



# Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde Oral Ferros Sülfat ve Ferrik Polimaltozun Etkinliğinin Karşılaştırılması

Tamer Elkıran\*, Harika Çelebi\*\*, Bilge Aygen\*

\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, ELAZIĞ

\*\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, ELAZIĞ

**Amaç:** Demir eksikliği anemisi tedavisinde ferrik polimaltozun etkinliği tartışmalıdır. İki değerlikli demir tuzu (ferros sülfat) ile üç değerlikli demir hidroksi karbonhidrat kompleksinin (ferrik polimaltoz) prospektif rand omize klinik bir çalışmada tedavi etkinliği ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Demir eksikliği anemi tanısı konulan 60 kadın olgu iki gruba ayrıldı. Altı hafta süreyle bir gruba 160 mg/gün ferros sülfat, diğer gruba ise 160 mg /gün ferrik polimaltoz verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobın, ortalama eritrosit hacmi, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Tedavi sonrası hemoglobın, ferros sülfat kullanan grupta ferrik polimaltoz kullanan grub a göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında ortalama eritrosit hacmi, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeylerinde farklılık tespit edilemedi.

**Sonuç:** Ferros sülfat tedavisi, hemoglobini daha kısa sürede yükseltmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, Ferros sülfat, Ferrik polimaltoz.

## The Comparison of Ferrous Sulphate and Ferric Polymaltose Treatment Efficacy of Iron Deficiency Anemia

**Background:** The effect of ferric polymaltose in therapy of iron deficiency anemia is disputatious. In a prospective, randomised study, a bivalent iron salt (ferrous sulphate) was compared with a trivalent ferric hydroxide complex (ferric polymaltose) to compare treatment efficiency and side effects.

**Material and Methods:** A total 60 females diagnosed as having iron deficiency anemia with clinical and laboratory findings are divided into two groups. Ferrous sulphate (160 mg /daily) was given to one group and ferric polymaltose (160 mg/daily) was given to the other for six weeks. Hemoglobin, mean corpuscular volume, transferrin saturation and serum ferritin level were studied in both groups before and after therapy.

**Findings:** Hemoglobin was increased in the group with ferrous sulphate therapy, but no statistical difference was found on mean corpuscular volume, transferrin saturation and serum ferritin level between two groups.

**Conclusion:** Ferrous sulphate threapy elevated the hemoglobin level in a shorter time than ferric polymaltose therapy.

**Key words:** Iron deficiency anemia, Ferrous sulphate, Ferric polymaltose

Tüm dünyada en fazla bulunan metallerden biri demir olmasına karşın, en sık görülen anemi demir eksikliği anemisidir.<sup>1</sup> Bunun nedeni olarak demir emiliminin sınırlı olması ve kanamalara bağlı aşırı demir kaybı gösterilmektedir.<sup>2</sup> Demir, hemoglobın sentezi dışında bir çok metabolik olayda da önemli role sahiptir. Normal günlük batı diyetinde 15 mg kadar demir bulunur. Bu miktarın %5 -10'u (yaklaşık 1 mg) ferrous formda duendum ve jejunumun üst kısımlarından emilir.<sup>3</sup> Yetişkin bir kişide vücutta toplam 3-5 gr olan demirin yaklaşık üçte ikisi hemoglobın yapısında bulunur. Günde yaklaşık 1 mg demir, idrar, feçes ve ter ile vücuttan atılır. Kadınlarda ayrıca menstrual kayıpla 20 mg kadar demir vücuttan atılmakta, gebelik ve laktasy on döneminde de 500-1000 mg demir gereksinimi olmaktadır.<sup>4</sup> Bu nedenle kadınlarda demir eksikliği anemisi erkeklere göre daha fazla görülmektedir.<sup>5</sup>

Demir eksikliğini araştırmak için hemoglobın konsantrasyonu, serum ferritini, serum demiri, total demir bağ lama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ile periferik yaymada hipokromik hücrelerin yüzdesi değerlendirilmelidir.<sup>6</sup>

