

# Kolorektal Kanser Cerrahisi Geçiren Anemik Hastalarda Preoperatif İntravenöz Demir Tedavisinin Taburculuk Sonrası Anemi İnsidansına Etkisi

The Effect of Preoperative Intravenous Iron Therapy on Postdischarge Incidence of Anemia in Anemic Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery

© Hakan Yılmaz, © Ayşegül Güven

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Kolorektal kanserin doğasında olan bozulmuş demir metabolizması ve artan kan kayıpları nedeniyle demir eksikliği anemisi oldukça sık görülmektedir. Bu araştırmanın primer amacı; preoperatif anestezi değerlendirmesinde anemisi tespit edilen ve intravenöz demir tedavisi uygulandıktan kısa süre sonra cerrahiye alınan kolorektal kanserli hastalarda cerrahi öncesinde uygulanan demir tedavisinin postoperatif anemi insidansına yarattığı etkiyi ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmaya 01 Ocak-31 Ağustos 2023 tarihleri arasında kolorektal kanser cerrahisi geçiren 40 hastanın verisi dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif hemoglobin ve ferritin düzeyleri, uygulanan intravenöz demir dozu, intraoperatif kanama miktarı, postoperatif erken dönemde, taburculukta ve taburculuktan sonraki 1. ve 3. ay ölçülen hemoglobin düzeyleri retrospektif olarak kaydedildi. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  SS, kategorik değişkenler sayı ve % ile sunuldu. Veriler Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Korelasyon analizi için Pearson's r ve Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için alfa hata düzeyi %5 kabul edildi.

**Bulgular:** Preoperatif hemoglobin ve ferritin düzeyleri sırasıyla 11,9 g/dL ve 42,9 ng/mL idi. Preoperatif anemi prevalansı %80 bulundu. Hastaların postoperatif ve taburculuk hemoglobin düzeyleri, preoperatif hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık ortalama 1 ve 1,8 g/dL'lik azalma tespit edildi. Postoperatif anemi insidansı %54,5 bulundu. Postoperatif hemoglobin düzeyi ile intravenöz demir dozunun pozitif korelasyonunun olduğu görüldü. Pre - Postoperatif hemoglobin farkı; ClassIntra, Clavien-Dindo skorları ve intraoperatif uygulanan sıvı miktarı ile pozitif korelasyon gösterdi. Üçüncü ayda anemik saptanan hastaların hastane yatışları boyunca daha fazla eritrosit süspansiyonuna ihtiyacı olduğu görüldü.

**Sonuç:** Kolorektal kanser cerrahisi hastalarında perioperatif dönemin herhangi bir aşamasında anemi tedavi edilmelidir. Her hasta için aneminin altında yatan çok faktörlü etiolojinin ve patofizyolojinin araştırılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, Ameliyat Sonrası Gelişmiş İyileşme, Kolorektal Kanser

## Abstract

**Objectives:** Iron deficiency anemia is quite common due to impaired iron metabolism and increased blood losses inherent in colorectal cancer. The primary objective of this retrospective research; is to investigate the effect of preoperative iron treatment on the incidence of postoperative anemia in colorectal cancer patients whose anemia was detected in the preoperative anesthesia evaluation and who were undergoing to surgery shortly after intravenous iron treatment.

**Materials and Methods:** Data of 40 patients who underwent colorectal cancer surgery between January 1 and August 31, 2023 were included in the study. Demographic characteristics of the patients, preoperative hemoglobin and ferritin levels, administered intravenous iron dose, amount of intraoperative bleeding, and hemoglobin levels measured in the early postoperative period, at discharge, and at the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months after discharge were recorded retrospectively. Numerical variables were presented as mean  $\pm$  SD, and categorical variables were presented as number and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan Yılmaz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 688 81 88 E-posta: dr.hakanyilmaz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9978-6370

Geliş Tarihi/Received: 10.10.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

## Abstract

Data were analyzed with Student's t-test and Mann-Whitney U test. Pearson's r and Spearman's rho test were used for correlation analysis. Alpha error level was accepted as 5% for statistical significance.

**Results:** Preoperative hemoglobin and ferritin levels were 11.9 g/dL and 42.9 ng/mL, respectively. Preoperative anemia prevalence was found to be 80%. When the patients' postoperative and discharge hemoglobin levels were compared with their preoperative hemoglobin levels, about an average of 1 and 1.8 g/dL decrease was detected, respectively. The incidence of postoperative anemia was found to be 54.5%. It was observed that there was a positive correlation between postoperative hemoglobin level and intravenous iron dose. Pre - Postoperative hemoglobin difference showed positive correlation with ClassIntra scores, Clavien-Dindo scores and the amount of fluid administered intraoperatively. It was observed that patients who were found to be anemic in the third month needed more erythrocyte suspension throughout their hospitalization.

