# Kalıtsal sferositozlu hastada iatrojenik akut demir zehirlenmesi

Zeynep Canan Özdemir[1], Fatih Saraçoğlu [2], Mehmet Kılıç[2], Ahmet Koç[3]

*[1]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi [1]Pediatri Uzmanı, [2]Pediatri Araştırma Görevlisi, [3]Pediatri Profesörü*

**SUMMARY: Özdemir ZC, Saraçoğlu F, Kılıç M, Koç A. (Department of Pediatrics, Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa, Ankara). Hereditary spherocytosis with iatrogenic acute iron intoxication. 2010; 53: 132-135.**

**Iron intoxication typically occurs in children who accidentally ingest iron pills as candy, and it can be lethal. Iron intoxication due to parenteral iron in the childhood period has not been reported previously. In this article, we report a 16-year-old boy who presented symptoms indicating iron intoxication after one-month parenteral iron administration. The total dose was 1500 mg elemental iron. He was admitted following 15 days of pallor, headache, weakness, and nausea. Laboratory investigations revealed hemolytic anemia, elevation in hepatic enzymes, and highly elevated serum iron and ferritin levels. The patient was diagnosed as iron intoxication, and treatment with intravenous deferoxamine was started.**

***Key words: parenteral iron, iron intoxication, hereditary spherocytosis.***

**ÖZET: Demir entoksikasyonu daha çok küçük çocuklarda, şeker sanılarak demir preparatlarının fazla alınması sonucunda gelişir ve ölümcül gidebilir. Bu yazıda, daha önce literatürde çocuklukta parenteral demir kullanımına bağlı entoksikasyon bildirilmemiş olması ve anemi ile gelen hastalarda yapılabilecek tıbbi hataları önlemek amacıyla kalıtsal sferositoz hastalığı olan ve uygunsuz parenteral demir verilmesine bağlı demir entoksikasyonu gelişen bir hasta sunulmuştur. On altı yaşında erkek hasta, 15 gündür devam eden bulantı, baş ağrısı, solukluk ve güçsüzlük yakınmalarıyla getirildi. Anamnezinden üç aylıkken kalıtsal sferositoz tanısı konulduğu öğrenildi. Anemisi saptanan hastanın yapılan tetkikler sonucunda, hemolitik anemi, karaciğer enzim yüksekliği ve serum ferritin düzeyi yüksek olarak bulundu. Son bir ay içinde 1500 mg parenteral demir verildiği öğrenilen hasta demir entoksikasyonu olarak değerlendirildi ve desferrioksamin ile şelasyon tedavisi uygulandı.**

***Anahtar kelimeler: parenteral demir, demir zehirlenmesi, kalıtsal sferositoz.***

Kalıtsal sferositoz, membran proteinlerindeki defekt sonucu eritrositlerin santral solukluğu olmayan küre şeklini almaları ile hemolize eğilimin artması sonucu değişik derecede anemi, sarılık ve splenomegali ile giden kalıtsal bir hastalıktır. Genetik defektin ağırlığına göre klinik semptomlar değişiklik gösterir, hafif hemolizden, düzenli kan transfüzyonu yapılmasını gerektirecek kadar ağır hemoliz tablosu görülebilir. Splenektomi ile eritrositlerin ömrü normalin %80'ine ulaşabilir. Anemi splenektomiden birkaç hafta sonra düzelir. Bazı hastalarda tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı olarak demir birikimi oluşabilir[1]. Vücuttaki demir fazlalığını ortadan kaldıracak fizyolojik bir mekanizma yoktur[2]. Demir toksisitesinden en çok etkilenen organ karaciğer olup kalp, böbrek, akciğerler ve hematolojik sistem de zarar görebilir[3]. Hücreler üzerindeki toksik etkiler serbest radikal zedelenmesiyle ortaya çıkmaktadır[4]. Kronik demir yüklenmesi; uzun süreli kan transfüzyonu yapılanlarda, demir absorpsiyonunun arttığı kronik hastalık anemisi, hemolitik anemilerde uzun süreli demir alımının devam ettirilmesi durumunda da gelişebilir[5]. Burada kronik hemolitik anemisi olup demir yüklenmesi gelişmiş olduğu varsayılan hastaya demir parametreleri bakılmaksızın

parenteral yoldan demir verilmesi ve bunun sonucunda demir entoksikasyonu gelişmesi söz konusudur. Bu yazıda daha önce bildirilmemiş olması nedeniyle parenteral demir verilmesi sonrasında demir yüklenmesi gelişmiş, ferritin değeri çok yüksek olmasına rağmen ölümcül komplikasyonlar gelişmemiş olan kalıtsal sferositozlu bir hasta sunulmuştur.

