

Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri

Iron physiopathology and approach to iron deficiency anemia: new treatment strategies

Melike Özkan, Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Anemi her yaşta görülebilen kanın oksijen taşıma kapasitesini etkileyen multifaktöriyel bir bozukluktur. Anemi bir hastalık olmayıp, dünyada en sık rastlanan laboratuvar parametre bozukluğudur. Tüm yaş gruplarında yaş ile birlikte artmakla birlikte %10'lara varan anemi vardır. Türkiye'de üreme dönemindeki kadınların 2/3'ünde demir eksikliği, 1/3'ünde ise anemi vardır. Demir eksikliği anemisinin tüm dünyada en sık nedeni menstrüasyonla kaybedilen demirin yeterince alınmamasıdır. Demir kaybı menstrüasyon dışında başka pek çok nedene de bağlı gelişebilmektedir. Özellikle malignite tanıda atlanmaması gereken bir durumdur. Bu derlemede bu kadar sık görülen aneminin, özellikle de demir eksikliği anemisinin nedenlerine bakış ve tedavisinde yeni yaklaşım önerilerinde bulunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, demir eksikliği, malignite, üreme dönemi, Çölyak hastalığı, tedavi

ABSTRACT

Anemia is a multifactorial disorder affecting the oxygen transport capacity of blood that can be seen at any age. Anemia is not a disease but the most common laboratory parameter disorder in the world. In all age groups, there is anemia with up to 10% with increasing age and 2/3 of iron deficiency, 1/3 anemia are in the women of reproductive age in Turkey. Iron deficiency anemia is the most common cause of iron loss in the world with the most frequent loss of menstruation. Especially malignancy is a condition that should not be missed. The aim of this review is to look for causes of anemia, especially iron deficiency anemia, and to suggest new approaches in treatment.

Keywords: Anemia, iron deficiency, malignancy, reproductive age, Celiac disease, treatment

Sorumlu Yazar: Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: dr.aydin.71@hotmail.com

Geliş Tarihi: 03.06.2018

Kabul Tarihi: 13.06.2018

Corresponding Author: Aydın Çifci, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Turkey

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Received: 2018.06.03 **Accepted:** 2018.06.13

GİRİŞ

Bir hastalık olmayıp dünyada en sık rastlanan laboratuvar parametre bozukluğu olan anemi, her yaşta görülebilen ve kanın oksijen taşıma kapasitesini etkileyen multifaktöriyel bir problemdir (1,2). Kandaki hemoglobin (Hb) ve ortalama eritrosit hacminin (mean corpuscular volume=MCV) değerleri (Tablo 1) yaşlara göre değişmektedir (3).

DEMİR FİZYOPATOLOJİSİ

Demir, daha büyük oranda duodenumdan ve az miktarda proksimal jejunumdan emilir. Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyogloblin ve sitokromlarda ve demir içeren enzimlerde. Kalan %20-30'u ihtiyaç halinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında olmak üzere depolanır. Organizmadan fazla demirin atılı-

Cite this article as: Özkan M, Çifci A. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. J Health Sci Med 2018; 1(2): 40-44.

Tablo 1. Hb ve MCV değerlerinin ortalama ve normalin alt sınırı

Yaş	Hb (g/dl)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
Kordon Kanı	16,5	13,5	108	98
1 ay	14,0	10,0	104	85
2 ay	11,5	9,0	96	77
3-6 ay	11,5	9,5	91	74
6 ay-2 yıl	12,0	10,5	78	70
2-6 yıl	12,5	11,5	81	75
6-12 yıl	13,5	11,5	86	77
12-18 yıl kız	14,0	12,0	90	80
12-18 yıl erkek	14,5	13,0	88	78
> 18 yıl kadın	14	12	90	80
> 18 yıl erkek	14,5	13,0	88	78

• Dallman 1979

mı ile ilgili bir mekanizma yoktur. Kanamalar, gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücrelerle az miktarda kayıp ve aşırı miktarda demir birikimi olan hastalarda demir yüklü makrofajların dökülmesinden başka demir kaybı olmaz. Demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açar. Antioksidanlar tarafından yeteri kadar detoksifiye edilemeyen serbest oksijen radikalleri ileri derecede zararlı ve toksiktir. Bu nedenle demir serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferrinle taşınır, ferritinde depolanır (4,5).