**Conclusion:** Anemia should be treated at any stage of the perioperative period in colorectal cancer surgery patients. It is necessary to investigate the multifactorial etiology and pathophysiology underlying anemia for each patient.

**Key Words:** Anemia, Enhanced Recovery After Surgery, Colorectal Cancer

## Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) kolorektal kanser (KRK) olan hastalarda en sık karşılaşılan ekstra-intestinal bulgudur ve prevalansı %30-75 arasında değişmektedir (1). KRK'lerde aneminin esas nedenleri arasında mikro-besin eksiklikleri ve kronik kan kaybına bağlı ortaya çıkan mutlak demir eksikliğine (MDE) ek olarak maligniteye sekonder IL-6 aracılı enflamasyonun hepsidin ekspresyonunda yarattığı artışa bağlı fonksiyonel demir eksikliği (FDE) yer almaktadır (2).

Preoperatif aneminin hastanın klinik sonuçlarını negatif yönde etkilediği, hastanede kalış süresini uzattığı, postoperatif komplikasyon riskini, 30 günlük morbidite ve mortalite oranını artırdığı çok iyi bilinmektedir (3,4). Tüm bu negatif etkiler kanıtlanmış olmasına rağmen günümüzde KRK cerrahisi geçirecek hastalarda DEA'nın intravenöz (İV) demir ile tedavisi için gereken ortalama 4 haftalık sürenin uzun olması gerekçesiyle birçok hasta cerrahiye anemik durumda alınmaktadır. Yaklaşık 3 yıldır kliniğimizde KRK cerrahisinde iyileştirilmiş Cerrahi Sonrası Derlenme (ERAS) protokolleri uygulanmakta olup, anemi tedavisi bu protokollerin preoperatif optimizasyon fazının önemli bir yapı taşı haline gelmiştir.

Retrospektif olarak tasarlanmış bu araştırmanın birincil amacı; doğası gereği anemi prevalansı yüksek olan ve henüz anemi tedavisi sonuç vermemişken KRK nedeniyle cerrahi uygulanması gereken hastalarda preoperatif İV demir tedavisinin etkinliğinin postoperatif ilk aydaki hemoglobin düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır. İkincil amacı ise; hastaneye başvuru ve taburculuk hemoglobinleri arasındaki farkın postoperatif 1. aydaki anemi insidansı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay (AUTFKAEK no: 2023/570, Prof. Dr. Ergün) alındıktan sonra, 01 Ocak-31 Ağustos 2023 tarihleri aralığında "Kolorektal Cerrahi ERAS Protokolü" eşliğinde cerrahi uygulanan

40 hastanın verisi retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı. Dahil edilme kriterleri; hastanın yaşı >18, preoperatif doğrulanmış veya şüpheli KRK tanısı, elektif kolorektal cerrahi geçirmiş olması olarak belirlendi. Hariç tutma kriterleri ise; benign tümörlerin postoperatif tanısı, minör cerrahi idi.

Hastalara ait yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, Amerikan Anesteziyologlar Birliği Fiziksel Durum Skoru (ASA-PS), komorbid hastalıkları, cerrahi türü ve NRS 2002 skorları kaydedildi. Bunlara ek olarak hastaların KRK'nin preoperatif TNM klinik evresi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (VIII. baskı, 2017) sınıflamasına göre yapıldı (5). Hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve tüm laboratuvar parametreleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden takip edilerek kaydedildi. Preoperatif döneme ait hemoglobin, hematokrit, ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu (TSAT), toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12 düzeyleri ölçüldü.

Cinsiyetten bağımsız şekilde preoperatif hemoglobin düzeyinin <13 g/dL ölçülmesinin perioperatif eritrosit süspansiyonu (ES) ihtiyacı açısından bağımsız bir öngörücü olması ve kan kaybının 500 mL'den fazla olduğu majör cerrahi geçiren hastalar için suboptimal kabul edilmesi nedeniyle 13 g/dL'nin altındaki hemoglobin düzeyi perioperatif süreçte anemi olarak tanımlandı (6,7). Demir eksikliği, serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL veya ferritin düzeyi 30-500 ng/mL arasında ise TSAT'nin <%20 olması olarak tanımlandı (7).

Bu tanımlamaya göre demir eksikliği tanısı konulan hastalara preoperatif dönemde İV ferrik karboksimaltoz (FKM) (Ferinject®, 500 mg/10 mL, Abdi İbrahim, Türkiye) 15 dakika boyunca periferik İV yolla uygulandı. Toplam İV demir dozu (mg) = [(14-bazal Hb) × 2,4 × vücut ağırlığı (kg)] + 500 formülüne göre hesaplandı, maksimum doz 20 mg/kg olarak belirlendi (8). Uygulanma durumu ve uygulandı ise dozu kaydedildi. İntraoperatif döneme ait kan kaybı (mL), intraoperatif ve postoperatif dönemde transfüze edilen toplam ES miktarı (ünite) ve cerrahi süre (dakika) kaydedildi.