**Vaka Takdimi**

On altı yaşında erkek hasta, 15 gündür başlayan halsizlik, baş ağrısı, bulantı ve solukluk yakınmasıyla getirildi. Dört-beş gündür yakınmalarının daha da şiddetlendiği öğrenildi. Özgeçmişinden üç aylıkken solukluk nedeniyle götürüldüğü sağlık kuruluşunda kalıtsal sferositoz tanısı konulduğu ve aylık kan transfüzyonu yapıldığı, beş yaşında iken splenektomi yapıldığı; soygeçmişinden anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, bir kardeşinin ve kız kardeşinin çocuğunun kalıtsal sferositoz hastası olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, halsiz ve soluk görünümde, skleraları ikterik idi. Nabız 80/dk, solunum sayısı 20/dk, ateş 36 °C, kan basıncı 90/60 mm/hg, karın sol üst kadranda geçirilmiş ameliyata bağlı insizyonel skar vardı, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 6.7 gr/dl, MCV 101 fl, MCH 40.7 pg, MCHC 40.2 gr/dl, trombosit sayısı 381.000/$mm^3$, lökosit sayısı 7900/$mm^3$, periferik kan yaymasının incelemesinde, ağır hemoliz bulguları ve sferositoz vardı. Kan şekeri 107 mg/dl, AST 191 U/l, ALT 29U/l, total bilirübin 4.6 mg/dl, indirek bilirübin 4 mg/dl, LDH 1013 U/l, haptoglobülin <5.83 mg/dl, serum Fe 437 $\mu$g/dl, UIBC (Unsaturated Iron Binding Capacity) 3.52 $\mu$g/dl, ferritin 100000 ng/ml, vitamin $B_{12}$ 1080 pg/ml, folik asit 11.6 ng/ml, direkt Coombs testi negatif idi. Yatırılarak izlenen hastada damar yolu açılarak sıvı ve 10 cc/kg'dan eritrosit süspansiyonu verildi. Enfeksiyon odağı ve ateş saptanmadı. Artmış hemolizi açıklayacak neden bulunamadı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, bir ay önce halsizlik ve ateş yakınması ile sağlık kuruluşuna başvurduğu, yapılan kan sayımında, hemoglobin 8 gr/dl, MCV $10^3$ fl saptanması üzerine bölünmüş dozlarda (15×100 mg venofer ampul-1 ampülde 100 mg demir-3'e eşdeğer 2700 mg ferrik hidroksit sükroz) 1500 mg elementel demirin intravenöz yoldan verildiği öğrenildi. Hastanın durumu demir entoksikasyonu olarak değerlendirildi ve şelasyon yapıcı olarak 100 mg/kg/gün dozunda, izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde 24 saatlik intravenöz infüzyonla desferrioksamin başlandı. Ferritin düzeyi sırası ile ikinci günde 59000, dördüncü günde 17500, beşinci günde 5128, yedinci günde 1200 ng/ml'ye geriledi. Kalp fonksiyonları açısından yapılan ekokardiogramı normaldi. Hastanın bulgularında hızla düzelme gözlendi. Üçüncü günde karaciğer enzimleri, beşinci günde bilirübin değerleri normal değerlere döndü. Yedinci günde desferrioksamin tedavisi sonlandırılarak taburcu edildi. Hastanın taburcu olduktan sonra kontrollerinde anemisi gelişmedi, ferritin düzeylerinde bir miktar daha düşüş gözlendi. Son olarak taburcu olduktan beş ay sonraki ferritin düzeyi 920 ng/ml olarak bulundu.