Demir eksikliği anemisinin tedavisi, öncelikle demir eksikliğine neden olan hastalığın uygun bir şekilde tedavi edilmesi ve demir içeren preparatlarının verilmesidir. Oral demir tedavisi, demir eksikliği anemisinin etkili, iyi tolere edilebilen ve ucuz bir tedavi şeklidir. Yetişkinler için günlük elementer demir miktarı 150-200 mg'dır. Demir preparatının açken alınması emilimi artırır; fakat bu durumda gastrointestinal irritasyona neden olabilir.<sup>6,7</sup> Eskiden beri kullanılan iki değerlikli demir tuzları (demir sülfat, demir glukonat, demir fumarat vb.) biyoyararlanımı iyi, ucuz, etkili ve çoğunlukla iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Vakaların %15-20'sinde ağızda metalik tad, mide yanması, kabızlık veya hafif ishal görülürken, sadece %1-3'ü ilacı tolere edememektedir. Son yıllarda ferrik polimaltozun eşit biyoyararlanımına sahip olduğu, düşük gastrointestinal yan etki nedeniyle daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir.<sup>8-9</sup>

Çalışmamızda, klinik ve laboratuvar bulguları ile demir eksikliği anemisi tanısı konulan menapoz öncesi 60 kadın olguda ferros sülfat ile ferrik polimaltoz tedavilerinin etkinliği ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Tıp Merkezi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniğine anemi semptomları ile gelen demir eksikliği anemisi tanısı konulan 60 olgu çalışmaya alındı.

Demir eksikliği anemisi tanısı, hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (OEH), periferik yayma (PY), serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferrin saturasyonu (TS) ve serum ferritin (SF) düzeyi ile konuldu.

Çalışmaya alınan olguların hepsi düzenli menstrüasyon görmekte olan, gebe olmayan, demir eksikliğini açıklayabilecek diğer sistemlerden (gastrointestinal, üriner, pulmoner) kanaması olmayan kadınlardı. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Olguların demografik özellikleri, yaş, gebelik sayısı, düşük sayısı, menstrüasyon düzeni kaydedildi.

Her iki gruptaki olgulara altı hafta süresince 160 mg/gün elementer demire eşdeğer oral demir preparatları yemeklerden bir saat önce verildi. Birinci gruptaki olgulara ferros sülfat (Fe<sup>+2</sup>) ve ikinci gruptaki olgulara ferrik polimaltoz (Fe<sup>+3</sup>) içeren oral demir preparatları verildi.

## Gruplar:

Grup 1: 160 mg elementer demire eşdeğer oral ferros sülfat kullanan olgular (n=30).

Grup 2: 160 mg elementer demire eşdeğer oral ferrik polimaltoz kullanan olgular (n=30).

Çalışmaya alınan olgularda tedavi öncesi ve sonrası Hb, OEH, SD, SDBK, TS ve SF laboratuvar parametreleri çalışıldı. Hb, OEH, parametreleri, Beckman Coulter cihazı ile yapıldı; normal değerleri: Hb: 12-16 gr/dl, OEH: 80-96 fl' di. SD ve SDBK, Olympus AU 600 otoanalizöründe kolorimetrik metodla çalışıldı; normal değerleri: SD: 7.3-23.6 umol/L, SDBK: 27.0-82.0 umol/L'di. SF, Liaison hormon analizöründe kemiluminescent metoduyla çalışıldı, normal değeri 4-341ng/mL'di. TS, transferrin saturasyonu formülüne göre hesaplandı.

$$\text{Transferrin saturasyonu (\%)} = \frac{\text{Serum demiri} \times 100}{\text{TIBC}}$$

Periferik yayma, may grünwald-giemsma boyaları kullanılarak hazırlandı. Tedavi öncesi ve tedavinin onuncu günü retikülosit sayımı, krezil mavisi kullanılarak yapıldı. Düzeltilmiş retikülosit sayısı formülüne göre retikülosit sayısı hesaplandı.

$$\text{Düzeltilmiş retikülosit sayısı} = \frac{\text{Retikülosit (\%)} \times \text{Hastanın hematokriti}}{0.45}$$

Tedavinin onuncu gününde yapılan retikülosit sayısının  $\geq$  % 3 değerler retikülosit artışı olarak kabul edildi. Periferik yayma ve retikülosit sayımı, Olympus marka ışık mikroskopunda aynı hekimler tarafından değerlendirildi.

Tedavi süresince her iki gruptaki olguların, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ishal, kabızlık gibi olabilecek yan etkileri kaydedildi.

İstatistiksel yöntem olarak, bağımsız iki grup ve gruplarda  $n > 30$  olduğu için sürekli verilerde bağımsız gruplarda Student T Testi, ordinal verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 6.0 for Windows programı ile yapıldı.