Mukozal hücre içinde hemin proporfirin halkası hem oksijenaz enzimi aracılığıyla açılır, demir açığa çıktıktan sonra birleşerek inorganik demirle aynı şekilde devam eder. Enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır. İnorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, solubilitesi ve lümen duodenal villüsta enterosite alımı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak bu ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) (ferriredüktaz olarak fonksiyon gören bir enzimdir) tarafından ferröz (Fe^{+2}) şekle redükte edilmesidir. Fe^{+2} olgun enterositin lümeneye bakan yüzeyinde bulunan divalent metal transporter 1 (DMT1) ile luminal yüzeyden enterosit içine alınır. DMT1 non hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Organizmada demir ihtiyacı varsa, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve ora-

dan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferrine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteinini olan hefaestin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmelidir. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul edilmektedir (4-8).

Ferroportin ile enterosit dışına alınan ve hefaestin ile okside edilerek Fe^{+3} forma dönüştürülen demir, transferrine yüklendikten sonra ağırlıklı olarak eritrosit öncülleri olmak üzere hücrelere taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Hefaestin eksikliğinde duodenal enterositlerde demir fazlalığı ve demir emilim bozukluğuna bağlı hipokrom mikrositer anemi olduğu gösterilmiştir (8-10).

Hücreler çeşitli şekillerde demiri alırlar. Makrofajlar önce fagosite ettikleri sirküle eden yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden demir alırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Ferroportin enterositte olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır. Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon ve transferrine yüklenme işinde plazmada bakıra bağlı ferrioksidaz olan ve karaciğerde sentezlenen seruloplazmin rol almaktadır. Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada serbest transferrine bağlı olmayan demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer, kalp hücrelerine ve endokrin organlara kolaylıkla girebilir ve hücre düzeyinde hasar oluşturabilir (10-12).

İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı transferin reseptörü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferinden alan tüm hücrelerde milyonlarca da kemik iliği eritrosit öncüllerinde bulunur. TfR2 TfR1'in homoloğu olup bu reseptöre diferrik transferin bağlanır. TfR1'in tersine tüm hücrelerde değil en çok karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde bulunur. TfR2 demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir. TfR2 gen mutasyonunun herediter hemakromatosis'e yol açması ve hepsidin ile ilişkisi ortaya konmuştur (12,13).

Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücre demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, stop-

lazmik demir miktarına göre gereğinde demir alımı gereğinde depolama yapılmaktadır. Hücrenel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamayacağı için Tfr mRNA stabilizasyonu bozulup, degradesyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak ortalıkta bulunan demir de depolanır. Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımında bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen 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. Hepsidin salınımını HFE-TFR2, hemojuvelin kontrol eder. Plazmada demir az olduğu veya bazal şartlarda HFE, TFR- 1 ile bir kompleks teşkil eder. Böylece HFE'nin aktivitesi bloke edilir. Plazmada demir arttığında rekabet içinde olan TFR-1 reseptörü ile birleşir. HFE serbest kalarak TFR-2 reseptörü ile birleşir, hemojuvelin yardımıyla bir ileti vasıtasıyla hepsidin yapılmasını sağlar. Demirin sistemik regulasyonu, duodenal olgun enterositlerin ne kadar demir alacakları apikal DMT1 düzeyine bağlıdır ve bu düzey bazoleteral taraftan HFE ile sinyal alan kript hücreindeki demir miktarının etkilediği IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır (2,10,13,15).

HFE eksikliğinde kript içinde demir eksikliği oluşur ve 2-3 gün sonra kript olgun enterosit olunca eksik demire göre yanlış programlandığı için fazla sentezlenmiş DMT1 de fazlaca demir alınmasına ve enterosit içinde demir birikimine neden olur. Barsak hücresi içinde demir fazlalığı oluşacağı için IRP/IRE bağlanması olamayacak ferroportin sentezi artarak absorbe edilen demir plazmaya verilecektir.

ANEMİ NEDENLERİ

Pek çok nedene bağlı olarak anemi gelişebilmektedir.

Kan kaybına bağlı anemi

- Akut yaralanmaya bağlı kanama
- Kronik gastrointestinal sistem kanaması (hemoroid, peptik ülser, eroziv gastrit vb.)
- Aşırı menstürasyona bağlı.

Kan yapım defektine bağlı anemi

- Protein, demir veya hematopoietik aktif vitaminlerin (B 12, C, K vitamini) eksikliği

b) Kemik iliği aktivitesinin toksinler, kimyasal maddeler (sulfanomidler vb.), fiziksel etkenler (röntgen ışınları) veya neoplazik olaylar ile deprese olması.

c) Bilinmeyen (aplastik) nedenlerle

Hemolitik anemi

Enfeksiyon, kimyasal veya intrinsik faktörlerle oluşur.