**Tartışma**

Vakamızın önemli özelliği demirin toksik etkilerinin parenteral demir verilmesi yolu ile oluşması, plazma ferritin düzeyinin çok yüksek olmasına rağmen klinik tablosunun çok ağır olmaması idi. Demir zehirlenmesinde böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, asidoz, şok ve disemine intravasküler koagülasyona kadar değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir. 337 vakanın incelendiği retrospektif bir çalışmada ise dokuz hastada şok ve bilinç değişikliği, iki hastada progresif karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca serum demir düzeyinin klinik gidişi ve tedavi şeklini belirlemede yardımcı olmayacağını bildirmişlerdir[6,7]. Çocuklarda demir alımı ile ilgili iki pediatrik seride 325 mg'lık ferröz-sülfat tabletten on taneden daha az alan ve şiddetli toksisite gelişen vakalar bildirilmiştir. Altı adet ferröz-sülfat tablet alan ve kaybedilen 16 aylık vakada serum demir konsantrasyonunun 4500 $\mu$g/dl (800 mmol/lt)'den yüksek olduğu bildirilmiştir. 12-20 tablet ferröz glukonat alıp kaybedilen 18 aylık hastada demir alımından 20 saat sonra bakılan serum demiri 780 $\mu$g/dl (140 mmol/lt) olarak bulunmuştur. Bunların yanı sıra Greenblatt ve arkadaşlarının serisinde 6000 mg ferröz fumarat alan 35 aylık hastada önemli bir hastalık semptomu gelişmemiştir. İki yıllık dönemde incelenen, yaşları 9-33 ay arasında değişen, 199 vakadan oluşan büyük retrospektif bir çalışmada vakaların %22'sinde 20-40 mg/kg demir almış ve bu vakalarda karın ağrısı, ishal, kusma gibi semptomlar gelişmiş; %42'sinin

40-60 mg/kg, %33'ünün 60 mg/kg'ın üzerinde demir aldığı saptanmıştır. Bu vakalarda da benzer semptomların oluştuğu hiçbirinde şok, asidoz, hepatotoksisite ve ölüm görülmediği bildirilmiştir[8]. Oral ve parenteral yoldan demir kullanımı sonrası demir entoksikasyonu gelişen 27 yaşında bir vaka bildirilmiştir. 20 gün içinde oral yoldan 4 gr $Fe^{2+}$ elementel demir ardından 700 mg intravenöz ve intramusküler demir verilmiş olup serum demiri 111 $\mu$g/dl (20 mmol/lt) iken şok ve çoklu organ yetmezliği gelişmiştir[2]. İntravenöz yoldan veriliş, oral şekline göre 5-10 kat kadar daha toksiktir[9]. Bizim vakamızda iyatrojenik şekilde ortaya çıkmış demir yüklenmesi söz konusu idi. Toksisite ile ilişkili klinik şikayetler ise bulantı, baş ağrısı ve halsizlik, bulgular ise artmış hemoliz hızı, karaciğer enzimlerinin yükselmesi idi. Vakamızda intravenöz yoldan demir verilmiş olmasına rağmen ölümcül komplikasyonların gelişmemiş olması olayı daha da anlaşılması zor hale getirmiştir.

