

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TEDAVİSİNDE DNA HASARI:
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOZİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Buket ESEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saadet AKARSU**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan Orhan

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Saadet AKARSU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrubesinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Saadet AKARSU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve bۆlüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım. Örneklerin çalışmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı ۆđretim üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a ve tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı İnönü Üniversitesi ۆđretim üyesi Doç. Dr. Orhan GÜNDÜZ'e, tez hastalarımın takiplerinde yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakarlıkta bulunan sevgili aileme teşekkür ediyorum.

ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan önemli bir sağlık problemidir. Çocuklarda uzun süren DEA büyüme ve zeka gelişiminde bozulmaya neden olduğu için erken teşhis ve etkin tedavi önemlidir. İnorganik bileşikler şeklinde demir bileşenleri organizmada önemli görev yaparken, iyonize form potansiyel tehlike taşır. İyonik demir serbest radikaller meydana getirerek hücresel düzeyde hasara yol açar. Bu nedenle demirin artması ve azalması klinik önem taşır. Reaktif oksijen türleri (ROS), DNA'de oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açar. Reaktif oksijen türlerinin DNA'de yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8- hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Çalışmamızda, DEA ve farklı şekillerdeki tedavisinin (p.o., i.m., i.v.); DNA üzerinde meydana getirebileceği oksidatif hasarın, 8-OHdG düzeyine bakılarak belirlenmesi istenildi. Bu şekilde DEA'nin tedavisinde seçilecek tedavi yolu konusunda yeni bir bakış açısı kazandırılması istenildi.

Çalışmaya DEA (n=60) ve sağlıklı kontrol grubu (n=20) olan toplam 80 olgu alındı. Olgular 4 alt gruba (Grup I: Oral (p.o.) tedavi grubu n: 20], Grup II: İntramusküler (i.m.) tedavi grubu n: 20] ve Grup III: İntravenöz (i.v.) tedavi grubu n: 20], Grup IV: Sağlıklı kontrol grubu n: 20]) ayrıldı. Tüm olgulardan tedaviden hemen önce, tedavinin 24. saati, 1. hafta ve 3. ayında olmak üzere toplam 4 defa kan ve idrar örnekleri alındı. Kan ve idrarda saptanan 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. 8-hidroksi-2-deoksiguanozin kan ve idrar düzeyinde i.v. grupta diğer gruplara kıyasla özellikle tedavinin 24. saati olmak üzere her aşamada istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

Demir eksikliğinin kendisi ve tedavisi 8-OHdG seviyesini etkiler. Çocuklarda ilk tercih edilecek uygulama şekli p.o. demir tedavisidir. Bu yolla tedavinin uygulanamadığı durumlarda i.m. demir tedavisi uygulanabilir. İntravenöz demir uygulaması endikasyonlar gerektiriyorsa uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, 8 hidroksideoksiguanozin, oksidan hasar, DNA hasarı

ABSTRACT

IRON DEFICIENCY ANAEMIA (IDA) AND ON THE TREATMENT OF IDA DNA DAMAGE: 8-HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE LEVEL

Iron Deficiency Anaemia (IDA) is a common and an important health problem in developing countries. Since, IDA -which lasts long on children- causes deterioration in growth and mental development, early diagnosis and effective treatments are important. Ionized form is potentially dangerous while the iron components which are in the form of inorganic components have an important duty. Ionic iron causes damages at the cellular level by forming free radicals. Therefore, decreases and increases in the level of iron have clinic significances. Reactive Oxygen Species (ROS) lead to the formation of oxidative base damages in DNA. Among these forms the most common one and the one which has the best known mutagenity is 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG).

We aimed to determine IDA and its different forms of treatments' (p.o., i.m., i.v.); probable oxidative damage on DNA by looking at the level of 8-OHdG. In this way, we aimed to bring a new perspective to the treatment of IDA. The total number of patients studied was 80 and 60 of them had IDA and the rest were healthy control group. The patients were divided into 4 subgroups: (First group: Oral treatment (p.o.) group with 20 patients]; Second group: Intramuscular treatment (i.m.) group with 20 patients]; Third group: Intravenous treatment (i.v.) group with 20 patients]; Fourth group: Healthy control group 20 patients]. Blood and urine samples were taken from all patients totally four times; just before the treatment, at the twenty-fourth hour of treatment, at the first week of treatment and at the third month of the treatment. 8-OHdG levels detected in blood and urine samples were compared with the control group. Especially at the twenty-fourth hour of treatment and also at each stage, statistical significance high was detected at the 8-hydroxy-2-deoxyguanosine blood and urine level in i.v. group compared to other groups ($p < 0.05$).

Iron Deficiency Anaemia and the treatment of it affect the level of 8-OHdG. Oral iron therapy should be the top priority on children. If p.o. iron therapy cannot be applied, i.m. iron therapy can be preferable. Intravenous iron treatment might be chosen if the indications make a need.

Key words: Anaemia, 8 hydroxydeoxyguanosine, oxidative damage, DNA damage.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Demir Eksikliği Anemisi	1
1.1.1. Tanımı ve Sıklığı	1
1.1.2. Demir Metabolizması	2
1.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri	4
1.1.4. Demir Eksikliğinin Anemisinde Klinik Bulgular	6
1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları	9
1.1.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma	12
1.2. Oksidan Hasar	14
1.2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP) ve Antioksidan Savunma	15
1.2.2. Serbest Radikallere Karşı Koruyucu Sistemler	16
1.2.3. Demirin Oksidan ve Antioksidan Sistemlerdeki Rolü	17
1.3. DNA Hasarı	18
1.3.1. 8- hidroksi- 2’deoksiguanozin (8-OHdG)’in Oluşum Mekanizması	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	47
6. EKLER	57
Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	57
7. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Demir eksikliği anemisi nedenleri	5
Tablo 2.	Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı	10
Tablo 3.	Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testle	11
Tablo 4.	Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap	14
Tablo 5.	Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Korunma Sistemi Elemanları	17
Tablo 6.	Olguların demografik özellikleri	22
Tablo 7.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda Hb değerleri	25
Tablo 8.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda OEV değerleri	27
Tablo 9.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda RDW değerleri	28
Tablo 10.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum demir değerleri	29
Tablo 11.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum F değerleri	31
Tablo 12.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serumda bakılan 8-OHdG değerleri	34
Tablo 13.	Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda idrarda bakılan 8-OHdG değerleri	35
Tablo 14.	Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun serum 8-OHdG düzeyleri	38
Tablo 15.	Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun idrar 8-OHdG düzeyleri	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 8-Hidroksi-2'-deoksiguanosin oluşumu	21
Şekil 2. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda Hb değerleri	26
Şekil 3. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda OEV değerleri	27
Şekil 4. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda RDW değerleri	28
Şekil 5. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum demir değerleri	30
Şekil 6. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum ferritin değerleri	33
Şekil 7. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serumda ve idrarda bakılan 8-OHdG değerleri	35

KISALTMALAR LİSTESİ

C	: Karboksil (=Carboxyl)
CBC	: Tam kan sayımı
CRP	: C reaktif protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
E	: Erkek
ELISA	: Enzyme-linked immuno sorbant assay
ER	: Endoplazmik retikulum
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
F	: Ferritin
Fe	: Demir
Fe⁺²	: Ferröz
Fe⁺³	: Ferrik
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
İM	: İntramusküler
İV	: İntravenöz
K	: Kız
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
OEV	: Ortalama eritrosit volümü
RBC	: Eritrosit sayısı
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
8OHdG	: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
SD	: Standart sapma
SEP	: Serbest eritrosit protoporfirini
STfR	: Solübl transferin reseptörü (=Soluble transferrin receptor)
TAOK	: Total antioksidan kapasite
TDBK	: Toplam demir bağlama kapasitesi
TfR	: Transferrin reseptörü
TS	: Trsferrin saturasyonu
WBC	: Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünyada sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Yaşa ve cinse göre normal hemoglobin (Hb) değerinin iki standart sapma altında olması anemi olarak kabul edilir. Demir eksikliği anemisi infant ve çocukluk çağı hematolojik hastalıklarından en yaygın olanıdır (1). Demir eksikliği anemisinin çocuklarda daha çok yetersiz beslenmeden kaynaklandığı bilinmektedir (2).

Serum demir yoğunluğundaki azalma yetersiz Hb sentezine ve ardından eritrosit sayısında azalmaya yol açar. Ayrıca DEA olan hastalarda eritrosit ömründe azalma görülür (3). Demir eksikliği sadece Hb üretimini etkilemekle kalmaz aynı zamanda sitokrom, miyoglobin, katalaz (CAT) ve peroksidaz gibi demir içeren diğer proteinlerin üretimini de etkiler. Demir eksikliği anemisinde antioksidan savunda sisteminde bozulma ve hücrel immünite ile myeloperoksidaz aktivitelerinde azalma bildirilmiştir (4, 5). Demir eksikliği anemisinin oksidatif stresi artırdığı, tedavisinin de antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (6, 7). Çalışmamızda, DEA ve farklı şekillerdeki tedavisinin (p.o., i.m., i.v.); DNA üzerinde meydana getirebileceği oksidatif hasarın, 8-OHdG düzeyine bakılarak belirlenmesi istenildi. Bu şekilde DEA'nin tedavisinde seçilecek tedavi yolu konusunda yeni bir bakış açısı kazandırılması istenildi.

1.1. Demir Eksikliği Anemisi

1.1.1. Tanımı ve Sıklığı

Demir eksikliği anemisi tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte özellikle 6-24 aylar arasında ve adölesan dönemde aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (2).

Demir eksikliği, vücut total demir düzeyinin normal hemoglobin yapımı yanında demir içeren enzimlerin ve diğer görevlerinin yapılabilmesi için gerekli olan demir düzeyinden daha az olması durumudur. Demir eksikliği anemisi ise ağır demir eksikliği sonucu oluşur ve son basamaktır. Demir eksikliği anemisi infant ve çocukluk çağı hematolojik hastalıklarının en yaygın olanıdır (1-8).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1-2 yaş arasındaki çocukların %9'unda demir eksikliği, %3'ünde ise DEA tespit edilmiştir. Adölesan kızların %9'unda demir

eksikliği ve %2'sinde ise DEA saptanmıştır. Adölesan erkeklerde pubertede depo demirinde %50 azalma saptanmıştır (8, 9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Elazığ'da 4 ay-18 yaş arası çocukların %26'sında demir azalması, %11.1'inde demir eksikliği ve %12.7'sinde DEA saptanmıştır. Çalışmada demir azalması (%28.9), demir eksikliği (%21.9) ve DEA (%26.2) oranları en yüksek 4 ay-2 yaş grubunda tespit edilmiştir. Cinsiyete göre demir azalması (%53.8) kızlarda daha yaygın iken demir eksikliği (%71) ve DEA (%62) ise erkeklerde yaygın saptanmıştır (10).

1.1.2. Demir Metabolizması

Demirin en önemli özelliği doğada ferrik (Fe^{+3}) ve ferröz (Fe^{+2}) form olmak üzere iki oksidasyon durumunda bulunmasıdır. Ferrik haldeki demir nonfonksiyoneldir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır ve bu sebeple kural olarak bir protein ile kompleks yapar (11). Demir tüm canlılar için biyolojik öneme sahip olan vazgeçilmez bir elementtir. Canlı organizmalarda eser miktarda bulunur, insan ve diğer canlı türleri için esansiyel bir elementtir. Bazı metabolik ve enzimatik tepkimelerde rol oynadığından büyüme için zorunludur. Demir Hb sentezi (kan volümünün genişlemesi, dokulara oksijen taşınması) miyoglobin sentezi (kas kütlesinin büyümesi), demir içeren enzimlerin sentezi, ferritin (F) ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir. Çocuklarda vücuttaki demirin %65'i Hb'de bulunur. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu, dokulara oksijen taşımaktır (12). Vücuttaki demirin %10'u miyoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenasyonu sağlar. İnsan vücudunda Hb ve miyoglobin dışında demir içeren başlıca proteinler sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalazlardır (13).

Vücuttaki demir miktarı barsaktan emilen ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge ile korunur. Demir duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Plazmaya geçen demir, Hb sentezinde kullanılmak üzere gelişmekte olan eritroblastlara alınır. Eritrositlerle dolaşımında 4 ay kadar kaldıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir ve Hb'den uzaklaşır. Bir kısmı vücuttan atılırken, büyük bir kısmı plazmaya dönerek sıklusa yeniden katılır (1, 14). Gastrointestinal sistem (GİS)' den geçen demirin emilebilir şekilde olması, diyetteki miktarı ve bileşimi, gastrointestinal faktörler, GİS'den demir emilim hızını etkiler.

Diyetteki demirin %90 kadarı hem olmayan demir, geri kalanı hem demiri şeklindedir. Hem demirinin emilimi hem olmayana göre çok yüksektir ve diyetdeki diğer faktörlerden etkilenmez. Hem olmayan demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklinde bulunur. Sindirim sırasında ferröz formda redükte edilerek emilir. Hem demirinin %30'u, hem olmayan demirin %5'i emilir (1).

Gastrik sıvı, diyetdeki hem olmayan demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler. Fizyolojik pH'da hızla Fe^{+2} , çözünür olmayan Fe^{+3} şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşer ve Fe^{+3} 'ün çözünürlüğü ve alımı artar. Ortamda $pH < 3$ olduğunda Fe^{+3} stabildir ve musine bağlanır. Musin demirin eriyebilir duruma gelmesini sağlayan şelatör gibi davranır ve demiri intestinal emilime uygun hale getirir. Demir, musinden mukozal epitel hücrelerinin yüzeyindeki reseptör proteini olan $\beta 3$ integrine aktarılır (15). Sonra hücre membranından integrinle yakın ilişkisi olan mobilferrin adlı proteine bağlanarak sitozole iletilir. Demir-mobilferrin kompleksi mukozadan kapillerlere geçerek transferine bağlanıp hematopoetik doku ve diğer dokulara taşınır. Demir fazla miktarda ise hücreyi oksidatif zedelenmeden korumak amacıyla ferritin (F) sentezi uyarılır ve demir, F şeklinde depo edilir. Transferin reseptörü (TfR) ise emici hücrelerin bazolateral membranında yer alır ve demirin plazmadan intestinal hücreler ve diğer organlara geçişini sağlar (16).

Demir yenidoğanda yaklaşık 0.8 g iken, yetişkinlerde 5 g'dır. Büyüme gereksinimine ek olarak hücre kaybıyla oluşan demir kayıplarını dengelemek için küçük bir miktar gereklidir. Çocukluk çağında pozitif demir dengesini sürdürmek için her gün yaklaşık 1 mg demir emilmelidir (8).

Yaşamın ilk 4 ayında demir depoları yeterli olduğundan demir eklenmesi gerekli değildir. Dördüncü aydan sonra depolar azalır hızlı büyüme devam ettiği için demir eklenmelidir. Anne sütündeki demir düzeyi düşüktür. Ancak emilim ve biyoyararlanımı iyidir. İnek sütündeki demir düzeyi fazla olmasına karşın biyoyararlanımı yetersizdir. Anne sütündeki düşük kalsiyum ve fosfor düzeyi ile içerdiği laktoferrin bunun nedenidir. 4-12 ay arasında diyetle emilmesi gereken demirin 0,6 mg/gün'ü büyüme için, 0,2 mg/gün'ü ise kayıpları karşılamak için kullanılır.

Besinlerle sindirim kanalına gelen demirin normal koşullarda sadece %10'u emilebilmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre oldukça yüksek olan emilim oranı, anemi gibi hastalıklarda normalin 2-10 katına çıkabilir. Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda (+2) değerli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla emilmektedir. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise demir oranı yeterli değildir. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın (+3) değerli oldukları için emilim az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini artırır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı Fe^{+3} demiri Fe^{+2} demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerdeki fosfat, oksalat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar (10).