Hastanede kaldıkları süre boyunca tüm hastalar için anestezi uzmanları ve cerrahlar tarafından Türk Ulusal Hasta Kan Yönetimi Stratejisi kapsamında kısıtlayıcı transfüzyon protokolü benimsenerek, akut kan kaybı ve hemodinamik bozukluk olmadığı sürece transfüzyon endikasyonu için tetikleyici hemoglobin değeri <7,0 g/dL olarak kabul edildi (9).

Erken postoperatif dönemde cerrahiden hemen sonraki, taburculuktaki ve postoperatif 1. ve 3. aydaki kontrol hemoglobin düzeyleri kaydedildi. Hastaların preoperatif hemoglobin değeri ile, cerrahi sonrası ilk hemoglobin değeri arasındaki fark delta hemoglobin 1 ( $\Delta\text{Hgb1}$ ), taburculuktaki hemoglobin değeri arasındaki fark ise delta hemoglobin 2 ( $\Delta\text{Hgb2}$ ) olarak hesaplandı.

Intraoperatif döneme ait istenmeyen olaylar, ClassIntra sınıflamasına göre evrelendirildi (10). Postoperatif komplikasyonlar Clavien-Dindo sınıflamasına göre derecelendirildi (11).

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows yazılımı, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Veriler normal dağılım gösterdiğinde Student's t-testi, anormal dağılım gösterdiğinde Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Korelasyon analizinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson's r, anormal dağılım gösterenler için ise Spearman's rho testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı ortaya çıkarmak için %5 alfa hata düzeyi kabul edildi.

## Bulgular

KRK tanısı nedeniyle laparoskopi veya laparotomi yoluyla kanser cerrahisi geçiren 40 hastaya ait demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması 59, vücut kitle indeksi 25,2 ve NRS 2002 skorları 2,85 bulundu. Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (%45) görülürken, ASA-PS skoru II ve III olan hastalar popülasyonun %70'ini oluşturdu. Hastaların %70'inde preoperatif TNM klinik evresinin III olduğu saptandı. En sık uygulanan cerrahi türünün rektum kanseri nedeniyle %50 oranıyla düşük anterior rezeksiyon olduğu görüldü. Cerrahi süresi ortalama 384 dakika, ortalama yoğun bakımda kalış süresi 1,5 gün ve hastanede kalış süresi 8,5 gün bulundu. Hastaların %55'inde intraoperatif süreç sorunsuz geçerken, ClassIntra skorlama sistemine göre intraoperatif hayatı tehdit eden evre IV komplikasyon görülme oranı %5 saptandı. Clavien-Dindo postoperatif cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre farmakolojik tedavi, kan transfüzyonu veya total parenteral nütrisyon gerektiren evre II komplikasyon oranı %50 iken, hayatı tehdit edici evre IV komplikasyon görülme oranı %5 saptandı.

Hastaların preoperatif hemoglobin, hematokrit, ferritin, serum demiri, TSAT, TDBK, vitamin B12 düzeyleri ve uygulanan IV demir dozu, intraoperatif kan kaybı miktarı, ES transfüzyonu ihtiyacı, postoperatif ilk hemoglobin, taburculuktan hemen önceki ve postoperatif ilk 1. aydaki hemoglobin değerleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Preoperatif anemi prevalansı %80 saptandı. Preoperatif, erken postoperatif, taburculuk ve postoperatif 1. ay ortalaması hemoglobin düzeyleri sırasıyla 11,8, 9,6, 10,03 ve 12,5 g/dL olarak bulundu.

**Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri**

<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	10 (25)
Erkek	30 (75)
<b>Yaş, yıl (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	59 $\pm$ 12,5
<b>Boy, cm (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	168,7 $\pm$ 9,5
<b>Vücut ağırlığı, kg (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	73 $\pm$ 11,8
<b>Vücut kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup> (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	25,2 $\pm$ 3,9
<b>ASA-PS, n (%)</b>	
I	12 (30)
II	16 (40)
III	12 (30)
<b>Komorbidite, n (%)</b>	
Hipertansiyon	18 (45)
ASKH	8 (20)
DM	6 (15)
KOAH	4 (10)
Hipotiroidi	4 (10)
<b>NRS 2002 (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	2,85 $\pm$ 0,74
<b>TNM klinik evresi, n (%)</b>	
2	6 (15)
3	28 (70)
4	6 (15)
<b>Cerrahi türü, n (%)</b>	
Kolektomi	12 (30)
LAR	20 (50)
APR	8 (20)
<b>Cerrahi süre, dakika (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	384 $\pm$ 110
<b>ClassIntra skoru, n (%)</b>	
0	26 (65)
1	2 (5)
2	5 (12,5)
3	5 (12,5)
4	2 (5)
<b>Clavien-Dindo skoru, n (%)</b>	
1	18 (45)
2	20 (50)
3	0
4	2 (5)
<b>Preoperatif IV demir uygulama zamanı, gün (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	2,6 $\pm$ 0,3
<b>Yoğun bakımda kalış süresi, gün (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	1,5 $\pm$ 1,4
<b>Hastanede kalış süresi, gün (Ort. <math>\pm</math> SS)</b>	8,5 $\pm$ 4,2

