

מחיר התמכרות האדם לברזל

על תופעת חסר-ברזל כרוני ודרכי טיפול חדשניות הרלוונטיות לימי קורונה

יואב קבנצ'יק¹ וחיים הרשקו²

פרופסורים אמריטי

האוניברסיטה העברית בירושלים

למרות ההתקדמות במדעי הרפואה והמודעות הגוברת להרגלי אכילה בריאים, לא חל שינוי משמעותי בשכיחות האנמיה (חסר בתאי דם אדומים) בקרב קהילות בארץ ובעולם הרחב. התופעה מתבטאת בעיקר בקרב ילדים, נערות בשלבי התבגרות, נשים בגיל הפוריות, קשישים, וחולים במחלות כרוניות. זוהי הפרעה שמתגלה תחילה כעייפות ועם הזמן כתשישות שגורמת לירידה תפקודית, פיזית ומנטלית ובמקרים קיצוניים לסיבוכים מסכני-חיים. כמחצית ממקרי האנמיה נגרמים מחוסר ברזל (iron deficiency=ID), עקב איבודי דם או תזונה לקויה, כולל זו המבוססת על דיאטות צמחוניות-טבעוניות דלות או נטולות ברזל ספיג. בחצי השני נכללים בעיקר מקרים של הפרעות בספיגת הברזל, הן כתוצאה מדלקות זיהומיות או כרוניות כגון דלקת שגרנית במפרקים, צליאק, מחלת קרוהן, קוליטיס כיבית וגם סוגי סרטן שונים. איך מתמודדים עם חוסרי ברזל בעתות רגיעה וגם בתקופות הסגר?



היכן ובמה מתבטאת חיוניות הברזל לחיים? לברזל מקום מרכזי בחלבון ההמוגלובין (שהוא ארוז בתאי דם אדומים) שתפקידו להסיע חמצן בדם ולספקו לרקמות השונות. יותר מ-75% ממשק הברזל בגוף האדם מעורב בהובלת החמצן באמצעות ההמוגלובין, ו-5% באספקת החמצן לשרירים על ידי החלבון קושר חמצן מיוגלובין. רק 5% מכלל הברזל שבגוף מצוי בתאים (לא כולל את מערכת הדם), לרוב כיון מתכתי בקומפלקס אורגני כמו ה-HEME, שהיא הקבוצה הפעילה גם של ההמוגלובין, או כיון מתכתי הקשור ישירות לחלבון. החלבון מקנה לברזל קשת רחבה ומגוונת של פעילויות כימיות שהן חיוניות לחיים, כגון: א. נשימה תאית, ב. חיישנות חמצן, ג. ייצור בסיסי דנ"א, שומנים וניורטרנסמיטרים במערכת העצבים ועוד ועוד. בין פעילויות החלבונים תלויי ברזל מצויים

לא מעט שהשתמרו ביצורים החיים על פני מיליוני שנות אבולוציה הכוללים גם תקופות אל-חמצניות. חשוב לציין שבסביבה חמצנית יורדת זמינות הברזל בגלל התחמצנותו והפיכתו לקשה-תמס, דבר המגביל את ספיגתו ממקורות תזונתיים. בסביבה חמצנית נחשפת גם רעילותו הפוטנציאלית של היון המתכתי המתווך את יצירתם של קבוצות כימיות פוגעניות (רדיקלים מחמצנים) -דבר המצריך כל גוף חי לשמור על משק ברזל מאוזן, עם מינימום חשיפה לברזל פעיל, בעיקר כשהוא לא חיוני. בתפקיד המאזן התאי משמש החלבון התאי פריטין (ferritin), שיכול להכיל במבנהו אלפי יוני ברזל כלואים במבנים יציבים ולא פעילים כימית.

איך מתנהלת הכלכלה היומית של משק הברזל באדם? באדם הבריא מושתת כל משק הברזל על 3-4 גרם מתכת, טווח שנשמר יציב לאורך חיי המבוגר הודות לתזרים של 1-2 מ"ג ברזל שנספג מהמזון מידי יום ביומו. כמות זו משלימה את אותה כמות ברזל שהולכת לאיבוד מידי יום ביומו על ידי שחיקתם של תאים מתים מהעור, ממערכת העיכול וכ' (ראו איורים). מנגנונית, איזון הברזל בגוף נשען על ספיגה מבוקרת במעי לפי מידת האובדן היומי, כפי שהוא מתבטא ברמות הברזל בנושל הדם. בהעדר מנגנון סילוק עודפי ברזל מהגוף, כל כמות עודפת של ברזל שתופיע בדם תכוון לאחסון, בעיקר בתאי כבד וטחול. האחסון מתבצע באמצעות מולקולות פריטין (ferritin) אשר קולטות את הברזל במרכזן החלול ובכך מבודדות אותו מהסביבה. תהליך זה נועד להגן על הרקמות מפני