1.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri

Demir eksikliği ile DEA en sık olarak hayatın ilk 2 yılı içinde, özellikle 6-24. aylar arasında görülür (17). Düşük doğum ağırlığı ve perinatal kanamalar neonatal Hb kitlesinde ve demir depolarında azalma ile ilişkilidir. Yenidoğan infantın yüksek Hb yoğunluğu yaşamın ilk 2-3 ayı boyunca düşmeye başlar. Demirin önemli bir bölümü kullanılabilir hale getirilir ve depo edilir. Bu kullanılabilir depolar term infantlarda yaşamın ilk 6-9 ayı içinde kan yapımı için genellikle yeterlidir ancak düşük doğum ağırlıklı infantlarda veya perinatal kan kaybı olanlarda, depo demiri erken tüketilebilir. Bu durumda diyet kaynakları büyük öneme sahip olur. Term infantlarda, anemi nadiren yetersiz diyet ile oluşabilir. Altıncı aydan önce oluşması nadirdir. Genellikle 9-24. aylarda meydana gelir. Yüksek miktarlarda inek sütü (>750 ml) ve demir ile desteklenmemiş besinleri tüketen infantlarda DEA sıklığı artar. Kan kaybı özellikle daha büyük çocuklarda DEA nedenidir (8).

Bazı coğrafik bölgelerde, kancalı kurt enfestasyonu DEA'nin önemli bir nedenidir. Gizli kanamalardan oluşan DEA' ne peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjioma veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal yolda görülen bir lezyon neden olmuş olabilir. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir protein de barsaktan kronik kan kaybı yapar. Ayrıca demir eksikliği, barsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilir. Bebek ve çocuklarda demir eksikliği genellikle kan kaybından çok vücudun hızlı gelişme temposu yanında besinsel demir alımı yetersizliğine bağlıdır (8, 17, 18).

Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri ve yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza) demir eksikliğinin sık görülmesine neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi nedenleri Tablo 1’de gösterilmektedir (19).

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi nedenleri (19)

1. Diyete bağlı alım azlığı
2. Artmış demir ihtiyacı
a. Düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematüreler
b. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlar
c. Adölesan evresi
d. Gebelik
e. Siyanotik konjenital kalp hastalığı
3. Kan kaybı
A. Prenatal, perinatal devre
1. Transplental, retroplental, intraplental kanamalar
2. Placenta previa
3. Fetomaternal kanama
4. Umbilikal kord rüptürü
B. Postnatal devre
1. Gastrointestinal sistem
a. İntestinal hemoraji
b. İnek sütü allejisi
c. Anatomik lezyonlar
d. İlaçlar
e. İntestinal parazitler
f. Henoch-Schönlein purpurası
2. Safra kesesi (hemokolesistit, kolelitiyazis)
3. Akciğer (pulmoner hemosideroz, Goodpasture sendromu)
4. Burun kanaması
5. Uterus (menstruel kanama)
6. Kalp (intrakardiyak miksom, valvüler protez ve yamalar)
7. Böbrekler (travmatik hemolitik anemi, hematüri, nefrotik sendrom)
8. Ekstrakorporeal (hemodializ, travma)
9. Sık aralıklarla kan vericiliği
4. Azalmış absorpsiyon (malabsorpsiyon sendromları, uzun süreli ishallere, gastrektomi sonrası, inflamatuvar barsak hastalıkları)

1.1.4. Demir Eksikliğin Anemisinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye ikincil genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir çoğu organın fonksiyonu için gerekli olduğundan, eksikliğinde birçok sistem etkilenir (11).

Demir eksikliği anemisinin ortaya çıkışı üç dönemi içerir. Depo demirinde azalmanın olduğu birinci dönem (depo demir tükenmesi) yalnızca ferritin düşüklüğü ile karakterizedir. İkinci dönemde anemi olmaksızın serum demir düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nde artma vardır. Bu dönem geçici olabilir. Transferrin saturasyonu (TS) düşer ve Hb düzeyi normalin alt sınırındadır. Üçüncü dönemde Hb üretimi sınırlıdır ve Hb düzeyi azalmıştır. Hem oluşumu için gerekli demirdeki azalma nedeniyle eritrosit protoporfirinde artma gözlenir. Anemi, mikrositoz ve hipokromi mevcuttur. Bu dönemde Serum F düzeyi iyice azalmıştır (1, 20).

Demir eksikliği anemisinde hemoglobin düşüklüğü nedeniyle dokulara oksijen taşınımı azalmakta ve buna bağlı belirtiler gelişmektedir. Bu belirtilerden biri solukluktur ki en dikkat çekici bulgudur (21). Efor kapasitesinde azalma, anoreksi ve çok derin anemilerde kalp yetmezliği semptomları eşlik edebilir. Demir birçok biyolojik molekülün ya yapısına katılır ya da fonksiyonunda yardımcı olur. Bunların bir kısmı hem içeren sitokromlar (b5, P450 v.s), miyoglobin, katalaz ve peroksidazdır. Nonhem demir içerenlerden NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonukleotid reduktaz ve diğerleri ise ya mitokondriyal solunum zincirinde yer alır ya da DNA sentezinde rol oynar. Demir eksikliğinde bu enzimlerin fonksiyonlarında bozukluklar gelişir (17, 22).

Çizgili kaslarda anemi sebebi ile ortaya çıkan en önemli bulgu, efor kapasitesinde azalma ve egzersiz intöleransıdır. Bunun nedeni kaslara gelen oksijenin azalması ve kaslardaki mitokondrilerin oksijen metabolizmasındaki bozukluklarıdır. Bundan elektron transport zincirindeki total bozukluk sorumludur. Ayrıca kalp kasında da elektrofizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu bulgulardan en önemlisi elektrokardiyografide ST segment çökmeleridir ve demir tedavisiyle tamamen düzelmektedir. Kardiyak outputta artış, taşikardi, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve plazma volümünde artış görülen diğer bulgulardır (23, 24).

Demir eksikliğinde, anemi olsun veya olmasın, nöropsikiyatrik bazı değişiklikler de gelişmektedir. Demir eksikliğinin nörolojik fonksiyonları nasıl bozduğu tam olarak netlik kazanmamıştır. Nöral dokudaki enzimlerin çoğu normal fonksiyonları için demire ihtiyaç gösterir. Beyinde bilhassa ekstrapiramidal bölgedeki bazı alanlarda karaciğerdekinden daha çok demir bulunabilmektedir. Dopaminerjik peptiderjik bölgede yerleşen bu demirin eksikliğinde dopamin reseptör sayısı azalır ve özellikle de bilişsel işlevler etkilenir (25).

Eski zamanlardan beri demir eksikliği anemisiyle kişilerin davranışları arasında bağlantı kurulmuştur. Demir eksikliğinin immatür beyinde etkisinin araştırıldığı maymunlar üzerinde yapılan bir araştırmada bir yaşına gelen anemik maymunların beyin omurilik sıvısına bakılmıştır. Dopaminin düşük, norepinefrinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu iki nörotransmitter sisteminin duygusal ve davranışsal performans ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir (26). Bu fizyolojik mekanizma nedeniyle çocuklarda demir eksikliğine bağlı serebral değişiklikler daha ağır olmaktadır. Uyku bozukluğu, dikkat eksikliği, motor ve mental gelişme testlerinde gerilik, iletim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma gibi sorunlarla karşılaşılabilir. İntrauterin dönemden itibaren eksikliğe maruz kalmış infantlarda etkilenme daha ağırdır. Demirin diyetle yerine konmasının bilişsel disfonksiyonu geriye döndürüp döndüremeyeceği konusu ise tartışmalıdır. Farelerde yapılmış bazı çalışmalar, anemi tamamen düzelse de bu değişimlerin tam olarak düzelmeyebileceğini göstermiştir (27, 28).

Süt çocuklarında demir eksikliğinin davranış bozukluğuna yol açtığı ve tedaviyle bu bozuklukların hızla düzeldiği gösterilmiştir (29). Okul çocuklarında yapılan çalışmalar öğrenmenin ve çeşitli gelişimsel testlerin anemi olsun olmasın demir eksikliğinde gerilediğini, ancak öğrenme güçlüğüne demir tedavisi ile düzelebileceğini göstermiştir (30, 31).

Son dönemlerde febril konvülsiyonla demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiye dair giderek artan yayınlar mevcuttur. Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında acile ateşli hastalıkla gelen çocuklarda OEV (Ortalama eritrosit volümü), RDW (Eritrosit dağılım genişliği) ve Hb kullanılarak demir statusu anlaşılmasına çalışılmıştır. Sadece ateşli hastalıklarla başvuranlara kıyasla ateşli nöbeti olanlarda demir eksikliği iki kat fazla bulunmuştur (32).

Kronik sensörimotor bir bozukluk olan huzursuz bacak sendromu genellikle idiyopatiktir. Ancak anemili ya da anemi olmaksızın demir eksikliği ile de ilişkilendirilmiştir. Bu iki durumun demir metabolizmasındaki bozuklukla ilgili ortak bir patofizyolojik mekanizmayı paylaştığına dair yayınlar mevcuttur (33). Demir eksikliğinde çocuklarda senkop, papil ödemi, psödotümör serebri, nadiren de 6. kranial sinir parezisi izlenmektedir. Bu fokal nörolojik değişimler genellikle tedaviyle düzeltilmektedir (34, 35).

Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisiyle katılma nöbeti birlikteliğinin yüksek olduğu ve demir tedavisinin katılma nöbeti sıklığını azalttığı vurgulanmıştır (36-38).

Demir eksikliğinde immünite bozukluklarının varlığı da öne sürülmektedir. Anemik çocuklarda çeşitli enfeksiyonların sık olarak ortaya çıkması, buna kanıt olarak öne sürülmektedir. T lenfosit fonksiyonunda ve polimorf nüveli lökosit (PMNL) fonksiyonlarında bozukluk olduğu in vitro olarak gösterilmişse de bunların klinik olarak önemli olup olmadığı tam olarak açığa kavuşturulmamıştır (39).

Demir eksikliği anemisinin en belirgin klinik bulgularından biri de iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur (40). Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iştah ve büyüme ile ilişkisi olabilecek ghrelin ve diğer hormon düzeyleri çalışılmış, düşük bulunan insulin ve ghrelin düzeylerinin demir eksikliğindeki iştah kaybını açıklayabileceği belirtilmiştir (41).

Gastrointestinal sistemde ise mide asit sekresyonu azalmakta, barsak mukoza villuslarında değişiklikler gelişip, demir de dahil olmak üzere birçok maddenin absorpsiyonu azalmaktadır. Bu nedenle tedavinin başarılı olabilmesi için öncelikle mukoza değişikliklerinin düzelmesi gerekmektedir. Anguler stomatit, atrofik glossit, papillalardaki atrofiye bağlı olarak düzleşme ve parlaklık, disfaji, tırnak hücrelerinin etkilenmesi ile koilonişi ve kaşık tırnak gelişmesi, tırnaklarda yumuşama ve konkavite deformitesi gibi bulgular görülebilmektedir (42).

Demir eksikliği anemisi ve gluten sensitif enteropati ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda nedeni belli olmayan demir eksikliği anemili olgulara gluten

sensitif enteropatinin eşlik edebildiği bildirilmiştir. Bu hastalarda hiçbir gastrointestinal sistem bulgusunun olmayabileceği, anemilerinin sadece glutensiz diyetle düzelebildiği belirtilmiştir (43).

Demir eksikliğinde pika da görülebilmektedir. Pika Latin kökenli olup pick up (toplamak)'tan gelmektedir. Pika en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan biçimde yemek olarak tanımlanır. Pika bir yeme bozukluğu olarak homojen küçük bir gruba sınırlı değildir. Normal gelişim gösteren oyun çocuklarında da görülebilir.

Pika 2-3 yaşlarında başlar ve çocukluk çağı boyunca devam eder. Pika dünya çapında bir problemdir ve bütün ırklarda, coğrafi bölgelerde, cinslerde ve kültürlerde görülebilir (44). Patofizyolojisi bilinmeyen bu durumda hastalar kil ve buz gibi besin özelliği olmayan maddeler yerler. Bunlar gastrointestinal sistemde demiri bağlar ve demirin emilimini engellerler (21).

Demir eksikliği kurşun gibi bazı metallerin gastrointestinal sistem emilimini artırır. Kurşun demir ile benzer emilim yolunu kullanır. Çocuklarda demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesi genelde beraber görülür. Uzun süre ve düşük dozda çevresel kurşuna maruz kalma, demir ile yarışma yoluyla DE'nin gelişmesine yol açar (21, 22).

1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde Hb ve hematokrit (Hct), yaş ve cinse göre olması gereken Hb değerinin 2 SD'sinden düşüktür (Tablo 2). İlerleyen demir eksikliğinde bir dizi biyokimyasal ve hematolojik olaylar meydana gelir. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli laboratuvar testleri Tablo 3'de verildi (45).

Tablo 2. Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı (45)

	Hb (g/dl)		Hct (%)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
Kord kanı	16,8	13,7	55	45
0-2 hafta	16,5	13,0	50	42
2 hafta-3ay	12,0	9,5	36	31
4 ay-5 ay	11,5	9,5	35	29
6 ay-2 yaş	12,5	11,0	37	33
2-4 yaş	12,5	11,0	38	34
5-7 yaş	13,0	11,5	39	35
8-11 yaş	13,5	12,0	40	36
12-14 yaş				
Kız	13,5	12,0	41	36
Erkek	14,0	12,5	43	37
15-17 yaş				
Kız	14,0	12,0	41	36
Erkek	15,0	13,0	46	37
18-49 yaş				
Kız	14,0	12,0	42	37
Erkek	16,0	14,0	47	40

Kanamaya bağlı DEA'nde retikülosit sayısında (%3-4) artış olabilir. Plazma F düzeyi düşüklüğü depo demirindeki azlığı yansıtır. Sağlıklı görünen kişiler gizli demir eksikliği gösterebilirler. Ferritin düzeyi enfeksiyöz, enflamatuvar, kanseröz durumlarda ve karaciğer hastalıklarında yükselebilmektedir. Yani F değeri demir eksikliğinden bağımsız bir parametredir. Ferritin değeri erişkinlerde <20 ng/ml sınır olarak kabul edilirken çocuklarda ise alt sınır 10 ng/ml'dir (46). Plazma demiri ve SDBK plazma demirini belirlemede kullanılan iki göstergedir. Plazma demirindeki düşüklük, SDBK artma ve TS'ndaki azalma (<%16) plazma demir konsantrasyonundaki azlığı yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı (RBC), DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (<5 milyon/mm³). Ortalama eritrosit volümü (OEV) demir eksikliği gelişim

sürecinde en son bozulan ve tedavi sonrası en geç düzelen göstergedir. Mikrositoz göstergesidir. Erişkinlerde normal OEV 80-90 fl arasındadır. 2 yaşın altındaki çocuklarda <75 fl sınır kabul edilebilir. Eritrosit dağılım genişliği anizositozu yansıtan parametredir. Eritrosit dağılım genişliğinin normali yaklaşık %12 olup %14 üzeri DEA lehinedir (47).

Tablo 3. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler (14)

-
1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
 2. Hiperkromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a. Ortalama eritrosit volümü (OEV)'nde azalma
 - b. Ortalama eritrosit hemoglobini (OEH)'nin 27 pg altında olması
 - c. Ortalama eritrosit hemoglobini konsantrasyonu (OEHC)'nin %30'un altına düşmesi
 - d. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin %14'ün üstünde olması
 3. Serbest eritrosit protoporfirini (FEP)'nde artma (>40 mg/dl)
 4. Serum ferritin düzeyinde azalma (<10 ng/ml)
 5. Serum demirinde azalma
 - a. Serum toplam demir bağlama kapasitesi (TBDK)'nde artma
 - b. Transferin saturasyonu (%16'nın altında)'nda azalma
 6. Demir tedavisine cevap
 - a. Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
 - b. Retikülozu takiben günde 0,25-0,4 g/dl/gün ve Hct'de %1/gün artış
 7. Kemik iliği: Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk
-

Eritrosit protoporfirini hücre içi demir durumunu yansıtmaması açısından değerlidir. Ancak kurşun zehirlenmesinde ve Hb sentezindeki bazı edinsel kusurlarda da patolojik olması nedeniyle spesifik bir test değildir. Kronik hastalık anemisinden de etkilenmektedir. Günlük pratikte tercih edilmeyen bir testtir (46).

Kemik iliği incelemesi çocuklar için gerekli olmayan invaziv bir işlemdir. Buradaki yaklaşım kemik iliği yaymasının prusya mavisiyle boyanarak hücrelerdeki F ve hemosiderin varlığının gösterilmesidir (19, 46).

