**DEMİR BİRİKİMİ (Uzm. Dr. Ayşe Nur Akınel)**

**1. Orak hücreli anemi hastalarında demir birikimi nedeni nedir?**

Kırmızı kan hücre (RBC- eritrosit) transfüzyonu (kan nakli) orak hücre hastalığının akut (ani) ve kronik komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinde etkilidir. Akut transfüzyon, kansızlığı (anemi) düzelterek doku oksijenlenmesini artırmak için daha sık kullanılırken, değişim transfüzyonu (otomatik veya manuel) kanın HbS % içeriğini azaltarak oraklanma komplikasyonlarını önlemek veya azaltmak için, kronik düzenli transfüzyonlar ise hidroksiüre tedavisine rağmen ciddi komplikasyonları olan hastaları tedavi etmek için kullanılır. Transfüze edilen her kan ünitesi ~200 ila 250 mg demir içerir ve vücudun fazla demiri ortadan kaldırmak için doğal bir mekanizması yoktur. Bu nedenle, demir atılımını sağlayan şelasyon tedavisinin yokluğunda, serbest demir dokularda birikir ve demir yüklenmesine neden olur. Transfüzyonuna başlama yaşı, transfüzyon sıklığı ve tipi demir yüklenmesinin oranını belirler. Kan transfüzyonunun yanı sıra transfüzyon yapılmayan orak hücre hastalarında da damar içi kırmızı kan hücrelerinin yıkımına bağlı olarak demir birikimi gözlenebilir.

**2. Orak hücreli anemi hastalarında demir birikiminin zararları nelerdir?**

Transfüze edilen her kan ünitesi ~200 ila 250 mg demir içerir. Vücudun normal demir içeriği yaklaşık 4 g iken düzenli transfüzyon alanlar yılda 5-10 g depolayabilir. Serbest demir oldukça reaktiftir ve serbest radikallerin oluşumunu katalize eder, demir birikiminin ilerlemesiyle toksik hale gelir, sonuç olarak oksidatif strese yol açar ve hücresel hasarı artırır. Orak hücre hastalığı olan hastalarda demir birikimi ağırlıklı olarak karaciğerde ve daha az olarak kalp ve hormon salgılayan endokrin organlarda meydana gelir ve zamanla organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur.

**Karaciğerde** demir birikimi olan hastalarda uzun süre herhangi bir şikayet ya da bulgu olması beklenmez. Karaciğerde biriken demir sonucunda hastalarda karaciğerde fibroz, kronik karaciğer hastalığı, siroz gelişebilir. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişirse halsizlik, karında şişlik, sarılık, kanama bozuklukları gelişebilir.

Orak hücre hastalığında kan nakline bağlı demir yüklenmesinden ziyade damar içi kırmızı kan hücrelerinin yıkımına bağlı olarak **böbrek** demiri görülür. Orak hücre hastalığındaki böbrek hasarı ise bu demir birikiminden değil hastalığın kendi seyrindeki böbrek hasarlanması ile ilişkilidir.

Düzenli transfüzyon alan orak hücre hastalarında akdeniz anemisi hastalarına göre **kalp** kasında daha az miktarda demir yüklenmesi görülür. Ancak orak hücre hastalarında oraklanma ataklarının sıklığı (hipoksik hasar), eşlik eden pulmoner hipertansiyon, böbrek yetmezliği de kalbin etkilenmesini artırabilir. Bunların sonucu olarak kalbin kasılma ve kan pompalama fonksiyonları azalır. Kalp yetmezliği ile çabuk yorulma, nefes darlığı gelişebilir. Kalbin ileti yollarında sorun olursa kalp ritm sorunları görülebilir.

Hormon salgılayan **endokrin** organlardan pankreas bezinin etkilenmesi diyabet gelişimine neden olabilir. Hipofiz bezinin etkilenmesi gelişim geriliği, boy kısalığı, kadında adet görememe, erkekte sperm sayısında azalmaya yol açabilir.

Sonuç olarak tedavi edilmezse, demir yüklenmesi organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir.

**3. Orak hücreli anemi hastalarında demir birikimini izlemek için hangi yöntemler kullanılmaktadır? Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları nelerdir?**

Demir birikimini izlemede kullanılan yöntemler serum ferritini, karaciğer biyopsisi ile alınan dokudan demir ölçümü yapılması ve T2\* (yıldız) MRG değerlendirilmesidir.