ASA-PS: Amerikan Anesteziyologlar Birliği Fiziksel Durum Skoru, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LAR: Düşük anterior rezeksiyon, APR: Abdominoperineal rezeksiyon, NRS 2002: Nütrisyonel risk skoru, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

İntraoperatif dönemdeki ortalama kan kaybı 410 mL, ES transfüzyonu ihtiyacı 0,2 ünite ve  $\Delta$ Hgb1 farkı 0,98 g/dL saptandı. Postoperatif anemi insidansı açısından postoperatif ilk 1 aydaki hemoglobin düzeyinin ölçülebildiği 22 hastadan oluşan kohort incelendiğinde, hastaların 12'sinin anemik durumda (Hgb <13 g/dL) olduğu, postoperatif anemi insidansının %54,5'e gerilediği, bununla birlikte  $\Delta$ Hgb2 farkının (1,82±1,02) anemi insidansını istatistiksel olarak belirgin etkilemediği saptandı (p=0,232).

**Tablo 2: Perioperatif laboratuvar ve transfüzyon verileri**

Preoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Anemi prevalansı, %	80
Hemoglobin, g/dL	11,8±1,7
Hematokrit, %	35,7±5,17
Ferritin düzeyi, ng/mL	68,3±78
Serum demiri, mcg/dL	48±28,6
Transferrin saturasyonu, %	15,6±9,7
TDBK, mcg/dL	322±75
Vitamin B12, pg/mL	360±275
İntravenöz demir dozu, mg	1100±440
İntraoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Kan kaybı, mL	410±300
Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, ünite	0,2±0,69
Erken postoperatif dönem (n=40)	Ort. ± SS
Hemoglobin, g/dL	9,6±1,8
$\Delta$ Hgb1, g/dL	0,98±0,98
Geç postoperatif dönem (taburculuk) (n=40)	Ort. ± SS
Hemoglobin, g/dL	10,03±1,21
$\Delta$ Hgb2, g/dL	1,82±1,02
Postoperatif ilk 1. ay (n=22)	
Anemi insidansı, %	54,5
Hemoglobin, g/dL	12,5±1,8

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, TDBK: Toplam demir bağlama kapasitesi

Anemi ile NRS2002 skorunun pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (r=0,199, p=0,199). Hastaların preoperatif hemoglobin düzeylerinin hastanede kalış süreleri ile negatif korelasyonunun olduğu saptandı (rho=-0,177, p=0,482). Postoperatif hemoglobin düzeylerinin uygulanan İV demir tedavisi dozuyla pozitif korelasyonunun olduğu görüldü (rho=0,165, p=0,572). İntraoperatif kanama miktarının;  $\Delta$ Hgb1 farkı (rho=0,374, p=0,104) ve intraoperatif verilen İV sıvı miktarı (rho=0,273, p=0,244) ile pozitif korelasyonunun olduğu bulundu. Bununla birlikte  $\Delta$ Hgb1 farkının; ClassIntra intraoperatif istenmeyen olay derecesi (rho=0,383, p=0,096), Clavien Dindo postoperatif cerrahi komplikasyon derecesi (rho=0,165, p=0,487) ve intraoperatif verilen sıvı miktarı (rho=0,065, p=0,786) ile pozitif korelasyonunun olduğu saptandı. Korelasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmadı. Tüm korelasyon matrisi Tablo 3'te sunulmuştur.

İntravenöz demir tedavisinin  $\Delta$ Hgb1,  $\Delta$ Hgb2 ve ilk 1 aylık dönemdeki hemoglobin düzeylerine etkisi Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre preoperatif İV demir tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında  $\Delta$ Hgb1,  $\Delta$ Hgb2 ve postoperatif 1 aydaki hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,283, p=0,173, p=0,637).