¹ contact Dr. Yoav Cabantchik, Professor (Emeritus) A&M Della Pergola Chair in Life Sciences, Hebrew University, Jerusalem, ioav.caban@mail.huji.ac.il <https://www.bio.huji.ac.il/en/search/node/cabantchik>

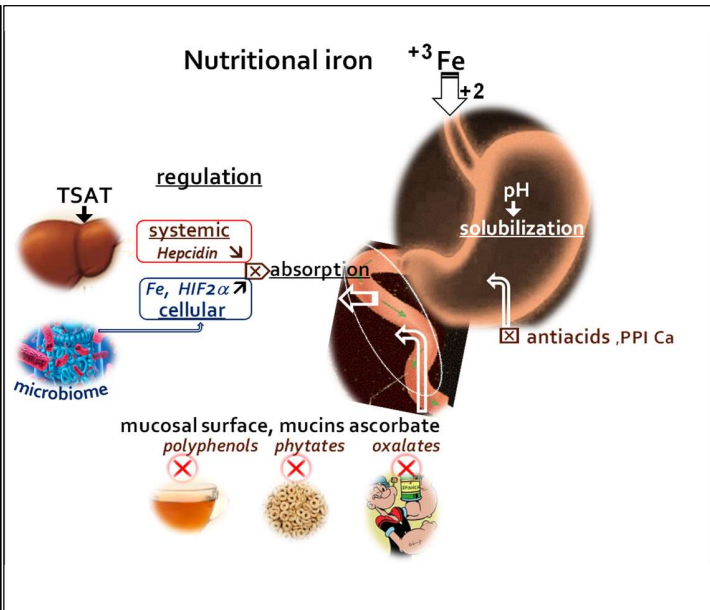
² Dr. Chaim Hershko, Professor (Emeritus) Internal Medicine, Hadassah Medical School, Hebrew University, Jerusalem and Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem hershko@netvision.net.il

רעילות מתכתית פוטנציאלית. אם כן, ניתן לראות את משק הברזל באדם כשמרני והגנתי גם יחד: מצד אחד הוא "דואג" לשמור על תכולת ברזל יציבה לצרכי קיום האורגניזם, ומצד שני הוא מונע היחשפות התאים לרעילות הנובעת מפעילותו הכימית בסביבה חמצנית.

ספיגה מבוקרת של ברזל כמנגנון מאזן. בכדי שמנגנון ספיגה יפעל ככלי מאזן (דהיינו, משלים אובדנים), הוא חייב להישען על מערכת בקרה סיסטמית של רמות הברזל בדם, כי אל הדם מגיע הברזל שנספג מהמעי וממנו הוא מסופק לכל תאי הגוף. בעקבות ספיגת הברזל ועליית רמתו בדם נשלח אות משוב (מסר כימי) שתכליתו למתן ספיגה נוספת, וזה נעשה על ידי סגירת שער כניסת המתכת לגוף. שערים אלה ממוקמים בלעדית ברירת התריסריון, איבר שהוא חלק קטן יחסית (12-18 ס"מ אורך) מהמעי הדק והוא המשכי לקיבה. למעשה התריסריון

בקרת ספיגת הברזל באדם

הברזל (Fe^{+2} או Fe^{+3}) שמצוי במרכיבי המזון, מתמצה בקיבה החומצית בעקבות פירוקם החלקי של חלבונים המזון. התהליך מושפע מנגדי חומציות שבמזון או מעכבי משאבת הפרוטונים הקיביתית- H^+ או מעכבי משאבת הפרוטונים הקיביתית- H^+ proton pump inhibitors =PPI, על ידי סידן וחלבונים למיניהם. הספיגה של הברזל האנאורגני היא רק בצורתו המחוזרת- Fe^{+2} והיא מתקיימת רק בתריסריון, ומכאן שהיא מושפעת מתקנות רירית התריסריון ומנוכחותם של מרכיבים במזון שמגבילים את זמינות הברזל לספיגה, כגון אוקסלטים, פולי-פוספטים ופוליפנולים. הספיגה עצמה תלויה ברמת הביטוי של אנזים המחזר את הברזל ומנשאי ברזל שברירת, כשאלה תחת רגולציה מכמה גורמים עיקריים: 1. סיסטמית- מרמות ההורמון הפסידין שמופרש מהכבד עם עליית דרגת או % רווי הברזל בפלסמה (TSAT) (ראו להלן) ו- 2. מרמת הברזל והחמצן בתאי הרירית שמושפעים גם מחומרים שמופרשים על ידי המיקרוביום שבמעי הדק וגם מהפרשה מקומית של הפסידין.