## BULGULAR

Her iki gruptaki olgular arasında yaş, gebelik sayısı, düşük sayısı, menstrüasyon düzeni açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

## Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde Oral Ferros Sülfat ve Ferrik Polimaltozun Etkinliğinin Karşılaştırılması

**Tablo 1.** Tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak

Parametre	Ferros sülfat (n=30)	Ferrik polimaltoz (n=30)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	9,2 $\pm$ 1,0	8,9 $\pm$ 0,8	0,32
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	71,5 $\pm$ 5,1	69,9 $\pm$ 4,6	0,24
Transferrin saturasyonu (%)	10,9 $\pm$ 1,6	10,4 $\pm$ 1,8	0,23
Ferritin	3,1 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 0,5	0,25

**Tablo 2.** Tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak

Parametre	Ferros sülfat (n=30)	Ferrik polimaltoz (n=30)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	10,3 $\pm$ 1,0	9,6 $\pm$ 0,8	*0,003
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	72,8 $\pm$ 5,2	70,4 $\pm$ 4,7	0,06
Transferrin saturasyonu (%)	17,3 $\pm$ 1,6	16,8 $\pm$ 1,3	0,3
Ferritin	7,9 $\pm$ 1,3	7,4 $\pm$ 1,1	0,08

\*=P<0.05 Bağımsız gruplarda Student T Testi.

Ferros sülfat ve ferrik polimaltoz verilen olguların altı haftalık tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildi.

Tedavi sonrası, hemoglobin değerleri, ferros sülfat verilen grupta ferrik polimaltoz verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın (p<0.003) transferrin saturasyonu, OEH ve ferritin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0.05).

Çalışmamızdaki olgularda ilaç yan etkileri de değerlendirildi. Ferros sülfat kullanan bir olguda ilaç kesilmesini gerektirmeyecek düzeyde mide yanması oldu. Ferros sülfat kullanan başka bir olguda üçüncü haftada hafif derecede transaminaz yüksekliği gözlemlendi. İlaç kesildikten sonra transaminaz değerleri normal değerlere geriledi. Ferrik polimaltoz verilen olgularda yan etki gözlenmedi.

### TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisinin tedavisi, öncelikle demir eksikliğine neden olan hastalığın uygun bir şekilde tedavi edilmesi ve demir içeren preparatlarının verilmesinden oluşmaktadır.<sup>6,7</sup>

Demir preparatının açken alınması emilimi artırır fakat bu durumda gastrointestinal irritasyona neden olabilir.<sup>7</sup> İki değerlikli demir preparatlarını tolere edemeyen olgularda daha düşük yan etki insidansı olan üç değerlikli demir preparatlarının kullanımı önerilmektedir.<sup>10</sup> Çalışmamızda ferros sülfat kullanan bir olguda ilaç kesilmesini gerektirmeyen mide yanması oldu.

Sas ve ark. yaptıkları bir çalışmada ferros sülfat kullanan olgularda hafif derecede transaminaz düzeylerinde yükselme tespit etmişlerdir.<sup>11</sup> Biz de ferros sülfat kullanan bir olguda hafif derecede transaminaz yüksekliği gözlemledik. İlaç kesildikten sonra transaminaz değerleri normal düzeylere geriledi. Bu nedenle demir tedavisi verilen olgularda yan etki bakımından transaminaz düzeyleri de takip edilmelidir.

Yapılan çalışmalarda ferros sülfat ve ferrik polimaltoz kompleksinin farmakokinetik ölçümleri ve biyoyararlanımı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ferros sülfat ile ferrik polimaltozun emiliminin ve tedavi etkinliğinin aynı olduğu fakat emilim ile plazma ferritin seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Yapılan deneysel bir çalışmada demir iyonize formda kullanılırsa iki ve üç değerlikli demir emiliminde farklılık olmadığı tespit edilmiştir.<sup>13</sup> Demir eksikliği oluşturulan ratlara radyoaktif işaretli ferros sülfat ve ferrik polimaltoz içeren diet verilmiş; sonuç olarak, ferros sülfatın tedavi etkinliği, ferrik polimaltoza göre biraz daha fazla bulunmuştur.<sup>14</sup> Ferrik polimaltoz farklı bir mekanizma ile emilmek - te<sup>15</sup> ve içerdiği üç değerlikli elementer demir, intestinal pH, yiyecek ve ilaçlardan etkilenmemektedir.<sup>16</sup>