Demir kaybı pek çok duruma bağlı olabilir.

- **Fizyolojik durumlarda:** Menstruasyon
- **Patolojik durumlarda:** Cerrahi, doğum, hemoglobüri, hemoptizi, gastrointestinal kanal patolojileri
- **Terapötik prosedürlerde:** Flebotomi
- **Kan bağışında**

Türkiye'de üreme dönemindeki kadınların 2/3'ünde demir eksikliği, 1/3'ünde ise anemi vardır. Her 1 ml kanda 1 mg demir bulunmaktadır ve menstrüasyon sırasında kaybedilen kanın her 1 ml'si için 1 mg demir kaybı olmaktadır. Menstrüasyon döneminde ortalama 20-30 ml kan kaybı olmakta, bazı kadınlarda bu 50 ml'ye kadar çıkabilmektedir. Dolayısıyla bu dönemde kadınlarda 20-50 mg demir kaybı olabilmektedir. Demir eksikliği anemisinin tüm dünyada en sık nedeni menstrüasyonla kaybedilen demirin yeterince alınmamasıdır. Her 1 ml kanda 1 mg demir bulunmaktadır ve adet kanaması fazla olursa kaybedilen kanın her 1 ml'si için 1 mg demir kaybı olmaktadır. (16)

Anemi nedenlerine patofizyolojik olarak baktığımızda kemik iliğinde üretimin yeterli olup olmadığına karar verebiliriz. Yani anemi kemik iliğinde üretim yapılmadığından dolayı mı yoksa yeterli yapım olmasına rağmen yıkım veya kan kaybına yol açan bir durumdan dolayı mıdır bu konuda bize yol göstermektedir (1-3). Aşağıda aneminin patofizyolojik sınıflandırması görülmektedir (**Tablo 2**).

Eritrosit çapına bakarak Aneminin nedenini anlamamıza yol gösteren sınıflandırmadır. Çünkü her zaman tam net olmamakla birlikte eritrosit büyüklüğü ile anemi nedenleri arasında bağlantı vardır (1-3).

Aşağıda anemide morfolojik sınıflandırması görülmektedir (**Tablo 3**)

ANEMİ TEDAVİSİ

Öncelikle bu kadar sık görülen demir eksikliği anemisinin gelişimi engellenmelidir. Özellikle kadınlarda menstrüasyonla olan kayıp nedeniyle demir eksikliği çok sık gözükmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda aneminin daha az gözükmesi

Tablo 2. Anemide Patofizyolojik Sınıflandırma

Yapım Bozukluğu			Yıkım veya Kayıp
Kök Hücre	Mikroçevre	Ham Madde	
Aplastik anemi Miyelodisplazi Viral enfeksiyonlar Toksin-ilaç	Renal yetmezlik Hipotiroidizm Kemik iliği infiltrasyonu (malignite, depo hastalığı, granülomatöz hastalıklar) Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği Kronik hastalık anemisi Sideroblastik anemi B 12, folat eksikliği Talasemi	· Akut Kanama · Hemolitik Anemiler

Tablo 3. Anemide Morfolojik Sınıflandırması

Mikrositer	Normositer	Makrositer
(Hb yapımı azalmış)	(Eritrosit yapımı azalmış ya da yıkımı artmış)	(Eritrosit yapımı azalmış ya da yıkımı artmış)
Demir eksikliği anemisi Kronik hastalık anemisi Talasemi Sideroblastik anemi	Kronik hastalık anemisi Renal yetmezlik Hipotiroidizm Kemik iliği infiltrasyonu Kök hücre bozukluğu Erken dönem demir eksikliği Dimorfik anemi Miyelodisplazi Kanama Hemoliz Orak hücreli anemi	Megaloblastik anemi (B12, folat eksikliği) Hipotiroidizm Kök hücre bozukluğu (aplastik anemi, miyelodisplazi) Karaciğer hastalığı Hemolitik anemi (retikülositoz) Kanama (retikülositoz)

demir içeren proteinden zengin (kırmızı et vs.) gıdalarla daha fazla beslenme nedeniyledir. Gelişmekte olan ülkelerde de gıdaların demir içeriğinin zenginleştirilmesi çalışmaları sonucu anemi sıklığı daha azalmıştır (17-20).