"לקח" לעצמו בלעדיות על כל יבוא הברזל בגוף, ולא בכדי, שכן הוא הראשון להיחשף למתכת בצאתה מומסת מהקיבה. למעשה התריסריון הוא האיבר היחיד בכל מערכת העיכול שמצויד עם הכלים לספיגת ברזל תזונתי.

בהיות התריסריון האיבר הבלעדי בתפקיד סופג המתכת באורגניזם, מכוונים אליו כל מנגנוני ויסות הברזל בגוף, מקוניים כסיסטמיים! לפיכך: א. כשהברזל בדם עולה, עולה בעקבותיו רמת הרוויה של ברזל בחלבון טרנספריין³. ב. עם הגעת הרוויה לערך מוגדר, ישמש הטרנספריין-ברזל שליח שיאתחל תהליך שנועד למנוע ספיגה נוספת של ברזל (משוב שלילי). התהליך יוצא לפועל על ידי כך שטרנספריין-ברזל שבדם מעביר מסר לקולטן שבכבד "להניע תהליך של ייצור והפרשת הורמון (מיני חלבון הפסידין-**hepcidin**)". ב. ההורמון המופרש, הפסידין, מעביר לתריסריון אות או מסר: "יש למתן המשך ספיגת ברזל" נוספת! עם קבלת המסר מההפסידין, נחסם שער כניסת הברזל בתריסריון המזוהה כחלבון-נשא בשם פרופורטין ferroportin. (בעקבות קישור ההפסידין, יוצא לפועל תהליך של סילוק הפרופורטין מהקרומ על ידי פירוקו. התהליך הנדון מבוסס למעשה על מנגנון משוב בקרתי הומאוסטטי (**homeostatic**) השומר על רמת ברזל בפלסמה בדיוק כמו שתרמוסטט שומר על טמפרטורה מוגדרת מראש על ידי וויסות כמות החום המסופקת.

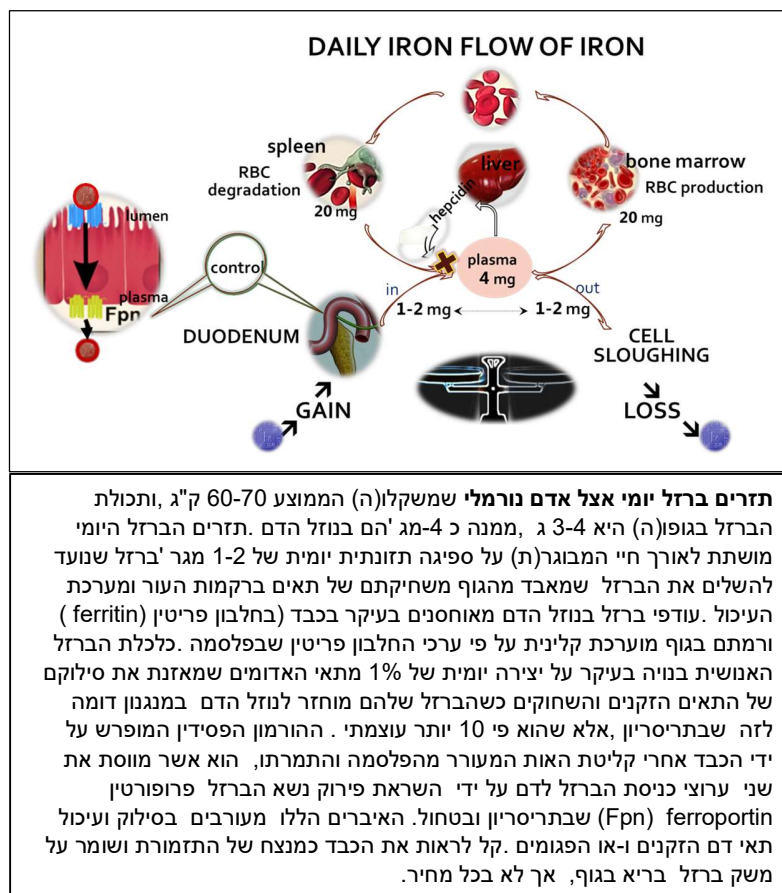
חסר ברזל כרוני- תוצאה של כלכלה לקויה או-ו דווקא כלכלה מגוננת הגובה מחיר?