İntravenöz demir tedavisi dozu,  $\Delta$ Hgb1,  $\Delta$ Hgb2 ve ES transfüzyonun 3. aydaki anemi insidansı üzerine etkisi Tablo 5'te sunulmuştur. Üçüncü aydaki hemoglobin düzeylerine göre, anemik ve anemik olmayan hastalar arasında  $\Delta$ Hgb1 ve  $\Delta$ Hgb2 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,838 ve p=0,538). Bununla birlikte toplam İV demir tedavisi dozunun, postoperatif 3. aydaki hemoglobin düzeyi anemi eşliğinin üzerinde olan ve olmayan hasta alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği (p=0,350), bununla birlikte 3. ayda ölçülen hemoglobin düzeylerine göre anemiyi önlemek için hastanede kalış süresi boyunca ihtiyaç duyulan toplam eritrosit transfüzyonu miktarının istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (p=0,013). Başka bir ifade ile 3. ayda anemik saptanan hastaların hastanede yatışı boyunca daha fazla ES transfüzyonu ihtiyacı olduğu istatistiksel olarak da anlamlıydı.

**Tablo 3: Korelasyon matrisi**

n=40	Anemi	HKS	İV demir dozu	İntraoperatif kanama miktarı	ClassIntra skoru	Clavien-Dindo skoru	Sıvı dengesi
NRS 2002	r=0,199 p=0,199						
Preop Hgb		rho=-0,177 p=0,482					
Postop Hgb			rho=0,165 p=0,572				
$\Delta$ Hgb1				rho=0,374 p=0,104	rho=0,383 p=0,096	rho=0,165 p=0,487	rho=0,065 p=0,786
Sıvı dengesi				rho=0,273 p=0,244			

Preop Hgb: Preoperatif hemoglobin düzeyi, Postop Hgb: Postoperatif hemoglobin düzeyi, HKS: Hastanede kalış süresi, İV: İntravenöz

**Tablo 4: İntravenöz demir tedavisinin  $\Delta$ Hgb1,  $\Delta$ Hgb2 ve ilk 1 aylık dönemdeki hemoglobin düzeylerine etkisi**

	$\Delta$ Hgb1, mg/dL Ort. $\pm$ SS n=40	$\Delta$ Hgb2, mg/dL Ort. $\pm$ SS n=40	Postoperatif 1. ay Hgb, mg/dL Ort. $\pm$ SS n=22
İV demir tedavisi			
Uygulanan	0,83 $\pm$ 1,02	1,45 $\pm$ 1,4	12,21 $\pm$ 1,69
Uygulanmayan	1,33 $\pm$ 0,89	2,25 $\pm$ 0,48	12,85 $\pm$ 3,04
p-değeri	0,283	0,173	0,637

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, İV: İntravenöz

**Tablo 5: İntravenöz demir tedavisi dozu,  $\Delta$ Hgb1,  $\Delta$ Hgb2 ve ES transfüzyonun 3. aydaki anemi insidansı üzerine etkisi**

n=22	3. ay Hgb $\geq$ 13 mg/dL n=16 Ort. $\pm$ SS	3. ay Hgb <13 mg/dL n=6 Ort. $\pm$ SS	p-değeri
$\Delta$ Hgb1, g/dL	0,83 $\pm$ 0,92	0,76 $\pm$ 1,18	0,838
$\Delta$ Hgb2, g/dL	1,41 $\pm$ 1,28	1,76 $\pm$ 1,53	0,538
İV demir tedavi dozu, mg	1214 $\pm$ 488	1500 $\pm$ 0	0,350
Toplam ES transfüzyonu, Ünite	0,25 $\pm$ 0,46	2,33 $\pm$ 1,52	0,013

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, İV: İntravenöz, ES: Eritrosit süpsansiyonu

## Tartışma

Bu retrospektif kohort çalışması, KRK hastalarında perioperatif anemi prevalansının literatürde belirtilenden yaklaşık 2 kat yüksek (%80) olduğunu göstermektedir (7,12,13). Preoperatif yüksek anemi prevalansına ek olarak İV demir tedavisine rağmen erken postoperatif, taburculuk ve ilk 1 aydaki ortalama hemoglobin düzeylerinin anemi eşliğinin altında kalması, intraoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan toplam ES transfüzyonu miktarının postoperatif 3. ay hemoglobin düzeyleri dikkate alındığında postoperatif anemiye istatistiksel olarak belirgin değiştirmesinin, hastanede yatış süreci boyunca hemoglobin düzeylerinde ilerleyici ve anlamlı bir düşüşün olduğunu göstermektedir.