Solubl TfR (sTfR)'nin, son yıllarda demir eksikliğin saptanmasında en popüler test olduğu söylenebilir. Ancak enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi ile bakılan zor ve pahalı bir test olması; rutinde kullanılmasını engellemekte ve daha çok akademik çalışmalarda tercih edilmesine neden olmaktadır. Özellikle erişkinlerde demir eksikliğin diğer ciddi tablolardan ve

enfeksiyon anemisinde ayırt edilebilmesi için sTfR testi önem taşımaktadır. Ancak hemolitik anemilerde de arttığı için çocukluk çağındaki ayırıcı tanı değeri azdır. Demirin emilme sonrası transferrin ile taşınarak Hb sentezi için gereken yere yani intrasellüler ortama erişmesi için bu reseptörler gereklidir (46, 48).

1.1.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma

Demir eksikliği anemisinde demir preparatları oral veya parenteral yolla (intravenöz, intramusküler) verilmektedir. Çocuklarda DEA tedavisinde en yaygın ve ilk tercih edilecek uygulama şekli p.o. demir tedavisidir. Çoğu hastada p.o demir tedavisi depoları doldurmak için yeterlidir (49).

Oral demir tedavisinde yan etkiler genellikle kabızlık abdominal kramp ve bulantıdır. Tedavi sırasında gaita rengi siyaha boyanabilir. Sıvı preparatların kullanımı dişlerde boyanma yapabilir (50).

Düşük sosyoekonomik düzeyi olan, tedaviye uyumsuz hastalarda parenteral tedavi verilebilir. Parenteral demir tedavisi (i.m., i.v.) ile, DEA'nin kısa süre içinde tedavisi sağlanır. Bazı olgularda; p.o. alınan demirin absorpsiyonu malabsorpsiyon nedeniyle bozuk olursa, operasyona hazırlanma gibi hızlı cevap gereken durumlarda, p.o. demir tedavisinde dozajdaki ayarlamalara rağmen intolerans söz konusu ise, altta yatan kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında p.o. verilen demir hastalığın semptomlarını şiddetlendiriyorsa, şiddetli demir eksikliklerinde, düşük uyumlu çocuklarda tedavinin uzaması, kronik kontrol edilemeyen bir kanama, akut diyare, cerrahi veya gastrointestinal bir nedenle demir emilimi yetersiz olduğunda, eritropoetin tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinde p.o. demir tedavisi yetersiz kalabilir (51-57). Bu tür hastalarda demir depolarının hızlı ve etkin bir şekilde doldurulması için parenteral tedaviye başvurulmalıdır (51, 52).

İntravenöz demir preparatları ile tedavide hipotansiyon, miyalji, artralji, bulantı, kusma ve ateş gibi yan etkilerin yanında ciddi anaflaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu nedenle i.v. demir dextran nadiren kullanılır (52). Ancak i.v. demir sükröz küçük çocuklarda bile geçici ve geri dönüşümlü birkaç yan etki dışında güvenli bir tedavi olarak bulunmuştur (53).

İntramusküler tedavi güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilir. Kronik hemoraji (herediter telenjektazi, menoraji v.b.) ciddi kemik hastalığı, akut diyare gibi durumlarda tercih edilebilir. İntramusküler tedavinin yan etkisi özellikle yanlılıkla

yüzeysel doku içine uygulandığında meydana gelen enjeksiyon yerinde boyanmadır. Boyanma geçicidir, birkaç hafta veya ay sonra kaybolur. Lokal inflamatuvar reaksiyon hafiftir. Bulantı ve kusma nadir vakalarda rapor edilmiştir.

Oral demir tedavisi 4-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda, aç karnına öğünler arasında önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda oral demir tedavisine yanıt olarak 72-96 saat içinde periferel retikülositoz başlar. Retikülositozu 0.5 g/dl/24 saat kadar çok yükselebilen Hb seviyelerindeki artış izler. Birinci haftadan sonra Hb artışı olur. Mikrositozdaki düzelme ise 3-4. ayda olmaktadır. Demir tedavisine kan değerleri normale döndükten sonra 8 hafta devam edilmelidir. Beslenme rejiminin öneriler doğrultusunda düzenlenmesi ve fazla miktarda inek sütünün alınmasının önlenmesi ile diyetteki eksikliğe bağlı görülen DEA önlenecektir (8). Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap Tablo 4'te verildi (8). Parenteral demir (i.m., i.v.) dozları tanı anındaki Hb düzeyi ve çocuğun kilosuna göre aşağıdaki formülle hesaplanır (51, 52).

Toplam demir dozu (mg)= (olması gereken Hb-hasta Hb) x 80 ml x vücut ağırlığı (kg) x 0.034

IV demirin toplam dozu (mg) = Toplam demir dozu + 20% (Toplam demir dozu).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde kan transfüzyonu anemi çok şiddetli olduğunda (Hb ≤ 4 g/dl), kalp yetmezliği ve aneminin enfeksiyonla birlikte olduğu durumlarda verilmelidir. Hipervolemi ve kardiyak dilatasyon varlığında anemiyi hızlı düzeltmek sakıncalıdır. Transfüzyonun yavaş olması, önce hastadan bir miktar kan alınması ve diüretiklerin verilmesi volüm yüküne bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları önleyecektir (8, 57).

Tablo 4. Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap (8)

Tedavi sonrası geçen süre	Cevap
12-24. saat	Hücre içi demir enzimleri işlev kazanmaya başlar. İrritabilite ve iştahsızlık iyileşmeye başlar
36-48. saat	Kemik iliği yanıtı başlar. Eritroid hiperplazi gelişir
48-72. saat	Retikülositoz başlar ve 5-7. günlerde doruğa ulaşır
4-30. günler	Hemoglobin düzeyi yükselir
1-3. aylar	Depolar dolar

Demir eksikliği anemisinin gelişmesini önlemek için süt çocukluğu döneminden itibaren yeterli demir alınması gereklidir. Yeterli demir alınabilmesi için zamanında doğan bebeklerde ilk 6 ay anne sütü ile beslenme, daha sonra demir ilave edilmiş mama ve demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü almayan çocuklarda ilk 12 ay demir ilave edilmiş mama ve 4. ayda demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü veya demir ilave edilmiş mama alamayan çocuklarda 4. ayda profilaktik olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi ve prematürelere en geç 2. ayda 2 mg/kg/gün profilaktik demir ilavesi yapılmalıdır (8).

1.2. Oksidan Hasar

Canlı organizmalarda normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması “oksidatif stres” olarak adlandırılır (58-60). Reaktif oksijen ürünleri yüksek konsantrasyonda nükleik asit, lipid ve protein gibi hücresel yapılara hasar verebilirler. Hidroksil radikallerinin DNA moleküllerinin tüm komponentlerine; hem pürin hem pirimidin bazlarına, hatta deoksiriboz yapısına da hasar verdiği bilinmektedir (61).

Oksidatif hasardan kaynaklanan genetik materyaldeki kalıcı değişiklik mutagenез, karsinogenез ve yaşlanmadaki değişikliklerin ilk basamağını oluşturur. Poliansatüre yağ asitlerinin fosfolipid kalıntıları oksidasyona oldukça duyarlıdır. Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin oksidan maddeler etkisi ile alkol, aldehit, hidroksi asit, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisidir. Peroksidasyon bir kere oluştuktan sonra yayılabilmekte

yüzlerce yağ asidini lipid hidroperoksidlere çevrilebilmektedir. Bu şekilde yağ asitlerinin kaybı membran hasarına yol açar (62).

Membrandaki lipid peroksidasyonu sonucu eritrositlerin şekil değiştirebilme yetenekleri etkilenir ve splenik sekestrasyonları artarak eritrosit yarı ömrü kısalmıştır (63). Ayrıca difüze olabildiğinden DNA'nın nitrojen bağları ile de reaksiyona girebilir. Bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojeniktir (61).

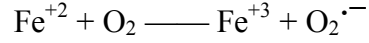
Proteinler serbest radikallere doymamış yağ asitlerinden daha az duyarlıdır ve başlayan reaksiyon daha yavaş ilerler. Serbest radikallerin neden olduğu bu hasar sonucu proteinlerde parçalanma, çapraz bağlanma ve agregasyon oluşur (61).

1.2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP) ve Antioksidan Savunma

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir ya da daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir (64, 65). Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya ROP denir. Mitokondrideki elektron transport zinciri ya da NADP(H)'nin fazla uyarılması sonucu yapımı artan serbest radikaller, oksidatif strese yol açarak lipid, protein, DNA ve hücre membranı gibi yapılara hasar veren reaksiyonlara neden olabilir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya da antioksidan savunma denir (66).

Serbest radikaller düşük ya da orta düzeyde bir konsantrasyonda hücrenin fizyolojik reaksiyonlarına katkıda bulunabilirler. Serbest radikal oluşumu ile sonuçlanan birçok reaksiyon hücreyi oksidatif strese karşı korurken, hücrenin redoks dengesini sağlar. Bu iki taraflı özellikleri iyi tanımlanmıştır. Örneğin kanser hücrelerinde onkogenik fenotiplerinin devam etmesini sağlayan hücre içi ikincil mesajcılar olarak fonksiyon görürken, hücrel apoptozu uyararak anti-tümör etki de gösterebilirler. Bu nedenle belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından dengelenmektedir (67).

Hb, oksijeni bağlamadan önce Fe^{+2} iyonu içerir. Fakat oksijen bağlandığı zaman bir ara yapı oluşur ve bir elektron, demir iyonu ve oksijen arasında yer değiştirir.



Bu şekilde oluşan oksihemoglobin dekompozisyona uğrayabilir ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ salabilir.

Böylece geride kalan Fe^{+3} 'lü yapı, normal Hb gibi oksijen bağlayamayan ve biyolojik olarak inaktif olan methemoglobin adını alır.

Bu şekilde bir günde insan eritrositlerinde bulunan Hb'nin %3'ü oksidasyona uğrayıp $\text{O}_2^{\cdot-}$ oluşur ve bu hücreler devamlı olarak bir $\text{O}_2^{\cdot-}$ etkisine maruz kalırlar. Hiçbir sentez faaliyeti olmaksızın ortalama 120 gün ömrü olan insan eritrositleri kendilerini, $\text{O}_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'e karşı bakır-çinko SOD (CuZnSOD), katalaz, GSH-Px ve başta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz olmak üzere pentoz-fosfat yolağı enzimleri ile korurlar (67).

1.2.2. Serbest Radikallere Karşı Koruyucu Sistemler

Fizyolojik şartlar altında serbest radikal ürünleri ve peroksitler etkili antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Antioksidan moleküller serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde ve dolayısıyla oksidatif hasarın önlenmesinde oldukça önemlidirler. Hücreler oksidatif hasara karşı enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistem ve molekülleri ile korunurlar (Tablo 5).

Tablo 5. Biyolojik Sistemlerdeki Antioksidan Korunma Sistemi Elemanları

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
	Vitamin E
Birincil olanlar	Vitamin C
Süperoksit dismutaz	Glutasyon
Katalaz	Flavonoidler
Se bağımlı Glutasyon peroksidaz	Butillenmiş hidroksianizol
Glutasyon S-transferaz	Butillenmiş hidroksitoluen
	Ebselen
İkincil olanlar	β -karoten
NADPH-Kinon oksidoredüktaz	Ürat
Glutasyon S-transferaz	Seruloplazmin
Epoksit hidrolaz	Transferrin
UDP-Glukuronil transferaz	Albumin
Sulfonil transferaz	Haptoglobin
Glutasyon redüktaz	Likopen
Glukoz-6- fosfat dehidrojenaz	Metallotiyonein
6-fosfoglukonat dehidrojenaz	Bilirubin
İzositrat dehidrojenaz	Ubikinon
Glutasyon disülfid ve konjugat taşıyıcılar	Deferoksamin
	Melatonin
	Sistein
	Ferritin
	Mannitol
	Oksipurinol
	Probukol

1.2.3. Demirin Oksidan ve Antioksidan Sistemlerdeki Rolü

Hücresinin redoks potansiyeli demire oldukça sıkı bir şekilde bağlıdır. Teorik olarak hücre içinde serbest demir bulunmaz. Ancak in vivo ortamda stres altında süperoksitler aracılığı ile demir içeren moleküllerden demir serbestleşir. Serbestleşen

bu demir reaktif hidroksil radikali oluşumuna yol açan Fenton reaksiyonunu katalizler ($Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + \bullet OH + OH^-$).

Hidroksil radikali ($\bullet OH$) hidroksil iyonunun nötral formudur. Çok kısa yarı ömrü (9-10sn) sırasında tehlikeli reaksiyonlara yol açabilir (68).

Ferröz demir oksijenle reaksiyona girerek $O_2^{\bullet -}$ radikalini de oluşturabilir. Bu radikaller hücre için toksik olup pek çok hastalığın (ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, gastrit, kanser, akut ve kronik akciğer hastalıkları) patogeneğinde rol oynadığına inanılan reaktif moleküllerdir. Ortamda oksijen redüksiyon ürünleri ve yüksek miktarda demir olması durumu prooksidan durum olarak yorumlanabilir. Hücrenin oksidan strese açık olduğunu gösterir (69).

Eritrosit rijiditesinde çift yönlü etkiye sahip olan demir, eritrosit membranında bulunan ATP-az enzimlerinin kofaktörüdür. ATP-az enzimleri eritrosit şekil değiştirebilme yeteneğinden sorumludur. Demir eksikliği durumunda ATP-az enzim aktiviteleri azalır ve eritrosit şekil değiştirebilme yeteneği bozulur (70). Ancak demir birikimi durumunda ise demir şelatör tedavisi ile eritrosit membranındaki serbest demir oranı azaltılarak eritrosit fonksiyonlarında iyileşme olduğu rapor edilmiştir (71).

Proteine bağlı olmayan demir, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır (72, 73). Demirin indüklediği serbest oksijen radikali oluşumu transferin tarafından inhibe edilir (74).

1.3. DNA Hasarı

Stabil bir molekül olan DNA da lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır (75).

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir (76, 77).

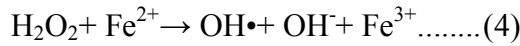
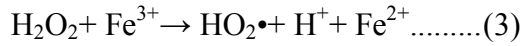
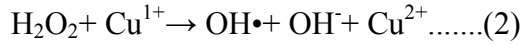
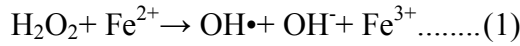
Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır (75). DNA'da oksidatif hasar yapan başlıca

etkenler; iyonize radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dihidroksifumarat, dopamin, LDOPA, noradrenalin, adrenalin), ksantin oksidaz ve substratları ve TNF- α 'dır (75).

DNA'da oksidatif hasarın oluşumu iki hipotez ile açıklanmıştır (78).

“Fenton Kimyası” hipotezinde OH• radikalleri DNA'ya saldırarak hasar oluşturur. O₂ gibi H₂O₂'de doğrudan DNA'da hasar yapmaz. OH• radikalının DNA üzerine etkili olabilmesi için DNA'da veya çok yakınında oluşması gerekmektedir. Reaktivitesi çok yüksek olan OH• radikalının hücre içinde diffüze olarak nukleusa geçme olasılıkları azdır.

Olası mekanizma membranı kolayca geçebilen H₂O₂'in nukleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikallerini oluşturmasıdır.



1 ve 2 numaralı reaksiyonlar demir/bakır katalizli Haber-Weiss reaksiyonları; 3 ve 4 numaralı reaksiyonlar ise Fenton reaksiyonları olarak adlandırılmaktadır.

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe^{2+/3+} ve Cu^{1+/2+} iyonları negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedirler.

Redoks aktif transisyon metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H₂O₂ 'in hedefi haline getirmektedir (75). DNA'ya bağlı metal iyonları ile H₂O₂ 'in DNA üzerinde reaksiyonlaşmasından oluşan OH• radikalleri, OH• radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılamamaktadır. Ayrıca, OH• radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir (79).

Doku kültür ortamının Fe³⁺ ve Cu²⁺ iyon konsantrasyonunun arttırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H₂O₂'e maruz bırakılan hücrelerde bakır ve/veya demir şelatörlerinin (deferoksamin) kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir (80). OH • radikali dört DNA bazına da saldırı yapabilirken singlet oksijen (1O₂) çok daha seçicidir. 1O₂ dal kırığından daha çok, guanin türevli ürünler olan 8-hidroksiguanin ve FAPyGuanin (FPG) oluşturmaktadır (81).

DNA'da oksidatif hasar ile ilk oluşan lezyon dal kırıklarıdır. Dal kırıkları DNA onarımı sırasında nukleaz aktivitesi ile de oluşabileceğinden her zaman oksidatif DNA hasarını göstermemektedir (77).