במחלות רבות מופיעים חסמים המונעים את ספיגת הברזל, גם כשהרמות שלו בדם נמוכות. האם זו תופעת לוואי מקרית ולא רצויה, שהרי היא גורמת (עם הזמן) לדלדול תכולת הברזל באברי הגוף, **iron deficiency ID** ועד לאנמיה. נדגיש כאן שחסר ברזלי היא תופעת לוואי שכיחה בשלל מצבים דלקתיים (גם לא זיהומיים) והיא מתווכת

³. % רווי הטרנספריין בברזל מצוין כ-**TSAT**. החלבון טרנספריין הוא הנשא-המוביל הבלעדי של הברזל בנוזלי הגוף. כל מולקולת טרנספריין קושרת עד 2 יוני מתכת.

על ידי ציטוקינים פרו-דלקתיים שמופרשים על ידי המערכת החיסונית. יש המשערים שתגובה זו היא פתרון אבולוציוני הסתגלותי שתכליתו להקנות לאורגניזם הגנה מפני פולש פתוגני מסוכן! ויש הקוראים לאסטרטגיה זו "המלכה השחורה" (כמו משחקי קלפים) ואחרים "חיסון מטבולי" (nutritional immunity) מפני חיידקים או טפילים שהתפתחותם תלויה בזמינות הברזל בנוזל הדם. במילים אחרות, האורגניזם מכניס את עצמו למצב של "חסר יזום" שמטרתו הראשונית היא כביכול הגנתית. אבל כזו "אסטרטגיה" יכולה גם לפעול כ"חרב פיפיות", לא רק בגלל פגיעה עצמית בתפקוד איברים מדולדלי ברזל, אלא גם בגלל שהברזל שנעלם מהפלסמה מצטבר בעיקר במערכת הרטיקולו-אנדותרלית (בכבד והטחול), ויוצר בכך מוקדים שעלולים להטיב עם אורגניזמים פתוגניים תוך תאיים!

ברור שבמידה וניתן להתגבר על הדלקת, בין אם מקורה זיהומי או לאו, חסר-ברזל ייפתר עם הזמן מעצמו על ידי תזונה נכונה. אך עבור רוב המחלות הכרוניות דלקתיות (כאלה שצוינו לעיל), הפתרונות הטבעיים שנוסו היו לרוב חלקיים או זמניים ולא חופשיים מתופעות לוואי, ועדיין יחסית יקרים.



האם גם למיקרוביום (פלורת המיקרואורגניזמים) תפקיד כלשהו בספיגת ברזל? אמנם המיקרוביום-עתיר החיידקים שוכן בעיקר במעי הגס- היכן שברזל לא נספג. חלק זעיר ממנו מתקיים במעי הדק, והוא יכול להשפיע בעקיפין על מנגנונים רגולטורים של ברזל בתאי התריסריון, בעיקר באמצעות גורם השעתוק $HIF2\alpha$ כשגורם תאי זה משופעל על ידי היפוקסיה (רמת החמצן נמוכה), הוא מגביר את ספיגת הברזל בתריסריון על ידי השראת ביטוי נשאי הברזל ובד בבד דיכוי ביטוי של החלבון המאחסן ברזל תאי, הוא הפריטין $ferritin$. אך סוגי חיידקים מקבוצת ה- $lactobacilli$ התמחו בהפרשת מולקולות אורגניות המשפיעות על פעילות הפקטור - $HIF2\alpha$ ודרכו על ספיגת הברזל באורגניזם.