Demirin korozif etkisi olduğu gibi hücresel toksisitesi de söz konusudur Artmış serbest demir; hidroksi radikallerinin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırarak, organel zedelenmesine yol açarak hücre ölümüne neden olur[4]. Serbest demirin hematolojik sistem üzerine toksik etkileri serbest radikal zedelenmesiyle ortaya çıkar. Hücrelerde sürekli halde devam eden metobolik olaylar sonucunda ortaya çıkan, $O_2^-$, $H_2O_2$ DNA ile reaksiyona girmez. Fakat $H_2O_2$ plazma mebranından geçerek mitokondri içerisine geçebilir. Ortamda demir veya bakır gibi bağlanabileceği metal bulunduğunda fenton ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH + OH^-$) ve haber-weiss ($Fe^{3+} + O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ ) reaksiyonu sonucu hidroksil radikalleri oluşur[10, 11]. Reaktif hidroksil radikalleri biyolojik membran ve lipoproteinlerdeki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatır[12]. Bu olaylar sonucunda akut demir zehirlenmesinde fazla miktarda bulanan serbest demir hemolitik epizod ve reperfüzyon zedelenmesinin gelişmesine neden olur[4, 13]. Bu bilgiler doğrultusunda, vakamızda artmış hemolizin nedeni olarak serbest radikallerin yapmış olduğu membran lipid ve organel zedelenmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Karaciğer toksisitesi ile ilgili olarak literatürde bildirilen vaka sunumlarında, serum demir düzeyi arttıkça karaciğer harabiyeti de artmaktadır. Karaciğer zedelenmesiyle birlikte olan demir zehirlenmelerinde en düşük demir düzeyi 1.7$\mu$g/dl (00.3 mmol/L) olarak bildirilmiştir. Düşük serum demir düzeylerinde de karaciğer zedelenmesinin nasıl ortaya çıktığı açık değildir[14]. Bizim vakamızda serum demiri 437 $\mu$g/dl (78 mmol/L) iken AST 191 U/L saptanmıştı. Şelasyon tedavisi başlandıktan sonra üçüncü günde hafif yükseklik devam etmiş olup, beşinci günde tamamen normale döndü. Burada demirin toksik etkisi ile birlikte artmış hemoliz hızı da katkıda bulunmuş olabilir. Diğer taraftan vakamızın dikkat çeken bir özelliği MCV değerinin yüksek olması idi. Kalıtsal sferositozda beklenen MCV değerinin normal olmasıdır. Yaşa göre ortalama değeri 88 fl'dir[15]. Vakamızın MCV değeri 101 fl idi. RDW değerinin de yüksek olduğu göz önüne alındığında; bu tabloya yol açabilecek üç durum düşünülebilir. Bunlar; $B_{12}$ vitamin eksikliği, folik asit eksikliği ve hemolitik anemilerdir[16]. Vakamızın bakılan $B_{12}$ vitamin düzeyi normal folik asit düzeyi ise yüksekti. Bu nedenle vakamızın artmış MCV değerini hemolizi destekleyen bir bulgu olarak düşündük. Hastanın splenektomiden sonra 11 yıl içinde kan transfüzyonu ihtiyacının olmaması ve yapılan batın ultrasonografisinin normal olması nedeni ile aksesuar dalak düşünülmedi. Diğer taraftan kalıtsal sferositozlu hastalarda parvovirüs enfeksiyonu ile ilişkili aplastik kriz ve hemoglobinde düşüş olabilmektedir[1].

Genel olarak çocuk veya erişkin hastalarda demir zehirlenmelerine yaklaşım, oral yoldan demir tuzu formulasyonlarından 40 mg/kg veya daha fazla elementer demir alındığı biliniyorsa veya demir alımı ile ilişkili persistan semptomlar varsa hastanede tedavi uygulanmalıdır. Eğer 40 mg/kg'dan az elementer demir almış ve semptomlar hafif (kusma ve ishal) ise evde izlenebilir. Daha önemli semptomlar persistan kusma, ishal, bilinç değişiklikleri, hematemez, kanlı ishal olup hastanede izlem gerektirir[8]. Bizim vakamıza toplam 1500 mg (30 mg/kg) elementer demir verilmişti. Alınan bu fazla miktardaki demir vücutta kullanılamadığından ferritin şekline dönüştürülmüştü. Şiddetli demir zehirlenmelerinde kullanılan spesifik şelasyon yapıcı ajan desferrioksamindir. Suda çözünebilir kompleks şeklinde olup idrarla atılır. Uzun süreli intravenöz şelasyon terapisi, semptomatik demir zehirlenmelerinde ve demir alımından 4-5 saat sonra serum demirinin 71 mmol/L'yi geçtiği durumlarda kullanılır. Saatte

