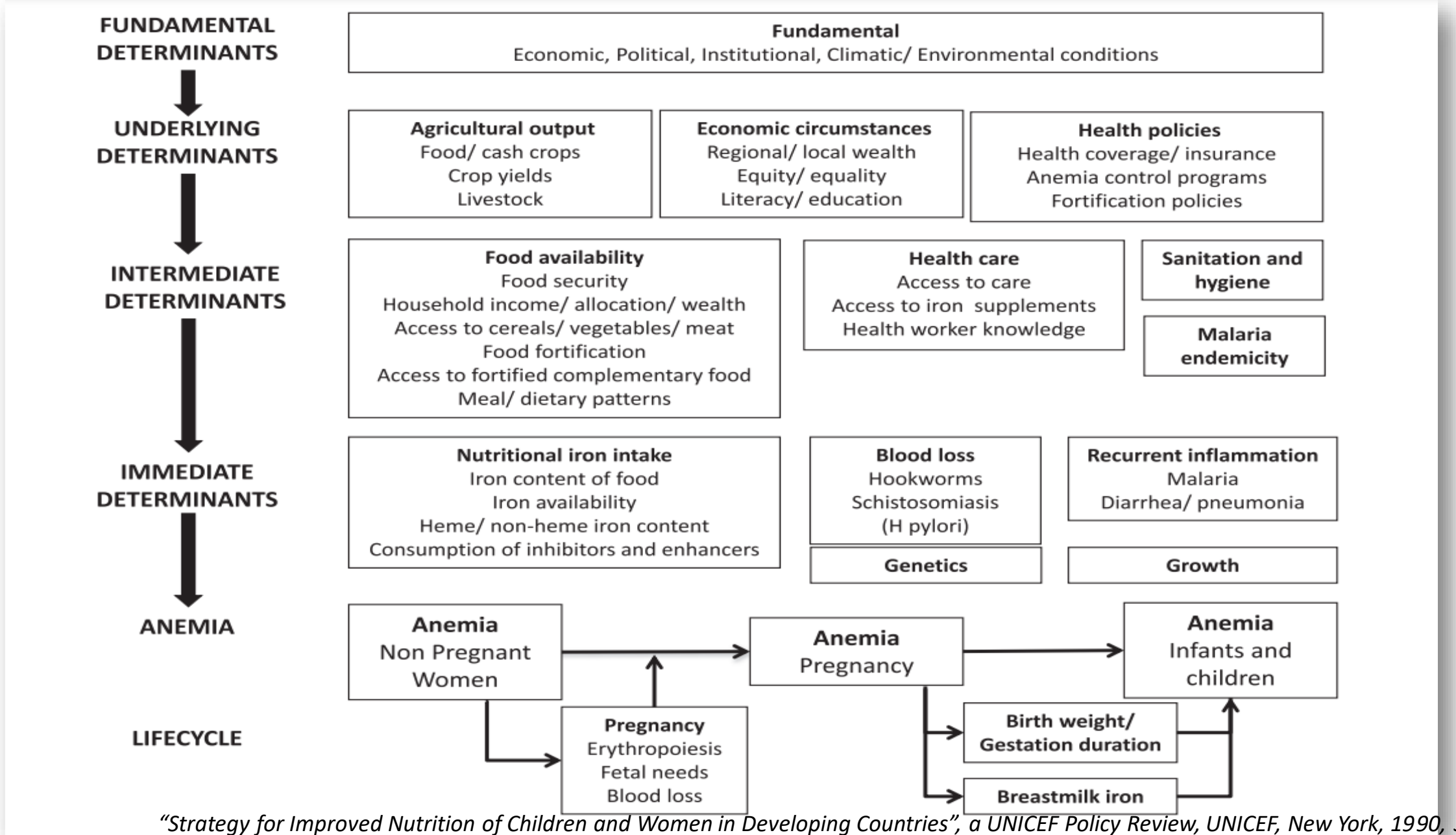
KARBOKSİMALTOZ–uygulama

Basit doz şeması

Hb (g/dl)	35-70 kg arası	≥ 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

İnfüzyon için %0.9 NaCl miktarı	Demir dozu	Uygulama süresi (minimum)
250 mL	≥500 - 1000 mg (≥10-20 mL)	15 dak.

- **Gereksinim hızlı saptanır**



"Strategy for Improved Nutrition of Children and Women in Developing Countries", a UNICEF Policy Review, UNICEF, New York, 1990, 36 pp

Demir eksikliğini önlemek için girişimler

Nutrition Journal

BMC

Nutr J. 2010; 9: 4.