מצבי non-ספיגתי. חסימת ספיגת ברזל יוצאת לפועל על ידי סילוק נשא הברזל הפרופורטין, שתפקידו להעביר את הברזל ממערכת העיכול לדם. תהליך זה יוצא לפועל בעקבות עליית רמת ההפסידין בדם וקישור ההורמון לנשא הקרומי. אך ירידה בספיגה היא גם תוצאה של פגיעה כימית או אוטואימונית בתריסריון, ללא קשר עם אופיו הכימי

של הברזל המסופק פומית, יהיה הוא צמחי, מהחי או מתוספים כימיים אורגניים כאנאורגניים! למעשה רוב הצורות הכימיות של ברזל שניתן פומית, הן דווקא עלולות להזיק כימית לתאי המעי המודלק ומאידך, דווקא להטיב עם אוכלוסיית חיידקים שהיא לא בהכרח ידידותית.

הערה. בפרקטיקה הקלינית הטיפול הראשוני שנהוג בחסר ברזלי היה ונשאר הזנה פומית עם מקור עתיר ברזל (מהחי או הצומח או כתוסף). עם גילוי תגובתיות מוגבלת לברזל פומי נערך בירור סיבתי יותר מקיף לגבי קיום מצב דלקתי כלשהו, או שימוש בתכשירים נוגדי חומצה או פגיעה ברירית התריסריון.

איך בכל זאת ניתן להתגבר על בעיית הכשל הספיגתי של ברזל במצבים דומים לאלה שתוארו לעיל? האם ישנן דרכים בטוחות עוקפות חסם-תריסריוני שתאפשרנה שיפור איכות החיים של אוכלוסייה כה גדולה של סובלי אנמיה מחסר ברזל. זה נוגע לא רק למקרים של חסר הקשור למחלה כרונית אלא גם לכאלה עם קשיי עיכול שונים, רגישות למזונות שונים או תרופות.

אספקת ברזל עוקפת-תריסריון אמצעי תומך שפותח ויושם עוד בסוף המאה הקודמת מתבסס על עירויי ברזל פולימרי שהתגלה כיעיל בתיקון אנמיה וגם בטיחות. לאורך השנים השתכללה איכותם של תכשירי ברזל תוך ורידי התרחב השימוש בהם אצל חולים אנמיים כרוניים, בעיקר אלה הסובלים ממחלות כליה כרוניות וממחלות מעיים דלקתיות. אך יש לציין שעצם השימוש החוזר וגובר בעירויי ברזל מעורר שאלות לגבי סיכונים עתידיים מהצטברות יתר של המתכת, שכן לא כל הברזל המוזלף לדם אכן מנוצל מטבולית לטובת יצירת תאי דם, והצטברות לאורך זמן אינה בהכרח נטולת סיכונים. זה מפני ששחרור כמות זעירה של ברזל פעיל קטליטית, בכוחו לגרום למזקים חימצוניים משמעותיים במרכיבי התא וגם להוביל למותם. בעיה אחרת הנוגעת לעירויי ברזל תכופים היא היותם גורם סיכון כמזהם הדם עם פתוגן או עם חומר כימי רעיל שדולף מהפולימר, במיוחד כשהוא מאוחסן בתנאים לא נאותים הפוגעים בחיי מדף שלהם והעדר פיקוח או בקרת איכות של התכשיר טרם-עירוי. אך מעל לכל, העובדה שעירויים נערכים במרפאות, מכבידה לוגיסטית על קבלת שרותי מרפאה, בעיקר כשניידות מוגבלת וקבלת הטיפול תלויה בהסעות. יש גם לקחת בחשבון שעבור אוכלוסייה רחבה הסובלת מחסר ברזל מתון ($\text{ferritin} = 10-20$) עירוי הברזל הוא לרוב לא מותווה רפואית, ואצל אלה שכן, הוא עשוי לזכות בהיענות נמוכה גם מפני החשש מהזרקת חומרים כימיים מלאכותיים לוורידים.

בעשור האחרון פותח ונוסה תכשיר ברזל פומי שהוכח מדעית וקלינית כעוקף חסמי קליטת הברזל שמופיעים בתריסריון בדלקות כרוניות ומצבים אחרים. בתכשיר החדש, כלוא ברזל-פירופוספט בתוך שלחופית (**vesicle**) שומנית-סוכרית (המכונה ברזל סוכרוזומיאלי **sucrosomial iron**) שנספג בכלולות לאורך המעי הדק (מעבר לתריסריון). שלחופית הברזל מועברת בשלמותה דרך תאים לימפואידים שבמעין הדק לנוזל הדם והלימפה והיא מספקת את הברזל למח העצם בו מיוצרים תאי דם האדומים. התכשיר הסוכרוזומיאלי שפותח כתוסף תזונתי זוכה לעניין רב וגובר עקב יעילותו כמקור ברזל תזונתי שנוח ללקיחה פומית יומיומית, חופשי מתופעות לוואי או הפרעות במערכת העיכול או אחרת. יעילות התכשיר הוכחה במספר ניכר של ניסויים קליניים בבני אדם שנועדו לבחון את יתרונות הטיפול במצבי: א. חסר ברזל תפקודי הקשור למחלות כרוניות (נרכשות או תורשתיות) ו-ב. חסר ברזל אבסולוטי, תזונתי או כתוצאה מניתוחים (גם בריאטריים-קיצורי קיבה) או מדימומים מוגברים בזמן מחזור או מסיבות אחרות.