15 mg/kg dozunda başlanıp hayatı tehdit eden durumlarda 35 mg/kg/saat dozuna kadar çıkılabilir. Bizim vakamızda serum demir değeri 435 $\mu$g/dl (73 mmol/L) idi. Desferrioksamin tedavisinin sonlandırılması ile ilgili kesin bilgi yoktur. Genellikle asidoz düzeldikten 12-24 saat sonrasına kadar veya hastanın semptomları düzeldikten sonra kesilebilir[17]. Bizim tedavideki hedefimiz hem demir zehirlenmesinin bulgularını ortadan kaldırmak hem de depo demirini azaltmaktı. Bundan dolayı hastamıza şelasyon yapıcı ajan olarak 100 mg/kg/gün dozunda desferrioksamin uyguladık. Tedavini devamlılığı açısından kriter olarak ferritin düzeyini aldık. Beşinci günde karaciğer enzimleri ve bilirübin düzeyleri tamamen normale döndü, hemoliz bulguları düzeldi. Ancak ferritin düzeyi halen yüksekti (17500 mg/dl), ferritin 1200 mg/dl'ye düşene kadar tedaviye devam ettik ve yedinci günde tedaviyi sonlandırdık.

Vakamızın kalıtsal sferositoz hastası olduğu bilinmeden demir tedavisi başlanması iatrojenik olarak demir yüklenmesine neden olmuştu. Halbuki hemolitik anemilerde parenteral demir verilmesi kontraendikedir. Bu nedenle parenteral demir verilecek hastalar öykü ve fizik muayene ve hematolojik bulgular açısından ayrıntlı şekilde değerlendirilmelidir. Ailede kan transfüzyonu öyküsü, kalıtsal hastalıklar, hemolitik anemilerde görülen iskelet sistemi değişiklikleri, organomegali, geçirilmiş splenektomi, ailede safra taşı hikayesi, periferik yaymada eritrositlerde şekil bozuklukları ve demir parametreleri ayrıntılı şekilde incelenmelidir.

**KAYNAKLAR**


1. Segel GB. Hereditary spherocytosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). Nelson Textbook Pediatrics (18th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2007: 2020-2023.
2. Skoczynska A, Kwiecinska D, Kielbinski M, Lukaszewski M. Acute iron poisoning in adult female. Hum Exp Toxicol 2007; 26: 663-666.
3. Benzie IF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences. Int J Food Sci Nutr 1996; 47: 233–261.
4. Gutteridge JM, Halliwell B. Iron toxicity and oxygen radicals. Baillieres Clin Haematol 1989; 2: 195-256.
5. Katzung BG. Drug used to treat diseases of the blood, inflammation, and gout. In: Drugs. Basic and Clinical Pharmacology (8th ed). San Francisco: McGraw-Hill, 2001.
6. Chyka PA, Butler AY, Holley JE. Serum iron concentration and symptoms of acute iron poisoning in children. Pharmacotherapy 1996; 16: 1053-1058.
7. Singhi SC, Baranwal AK, Jayashree M. Acute iron poisoning: clinical picture, intensive care needs and outcome. Indian Pediatr 2003; 40: 1172-1182.
8. Manoguerra AS, Pharm D, Erdman AR, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of hospital management. Clin Toxicol 2005; 43: 553-570.
9. Mahoney JR, Hallaway PE, Hedlund PE, Eaton JW. Acute iron poisoning. Rescue with macromolecular chelators. J Clin Invest 1989; 84: 1362-1366.
10. Delibaş N, Özcan Kaya R. Serbest radikaller. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2: 11-17.
11. Lauffer RB. Iron and Human Disease. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1992: 421-425.
12. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts JL. The isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. FASEB J 2004; 18: 1791-1800.
13. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. J Nutr 2003; 133: 1700-1708.
14. Daram SR, Hayashi PH. Acute liver failure due to iron overdose in an adult. South Med J 2005; 98: 241-244.
15. Dallman PR, Shannon K, Pearson HA. Developmental changes in red cell production and function. In: Rudolph AM, Rudolph CD (eds). Rudolph's Pediatrics (21st ed). San Francisco: McGraw-Hill, 2002: 1519-1521.
16. Wallerstrein RO Jr. Laboratory evaluation of anemia. West J Med 1987; 146: 443-451.
17. Hay WW, Hayward AR, Levon MJ. Iron poisoning. In: Hay WW et al. (eds). Current Pediatric Diagnosis Treatment (16th ed). San Francisco: McGraw-Hill, 2003: 352-353.