Serum ferritini pek çok merkezde yaygın kullanılması, bir kan testi ile hızlı sonuç vermesi nedeni ile avantajlıdır ve sık kullanılır. Ancak infeksiyon döneminde yanlış yüksek sonuç verir. Böyle durumlarda tekrarlayan ölçümlerle karar vermek doğru olur.

Karaciğer biyopsisi ile alınan karaciğer dokusunda demir ölçülmesi çok değerli bir yöntemdir. Demir birikimi yanı sıra karaciğer doku hasarı, siroz gelişimi hakkında da bilgi vericidir. Ancak hastaya girişim gerektirmesi, işleme bağlı hastada oluşabilecek kanama gibi riskler nedeniyle sık tercih edilmez.

Diğer bir yöntem karaciğer ve kalp T2\* MRG ile demir birikimlerinin izlenmesidir. Bu teknik dokudaki demir birikiminin ciddiyetini sayısal veriler ile göstererek ilaç tedavisinde hem ajan seçimi için yol gösterir hem de yanıt izlenmesini sağlar. Ancak bu yöntemin dezavantajı özel bir teknik olması nedeni ile her merkezde bulunmamasıdır. Bu tetkiki takipli olduğunuz merkezde yapılamasa da doktorunuzun yönlendirdiği aralıklarda en yakın kurumda yaptırmanız takibiniz için önemlidir.

**4. Orak hücreli anemi hastalarında demir birikimini azaltmak için hangi ilaçlar kullanılmaktadır?**

Demir şelatörleri, demirin idrar veya safra yolu ile vücuttan uzaklaştırılması için demirle bağlanır. Orak hücreli anemide şelasyon tedavisinin, hastalar 10-20 transfüzyon aldığında, serum ferritini 1000’e yükselince veya karaciğer demir yoğunluğu > 3 mg Fe/g kuru karaciğer olduğunda başlaması önerilir. Klinik kullanımda mevcut 3 tane demir şelatörü vardır: desferoksamin, deferipron ve deferasiroks.

**4.1. Desferoksamin** etkin ve güvenilirdir ancak kısa yarı ömrü nedeni ile haftada 5-7 gün, günde 8-12 saat deri altı pompa yardımı ile veya damar içi (intravenöz) uygulama gerektirir. 2 yaşından sonra kullanılabilir. Etkin olmasına rağmen hasta uyumunun zor olması ve lokal reaksiyonlar nedeni ile kullanımı sınırlıdır.

**4.2. Deferipron** günde 3 doz ağızdan alınır. Hastaların çoğunda toplam vücut demir depolarını azaltır veya korur ve kardiyak demiri gidermede etkindir. 6 yaş sonrası kullanılabilir.

**4.3. Deferasiroks** günde tek doz ağızdan alınır. 2 yaşından sonra kullanılabilir. Suda çözünen tablet ve film kaplı tablet olarak iki ayrı formu mevcuttur. Doza bağlı olarak demir ve serum ferritinini düşürmede desferoksamine benzer etkidedir. Serum ferritin düzeyine göre hekimiz doz değişikliği yapabilir.

Ağızdan alınan demir şelatörlerinin hamile kadınlarda kullanımı sakıncalıdır. Bu yüzden gebe kalmayı planlayan hastaların hekimini bilgilendirmesi gerekir.

Bu ajanlardan üçü de orak hücre anemi hastalarının demir birikimi tedavisinde etkindirler. Hastanın karaciğer, böbrek biyokimyasal değerleri, kan sayımı, serum ferritin ve T2\* MRG bulguları ile hasta uyumu da göz önüne alınarak hekiminiz sizin için uygun ajan tedavisini belirler. Tedavi yanıtının ve yan etkilerin takip edilmesi için hekiminizin belirlediği aralıklarda kontrolünüzü ihmal etmemeniz gerekir.