אך מעבר לטיפול במצבים פתולוגיים, לתכשיר הסוכרוזומיאלי יתרון כתוסף תזונתי לאוכלוסיות גדולות של טבעונים וצמחונים, אך גם לילדים וקשישים כאחד, עבורם פותחו פורמולציות ייעודיות בטיפות או סירופים.

אחת הסוגיות שצריכה לקבל יותר תשומת לב בממסד הרפואי המודרני היא המשכיותה והיקפה של תופעת האנמיה מחסר ברזל תפקודי ו-או תזונתי, וזה על אף הנגישות הקיימת למידע מהימן על פיתוחים טיפוליים יעילים ובטוחים שמונעים חסר ברזל או מתקנים חסר כרוני, תפקודי או אבסולוטי. יש להבין שההישענות על תכשירים פומיים קלסיים לא יעילים שמלווים בתופעות לוואי, דוחקת לא מעט נזקקים להימנעות מהטיפול הפומי ובכך הם מחריפים את מצבם הבריאותי עד כדי הזדקקות לעירויי ברזל או אפילו עירויי דם. אמנם השימוש בעירויי ברזל הוכח רפואית (מחקרית וקלינית) כאופציה יעילה ולרוב בטוחה, הוא כרוך באי נוחות לוגיסטית, בעלויות טיפול ישירות ועקיפות ועדיין באי בהירות לגבי גורל הברזל שמוזלף לדם בעירויים חוזרים ולגבי סיבוכים עתידיים. יצוין שעירויי ברזל נועדו לטפל במצבים של חסר ברזל מלווה אנמיה כשערכי ההמוגלובין נמוכים מ- 10 g/dl . בטווח המוגלובין שבין 10 g/dl ל-12 נהוג עדין להמליץ על טיפול ראשוני באמצעות תוסף ברזל פומי כלשהו, וזה בטרם נבדק מקור חסר הברזל.

גישה אמפירית זו תמוהה, שכן היא עלולה להחרף את התופעה אם מקורה הוא לא תזונתי פרופר (איכות התזונה) אלא למשל דלקתי. ותמוה לא פחות אי השימוש בתכשיר ברזל פומי, כגון ברזל סוכרוזומיאלי, שהוכח מדעית וקלינית כיעיל ובטוח בטיפול בחסר ברזל כולל אנמיה של חסר ברזל, מה גם שהוא בר השגה.

מסקנה. עם הבנת המנגנון של וויסות הברזל בגוף האדם והחסמים שמופיעים במצבי חולי, הוכח שניתן לעקוף בבטחה את החסמים ובכך לספק ברזל חיוני. ברירת המחדל הטיפולית ב-ID עדין נשענת קלינית על מתן עירוי ברזל. אך אופציה פומית באמצעות ברזל סוכרוזומיאלי מהווה אלטרנטיבה יעילה ובטוחה, נוחה וברת השגה.

הערה. בשונה מרוב תוספי מזון חיוניים כגון ויטמינים ומינרלים, תכשיר הברזל הסוכרוזומיאלי הוא בין הבודדים שנחקרו הן מדעית (מבחינת מנגנון ספיגה) והן קלינית (בסדרות של מבחנים פרוספקטיביים רנדומיאליים **RCT** בקשת רחבה של חסר ברזל **IDA-ID**). אך **הקהילה הרפואית והפרה-רפואית טרם התוודעה דיה לתכשיר ברזל סוכרוזומיאלי כאמצעי טיפולי בחסר ברזל-ID ובעיקר במניעתו.**