OH• radikali pürin ve pirimidin bazlarında modifikasyonlar meydana getirmektedir. Günümüzde 100 kadar oksidatif DNA baz hasarı tanımlanmıştır (82). Hasarlı bazlardan bazıları timin-glikol, sitozin-glikol, 8-okso 2'deoksiguanozin (8OHdG), FPG ve FAPyAdenin'dir (75).

Oksidasyon süreci sonucunda ortaya çıkan F2-izoprostanları, protein karbonilleri ve 8-okso-7, 8-dihidro-2'deoksiguanozin gibi kimyasal bileşikler biyomarkır olarak kullanılmaktadırlar (76).

DNA üzerinde en sık oluşan ve mutajenik özellik gösteren hasar, 8-OHdG'dir. 8-OHdG, DNA onarım enzimleri tarafından kesilerek uzaklaştırılır, periferik dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Lökosit DNA'sında bulunan 8-OHdG, serum ve idrarda bulunan 8-OHdG oksidatif stres markeri olarak değerlendirilmektedir.

1.3.1. 8- hidroksi- 2'deoksiguanozin (8-OHdG)'in Oluşum Mekanizması

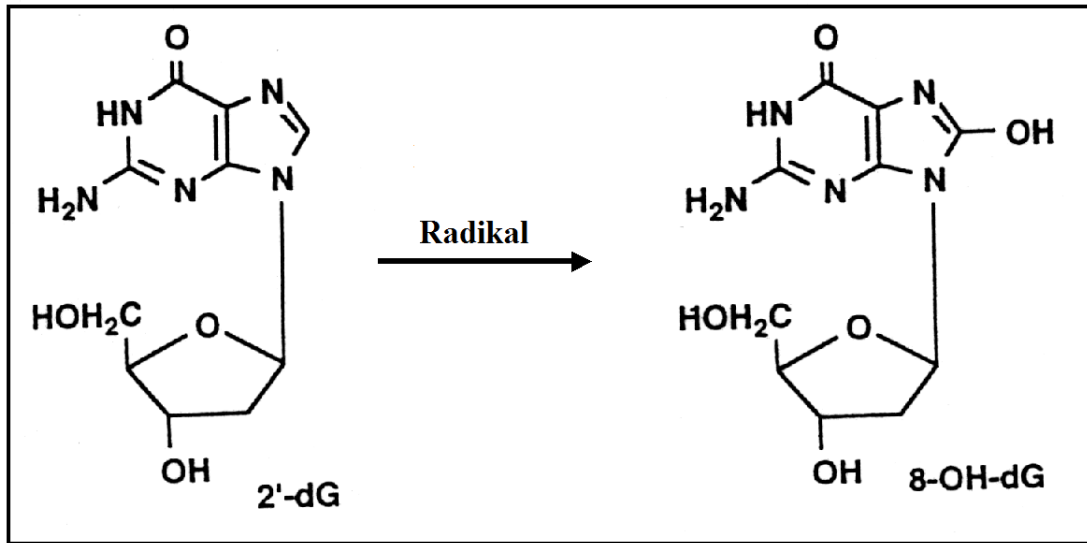
Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır (83).

Modifiye bir baz olan 8-OHdG, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir. ROS'un DNA'da yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir. Bu ürün normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen ROS veya ekzojen kaynaklı ROS tarafından DNA da şekillenen bir mutajendir. OH radikali, guaninin 4,5 ve 8. pozisyonundaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH radikalinin C-8'e katılması

ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8-hidroksiguanine okside olur (84, 85). DNA replikasyonu sırasında G-C'den A-T'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır (83). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır (86).

Reaktif oksijen metabolitlerinin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur. Oksijen radikali üreten ajanlar; (sigara dumanı, asbestos, x-ışınları, okside olmuş doymamış yağ asitleri), gama ışını, sigara dumanındaki polifenoller, paraguat, kainik asit, dietilbutilesterol, benzen, $H_2O_2 + UV$ ve Nikel bileşikleri gibi maddeler tarafından deoxsiguanosin'den (dG) 8-OHdG oluşumu invitro olarak gösterilmiştir (87).

Oksidatif stresin farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir (88).



Şekil 1. 8-Hidroksi-2'-deoksiganosin oluşumu (85).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilimdalı tarafından yürütüldü. Çalışmaya DEA tespit edilen 2-17 yaş arası toplam 60 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı (2-17 yaş) çocuk alındı. Kontrol grubu herhangi bir nedenle (aşı, kontrol... vb) sağlam çocuk polikliniğine başvuran, kan alınması gereken ve sağlık problemi olmayan 2-17 yaş grubu çocuklardan oluşturuldu. Çalışmaya DEA (n=60) ve sağlıklı kontrol grubu (n=20) olan toplam 80 olgu alındı. Olgular 4 alt gruba (Grup I: Oral (p.o.) tedavi grubu n: 20], Grup II: İntramusküler (i.m.) tedavi grubu n: 20] ve Grup III: İntravenöz (i.v.) tedavi grubu n: 20], Grup IV: Sağlıklı kontrol grubu n: 20]) ayrıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri

	DEA Grubu	Grup I (p.o.)	Grup II (i.m.)	Grup III (i.v.)	Grup IV (kontrol)
Yaş (ort±SD) (alt-üst)	10,6±5,62 (2-17)	10±5,76 (2-17)	10,5±4,60 (3-17)	11,4±5,45 (2-17)	9,7±4,93 (2-17)
Cinsiyet n (%)					
Erkek	31(51,6)	10 (50)	10 (50)	11 (55)	11 (55)
Kız	29(48,4)	10 (50)	10 (50)	9 (45)	9 (45)

N: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma

Aşağıdaki özelliklere sahip olgular çalışma kapsamından çıkarıldı.

- 1.Kronik veya geçirilen enfeksiyonu olan, parazitöz tanısı almış ve enfeksiyon tedavisi henüz tamamlanmamış hastalar
2. Demir tedavisi ile allerjik reaksiyon gelişen veya bu şekilde öyküsü olanlar
3. Çalışma öncesi herhangi bir demir preparatı kullanmış olan hastalar
4. Vitamin kullanan hastalar

Olgular DEA tanısı konulduktan uygulananların kendisinden ve ailesinden yazılı izin alındıktan sonra oral veya parenteral (i.m. veya i.v.) demir tedavisine alındılar.

Oral demir tedavisi ferröz sülfat (Ferro-Sanol® şurup) 4-6 mg/kg/gün dozunda verildi. Demir sükröz (Venofer® ampul) i.v. demir, Ferro III hidroksi polimaltoz (Ferrum Haussman® ampul) i.m. demir preparatı olarak kullanıldı.

Parenteral demir (i.m., i.v.) dozları tanı anındaki Hb düzeyi ve kiloya göre aşağıdaki formülle hesaplandı (51, 52).

Toplam demir dozu (mg)= (olması gereken Hb-hasta Hb) x 80 ml x vücut ağırlığı (kg) x 0.034

IV demirin toplam dozu (mg) = Toplam demir dozu + 20% (Toplam demir dozu)

Hastalara i.v. demir tedavisinden 30 dakika önce difenhidramin ve asetaminofen verildi. Hastalar infüzyon boyunca yakın izleme alındı. Hb düzeyine göre 75–100 ml 0.9% NaCl içinde 20 mg/ml demir 2 saat üzerinde i.v. olarak verildi. İnfüzyon hızı ilk 10 dakika içinde yavaş olarak ayarlandı (52). İnfüzyonlar ortalama 5 gün içinde tamamlandı. Parenteral demir tedavisi hastane ortamında, doktor gözetiminde yapıldı. İntramusküler demir tedavisi ise her gün farklı kalçalara tam demir dozu ortalama 4 gün uygulandı. Tüm olgulardan tedaviden hemen önce, tedavinin 24. saati, 1. hafta ve 3. ayında olmak üzere toplam 4 defa kan örnekleri alındı (54-56). Demir eksikliği anemisi tanısı için, normalde tanı ve tedavi için başvuran her olguda yapıldığı gibi; tam kan sayımı (CBC), periferik yayma, retikülosit, serum demiri, demir bağlama kapasitesi (SDBK) ve ferritin (F) düzeyi alındı. Tam kan sayımı ve retikülosit için ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)'lı tüpe toplam 3 ml, serum demiri ve SDBK için 2 ml, F için 2 ml kan alındı (toplam 7 ml). Çalışmaya katılacak her olgudan çalışma kapsamında olmadan DEA tanısı alan her olguda olduğu gibi rutin alınan toplam 7 ml kandan, tüm çalışmalar tamamlandıktan sonra; arta kalan 2 ml serumdan 8-OHdG düzeyi çalışılmak üzere ayrıldı. Ayrıca 3 ml idrar örneğinden; DEA tedavisinin başlanmasından hemen önce, tedavinin 24. saati, 1. hafta ve 3. ayında idrar 8-OHdG düzeylerine bakılmak için ayrıldı. Örnekler Biyokimya AD'da -20 C'de uygun şekilde saklandı.

Tedaviden hemen önce, tedavinin 24. saati, 1. hafta ve 3. ayda eş zamanlı sabah tokken alınan serum ve idrarda 8-OHdG düzeylerine bakıldı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 8-OHdG düzeyleri idrar ve kan numunelerine spesifik (katalog no: 589320; Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA) EIA (enzim immünoassay) kiti ile üretici firmanın kataloğunda belirtildiği gibi tüm numuneler 1:50 oranında sulandırılarak çalışıldı. Kitin minimal detection limiti 33 pg/ml, intra-

assay CV değeri (coefficient of variation) %4,7 ile %11,6 iken inter-assay CV değeri % 4,5 ile %10,7 olarak belirtilmiştir. Bir çok çalışmada olduğu gibi değerler ng/ml birimine çevrilerek verilmiştir (89, 90).

Tedavi grupları ve kontrol verileri SPSS 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analiz testi (ANOVA) ve post ANOVA testler tukey B ve scheffe testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

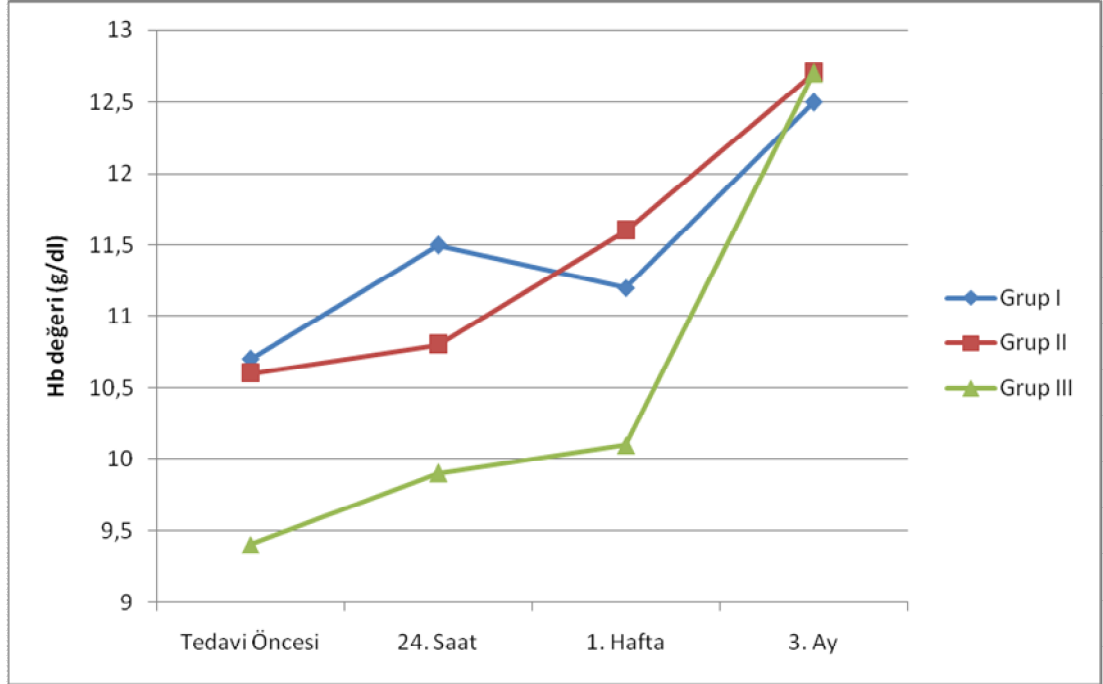
Grup I’de 20 olgunun 10’u (%50) erkek, 10’u (%50) kız, Grup II’de 20 olgunun 10’u (%50) erkek, 10’u (%50) kız, Grup III’de 20 olgunun 11’i (%55) erkek, 9 ’u (%45) kız idi. Kontrol grubundaki 20 olgunun 11’i (%55) erkek, 9’u (%45) kız idi. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 10,4±5,1yıl (2yıl-17 yıl) arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması Grup I’de 10±5,7yıl, Grup II’de 10,5±4,6 yıl, Grup III’de 11,4±5,4 yıl ve kontrol grubunda ise 9,7±4,9 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Dört grubun demografik özellikleri Tablo 6’da verildi.

Grup I, Grup II ve Grup III’deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. Saati ile 1. haftası ve 3. ay sonunda bakılan Hb düzeyleri tedavi Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda Hb değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (g/dl, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (n=20) (g/dl, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta (n=20) (g/dl, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (n=20) (g/dl, ort±SD) (alt-üst)	*p
Grup I (p.o.)	(1) 10,7±0,90 (9,4-12)	(5) 11,5±1,16 (9,5-14,5)	(8) 11,2±1,10 (9-13)	(11) 12,5±0,99 (11-14,9)	1-11p<0.05 5-11p<0.05 8-11p<0,05
Grup II (i.m.)	(2) 10,6±2,13 (5,5-12,5)	(6) 10,8±2,19 (5,2-14,0)	(9) 11,6±1,87 (8-14)	(12) 12,7±0,97 (10,2-14,2)	2-12p<0.05 6-12p<0.05
Grup III (i.v.)	(3) 9,4±2,2 (5,4-12,4)	(7) 9,9±2,46 (4,3-14,4)	(10) 10,1±1,70 (7-14)	(13) 12,7±1,08 (11,0-14,9)	3-13p<0.05 7-13p<0.05 10-13p<0.05
Grup IV (kontrol)	(4) 13,1±0,87 (11,7-15)				
**p	1-4p<0.05 2-4p<0.05 3-4p<0.05	4-7p<0.05 5-7p<0.05 4-5p<0.05 4-6p<0.05	4-8p<0.05 4-9p<0.05 4-10p<0.05 9-10p<0.05	11-4 NS 12-4 NS 13-4 NS	

*p : Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık
**p : Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık
NS : İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır



Şekil 2. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda Hb değerleri

Hastaların tedavi öncesi Hb değerlerine bakıldığında oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oral, i.m. ve i.v. tedavi grubunda Hb değerleri düşüktü ($p<0.05$). Tedavi sonrası Hb değeri oral tedavi grubunda $10,7\pm0,90$ g/dl'den $12,5\pm0,99$ g/dl'ye yükseldi ($p<0,05$).

İntramusküler tedavi grubunda, 3 ayın sonunda Hb değeri $10,6\pm2,13$ g/dl'den $12,7\pm0,97$ g/dl'ye yükseldi.

İntravenöz tedavi grubunda 3 ayın sonunda Hb değeri $9,7\pm4,99$ g/dl'den $12,7\pm1,08$ g/dl'ye yükseldi.