**5. Orak hücreli anemi hastalarında demir birikimini azaltmaya yönelik kullanılan şelatör ilaçlar başlanmadan önce ve ilaçları kullanırken nelere dikkat edilmelidir?**

**Desferoksamin** ile ilişkili en sık yan etki deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanması nedeniyle enjeksiyon yapılan bölgede lokal kızarıklık ve ağrıdır. Önlemek için ilaç her defasında farklı bölgeye uygulanmalı, sulandırma oranına dikkat edilmelidir. Retina hasarı, duyusal ve sinirsel işitme kaybı riski nedeni ile görmede bulanıklık, kulakta çınlama yada işitmede azalma açısından dikkat edilmelidir. Tedavi başlangıcında kulak burun boğaz (KBB) hekimi kontrolünde işitme değerlendirmesi ve göz muayeneleri gerekir. Yılda 1 kez KBB ve göz hekimlerinin kontrolü önerilir. Büyüme ve kemik defektleri açısından çocuklarda büyüme kontrolleri yapılır. Başka bir yan etki olarak desferoksamin Yersinia mikrobu ile infeksiyon gelişimine zemin hazırlayabilir. Ateş, karın ağrısı, boğaz ağrısı olan durumlarda infeksiyon açısından hekiminize başvurmanız gereklidir.

**Deferipronun** tablet ve şurup formu bulunmaktadır. Günde 3 doz kullanılır. İlaç ana öğünlerle ve bol su ile alınmalıdır. En sık bulantı, kusma, karın ağrısı gibi sindirim sistemi yan etkileri, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve daha çok büyük eklemlerde eklem ağrısı eklem şişliği yapabilir. Eklem bulguları ilaç kesildikten sonra geriler, ilaç daha düşük dozda başlanarak tekrar denenebilir. Nadir ancak önemli bir yan etki de vücut bağışıklığında önemli akyuvar hücrelerinden biri olan nötrofil hücrelerinde azalmadır. Bu durum kişiyi infeksiyonlara yatkın hale getirir ve ciddi infeksiyonlar gözlenebilir. Bunun erken tespit edilmesi ve gereklilik halinde ilaç değişikliği yapılabilmesi için hekiminizin önerdiği aralıklarda kan testlerinin yapılması gerekir.

**Deferasiroksun** suda eriyen tablet ve film kaplı tablet formları bulunmaktadır. Suda eriyen tablet günde 1 kez aç karnına yemeklerden 30 dakika önce alınır. Su, portakal suyu ve elma suyu içerisinde eritilerek tüketilir. Suda eriyen formlar karbonatlı içeceklerle ya da sütle karıştırılmamalıdır. Film kaplı tablet günde 1 kez aç karnına ya da hafif yemekle alınır. Bütün olarak suyla veya ezilerek yoğurt gibi yumuşak yiyeceklerle karıştırılarak yutulabilir. Bu iki formun dozajlamaları farklıdır, hekiminizin önerdiği dozda kullanınız. Deferasiroksun yan etkileri deri döküntüsü, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, katarakt, işitme kaybı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. Tedavi başlangıcında kulak burun boğaz (KBB) hekimi kontrolünde işitme değerlendirmesi ve göz muayeneleri gerekir. Yılda 1 kez KBB ve göz hekimlerinin kontrolü önerilir. Yine tedavi başlangıcında ve yan etki açısından karaciğer ve böbrek fonksiyonlarınız kan biyokimya ve idrar testleri ile değerlendirilir. Bu kan sonuçları ve ilaç etkinliğine göre doz değişikliği, ilaç değişikliği kararı verilebileceğinden tetkiklerininizi düzenli yaptırmanız önerilir.

**Kaynaklar**

1. Soliman, A. T., De Sanctis, V., Yassin, M., Alshurafa, A., Ata, F., & Nashwan, A. Blood transfusion and iron overload in patients with Sickle Cell Disease (SCD): Personal experience and a short update of diabetes mellitus occurrence. Acta Biomed. 2022;93(4):e2022291.

2. Yanardağ Açık D. Şelasyon Tedavisi. Özüdoğu H, editör. Orak Hücre Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.35-41

3. Vasavda, N., Gutiérrez, L., House, M. J., Drašar, E., St Pierre, T. G., & Thein, S. L. Renal iron load in sickle cell disease is influenced by severity of haemolysis. Br J Haematol. 2012;157(5):599-605.

4. Qadah, T. Deferasirox versus deferoxamine in managing iron overload in patients with Sickle Cell Anaemia: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res. 2022;50(12):3000605221143290.

5. Elalfy, M. S., Hamdy, M., El-Beshlawy, A., Ebeid, F. S., Badr, M., Kanter, J., et al. Deferiprone for transfusional iron overload in sickle cell disease and other anemias: open-label study of up to 3 years. Blood Adv. 2023;7(4):611-619.