Demir toksik bir maddedir. Sık görülen demir eksikliğini önce önlenmeye çalışılması, buna rağmen gelişmişse hafif anemilerde beslenme önerileri ile demir depolarının doldurulmaya çalışılması gerekmektedir. Eğer şiddetli anemi var ise oral veya parenteral demir tedavileri verilmelidir. Emilim bozukluğuna yol açan Çölyak hastalığında veya oral demir tedavisine yeterli yanıt alınamadığı durumlarda ön planda parenteral demir tedavisi düşünülmelidir. Tedaviye yeterli yanıt alınamadığında veya kilo kaybı, iştahsızlık gibi semptomların varlığında, özellikle yaşlı kişilerde malignite mutlaka ekarte edilmelidir. Postmenopozal kadın veya her yaş erkeklerde demir eksikliği anemisi varlığında belirgin bir etiyolojik neden yoksa üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır (21-23).

Tedavi sonrası tekrar anemi gelişmemesi için beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. Bunlar kırmızı et, yumurta ve hayvansal gıdaların artırılıp karbonhidrattan zengin gıdaların azaltılması, yemek sırasında demir emiliminin artırılması için C vitamini içeren gıdalar (turunçgiller, yeşil sebzeler vs.), demirden zengin koyu yeşil yapraklı sebzeler, tam tahıllı ekmekler, pekmez, kuruyemiş, kuru meyve gıdaların alınmasıdır (18-20).

Sonuç olarak; sağlıklı ve dengeli beslenme ile eğer kişide ek bir patoloji yoksa demir eksikliği anemisi gelişmesi çok az olacaktır. Bu nedenle anemi oluştuktan sonra tedavi etmek yerine anemi gelişiminin önlenmesi esas hedef olmalıdır.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kasper DL, Fauci SA, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, (Eds.) Red blood cell disorders. Harrison's Manual of Medicine 19th ed. Mc Graw Hill; 2016: 267-74.
2. Goldman-Cecil Medicine. Lee Goldman, Andrew I. Schafer (eds) Goldmann L, Schaffer AL. 25th ed. 2015.
3. Dallman PR, Siimes MA: Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J Pediatr 1979; 94: 26-31.
4. Wallace DF. The regulation of iron absorption and homeostasis. Clin Biochem Rev 2016; 37: 51.
5. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, et al. Physiology of iron metabolism. Transfusion Med Hemother 2014; 41: 213-21.
6. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis Dis 2015; 1852: 1347-59.
7. Paul BY, Hong CC, Sachidanandan C, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. Nature Chem Biol 2008; 4: 33.

8. Meynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: conductor of systemic iron balance. *Blood* 2014; 123: 168-76.
9. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
10. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009; 122: 78-86.
11. Drysdale J, Dugast I, Papadopoulos P, Zappone E. Intracellular iron metabolism. In *Biotechnology of Plasma Proteins* 1991; 58: 148-52). Karger Publishers.
12. Miglioranza LH, Breganó JW, Dichi I, Matsuo T, Dichi JB, Barbosa DS. Effectiveness of fortification of corn flour-derived products with hydrogen-reduced elemental iron on iron-deficiency anaemia in children and adolescents in southern Brazil. *Public Health Nutr* 2009; 12: 244-8.
13. Kleven MD, Jue S, Enns CA. Transferrin Receptors TfR1 and TfR2 Bind Transferrin through Differing Mechanisms. *Biochem* 2018; 6; 57: 1552-9
14. Zhang P, Wang S, Wang L, et al. Heparin is an endogenous protective factor for osteoporosis by reducing iron levels. *J Mol Endocrinol* 2018; 60: 298-306.
15. Hallberg L. Iron absorption and iron deficiency. *Hum Nutr Clin Nutr* 1982; 36: 259-78.
16. Karaoglu L, Pehlivan E, Eğri M, et al. Prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10: 329.
17. Harrington M, Hotz C, Zeder C, et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Randomized Controlled Trial. Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 20-5.
18. Hurrell RF. Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr Rev* 1997; 55: 210-22.
19. Berger J, Dillon JC. Control of iron deficiency in developing countries. *Sante* 2002;12: 22-30.
20. Huma N, Salim-Ur-Rehman, Anjum FM, Murtaza MA, Sheikh MA. Food fortification strategy--preventing iron deficiency anemia: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47: 259-65.
21. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9233-8.
22. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 169-72.
23. Akkan Çetinkaya Z, Sezikli M. Demir eksikliği anemili hastalarda gastrointestinal endoskopik inceleme sonuçları. *Dicle Tıp Derg* 2011; 38: 155-9.