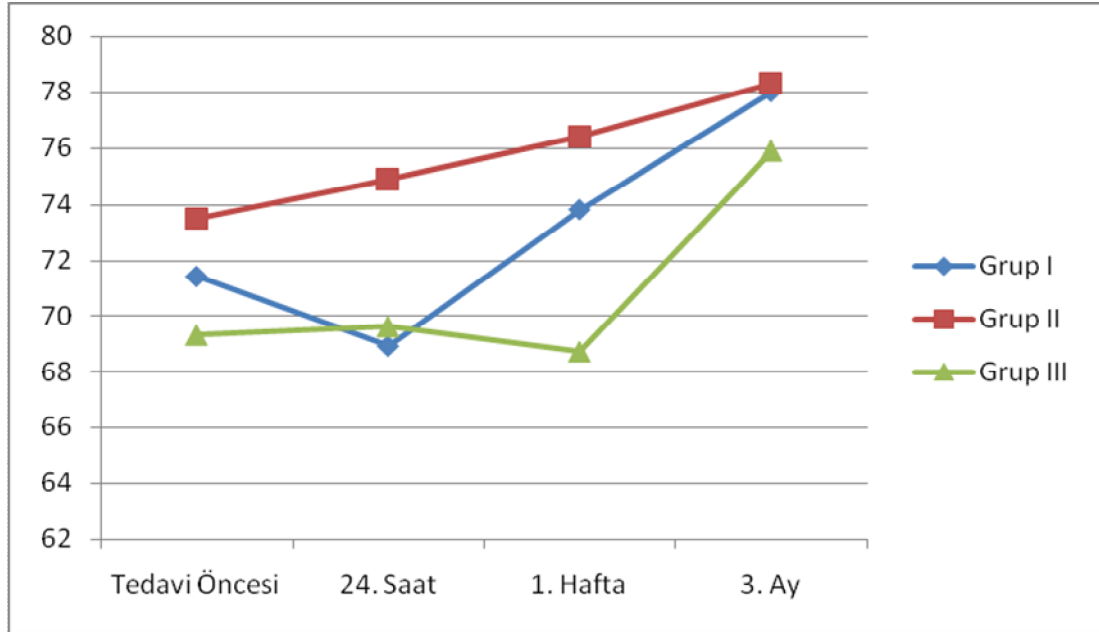
Tedavinin 3. ayında bakılan Hb değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$).

Oral, i.m ve i. v. grupların her üçünde de tedavinin 24. saati, 1. haftası ve 3. Ayında bakılan Hb değerleri tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Birinci haftada bakılan Hb değeri i.m. grupta, i.v. gruba oranla anlamlı yüksekti.

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. Saati ile 1. haftası ve 3. ay sonunda bakılan OEV düzeyleri tedavi Tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda OEV değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (fL, ort±SD)	24. Saat (n=20) (fL, ort±SD)	1. Hafta (n=20) (fL, ort±SD)	3. Ay (n=20) (fL, ort±SD)
Grup I (p.o.)	71,4±7,11	68,9±10,9	73,8±7,55	78,0±4,77
Grup II (i.m.)	73,5±8,44	74,9±8,3	76,4±6,87	78,3±5,77
Grup III (i.v.)	69,3±9,65	69,6±10,3	68,7±12,11	75,9±10,54
Grup IV (kontrol)	79,4±4,87			



Şekil 3. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda OEV değerleri

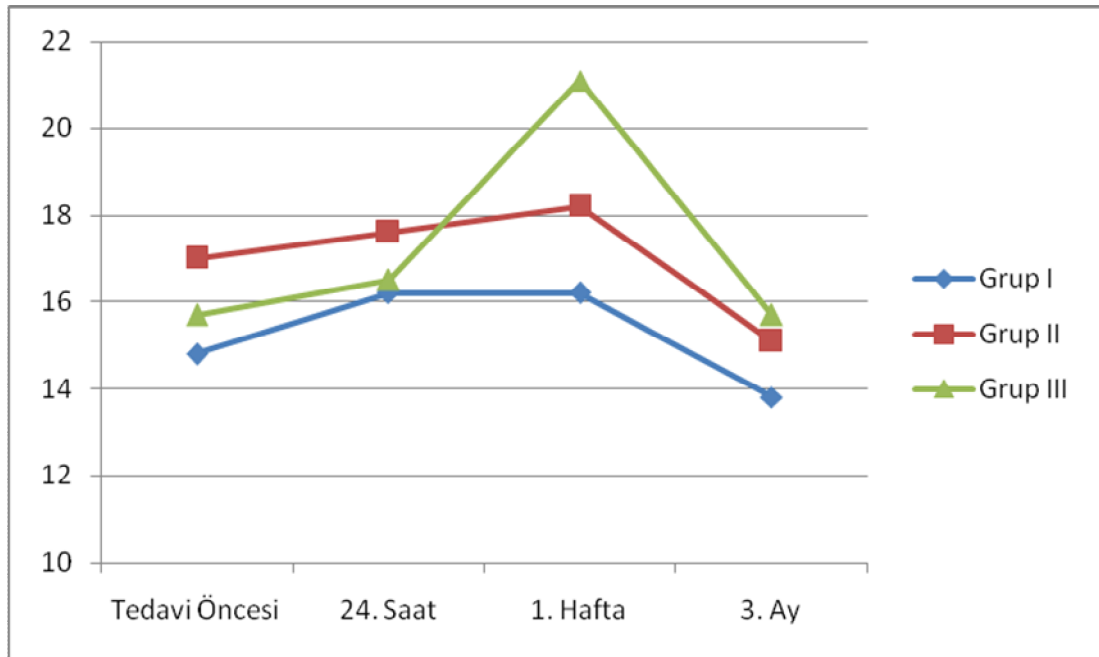
Hastaların tedavi öncesi Grup I ve III OEV değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük iken ($p<0,05$), Grup II ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Tedavinin 24. saati ile 3. ayında gruplar arasında OEV değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavinin 1. haftasında grup III'teki hastalarda OEV değeri grup II ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati ile 1. haftası ve 3. ay sonunda bakılan RDW düzeyleri tedavi Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda RDW değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (%, ort±SD)	24. Saat (n=20) (%, ort±SD)	1. Hafta (n=20) (%, ort±SD)	3. Ay (n=20) (%, ort±SD)
Grup I (p.o.)	14,8±2,98	16,2±2,66	16,2±1,0	13,8±1,74
Grup II (i.m.)	17,0±5,53	17,6±5,46	18,2±1,20	15,1±2,54
Grup III (i.v.)	15,7±3,11	16,5±3,30	21,±2,33	15,7±3,81
Grup IV (kontrol)	13,4±0,98			



Şekil 4. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda RDW değerleri

Tedavi öncesi oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları arasında RDW değerlerinde kontrol grubu olan grup IV ile i.m. hasta grubu olan grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Grup II nin RDW değeri anlamlı yüksek idi.

Gruplar arasında RDW değerleri tedavinin 24. saatinde ve 3. ayında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermezken ($p>0.05$), tedavin 1. haftasında i.v tedavi grubunun RDW değeri oral gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. Saati ile 1. haftası ve 3. ay sonunda bakılan demir düzeyleri tedavi Tablo 10'de verildi.

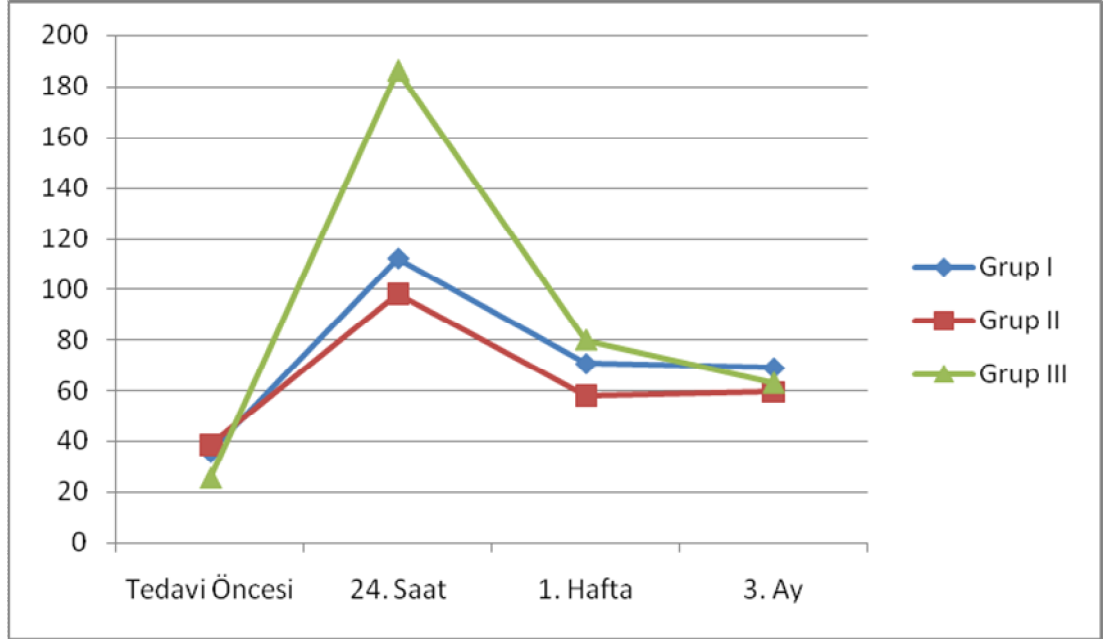
Tablo 10. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum demir değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) ($\mu\text{g/dl}$, ort \pm SD) (alt-üst)	24. Saat (n=20) ($\mu\text{g/dl}$, ort \pm SD) (alt-üst)	1. Hafta (n=20) ($\mu\text{g/dl}$, ort \pm SD) (alt-üst)	3. Ay (n=20) ($\mu\text{g/dl}$, ort \pm SD) (alt-üst)	*p
Grup I (p.o.)	(1) 35,6 \pm 19,6 (9,0-50)	(5) 112 \pm 81,76 (12-182)	(8) 70,5 \pm 53,65 (11-195)	(11) 68,8 \pm 18,93 (25-125)	1-5p<0,05 5-8p<0,05 5-11p<0,05
Grup II (i.m.)	(2) 38,4 \pm 23,53 (9,0-53,9)	(6) 98 \pm 91,53 (19-377)	(9) 57,9 \pm 22,12 (20-95)	(12) 59,3 \pm 20,43 (28-124)	2-6p<0,05
Grup III (i.v.)	(3) 25,3 \pm 27,11 (10-58,8)	(7) 186 \pm 137,3 (13-401)	(10) 79,8 \pm 88,10 (11-420)	(13) 62,9 \pm 14,43 (26-85)	3-7p<0,05 7-10p<0,05 7-13p<0,05
Grup IV (kontrol)	(4) 71 \pm 26,32 (34-153)				
**p	1-4p<0,05 2-4p<0,05 3-4p<0,05	4-7p<0,05 6-7p<0,05	8-4 NS 9-4 NS 10-4 NS	11-4 NS 12-4NS 13-4 NS	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır



Şekil 5. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum demir değerleri

Tedavi öncesi serum demir düzeyleri kontrol grubunda, 60 olgudan oluşan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca oral, i.m ve i.v hasta grubunun her biri kontrol grubu ile kıyaslandığında yine istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavinin (p.o., i.m. veya i.v.) 24. saatinde bakılan serum demir düzeyi ortalama $33,1 \pm 21,20 \mu\text{g/dl}$ ' den $132 \pm 111,5 \mu\text{g/dl}$ 'e yükseldi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Grup I, II, III arasında tedavi öncesi anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Her 3 grupta da tedavinin 24. saatinde serum demir düzeyinin tedavi öncesine kıyasla yüksek bulundu ($p < 0.05$). Oral grupta tedavi öncesi $35,6 \pm 19,6 \mu\text{g/dl}$ olan serum demir düzeyi 24. saatte $112 \pm 81,76 \mu\text{g/dl}$ 'e , i.m. tedavi grubunda $38,4 \pm 23,53 \mu\text{g/dl}$ ' den $98 \pm 91,53 \mu\text{g/dl}$ 'e, i.v. tedavi grubunda $25,3 \pm 27,11 \mu\text{g/dl}$ 'den $186 \pm 137,3 \mu\text{g/dl}$ 'e yükseldi. İntravenöz tedavi grubunda tedavinin 24. saatinde en yüksek değer tespit edildi. Oral, i.m. ve i.v. tedavi gruplarında tedavinin 1. haftasında serum demir düzeyleri, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Oral ve i.v. tedavi gruplarında 1. haftada bakılan serum demir düzeyleri, 24. saat serum demir düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$).

Gruplar arasında tedavinin 1. haftasında ve 3. ayında bakılan serum demir düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Her 3 grupta da 3. ayın sonunda bakılan serum demir düzeyleri tedavi öncesi bakılan serum demir düzeyleri ile

kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu. Üçüncü ayın sonunda bakılan değerler ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati ile 1. haftası ve 3. ay sonunda bakılan F düzeyleri tedavi Tablo 11'de verildi.

Tablo 11. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum F değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	*p
Grup I	(1)	(5)	(8)	(11)	
(p.o.)	8,7±5,52 (0,5-18)	40,9±25 (1,7-242)	35,8±19,11 (11,3-236)	30,7±13,77 (4,2-59)	1-5p<0,05 1-8p<0,05 1-11p<0,05
Grup II	(2)	(6)	(9)	(12)	
(i.m.)	7,7±5,92 (1-67)	65,6±70 (2,5-290)	91,3±74,21 (15,4-328)	28,1±17,02 (10-120)	2-6p<0,05 2-9p<0,05 9-12p<0,05
Grup III	(3)	(7)	(10)	(13)	
(i.v.)	7,6±15,23 (0-85)	78,0±68 (0,264)	140±98,40 (14,3-409)	44,2±44,01 (2,4-167)	3-7p<0,05 3-10p<0,05 7-10p<0,05
Grup IV	(4)				10-13p<0,05
(kontrol)	24,7±16,8 (10-78)				
**p	1-4p<0,05 2-4p0,05 3-4p<0,05	5-4NS 6-4 NS 7-4 NS	4-9p<0,05 4-10p<0,05 8-10p<0,05	11-4 NS 12-4 NS 13-4 NS	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır

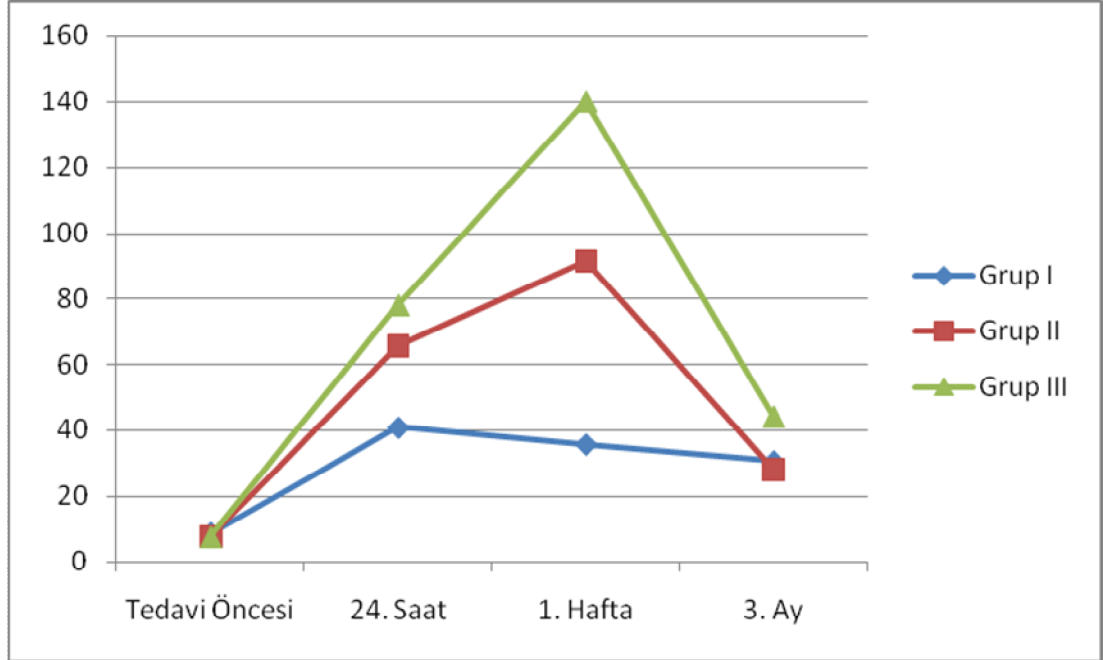
Tedavi öncesi serum ferritin düzeyleri kontrol grubunda, 60 olgudan oluşan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubunda tedavinin (p.o., i.m. veya i.v.) tedavi öncesi bakılan serum F düzeyi ortalama $11,4 \pm 15,73$ ng/ml iken tedavinin 24. saatinde bakılan değer $61,5 \pm 79,0$ ng/ml, 1. hafta sonunda bakılan serum F düzeyi ise $89,3 \pm 86,8$ ng/ml olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Her üç grupta tedavi öncesi F değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0.05$). Tedavi öncesi bakılan F düzeyleri arasında grup I, II, III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Oral tedavi grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre F değerinde anlamlı yükselme gözlemlendi ($p < 0.05$). Üçüncü ayın sonunda bakılan F değerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ferritin değerindeki yükselme 24. saat, 1. hafta ve 3. ayın sonunda tedavi öncesi değere kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$). Oral tedavi grubunda tedavi sonrası F değeri i.m. ve i.v. grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak her 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

İntramusküler tedavi grubunda serum F düzeyinde tedavinin 24. saati ve 1. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı. Üçüncü ay sonundaki F değerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış yoktu ($p > 0.05$). Ferritin değerinde tedavinin 24. saat ve 1. haftasında tedavi öncesine göre anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0.001$). Tedavinin 1. haftasından 3. aya kadar F değerinde düşme saptandı ($p < 0.001$). Üçüncü ayın sonundaki F değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

İntravenöz tedavi grubunda 3. ayın sonunda bakılan F değerinde artış gözlenmekle beraber tedavi öncesine göre anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). Tedavinin 24. saati ile 1. haftasında tedavi öncesine göre F değerinde belirgin yükselme saptandı ($p < 0.05$). Ferritin değerinde 3. ayın sonunda 1. gün ve 1. haftaya göre anlamlı düşme gözlemlendi ($p < 0.05$). İntravenöz tedavi grubunda tedavinin 1. haftasındaki F değeri oral ve i.m. tedavi grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p < 0.05$). Tedavi başlangıcından 3. ay sonraki F değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.01$).