Demir eksikliği olan gebe kadınlar dört gruba ayrılarak değişik oranlarda iki ve üç değerlikli demir preparatlarının sıvı yada tablet şekilleri 30 gün verilmiş; tüm gruplarda tedavi sonrasında hemoglobin, hematokrit ve serum demir değerlerinin istatistiksel farklılık oluşturmayacak şekilde düzeldiği gözlenmiştir.<sup>17</sup>

Demir eksikliği veya belirgin demir eksikliği anemisi olan 1095 olgu randomize olarak iki ayrı gruba ayrılarak bir gruba demir protein kompleksi diğer gruba ferros sülfat verilmiş. Tedavinin ilk ayından sonra verilerin karşılaştırılmasına göre ferros sülfat kullanan gruptaki olguların sonuçları daha iyi olmasına karşın tedavi bitimindeki verilerde hemoglobin ve ferritin değerlerinin demir protein kompleksi kullananlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı, demir protein kompleksinin tedavi etkinliğinin daha uzun süreli olduğu belirtilmektedir.<sup>18</sup> Çok merkezli başka bir klinik çalışmada 1800 olguda demir protein kompleksinin etkinliği ve yan etkileri ferros sülfat ile karşılaştırılmış ve ikinci aydan sonra olgularda demir protein kompleksinin tedavi etkinliği daha iyi olduğu tespit edilmiştir.<sup>19</sup>

Ülkemizde Çetin ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ferros sülfatın anemi parametrelerini ferrik polimaltoza göre daha hızlı düzelttiğini ve ferrik polimaltozun düşük yan etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>8</sup>

Çalışmamızda altı haftalık oral demir tedavisi sonrasında ferros sülfat verilen grupta hemoglobin düzeyleri, ferrik polimaltoz verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Sonuç olarak, oral ferros sülfat ve ferrik polimaltoz tedavisi arasında yan etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Demir eksikliği anemisi olan olgularda oral ferros sülfat tedavisi, hemoglobin düzeyini ferrik polimaltoza göre anlamlı olarak daha kısa sürede düzeltmektedir.

## KAYNAKLAR

1. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985; 38: 302-6.
2. Hoffbrand AV, Pettit JE. Iron deficiency and other hypochromic anaemias. In: *Essential Haematology*. 3rd ed. Oxford, Blackwell Scientific. 1993: 36-52.
3. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
4. Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1047-58.
5. Frewin R, Henson A, Provan D. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314: 360-3.
6. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *British J Haematol* 1999; 105: 19-26.
7. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Williams & Wilkins, 1999: 979-1010.
8. Çetin M, Eser B, Güven M, Unal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde ferros sülfat ve ferrik polimaltoz etkinliğinin karşılaştırılması. *THOD* 1999; 9: 96-100.
9. Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. A comparative study. *S Afr Med J* 1979; 55: 1065-72.
10. Harvey RS, Reffitt DM, Doig LA, Meenan J, Ellis RD, Thompson RP, Powell JJ. Ferric trimaltoz corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 845-8.
11. Sas G, Nemesanszky E, Brauer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittel forschung* 1984; 34: 1575-9.
12. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med* 1984; 15: 367-77.
13. Forth W, Schafer SG. Absorption of di- and trivalent iron. Experimental evidence. *Arzneimittel forschung* 1987; 37: 96-100.
14. Schafer S, Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. *Arzneimittel forschung* 1984; 34: 1570-4.
15. Geisser P, Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittel forschung* 1987; 37: 100-4.
16. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments. *Arzneimittel forschung* 1990; 40: 754-60.
17. Casparis D, Del Carlo P, Branconi F, Grossi A. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. *Minerva Ginecol* 1996; 48: 511-8.
18. Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31:103-23.
19. Kopeck W, Sauerland MC. Meta-analysis of efficacy and tolerability data on iron protein succinylate in patients with iron deficiency anemia of different severity. *Arzneimittel forschung* 1995; 45:1211-6.

## Yazışma Adresi:

Dr. Tamer Elkiran  
İcadiye Mh. Yakup Şevki Sk. No: 27/3  
23200- ELAZIĞ  
Tel: 424 2337441  
Faks: 424 2388096  
E-mail: telkiran@yahoo.com.