Aneminin preoperatif tedavisi, tüm ameliyat türlerinde hasta kan yönetimi (HKY) protokollerinin önemli bir bileşenidir ve HKY önlemlerinin uygulanması, transfüzyon ihtiyacı, majör komplikasyon, mortalite oranı ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır (14,15). HKY'nin 3 temel bileşeni kırmızı kan hücresi kütlelerini optimize etmek, kan kaybını en aza indirmek ve anemiye yönetmektir (16). Birçok çalışma, KRK hastalarında perioperatif kan transfüzyonunun, hastaların hem kısa dönem cerrahi sonuçlarını hem de uzun dönem prognozunu kötüleştirdiğini göstermiştir (17,18). Güncel kılavuzlar, özellikle miyelosupresif tedavi alan ileri evre kanser hastalarında aneminin eritropoezi uyarıcı ajanlar ve demir takviyesi yoluyla aktif olarak düzeltilmesini, ES transfüzyonunun ise, akut kan kaybı nedeniyle hipovolemik olan ve yeterli sıvı resüsitasyonuna dirençli hastalar veya demir desteğine yanıt vermeyen kronik anemisi olan hastalar için saklanması gerektiğini

belirtmektedir (19). Perioperatif kan transfüzyonunun özellikle KRK'de tümör rekürrensi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunun kanıtlanmış olması da önemlidir (20). Bununla birlikte kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar, hemolitik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) ve transfüzyonla ilişkili immünomodülasyon transfüzyonun çok iyi bilinen komplikasyonlarıdır (21). Tüm bu literatürler göz önüne alındığında kanser hastalarında kısıtlayıcı transfüzyon uygulamasını ve aneminin proaktif olarak düzeltilmesini destekleyen yeterli klinik kanıtlar mevcuttur.

Literatürde perioperatif aneminin etiyolojisinde %80 oranında demir eksikliği görüldüğü bilinmektedir. KRK'lerde mutlak, fonksiyonel veya her ikisinin birlikte olduğu demir eksikliği görülebilir. MDE'de karaciğerde üretilen bir hormon olan hepsidin baskılanır, bu da demir emiliminin ve geri dönüşümünün artırılmasına yönelik düzenlenmesine neden olur (22). KRK'lerde immun sistem aktive olur, IL -1, -6, -8 ve -10, tümör nekroz faktörü ve interferon-gama gibi enflamatuvar sitokinler salınır. Bu enflamatuvar mediyatörler hepsidin ekspresyonunu yukarı regüle ederler, aynı zamanda eritropoietin (EPO) üretimini ve kemik iliğinin EPO'ya duyarlılığını azaltırlar. Artan hepsidin duodenumdaki demir emilimini inhibe eder, makrofajlar ve hepatositler tarafından demir tutulmasına yol açarak kemik iliğinden eritrosit üretimini sınırlayan hipoferremiye yol açar. Bu patofizyolojik süreçler, demirin kullanılabilmesini sınırlar ve kemik iliğinin demirden kısıtlı eritropoez yapması ile sonuçlanır ve fonksiyonel DEA olarak bilinen duruma neden olur. Maligniteye bağlı enflamasyon, hepsidin yoluyla fonksiyonel DEA'ne yol açarken, kronik kan kaybı eş zamanlı olarak MDE'ye ve demir depolarının tükenmesine neden olur. Total Demir

Bağlama Kapasitesi ve TSAT, DEA tanısında yararlıdır ancak tanı için altın standart test uygulama zorluğu bilinmekle beraber boyanabilir kemik iliği demirine bakılmasıdır (22).

İntravenöz demir infüzyonunun preoperatif hemoglobin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle DEA olan hastalarda elektif KRK cerrahisi öncesinde demir infüzyonu önerilmektedir (7,23). İV demir, enflamasyonun neden olduğu hepsidin engelini aşabilir ve hücre içi demir depolarını yenileyebilir. Mutlak DEA'da, İV demir tedavisinden sonra hemoglobinin hızlı bir şekilde arttığı ve etkinin %50'sinin 3. günde, %75'inin 2. haftada ve maksimum yanıtın ise 4 hafta sonra görüldüğü belirtilmiştir (24). FKM gibi yeni İV demir preparatları, demirin karbonhidrat kabuğu içinde kapsüllenmesi nedeniyle daha kısa sürede, oral muadillerine göre daha yüksek dozlarda daha az yan etki ile uygulanabilmesine olanak sağlarken, demirin gecikmiş salınımıyla hemoglobin düzeyini daha iyi artırır (22,25-27). Birçok çalışma İV demir uygulamasının, genel sağ kalımı etkilememekle birlikte hemoglobin artışı ve daha iyi yaşam kalitesi skorları ile pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır (28,29). İV FKM tedavisinin zamanlaması hakkında bilgi veren literatürler, elektif bir ameliyattan en az 2-4 hafta önce 1000 mg'lik tek dozda uygulamasının ameliyat öncesi hemoglobin konsantrasyonunu artırabileceğini ve ameliyat sırasında ES ihtiyacını azaltabileceğini ileri sürmektedir (30). Bununla çelişkili olarak birçok klinik çalışma İV demir tedavisinin hemoglobin düzeyinde iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir, ancak perioperatif ES transfüzyonu gereksinimini azaltıcı etkisinin tutarsız olduğunu belirtmiştir (31,32).