Gruplar arasında tedavinin 24. saati ve 3. ayında F düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak tedavinin 1. haftasında serum F düzeyi i.v. grupta kontrol ve p.o. gruba göre anlamlı yüksek iken, i.m. grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. İntramusküler ve i.v. grupta 1. haftada F düzeyi en yüksek

ortalamaya ulaşmış olup kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. Tedavi gruplarının hiçbirinde tedavi süresince ferritin 500 ng/ml'nin üzerine çıkmamıştır.



Şekil 6. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serum ferritin değerleri

Grup I,II ve III de tedavi öncesi, tedavinin 24. saatinde, 1. haftasında ve 3. ayında serum 8-OHdG düzeyleri ve kontrol grubunun değerleri ng/ml olarak Tablo 12'de gösterilmiştir.

Grup I,II ve III de tedavi öncesi, tedavinin 24. saatinde, 1. haftasında ve 3. ayında idrarda bakılan 8-OHdG düzeyleri ve kontrol grubunun değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 12. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serumda bakılan 8-OHdG değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	*p
Grup I	(1)	(5)	(8)	(11)	
(p.o)	10,8±6,12 (4,0-29)	10,8±8,08 (2,9-37,9)	5,5±1,36 (3-8,2)	5,6±2,34 (3,1-12)	1-8p<0,05 1-11p<0,05 5-8p<0,05 5-11p<0,05
Grup II	(2)	(6)	(9)	(12)	
(i.m.)	12,0±7,01 (3,6-29)	7,2±2,43 (3,9-12,9)	5,66±1,26 (4,1-8,6)	8,3±3,22 (5,5-16)	2-6p<0,05 2-9p<0,05 2-12p<0,05
Grup III	(3)	(7)	(10)	(13)	
(i.v.)	12,7±10,23 (4,0-41)	18,3±10,50 (4,6-38,0)	12,7±9,30 (3,1-36)	10,6±4,70 (4,8-20)	7-13p<0,05 3-13p<0,05 10-13p<0,05
Grup IV	(4)				3-7p<0,05
(Kontrol)	8,8±2,23 (5,3-13)				
**p		5-7p<0,05	9-10p<0,05	4-11p<0,05	
	NS	6-7p<0,05	4-10p=0,05	11-13p<0,05	
		4-7p<0,05	8-10p<0,05		

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır

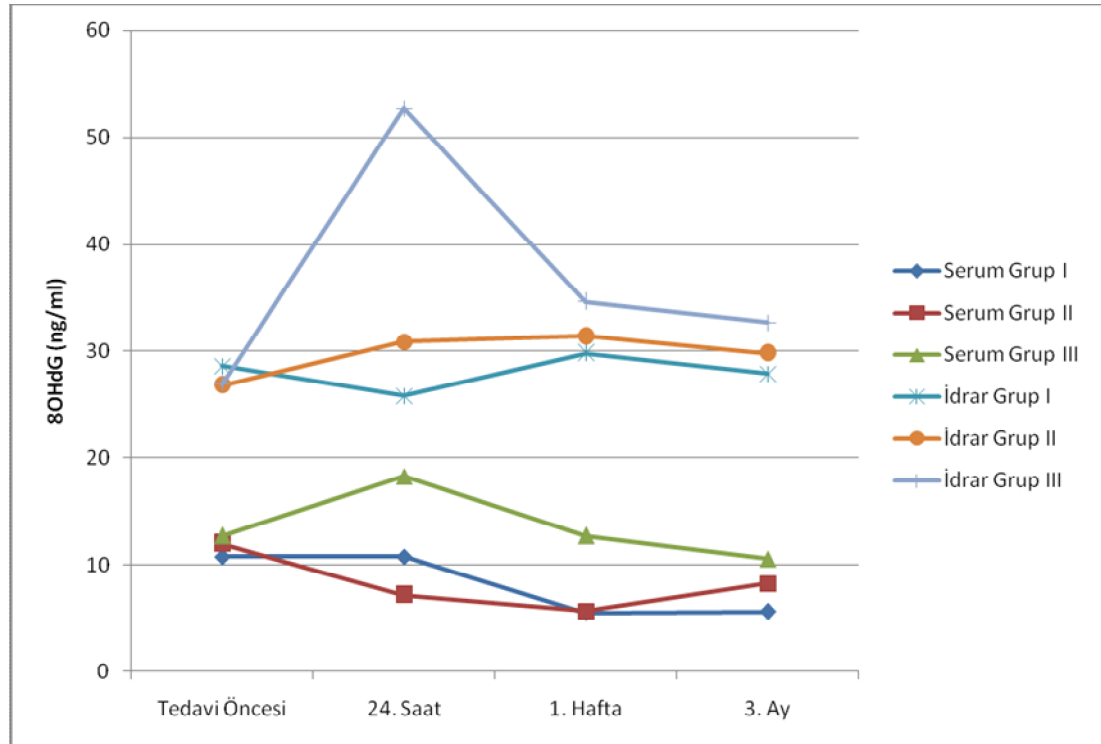
Tablo 13. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda idrarda bakılan 8-OHdG değerleri

Gruplar	Tedavi Öncesi (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (n=20) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	*p
Grup I (p.o.)	(1) 28,6±6,60 (18,3-35,7)	(5) 25,8±29,8 (1,0-129,5)	(8) 29,8±2,55 (22-35)	(11) 27,9±4,96 (21,2-34,6)	NS
Grup II (i.m.)	(2) 26,8±8,11 (13,2-36,7)	(6) 30,9±24,7 (0,52-89,4)	(9) 31,4±2,23 (24-35)	(12) 29,8±3,58 (20,5-34,0)	NS
Grup III (i.v.)	(3) 26,9±11,90 (8,5-54,6)	(7) 52,7±44,1 (4,0-134)	(10) 34,6±12,20 (18-63)	(13) 32,7±5,92 (20,9-49)	3-7P<0,05 13-7p<0,05
Grup IV (kontrol)	(4) 10,7±3,84 (4,8-15,0)				
**p	4-1p<0.05 4-2p<0.05 4-3p<0.05	4-7p<0.05 5-7p<0.05	4-8p<0.05 4-9p<0.05 4-10p<0.05	4-11p<0.05 11-13p<0.05 4-12p<0.05 4-13p<0.05	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır



Şekil 7. Tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta ve 3. ay sonunda serumda ve idrarda bakılan 8-OHdG değerleri

Gruplar arası tedavi öncesi bakılan serum 8-OHdG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavinin 24. saatinde bakılan serum 8-OHdG düzeyleri oral tedavi grubunda $10,8\pm 8,08$ ng/ml olarak değişmezken, i.m. grupta $12,0\pm 6,12$ ng/ml' den $7,2$ ng/ml' e düşmüştür. İntravenöz tedavi grubunda ise $12,7\pm 10,23$ ' den $18,6 \pm 10,50$ ng/ml'e yükselmiştir. Tedavinin 24. saatinde kontrol grubu ile kıyaslandığında grup I ve II arasında serum 8-OHdG düzeyi açısından fark yokken, grup III de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Tedavinin 1. haftasında i.v tedavi grubundaki serum 8-OHdG düzeyleri oral ve i.m. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Oral ve i.m. grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yokken, kontrol grubuna göre i.v. grupta anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Tedavinin 3. ayında serum 8-OHdG düzeyleri oral gruba kıyasla i.v. grupta anlamlı olarak yüksek iken, i.m. ile i.v. grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), iv grupta en yüksek serum 8-OHdG düzeyi saptanırken oral grupta en düşük değer saptanmıştır. İntravenöz grubun serum 8-OHdG düzeyinde 3. ayın sonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. ($p<0.05$). Oral grupta serum 8-OHdG 3. ayda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). İntravenöz grupta serum 8-OHdG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Oral grubun tedavi süresinde 24. saat, 1. hafta, 3. ay serum 8-OHdG düzeylerinde 1. haftada ve 3. ay sonunda anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.05$).

İntramusküler grupta tedavi süresince serum 8-OHdG düzeylerinde 24. saatte anlamlı düşüş başlayıp 1. hafta ve 3. ayda tedavi öncesine göre düşüş devam etmektedir ($p<0.05$).

İntravenöz grupta tedavi süresince serum 8-OHdG düzeylerinde 24. saatte diğer grupların aksine 8-OHdG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavinin 1. haftasında bakılan serum 8-OHdG düzeyi tedavi öncesi değerine yaklaşırken 3. ayın sonunda tedavi öncesine ve 1. haftaya göre anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.05$).

Tedavi öncesi bakılan idrar 8-OHdG değerleri arasında p.o., i.m. ve i.v gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Tedavinin 24. saatinde bakılan idrar 8-OHdG düzeyleri p.o. ve i.m. tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermez iken i.v. tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0.05$). Bu değerler serum 8-OHdG düzeylerinden daha yüksek olmakla beraber istatistiksel farklılıklar açısından serum 8-OHdG ile uyumlu bulunmuştur.

Tedavinin 1. haftasında p.o, i.m. ve i.v. gruplar arasında idrar 8-OHdG düzeyleri i.v. grupta en yüksek iken p.o grupta en düşük olarak saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Oral, i.m. ve i.v. gruplarının idrar 8-OHdG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tedavinin 3. ayında idrar 8-OHdG düzeyleri p.o. gruba kıyasla i.v. grupta anlamlı yüksek iken, i.m. ile i.v. grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), iv grupta en yüksek idrar 8-OHdG düzeyi saptanırken p.o. grupta en düşük değer saptanmıştır. Her üç grupta da tedavinin 3. ayında kontrol grubuna göre değerler anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İntravenöz tedavi grubunun idrar 8-OHdG düzeyi oral tedavi grubuna göre anlamlı yüksek iken i.m. tedavi grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.

Oral grubun tedavi süresinde tedavi öncesi, 24. saat, 1. hafta, 3. ay sonunda idrar 8-OHdG düzeyinde düşüş saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

İntramusküler grupta tedavi süresince tedavi öncesi, 24. saatte, 1. hafta, 3. ay sonunda idrar 8-OHdG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p<0.05$).

İntravenöz grupta tedavi süresince idrar 8-OHdG düzeylerinde 24. saatte 8-OHdG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır ($p<0.05$). Bu veri serum değerleri ile uyumlu bulunmuştur. Tedavinin 24. saatindeki 8-OHdG düzeyi, 3. ayın sonundaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik saptanmıştır.

Tablo 14. Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun serum 8-OHdG düzeyleri

	Tedavi Öncesi (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)
Toplam DEA (Grup I, II, III) n=60	11,8±9,6 (3,65-11,40)	12,2±9,0 (2,95-38,0)	8,0±6,3 (3-36)	8,24±4,04 (3,10-20,0)
Kontrol Grubu (Grup IV) n=20	8,8±4,5 (5,35-13,05)			

Tablo 15. Toplam hasta grubu ve kontrol grubunun idrar 8-OHdG düzeyleri

	Tedavi Öncesi (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	24. Saat (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	1. Hafta) (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)	3. Ay (ng/ml, ort±SD) (alt-üst)
Toplam DEA (Grup I, II, III) n=60	27,4±8,1 (4,8-33,5)	36,5±35,3 (0,5-134,9)	31,97±75 (18-63)	30,1±5,2 (20,55-49,10)
Kontrol Grubu (Grup IV) n=20	10,7±8,1 (4,8-14,80)			

Demir eksikliği olan grupların (p.o., i.m., i.v.) bakılan ortalama serum 8-OHdG düzeylerine bakıldığında tedavi öncesi değer 11,8±9,6 olup bu değer kontrol grubunda 8,8±4,5 olarak bulunmuştur. Yine tedavi öncesi idrarda bakılan 8-OHdG düzeyi DEA olan grupta 27,4±8,1 iken kontrol grubunda 10,7±8,1 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Ayrıca hem serum hem de kanda bakılan 8-OHdG seviyesi tedavinin 24. saatinde en yüksek değerine ulaşmıştır.

4. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm dünyada önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Çocuklarda uzun süren DEA, erken demir tedavisi ile düzelebilen büyüme ve zeka gelişiminde bozulmaya neden olur. Bu nedenle infant döneminde demir eksikliğini önlemek için erken teşhis ve etkin tedavi uygulamak oldukça önemlidir (52).

Canlı organizmalarda normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması “oksidatif stres” olarak adlandırılır (59-61). Reaktif oksijen ürünleri yüksek konsantrasyonda nükleik asit, lipid ve protein gibi hücresel yapılara hasar verebilirler. Hidroksil radikallerinin DNA moleküllerinin tüm komponentlerine; hem pürin hem pirimidin bazlarına, hatta deoksiriboz yapısına da hasar verdiği bilinmektedir (62). Stabil bir molekül olan DNA da lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır (75). Modifiye bir baz olan 8-OHdG, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir. ROS'nin DNA'da yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir (84, 85).

8 hidroksi-2-deoksiguanozin, DNA onarım enzimleri tarafından kesilerek uzaklaştırılır, periferik dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Lökosit DNA'sında bulunan 8OHdG, serum ve idrarda bulunan 8OHdG oksidatif stres markeri olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda DEA tanılı 29 kız (%48,3) ve 31erkek (%51,7) olmak üzere 60 olgu 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Bu olguların yaş ortalaması $10.4 \pm 5,1$ yıl (2yıl-17 yıl) arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda ise 9 kız (%45) ve 11erkek (%55) olmak üzere toplam 20 olgu değerlendirildi ve bu grubun yaş ortalaması $9,7 \pm 4,9$ yıl olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanılı ve kontrol grubu olguların yaş ortalamaları benzerdi. Çalışmaya alınan DEA tanılı olguların hepsinde literatüre

uygun olarak DEA tanısı koymak için belirtilen yaş aralığına uygun Hb değerleri alındı ve DEA tanısı için gerekli olan Fe, SDBK, F, OEV, RDW gibi laboratuvar parametrelerin uygunluğu sağlandı (45). Çalışmaya alınan sağlam kontrol grubunun tümünde literatüre uygun olarak DEA tanısını dışlamak için belirtilen yaş aralığına uygun Hb değerlerinin üstünde değerlere sahip olması ve Fe, SDBK, F, OEV, RDW gibi laboratuvar parametrelerin uygunluğu sağlandı (45). Bakılan bu değerler DEA tanı olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastalarda enfeksiyonun dışlanması için sistemik muayeneleri yapıldı ve eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri normal saptandı. Hasta farklı tedavi gruplarından tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 1. haftası ve 3. ayında eş zamanlı alınan serum ve idrar örneklerinden 8-OHdG düzeylerine bakıldı.

Akarsu ve ark. (52)'nin yaptığı çalışmada DEA olan çocuklara i.v. demir sükröz tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların Hb değerleri 7. günde yükselmiş ve 2. aya kadar yükselmeye devam edip sonrasında sabit kalmıştır. Serum demiri 1. ayda yükselip sonrasında sabit kalmıştır. SDBK 1. ve 2. aylarda azalıp, 3. ayın sonunda da teşhis sırasındaki konsantrasyonuna ulaştığı görülmüştür. Ferritin seviyeleri tedavinin 1. ayında yükselip sonrasında 2. ve 3. aylarda düşmeye başlamıştır. Çalışmamızda da Hb değerleri benzer şekilde 1. haftadan sonra yükselmeye başlamış olup 3. ayın sonunda her 3 tedavi grubunda da tedavi öncesine göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (Tablo 7).