Published online 2010 Jan 25. doi: 10.1186/1475-2891-9-4

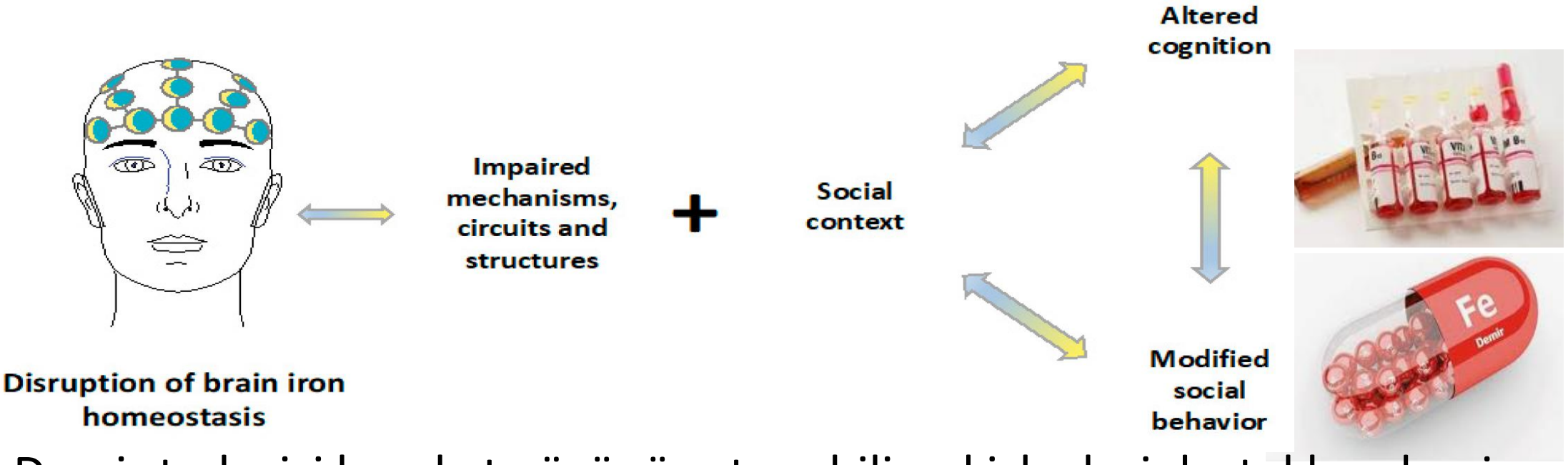
The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis

Martin Falkingham,[1] Asmaa Abdelhamid,[1] Peter Curtis,[1] Susan Fairweather-Tait,[1] Louise Dye,[2] and Lee Hooper[1]



2010 meta-analizi: anemik olmayan çocuklarda 12.aya kadar demir ilavesi psikomotor gelişimi iyileştirmektedir.

Demir eksikliğini önlemek için girişimler



- Demir tedavisi hareket gücünü artırır, bilişsel işlevleri destekler, demir eksikliği belirgin bitkinlik ve ruh hali dengesizliğine yol açar.

Pharmaceuticals **2019**, *12*(3), 126



Demir Gibi Türkiye Programı

Demir yetersizliğine bağlı anemi (DYA) günümüzde en sık görülen halk sağlığı sorunlarından birisidir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan 3,5 milyar insanda demir yetersizliğine bağlı kansızlık görülmektedir.

Tüm yaş grupları için yaşamsal önem taşıyan DYA özellikle doğurganlık çağındaki kadınların sağlığını etkilemekte, çalışma kapasitesini sınırlamakta, anne ve bebek ölümlerine neden olmaktadır. Anemi bebek ve çocuklarda büyümeyi etkilemekte, enfeksiyonlara direnci azaltmaktadır. Bebeklik ve küçük çocukluk döneminde demir eksikliği anemisi psikomotor ve bilişsel gelişimi geciktirip zeka düzeyini olumsuz yönde etkilemektedir. Demir eksikliği olan 2 yaşından küçük çocuklarda uyum ve denge sorunları görülmekte bu çocuklar daha içe kapanık ve çekingen davranmaktadırlar. Bu tür etmenler çocuğun çevresiyle etkileşime geçip öğrenme yetisini engelleyebildiği gibi zihinsel yeteneklerinin de köreltebilir. Demir yetersizliği sorunu önlenmediğinde ve kontrol altına alınmadığında sağlık sistemini etkilemesi, çocuklarda bilişsel yetenekleri engellemesi, yetişkinlerde ise üretkenliği düşürmesi nedeniyle ülke ekonomisine büyük yük getirmektedir.

Doğumda bebek ilk 4-6 aya yetecek kadar demir deposuyla doğmakta ve bu andan sonra beslenmeye yönelik olarak yavaş yavaş depoları azalmaktadır.

Toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi, bebeklerin ilk 6 ay anne sütü almasının ve 6. ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besine geçilerek, emzirmenin 2 yaş ve ötesine kadar sürdürülmesi, 4-12 ay arası her bebeğe proflaktik amaçlı ücretsiz demir desteği sağlanması, 13-24 ay anemisi olan bebeklere demir tedavisi önerilmesi amacıyla Nisan 2004'te program başlatılmıştır.

Bebekleri ve çocukları demir yetersizliğinin olumsuz etkilerinden korumak için bebeklere demir desteği verilmektedir. Tüm bebeklere 4. aydan 1 yaşa dek ücretsiz demir desteği sağlanması ve anemik bebeklerin tedavilerinin yapılması amaçlanmaktadır.

Demir eksikliği anemisi sıklığı bu yaş gurubunda %30'lardan (%12-80), %6,3'e gerilemiştir.

Teşekkürler; 22 Eylül 2022