Elektif majör batın cerrahisinde anemiye tedavi etmek için preoperatif İV demirin araştırıldığı 487 hastayı kapsayan çok merkezli, çift kör, paralel gruplu randomize çalışmada (PREVENTT), kan transfüzyonu sayısı, hastanede kalış süresi, mortalite ve morbiditede herhangi bir azalma bulunmadı ve ameliyattan önce İV demir alan veya almayan hastalar arasında yaşam kalitesi skorlarında iyileşme yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı olan tek fayda, İV demir grubunun komplikasyonlar nedeniyle hastaneye daha az yatırılmasıydı (33). PREVENTT çalışması, anemisi ve demir eksikliği olan her hastanın preoperatif sonuçlarını iyileştirmek için preoperatif İV demir almaları gerektiği konusunda kesin bir yargıya ulaşamasa da, DEA olan hastaların tedavi edilmemesinin ve demir replasmanı için cerrahinin ertelenmesinin gerekli olmadığını vurgulamaktadır. Yakın zamanda DEA olan KRK hastalarında yapılan bir çalışmada da preoperatif İV demir tedavisinin perioperatif hemoglobin konsantrasyonlarını artırmadığını ve perioperatif ES transfüzyonu uygulanması olasılığını azaltmadığını savunmuştur (34). Yapmış olduğumuz bu çalışmada da benzer şekilde perioperatif ES transfüzyonu gereksiniminin azalmadığı görülmüştür. Bunun nedeni preoperatif dönemde uyguladığımız İV demir tedavisinin

cerrahiye çok yakın zamanda (preoperatif ortalama  $2,6 \pm 0,3$  gün önce) başlanması olabilir. Anemiye tedavi etmek ve kırmızı kan hücresi kütlelerini eski haline getirmek için beklenen normal süre yaklaşık 3 ila 4 haftadır (23,35). Uluslararası kılavuzlar, yaklaşık 500 mL'den fazla kan kaybının beklendiği elektif cerrahi uygulanan tüm hastaların cerrahiden en az 2 hafta önce anemi açısından taranmasını ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir (7,16). Avrupa Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Derneği de majör cerrahiden 3-8 hafta önce aneminin taranmasını ve preoperatif demir eksikliğinin tedavi edilmesini önermektedir (36).

İV demir uygulamasının ES transfüzyonu ihtiyacına etkisi açısından bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması demir eksikliğinin doğru tanılanamaması nedeniyle olabilir. Serum ferritini MDE'nin tanımlanmasında kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda akut faz proteini olan ferritin, hastanın malignitesine veya diyabet, böbrek veya kalp hastalığı gibi komorbiditelerine bağlı olarak enflamasyon artışına ikincil demir durumundan bağımsız olarak yükselebilir (37). Ayrıca enflamatuvar durumlarda serum demiri ve TDBK genellikle düşüktür, bu da mutlak/fonksiyonel DEA tanısı için TSAT'nin kullanımını sınırlamaktadır (38). Enflamasyon ve demir eksikliği olan hastalar, sadece enflamasyon anemisi olanlara göre daha düşük hepsidin seviyeleri sergilerler ve sonuç olarak hepsidin seviyeleri, DEA ile demir eksikliğinin olmadığı diğer anemileri ayırt etmeye yardımcı olabilir (39). Demir eksikliğinin belirlenmesinde serum hepsidin düzeyi, ferritin veya TSAT'den daha güvenilir olabilir (40).

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Veri tabanının geriye dönük analizini yaptığımız için gerekli örneklem büyüklüğü önceden belirlenmemiştir ve hasta sayısının az olması tip 2 hata riskini artırmaktadır ve dolayısıyla anlamlı farklılıkları tespit edecek güce sahip olamayabilir. Ayrıca hastaları enflamasyona bağlı FDE veya MDE anemisi yönünden inceleyen herhangi bir veri yoktu.