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda ferröz demir kullanıldığında serbest oksijen radikalleri artımı açısından eritrosit içi ortamda ve plazmada herhangi bir toksik etki oluşmamıştır (91). Çalışmamızda oral tedavi ile oksidan stres göstergesi olan 8-OHdG düzeyi tedavinin 24. saatinde değişmezken 1. hafta ve 3. ayda i.v. gruba göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. İntramusküler tedavi grubunda 24. saatinde 8-OHdG tedavi öncesine göre düşük olarak saptanmıştır. Bu DEA' nin yaratmış olduğu oksidatif stresin demir tedavisi ile azaldığını desteklemektedir. Bununla birlikte i.v. tedavinin her aşamasında 8-OHdG düzeyinin tedavi öncesine göre daha fazla olması farklı tedavi yollarının oksidatif stresi farklı şekilde etkilendiğini göstermiştir (Tablo 12). Demir eksikliği anemisi olan toplam 60 olgumuzun 8-OHdG düzeylerine baktığımızda serumda $11,8 \pm 9,6$ ng/ml, idrarda $27,4 \pm 8,1$ ng/ml olup bu değerler kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, i.v. tedavi

ile özellikle tedavinin 24. saatinde serumda $18,3 \pm 10,50$, idrarda $52,7 \pm 44,1$ ng/ml' i bulan değerler tespit edilmiştir (Tablo 14, 15). Yani i.v. tedavi ile DEA'nin yaptığından daha fazla oksidatif stres meydana gelmektedir.

Demir eksikliği anemisi ve tedavisinin (p.o., i.m., i.v.) TAOK üzerine etkilerini araştırmak üzere tedavi verilen toplam 60 hasta ve 20 kontrol grubu ile bir çalışma yapılmıştır. Gruplar arasında tüm tedavi dönemlerinde TAOK düzeyi en düşük i.v. tedavi alan grupta, en yüksek ise p.o. tedavi grubunda saptanmıştır. Oral demir tedavisinin oksidatif stresi artırıcı etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. İntramusküler grupta da 24. saat dışında oksidatif stres artmamıştır. Oral grupta daha iyi olmak üzere i.m. grupta da tedavi ile sürekli TAOK düzeyi artarak normale yaklaşmaktadır. Oysa i.v. tedavi ile tedavi öncesine göre sürekli TAOK düzeyleri düşmektedir. Bu nedenle oksidatif stres oluşturma açısından bakıldığında sırasıyla p.o., i.m. ve en son olarakta i.v. demir tedavisi verilmesi önerilmiştir. Oral tedavide devamlı aynı dozda zamana yayılan dozda i.v. ve i.m. tedavideki gibi yüksek miktardaki demirin bir anda vücuda verildiği gruptan daha yüksek TAOK düzeyleri saptanmıştır. Bu oksidatif stresin düşük demir dozları ile zamana yayılan tedavide daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (7). Çalışmamızda da oksidatif stres göstergelerinden biri olan 8-OHdG düzeyinde i.v. grupta diğer gruplara kıyasla tedavinin özellikle 24. saati olmak üzere her aşamasında anlamlı olarak yükselme saptanmıştır. Tedavinin 1. haftasında i.v. tedavi grubundaki serum 8-OHdG düzeyleri p.o. ve i.m. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Oral ve i.m. grup serum 8-OHdG düzeyleri bakımından kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, i.v. grupta kontrol grubuna göre anlamlı ykseklilik saptanmıştır (Tablo 12). Tedavinin 3. ayında serum 8-OHdG düzeyleri p.o. gruba kıyasla i.v. grupta anlamlı olarak yüksek iken, i.m. ile i.v. grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), iv grupta en yüksek serum 8-OHdG düzeyi saptanırken p.o. grupta en düşük değer saptanmıştır (şekil 6). İntervenz grubun serum 8-OHdG düzeyinde 3. ayın sonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ykseklilik saptanmıştır ($p < 0.05$). Oral grupta serum 8-OHdG 3. ayda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$). Oral grubun tedavi süresinde 24. saat, 1. hafta, 3. ay serum 8-OHdG düzeylerinde 1. haftada ve 3. ay sonunda anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu devamlı, aynı dozda zamana yayılan şekilde

demirin verildiği p.o. yolun, kısa süreli yüksek dozda demirin verildiği i.v. yola göre vücutta daha az oksidan hasar yaptığını desteklemektedir.

İntramusküler grupta tedavi süresince serum 8-OHdG düzeylerinde 24. saatte anlamlı düşüş başlayıp 1. hafta ve 3. ayda tedavi öncesine göre düşüş devam etmektedir ($p<0.05$). İntravenöz grupta tedavi süresince serum 8-OHdG düzeylerinde 24. saatte diğer grupların aksine 8-OHdG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavinin 1. haftasında bakılan serum 8-OHdG düzeyi tedavi öncesi değerine yaklaşırken 3. ayın sonunda tedavi öncesine ve 1. haftaya göre anlamlı düşüş saptanmıştır (Tablo 12).

Eritropoetin uygulanan 19 hemodiyaliz hastasında oksidatif stresin değerlendirildiği bir çalışmada hastalara 2 haftada bir hızlı enjeksiyon ve yavaş infüzyon şeklinde iki ayrı i.v. yolla demir sükröz verilmiştir. İki metod kıyaslandığında oksidatif stres belirteçleri olarak plazma ve RBC'lerde MDA olarak ifade edilen tiobarbitürik asit reaktif ürünleri değerleri iki metod sonrasında da artış göstermemiştir. Ayrıca her iki i.v. yolla yapılan tedavi sonucunda TAOK plazma değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (92).

Kronik böbrek yetmezliği olan ratlarda yapılan çalışmada, ratlara uygulanan tek doz (0.5 g/kg i.v. demir dekstran) enjeksiyonundan 13 hafta sonra oksidatif stres artmış ve antioksidan enzimler azalmıştır (93). Fare karaciğerinde 8-OHdG'nin yarılanma ömrü 11 dakika olarak tespit edilmiştir (94). Gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS) kullanılarak bakılan 8-OHdG'nin insan lenfositlerindeki yarılanma ömrü 55.2 dakika olarak tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda DEA bulunan olgularımıza i.v. ve i.m. demir uygulamasından 3 ay sonra bakılan serum ve idrar 8-OHdG düzeyinde tedavi öncesine ve tedavinin diğer aşamalarına göre düşme saptanmıştır. Tedaviden çok kısa bir süre sonra bile 8-OHdG düzeyinin serum ve idrarda düşük düzeyde tespit edilmesi DNA hasarının hızla tamir edildiğini göstermektedir.

Yüksek demir dozlarının i.v. verilmesi biyolojik olarak aktif demirin artışına ve daha sonra oksidatif stres gelişimine, lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da i.v. olarak verilen tedavi grubumuzda tedavinin 24. saatinde serum demir düzeyi diğer tedavi gruplarına ve kontrol grubuna göre belirgin yükselmiştir (Şekil 4). Aynı tedavi grubunun eş zamanlı tedavinin 24. saatinde serum ve idrarından bakılan oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG seviyesi

diğer tedavi guplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 12, 13). Bu da artan serum demir düzeyi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

45 hastaya i.v. verilen 200 ve 500 mg demir sükroz tedavisinden önce, 1 saat, 2 saat ve 4 saat sonra bakılan 8-OHdG seviyelerinde doz bağımlı anlamlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca demir sükroz tedavisinden 12 hafta sonra lenfositlerde 8-OHdG konsantrasyonunda belirgin artış saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda da i.v. tedavi olarak demir sükroz verilmiş ve tedavinin 24. saatinde 8-OHdG düzeyine bakılmış ve yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda 3. ay sonunda bakılan 8-OHdG değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Bazal oksidatif DNA hasarını incelemek ve DEA olan çocuklarda demirin tedavi dozunda DNA oksidasyonu üzerine olan rolünü netleştirmek için yapılan bir çalışmada, 27 DEA olan çocuğa 5-6 mg/kg/gün dozunda oral Fe⁺³ preparatı verilmiş ve oral demir kullanımı ile oksidatif stres oluşumu arasındaki ilişki comet assay yöntemi ile çalışılmıştır. Sonuç olarak tedavi dozunda oral demir tedavisi sonrasında zincir kırığı ve FPG (FAPyGuanin) artışı DNA hasarı ve oksidatif stresin artmasına bağlanmıştır (98). Bizim çalışmamızda ise oral tedavi grubunda tedavinin 24. saati, 1. haftası ve 3. ayında kan ve idrarda bakılan 8-OHdG düzeyinde tedavi öncesine göre tedavi ile oksidatif streste azalma saptanmıştır (Tablo 12, 13).

Başka bir çalışmada demir eksikliği anemisinde anlamlı olarak yüksek bulunan Malondialdehid (MDA) düzeyini bu hastalarda eritrositlerin oksidanlara karşı hassasiyetinin, yani lipid peroksidasyonuna duyarlılığın arttığı şeklinde yorumlamışlar ve eritrositlerin yaşam sürelerinin kıaldığını göstermişlerdir (99). Bizim çalışmamızda da oksidan hasar göstergesi olan 8-OHdG düzeyinin toplam DEA olan 60 olguda kontrol grubuna göre hem idrarda hem de serumda yüksek bulunması bu çalışma ile uyumludur.

Eritrosit membranları, biyolojik membranların peroksidasyon hasarını göstermede uygun bir modeldir. Eritrositlerin membranlarındaki fazla doymamış yağ asitleri ve yüksek hücre içi Hb ve oksijen konsantrasyonları nedeni ile oksidatif hasara daha duyarlıdır (100).

Demir eksikliği anemili hastalarda lenfositlerde DNA hasarı incelemiştir. Demir eksikliği anemili hastalarda oksidatif stres ve DNA hasarı sağlıklı gruba göre artmış bulunmuştur. Artmış oksidatif stres ve DNA hasarının DEA'nin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (101). Çalışmamızda da tedavi öncesi bakılan

oksidan hasar göstergesi idrar 8-OHdG seviyesinin DEA olan gruplarımızda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması DEA' nin oksidatif stres yaptığı görüşünü desteklemektedir (Tablo 13).

Demir eksikliği anemisinde lipid peroksidasyonunda artış olmadığını bildiren yayınlar da vardır (102). Oysa bizim çalışmamızda serum 8-OHdG düzeyleri kontrol grupta ortalama 8,8 ng/ml iken tedavi öncesi DEA olan gruplarda (p.o., i.m., i.v.) ortalama 11,8 ng/ml olarak saptanmıştır. İdrarda bakılan 8-OHdG seviyeleri kontrol grupta 10,7 ng/ml iken tedavi öncesi DEA olan gruplarda (p.o., i.m., i.v.) ortalama 27,4 ng/ml bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Bu durum bize DEA'nin kendisinin de oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir (Tablo 12, 13).

Nakano ve ark. (103) 2507 Japonda 8-OHdG' nin idrar atılımını ölçmüşler ve idrar 8-OHdG seviyesi ile serum ferritini arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda toplam hasta grubundaki değerlere bakıldığında serum F değerinin tedavinin 1. haftasında en yüksek düzeye ulaştığı görülürken gruplar ayrı ayrı incelendiğinde her üç grupta da tedavinin her aşamasında tedavi öncesine göre serum F değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 11). Ayrıca i.m. ve i.v. grupta en yüksek serum F değerleri tedavinin 1. haftasında iken idrarda bakılan 8-OHdG düzeyleri de tedavinin 1. haftasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 13, Şekil 5). Bu da serum F değeri ile idrar 8-OHdG düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca tedavinin 1. haftasında serum 8-OHdG düzeyi serum F değeri gibi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 11, Tablo 12).

Yoshimura ve ark. (104) tarafından yapılan çalışmada F'nin düzenli hemodiyaliz yapılan hastalarda 8-OHdG düzeyinin önemli ve bağımsız bir belirteci olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgularla vücutta yüksek demir depolarının oksidatif DNA hasarını daha fazla artırdığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda ise tedavinin 24. saatinde bakılan serum F düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değilken serum demir düzeyleri p.o., i.m. ve i.v. grupta tedavi süresince en yüksek (sıra ile i.v., p.o., i.m.) tedavinin 24. saatinde bulunmuştur. Bu durum aynı sıra ile serum 8-OHdG düzeyleri ile koreledir. İdrar 8-OHdG düzeyleri de aynı şekilde 24. saatteki serum demir düzeyi gibi en yüksek i.v. tedavi grubunda

saptanmıştır. Bu da serum demir düzeyini en hızlı yükselten tedavinin i.v tedavi olduğunu ve oksidan hasarı serum F değerinden daha erken gösterdiği şeklinde yorumlanabilir (Şekil 4, Tablo 12). Ancak İntravenöz tedavi grubunda tedavinin 1. haftasındaki F değeri p.o. ve i.m. tedavi grubuna göre tıpkı 8-OHdG düzeyinde olduğu gibi anlamlı yüksek bulunması serum F değerinin de oksidan hasar ile ilişkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda farklı tedavi gruplarının tedavi öncesi ve tedavi süresince belli zamanlarda eş zamanlı kan ve idrar 8-OHdG düzeylerinin yanı sıra aynı zamanlarda kan fe ve F seviyeleri ile de karşılaştırılma yapılmıştır. Tedavisi ile 24. saatte i.v. grupta serum demir düzeyinin, oksidan stres göstergesi olan 8-OHdG düzeyi gibi anlamlı şekilde yükselmiştir. Bu durum yüksek serum demir düzeyinin oksidan hasarı artırdığı şeklinde açıklanabilir (Tablo 10, Şekil 4).

Demir eksikliği anemisinde demir tedavisinin en yaygın uygulama şekli p.o. yoldur. Bu yöntem kolay ve etkilidir. Yan etkileri azdır. Parenteral demir tedavisinin (i.m., i.v.) tedavi süresi haricinde p.o. demir tedavisine üstünlüğü yoktur. Oral alınan demirin absorpsiyonu malabsorpsiyon nedeniyle bozuk olursa, operasyona hazırlanma gibi hızlı cevap gereken durumlarda, p.o. demir tedavisinde dozajdaki ayarlamalara rağmen intolerans söz konusu ise, altta yatan kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında p.o. verilen demir hastalığın semptomlarını şiddetlendiriyorsa, şiddetli demir eksikliklerinde, düşük uyumlu çocuklarda tedavinin uzaması, kronik kontrol edilemeyen bir kanama, akut diyare, cerrahi veya gastrointestinal bir nedenle demir emilimi yetersiz olduğunda, eritropoetin tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinde p.o. demir tedavisi yetersiz kalabilir. Bu tür hastalarda demir depolarının hızlı ve etkin bir şekilde doldurulması için parenteral tedaviye başvurulmalıdır. Oral yoldan tedavinin uygulanmadığı durumlarda verilen i.m. ve özellikle de i.v. demir tedavisi oksidatif stresi daha olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle oksidatif stres oluşturma açısından bakıldığında sırasıyla oral, i.m. ve en son olarakta i.v. demir tedavisi verilmelidir.

Metabolik aktiviteye bağlı artan oksijen üretimi sonucu artmış OH üretimi, vücut moleküllerinde oksidasyona neden olur. Dokuların oksijen tüketimi ile 8-OHdG bazal düzeyi arasında doğrusal bir oran vardır. Oksidatif hasar ürünü olarak kabul edilen ‘ Deoxyguanosine-Malondialdehid’ in idrardaki miktarı ile kg canlı ağırlık başına üretilen oksijen miktarı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır

(105). Böbreklerde diğer organlara göre daha yüksek düzeyde 8-OHdG tespit edilmiş olması bu fikri desteklemektedir (106).