אנמיה ID-ID בימי קורונה

תופעה אופיינית לחולי COVID-19 היא התפרצות "סערה" של ציטוקינים המופרשים על ידי תאי דם לבנים שמלווה עלייה בדם של החלבון פריטין (ferritin), המוכר כ-acute phase reactant. עם החרפת המחלה עולות הרמות של הגורמים הדלקתיים הללו, והיום הם משמשים ככלי עזר-אבחוני לסטטוס המחלה. אך כפי שתיארנו לעיל, לעליה ברמת הציטוקינים הפרו-דלקתיים השפעה מזיקה על משק הברזל בגוף, כיוון שהם משרים את חסימתם של שערי הקליטה של ברזל בתריסרון באמצעות הפרשת ההורמון הפסידין, שגם משרה סגירת שערי הברזל המופרש לדם מהטחול והכבד, בהם ממוחזרים יומית כ-20 מגר' ברזל מעיכולם של תאי דם זקנים לטובת יצירתם של חדשים. ויתרה מזאת, ציטוקינים גם משרים את גיוס הברזל מהדם ואחסונו בכבד והטחול. התוצאה היא דילול רמת הברזל בדם ובעקבותיו היווצרות חסר-ברזל כללי שמוביל עם הזמן לאנמיה. אך גם טרם הופעת אנמיה, החסר יוביל לעייפות עד תשישות, ולירידה ותפקודית ועד לכשל מערכתי עם פגיעות בלב.

הטיפול המקובל לחסר ברזל תפקודי המבוסס על עירוי ברזל, לרוב לא מומלץ בדלקות זיהומיות ובתקופות סגר (כמו בזמן מגיפות), הוא גם לא נגיש לכל מי שאינו מאושפז במרכז רפואי.

האם קיימת חלופה טיפולית בחסר ברזל בימי קורונה? לאחרונה פותחו תכשירי ברזל ייחודיים שניתנים דרך הפה (= פומית) שבכוחם לעקוף את שערי הקליטה החסומים בדלקת, ובכך לספק ברזל לכלל תאי הגוף, ובעיקר למח העצמות, האיבר שתפקידו ליצור תאי דם.

במה שונים התכשירים החדשים ומה ייחודם? בעת שברזל ממקורות מזון ומרוב התוספים המלאכותיים נקלטים אך ורק בתריסרון (ששערו חסומים בדלקת), התכשירים הנאנו-חלקיקיים של ברזל (כמלח פירופוספט) עטופים בשומנים טבעיים אך עם שינוי שגורם להם להיספג על ידי תאי M שלאורך המעי הדק. בכך נעקפים החסמים ומתאפשרת אספקת המתכת החיונית לכל הרקמות ובעיקר למח העצם. זה מאפשר היום לטפל בחסר ברזלי שנגרם ממגוון גורמים דלקתיים, על ידי אמצעי פומי שנוח ללקיחה, בטוח (ללא תופעות לוואי) ועם יעילות מוכחת הן מדעית והן קלינית.

מהי התאמתם של התכשירים החדשים לחולי קורונה ובאיזה שלב של המחלה ו-או ההחלמה? ר"כ יש לציין שהנתונים הקליניים על הנזקים ארוכי-טווח של מחלת הקורונה על אוכלוסיות גיל ורקע שונים, של הטיפולים עצמם (אפקטים יאטרונגיים) והשילוב של השניים, הם הולכים ומצטברים, אך טרם בשלו לביצוע ההערכה ראויה על ידי הקהילה הרפואית

תובנות מצטברות- אמנם כל עוד המחלה פעילה תימנע התערבות טיפולית במשק הברזל התת-תפקודי, אך בשלבי ההחלמה הארוכה יש מקום לשיקום תפקודי מהיר יותר ובטוח עם תכשירים פומיים חדשניים שיעילותם הוכחה במגוון מחלות דלקתיות.

ובחזרה לקורונה- בתקופות סגר, ובכלל כשהמרפאות מספקות שירותים מצומצמים, האם קיים טיפול חלופי עבור אלפי החולים הסובלים מדלקות כרוניות והם תלויים בעירוי ברזל? ההתייחסות היא לטיפול יעיל, בטוח, זמין, נגיש

ובר- השגה? אכן הטיפול הנשען על התכשיר החדש הפומי שהוזכר לעיל, עונה על הצרכים בימי קורונה, כמו בימים כתיקונם.