### Sonuç

Perioperatif anemi ve transfüzyon gerekliliklerini önlemenin en etkili stratejisi, mümkün olduğunca preoperatif anemiye ne zaman olursa olsun tespit ve tedavi etmektir. Bugüne kadar perioperatif İV demir tedavisi uygulamasını araştıran çalışmaların çelişkili sonuçları perioperatif anemi tedavisinin rasyonel olarak gerçekleştirilebilmesinin ancak altta yatan çok faktörlü etiolojisinin ve patofizyolojisinin daha ileri laboratuvar incelemeleriyle aydınlatılması ve her hasta için bireyselleştirilmesi gerektiği gerçeğiyle yüzleşmemizi sağlıyor. Bu gerçek göz önüne alınarak düzenlenecek olan randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç sürmektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay (AUTFKAEK no: 2023/570, Prof. Dr. Ergün) alındı.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

**Konsept:** H.Y., **Dizayn:** H.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** H.Y., A.G., **Analiz veya Yorumlama:** H.Y., A.G., **Literatür Arama:** H.Y., A.G., **Yazan:** H.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

- Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:543-551.
- Chardalias L, Papaconstantinou I, Gklavas A, et al. Iron Deficiency Anemia in Colorectal Cancer Patients: Is Preoperative Intravenous Iron Infusion Indicated? A Narrative Review of the Literature. *Cancer Diagn Progn.* 2023;3:163-168.
- Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg.* 2011;212:187-194.
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;256:235-244.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-99.
- Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, et al. Perioperative Anemia: Prevention, Diagnosis, and Management Throughout the Spectrum of Perioperative Care. *Anesth Analg.* 2020;130:1364-1380.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72:233-247.
- Laso-Morales M, Jericó C, Gómez-Ramírez S, et al. Preoperative management of colorectal cancer-induced iron deficiency anemia in clinical practice: data from a large observational cohort. *Transfusion.* 2017;57:3040-3048.
- Unal D, Senayli Y, Polat R, et al. Peri-operative blood transfusion in elective major surgery: incidence, indications and outcome - an observational multicentre study. *Blood Transfus.* 2020;18:261-279.
- Dell-Kuster S, Gomes NV, Gawria L, et al. Prospective validation of classification of intraoperative adverse events (ClassIntra): international, multicentre cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2917.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-196.
- Wilson MJ, Dekker JW, Bruns E, et al. Short-term effect of preoperative intravenous iron therapy in colorectal cancer patients with anemia: results of a cohort study. *Transfusion.* 2018;58:795-803.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, et al. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations. *Colorectal Dis.* 2021;23:853-859.
- Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, et al. Patient Blood Management: Effectiveness and Future Potential. *Anesthesiology.* 2020;133:212-222.
- Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269:794-804.
- Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019;321:983-997.
- Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17:7.
- Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. *Sci Rep.* 2018;8:1126.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv271.
- Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg.* 1992;216:633-638.
- Aguilar-Nascimento JE, Zampieri-Filho JP, Bordin JO. Implications of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43:58-64.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397:233-248.
- Kotzé A, Harris A, Baker C, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol.* 2015;171:322-331.
- Neef V, Baumgarten P, Noone S, et al. The impact of timing of intravenous iron supplementation on preoperative haemoglobin in patients scheduled for major surgery. *Blood Transfus.* 2022;20:188-197.
- Ng O, Keeler BD, Mishra A, et al. Iron therapy for pre-operative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22:CD011588.
- Keeler BD, Simpson JA, Ng O, et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017;104:214-221.
- Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia.* 2021;76 Suppl 4:84-95.
- Keeler BD, Dickson EA, Simpson JA, et al. The impact of pre-operative intravenous iron on quality of life after colorectal cancer surgery: outcomes from the intravenous iron in colorectal cancer-associated anaemia (IVICA) trial. *Anaesthesia.* 2019;74:714-725.
- Dickson EA, Keeler BD, Ng O, et al. Preoperative intravenous iron therapy and survival after colorectal cancer surgery: long-term results from the IVICA randomised controlled trial. *Colorectal Dis.* 2020;22:2018-2027.
- Quinn EM, Meland E, McGinn S, et al. Correction of iron-deficiency anaemia in colorectal surgery reduces perioperative transfusion rates: A before and after study. *Int J Surg.* 2017;38:1-8.
- Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron for anaemia in elective major open abdominal surgery: the PREVENTIT RCT. *Health Technol Assess.* 2021;25:1-58.
- Talboom K, Borstlap WAA, Roodbeen SX, et al. Ferric carboxymaltose infusion versus oral iron supplementation for preoperative iron deficiency anaemia in patients with colorectal cancer (FIT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2023;10:e250-e260.
- Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTIT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1353-1361.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, et al. Preoperative Intravenous Iron Treatment in Colorectal Cancer: Experience From Clinical Practice. *J Surg Res.* 2022;277:37-43.

35. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth.* 2011;106:13-22.
36. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-382.
37. Cacoub P, Choukroun G, Cohen-Solal A, et al. Towards a Common Definition for the Diagnosis of Iron Deficiency in Chronic Inflammatory Diseases. *Nutrients.* 2022;14:1039
38. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32:39-52.
39. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127:2809-2813.
40. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, et al. Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care.* 2018;22:314.