İdrarda 8-OHdG düzeyinin daha yüksek çıkmasının muhtemel sebebi, 8-OHdG'nin idrara doğrudan geçmesidir. Oysaki serumda, 8-OHdG DNA'a bağlı olduğundan, başka bir deyişle serbest olmadığından dolayı düşük olarak ölçülmüştür (107). Çalışmamızda da serum 8-OHdG düzeyi eş zamanlı bakılan idrar değerlerine göre daha düşük saptanmıştır. Serum 8-OHdG düzeyi hasta gruplarında tedavinin her aşamasında ve kontrol grubunda eş zamanlı bakılan idrar 8-OHdG düzeylerine göre yaklaşık olarak üçte bir oranında düşük saptanmıştır. Bu da serumdaki 8-OHdG'nin büyük bir kısmının DNA'a bağlı olduğundan, idrarda serbest halde bulunduğu için 8-OHdG'nin eş zamanlı alınan serumdan daha yüksek değerlerde ölçülmesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, her üç grupta da p.o., i.m. ve i.v. demir tedavileri sonrasında Hb düzeylerinde yükselme ve DEA'nde düzelme saptanmıştır. Tedavinin özellikle 24. saatinde i.v. tedavi grubunda bakılan ve oksidan hasarın en iyi göstergelerinden biri olan 8-OHdG düzeyleri hem serum hem idrarda yüksek bulunmuştur. İntramusküler tedavi grubunda 24. saatte serum 8-OHdG düzeyi tedavi öncesine göre belirgin olarak düşmüştür. Bu durum demirin eritrosit membranında bulunan ATP-az enzimlerinin kofaktörü olması nedeni ile demir tedavisi ile bu enzimlerin aktivitelerinin geri kazandırılması neticesinde eritrositlerin şekil değiştirme yeteneklerinin geri dönmesi, katalaz gibi demir içeren antioksidan enzimlerin aktivite kazanması sonucu oksidan stresin azalması şeklinde açıklanabilir (70).

Sonuç olarak, DEA'nin kendisi ve tedavisi 8-OHdG seviyesini etkiler. Çocuklarda ilk tercih edilecek uygulama şekli p.o. demir tedavisidir. Bu yolla tedavinin uygulanamadığı durumlarda i.m. demir tedavisi uygulanabilir. İntravenöz demir uygulaması endikasyonlar gerektiriyorsa uygulanabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Nancy C, Andrews, Christica K, Ullrich and Mark D. Fleming. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 424-452.
2. Nancy C, Andrews, Christica K, Ullrich and Mark D. Fleming. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 423-461.
3. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. Pine JW (ed). Wintrob's Clinical Hematology. Middle East Edition. Giza (Egypt): Williams and Wilkins, 1999: 979-1004.
4. Acharya J, Panchard NA, Taylor JA, Thompson PR, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. Eur J Haematol 1991; 47: 287-291.
5. Roehy DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 1993; 329: 1691-1695.
6. Kurtoglu E. Ugur A, Baltacı A, Undar L. Effect of supplementation oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. Winter 2003; 96: 117-123.
7. Akarsu S, Demir H, Oguzoncul F. Iron Deficiency Anemia and Levels of Oxidative Stress Induced by Treatment Modalities. Pediatr Int 2013 Jan 14. doi: 10. 1111/ped. 12054.
8. Glader B. Iron-deficiency anemia. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editor) Nelson Textbook of Pediatrics. 17.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1614-1616.
9. Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different modalities. Croat Med J 2002; 43: 16-19.

10. Akarsu S, Kılıc M, Yılmaz E, Aydın M, Taşkın E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol* 2006; 116: 46-50.
11. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
12. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4: 5-10.
13. Brittenham GM, Hoffman R, Benz E. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. *Hematology Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, Inc 1991: 227-240.
14. Fairbanks V. Iron metabolism. Beutler E, Beutler E. *William's Hematology*. 5th Edition, New York: Mc Graw-Hill, 1995: 369-380.
15. Conrad M, Umbreit J. A concise review: Iron absorption—the mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993; 42: 67-73.
16. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm. *Semin Hematol* 1998; 35: 13-26.
17. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 437-445.
18. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* 1999; 36: 13-23.
19. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-280.
20. Camitta B. The Anemias. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (editors). *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1378-1390.
21. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of inadequate production. iron-deficiency anemia. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1614-1616.

22. Wilson DB. Disorders of iron metabolism and Sideroblastic anemia. Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6.th Edit, Philadelphia: W.B Saunders Company, 2009: 522-542.
23. MacDonald VW, Charache S, Hathaway PJ. Iron deficiency anemia: Mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase in guinea pig skeletal muscles. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 11-18.
24. Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia-Effect of iron therapy. *Acta Hematol* 1983; 70: 189-193.
25. Tapiero H, Gate L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 324-332.
26. Coe CL, Lubach GR, Bianco L, Beard JL. A history of iron deficiency anemia during infancy alters brain monoamine activity later in juvenile monkeys. *Dev Psychobiol* 2009; 51: 301-309.
27. Dallman PR, Siimes M, Manies EC. Brain iron: Persistent deficiency following short-term iron deprivation in the young rat. *Br J Haem* 1975; 31: 209-215.
28. Ben-Shachar D, Askhenazi R, Youdim MBH. Long term consequence of early iron deficiency on dopaminergic neurotransmission in rats. *Inter J Dev Neuroscien* 1986 ;4: 81-88.
29. Lozoff B, Brittenham GM. Behavioral aspects of iron deficiency. *Prog Hemat* 1985; 14: 23-53.
30. Soematri AG, Pollitt E, Kim I. Iron deficiency anemia and educational achievement. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1221-1228.
31. Amos SD, List A, Lindgren B, Hunt JV, Chang PN. Cognitive deficits in iron deficient and iron deficient anemic children. *J Ped* 1986; 108: 681-689.
32. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr* 2009; 48: 420-426.

33. Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol* 2009; 165: 641-649.
34. Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB. Reversible papil edema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophtal* 1972; 5: 378-380.
35. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, Rourk MH, Vedanarayanan V, Chaffee S. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Ped* 1990; 117: 430-432.
36. Bhatia MS, Singhal PK, Dhar NK, Nigam VR, Malik SC, Mullick DN. Breath holding spells: an analysis of 50 cases. *Indian Pediatr* 1990; 27: 1073-1079.
37. Daouds AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 1997; 130: 547-550.
38. Mocan H, Yildiran A, Orhan F, Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child* 1999; 81: 261-262.
39. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329-334.
40. Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 384-387.
41. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007; 54: 985- 990.
42. Ghosh S, Daga S, Kasthuri D, Musra RC, Chuttanu HK. Gastrointestinal function in iron deficient states in children. *Am J Dis Child* 1972; 123: 14-17.
43. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7381-7385.
44. Feldman MD. Pica: current perspectives. *Psychosomatics* 1986; 27: 519-523.

45. Oski F. A diagnostic approach to anemic patient. Brugnara C, Nathan D, Nathan DG, Orkin SH (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 375-384.
46. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
47. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.
48. Kinik ST, Tuncer AM, Altay C. Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999; 104: 494-498.
49. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turkish Journal of Haematology* 2001; 18: 19-22.
50. Stockman JA. Anemia of iron deficiency. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Wold ER (editors) *Current Pediatric Theraypy* 14 th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 238-240.
51. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Lucarelli A, Martucci T, Daniele RM, et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann Hematol* 2002; 81: 154-157.
52. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydın M, Taskin E, Aygun AD. Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta Haematol* 2006; 116: 517.
53. Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemi. *IMAJ* 2008; 10: 335-338.
54. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1058-1065.
55. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stres and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2003; 96: 117-23.

56. Lim CS, Vaziri ND. Iron and oxidative stress in renal insufficiency. *Am J Nephrol* 2004; 24: 569-575.
57. Massey C. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Anemia. Medical Clinics of North America*. Philadelphia: Wheby-Saunders Company, 1992; 76: 649-650.
58. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
59. Rice-Evans CA, Burdon RH. Antioxidant and free radical scavengers. In: *Free radical damage and its control*. England: Elsevier Science Press, 1994: 113-129.
60. Ozawa T. Oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA associated with aging and degenerative diseases. *Molecular and Cell Biology* 1995: 339-361.
61. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
62. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres. *Life Sci* 1991; 48: 301-309.
63. Cavdar C, Camsan T, Semin I, Gonene S, Acikgoz O. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin, *Urol Nephrol* 1997; 31: 371-375.
64. Paz-Elizur T, Kruspsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1312-1319.
65. Caporaso N. The moleculer epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1263-1265.
66. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42: 569-605.
67. Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol* 2003; 24: 512–517.

68. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBPDNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequencespecific binding. *J Mol Biol* 2000; 304: 55– 68.
69. Silivka A, Kang J, Cohen G. Hydroxyl radicals and the toxicity of oral iron. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 553- 556.
70. Ifere GO, Ifon ET, Ebong PE, Umoh IB. Abnormalities in adenosine triphosphatase of the erythrocyte membrane in iron deficiency anaemia. *J Trace Elem Med Biol* 1996; 10: 185- 188.
71. Browne PV, Shalev O, Kuypers FA. Removal of erythrocyte membrane iron in vivo ameliorates the pathobiology of murine thalassemia. *J Clin Invest* 1997; 100: 1459-1464.
72. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res* 567 2004: 1–61.
73. Rice-Evans CY, Baysal E. Iron-mediated oxidative stres in erythrocytes. *Biochem J* 1987; 244: 191–196.
74. Lindeman JH, Lentjes EG, van Zoeren-Grobben D, Berger HM. Postnatal changes in plasma ceruloplasmin and transferrin antioxidant activities in preterm babies. *Biol Neonate* 2000; 78: 73–76.
75. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd Ed, London: Oxford University Press Inc, 1999.
76. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-1214.
77. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays* 2004; 26: 533-542.
78. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters* 1991; 281: 9-19.
79. Milligan JR, Ward JF. Yield of single-strand breaks due to attack on DNA by scavengerderived radicals. *Radiat Res* 1994; 137: 295-299.

80. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhom L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Rad Biol Med* 1995; 18: 1013-1022.
81. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: Formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res* 2003; 531: 5- 23.
82. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat Res* 1992; 75: 331-342.
83. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-product. *Chem Biol Interact* 2005; 152: 107-117.
84. De Martinis BS, De Lourdes Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. *Pharmacol Res* 2002; 46 : 129-131.
85. Hattori Y, Nishigori C, Tanaka T, Uchida K, Nikaido O, Osawa T, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is increased in epidermal cells of hairless mice after chronic ultraviolet B exposure. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 733-734.
86. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8 hydroxy deoxyguanosine and 8 hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol* 1999; 300: 156-166.
87. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-Hydroxy 2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research* 1997; 387: 147-163.
88. Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage: Endogenous and chemically induced. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 32: 283-292.
89. Kaczmarek P, Błaszczyk J, Fijałkowski P, Sierakowska-Fijałek A, Niemirowicz J, Kasprzak A, et al. Assessment of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentrations in bladder cancer patients treated with intravesical BCG instillation. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2005 ;19: 526-528.

90. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta* 2003; 334: 87-94.
91. Çetinkaya B. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Kullanılan Farklı Demir Preparatlarının Plazmada Oksidan Stres ve Eritrositlerde Antioksidan Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, 2002.
92. Tiranathanagül K, Eiam-Ong S, Tosukhowong P, Praditpornsilpa K, Tungsanga K. Oxidative stress from rapid versus slow intravenous iron replacement in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 217-222.
93. Lim Soo C, Vaziri DN. Iron and oxidative stress in renal insufficiency. *Am J Nephrol* 2004; 24: 569-575.
94. Zastawny TH, Czerwinska B, Drzewiecka B, Olinski R. Radiation induced oxidative DNA base damage and its repair in liver chromatin DNA of rats upon whole body irradiation. *Acta Biochim Pol* 1996; 43: 579-582.
95. Jaruga P, Dizdaroglu M. Repair of product of oxidative DNA base damage in human cells. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 1389-1394.
96. Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY, Wasse H: Parenteral iron formulations: A comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 90-103.
97. Kuo KL, Hung SC, Wei YH, Tarng DC. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1817-1826.
98. Bagdagul YA, Canan H, Solen H, Yildiz, Eylem E, Sami H, Tulay A. Leukocyte DNA damage in children with iron deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 951-956.
99. Bartal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Iron deficiency anemia: recovery from in vitro oxidative stress. *Acta Haematol* 1993; 90: 94-98.

100. Yamamoto Y, Niki E, Eguchi J. Oxidation of biological membranes and its inhibition. Free radical chain oxidation of erythrocyte ghost membranes by oxygen. *Biochimica et Biophysica Acta* 1985; 819: 29-36.
101. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutation Research* 2006; 601:144-149.
102. Ramachandran M, Iyer GY. Erythrocyte membrane lipid peroxidation in iron deficiency anemia. *Experientia* 1984; 40: 173-174.
103. Nakano M, Kawanishi Y, Kamohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, et al. Oxidative DNA damage (8-hydroxy deoxyguanosine) and body iron status: A study on 2507 healthy people. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 826–832.
104. Yoshimura K, Nakano H, Yokoyama K, Nakayama M. High iron storage levels are associated with increased DNA oxidative injury in patients on regular hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 158–163.
105. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK, Walter PB, Woodall AA, Yeo HC, et al. DNA oxidation matters; The HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 288-293.
106. Shigenaga MK, Ames BN. Assay for 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine; A biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 211-216.
107. Bogdanov MB, Beal MF, McCabe DR, Griffin RM, Matson WR. A carbon column-based liquid chromatography electrochemical approach to routine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine measurements in urine and other biologic matrices: a one-year evaluation of methods. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 647-666.

6. EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

(Hekimin Açıklaması)

Demir eksikliği anemisi teşhisi alan ve tedavi başlanan çocuklarda kan ve idrarda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyi araştırılacaktır. Araştırma sonucu demir eksikliği anemisinin kendisinin ve tedavisinin oksidatif stres sonucu DNA hasarına yol açtığı gösterilecektir.

Araştırmanın ismi: Demir eksikliği anemisi ve tedavisinde DNA hasarı: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyi

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda demir eksikliği anemisi tanısının bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD ve Biyokimya AD'nin ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri ile takibi yapılacaktır. Anemi (Kansızlık) hemoglobin miktarının yaş ve cinsiyete göre dünya sağlık örgütü tarafından kabul edilen kriterlerin altında kalmasıdır. Bu kriterler erişkin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altı kabul edilir. 6 ay ile 6 yaş arası çocuklarda 11 g/dL'nin, 6-14 yaşlarda 12 g/dL'nin altı anemidir. Sizin çocuğunuz için etkin olacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenecektir. Çocuğunuzla birlikte tam 60 çocuğun tedavisi benzer testler yapılarak tarafımızdan gerçekleştirilecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Farklı tedavi şekilleri ile oluşabilecek riskler: Oral kullanımda bulantı, kusma, mide ağrısı, ishal görülebilir. Kas içi kullanımda ise zerk yerinde ağrı, iltihaplanma, hafif solunum güçlüğü ve göğüs ağrısı olabilir. Damar içi zerklerde ise

aşırı kasmalar, terleme, sırt ve göğüs ağrılarının olması kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır. Diğer görülebilecek basit yan etkiler çocuğunuza uygulanacak tedavinin gerekliliği açısından gözardı edilecektir.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Bu çalışma sonucunda çocuğunuzun anemisi düzeltilmiş olacaktır. Ayrıca anemiye bağlı yorgunluk, iştahsızlık, solukluk, baş ağrısı ve en önemlisi öğrenme güçlüğü gibi oluşabilecek etkilerden çocuğunuz korunmuş olacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Buket ESEN tarafından çocuğunuzun demir eksikliği anemisi hastalığına yönelik tedavisi yapılacak ve aralıklı yapılacak kontrollerde alınacak rutin kan tahlilleri ile yapılan tedavinin takibi gerçekleştirilecek ve kayıt tutulacaktır.

Çocuğunuza demir eksikliği anemisi tanısı poliklinik şartlarında konduktan sonra uygulanacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi başlatılacaktır. Çocuğunuzu tedavinin 1.haftasında ve 3.ayında kontrole getirmeniz istenecektir. Çocuğunuzdan tedavinin etkinliğinin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla zaten her DEA olgusunda bakılması gereken kan tahlili alınacak ve bu alınacak kandan aynı zamanda 8-OHdG'e bakılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan kan tetkiklerinde ve tedavi şeklinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Prof. Dr. Saadet AKARSU sorumluluğunda Araştırma Görevlisi Dr. Buket ESEN tarafından F.Ü. Fırat Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağı bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Buket ESEN’i 23335555-2311 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD’ nı arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ayırt etme yeteneği söz konusu olan hastanın kendisinin rızası alınacaktır.

Hastanın

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

7.ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Malatya’da doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Malatya Sümer İlköğretim Okulu’nda tamamladıktan sonra 1997 yılında Malatya Lisesi’ne başladım. 2000 yılında mezun olarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Tıp Fakültesi eğitimine başladım. 2007 yılında mezun olup 2009 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Yabancı dilim İngilizce, bekarım.