מספר היבטים שימושיים לגבי תכשירי ברזל פומיים

ברזל פומי ניתן בדרך כלל במינונים יומיים של עד 120 מ"ג ברזל אלמנטרי, לרוב בצורה של ברזל סולפט או ברזל מוצמד לחומצה אורגנית או סוכר. מידת הספיגה של הברזל היא בין 8-15% עבור תכשירים שונים הניתנים במצבי חסר ברזל תזונתי אך רק בין 1-5% במצבים דלקתיים. נוהגים (וגם מומלץ) לקחת תוספים עם מקור של ויטמין C (חומצה אסקורבית) כגון מיץ תפוזים, במטרה לחזר את הברזל ובכך להגביר את ספיגתו. בשנים האחרונות מומלץ לקחת תוסף ברזלי פעם ביומיים, כיוון שעם לקיחת ברזל פומי נוצרת תקופה רפרקטורית לספיגה עקב עליית ההפסידין בדם ובעקבותיו הופעת החסימה. לחלק גדול מתוספי הברזל יש השפעות לוואי, כגון בחילות, חומציות יתר וגם עצירות. הברזל שלא נספג בתריסרון, שהוא הרוב, מנוצל הלאה מהתריסרון על ידי המיקרוביום שבמעיים הגס, שתורם את חלקו בתופעות לוואי שונות, בעיקר עיכוליות. בגדול, ספיגת ברזל אלמנטרי מושפעת מאוד מהרכב המזון כיוון שהוא מופיע קשור למולקולות שונות ומגוונות ש-בלשון המעטה- לא מקלות על ספיגתו. למשל אוקסלטים (בעלים ירוקים), פיתיים (בדגנים, אגוזים) או פוליפנולים בשלל ירקות ופירות. לנ"ל יש להוסיף את השפעת החומציות שבנוזל הקיבה שחיונית למיצי הברזל מהקומפלקסים החלבוניים ואורגניים שבמזונות השונים. להבדיל, הברזל הסוכרוזומיאלי די עמיד בפני מיצי עיכול ומתאים ללקיחה פומית גם על ידי אלה הסובלים מחסר ברזלי- **IDA** ו-**ACD**, מה גם שהוא יעיל במינוני ברזל יומיים שנמוכים משמעותית מהנ"ל (לרוב עד 60 מגר' ליום במנות יחידות של 30 מ"ג). ניתן לקחתו עם ובין ארוחות, לבד או יחד עם מרכיבים אחרים. לעתים נדירות נרשמו בו תופעות לוואי.

חסר ברזלי (ID) נוהגים להעריך לפי רמת פריטין בפלסמה (<30) וב-**TSAT** ($<20\%$ ריווי הטרנספרין) או הברזל שבנסיוב (**serum iron**) או **TIBC**. טיפול ב-ID עם ברזל פומי נחשב ליעיל אם בכוחו לנרמל את רמת האינדיקטורים של ברזל בדם אחרי 4-6 שבועות טיפול יומי מתמשך.

אנמיה מחסר ברזלי (IDA) מאופיינת כירידה ברמת ההמוגלובין-**gm/dl Hb** מתחת ל-13-עבור גברים ו-12-עבור נשים) והיא עלולה להיפך לאנמיה ממחלה כרונית **ACD**.

לעיון נוסף והרצאות מוקלטות: <https://www.bio.huji.ac.il/he/node/9641>

- Hersko C, Camaschella C, How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014, 123:323-333, <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-512624>.
- Camaschella C, Iron deficiency anemia. N Engl J Med 2015, 372:1832-1843, doi: [10.1056/NEJMra1401038](https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038)
- Nairz M, Theurl I, Wolf D et al Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr 2016. 166: 411-423, doi: [10.1007/s10354-016-0505-7](https://doi.org/10.1007/s10354-016-0505-7)
- Girelli D, Ugolini S, Busti F et al, Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. Int. J. Hematol 2017. 107:16-30, doi: [10.1007/s12185-017-2373-3](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2373-3)
- Baron DM, Franchini M, Goobie SM et al, Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. Anesthesia 2020, 75:1105-1113, <https://doi.org/10.1111/anae.15095>
- Shah A, Frost J, Aaron L et al, Systemic hypoferraemia and severity of hypoxaemic respiratory failure in COVID-19. Crit Care 2020, 24: 320-324. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03051-w>
- D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese SJ, Oral Iron for IBD Patients: Lessons Learned at Time of COVID-19 Pandemic Clin Med. 2020, 9:1536-1545. <https://doi.org/10.3390/jcm9051536>.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al, Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease (COVID-19). JAMA Cardiol 2020:ahead of print doi: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)
- Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clin Pract. 2020;10(2):1271. doi: [10.4081/cp.2020.1271](https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271)