

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

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE ORAL, İNTRAMUSKÜLER
VE İNTRAVENÖZ DEMİR TEDAVİSİNİN TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SAADET AKARSU

Dr. HATİCE DEMİR

ELAZIĞ-2006

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasının her aşamasında desteğini ve yardımını gÖrdüğüm değerli hocam Doç. Dr. Saadet Akarsu'ya, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tez hastalarımın izlenmesinde büyük yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstündaę'a, total antioksidan kapasite düzeylerinin çalıŐılmasında Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Özcan Erel ve Dr. Şehabettin Sayek'e, örneklerin saklanmasında gösterdikleri hassasiyetten dolayı Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Kerem Metin'e, manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim eşim Dr. Ercan Demir ve oğlum Yięit Sarp'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	6
3.1.1. Tanımı ve Sıklığı	6
3.1.2. Demir Metabolizması.....	7
3.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri.....	10
3.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Kliniği.....	11
3.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları	13
3.1.6. Demir Eksikliği anemisinde Tedavi ve Korunma.....	16
3.2. SERBEST RADİKALLER.....	22
3.2.1. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$).....	23
3.2.2. Hidrojen peroksit.....	23
3.2.3. Hidroksil radikali.....	23
3.2.4. Singlet oksijen.....	24
3.2.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler.....	24
3.2.6. Serbest Radikallerin Etkileri :.....	24
3.2.6.1. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri:.....	25
3.2.6.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi :	26
3.2.6.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri :.....	26
3.2.6.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....	26
3.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	27
3.3.1. Endojen Antioksidanlar:.....	27

3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar :	27
3.3.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	27
3.3.1.1.2. Glutasyon Redüktaz (GSH- Redüktaz)	28
3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	28
3.3.1.1.4. Katalaz (CAT)	28
3.3.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar:	29
3.3.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar	29
3.3.2. Eksojen Antioksidanlar (60):	30
3.4. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAOK)	30
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA	52
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	76
9. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

SAYFA

Tablo I: Demir eksikliği anemisi nedenleri	12
Tablo II: Yaşa göre hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal dağılımı	13
Tablo III: Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler.....	14
Tablo IV: Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap sırası.....	17
Tablo V: Parenteral üç demir preparatının karşılaştırılması.....	20
Tablo VI: Reaktif oksijen ürünleri.....	22
Tablo VII: Total antioksidan kapasiteyi oluşturan moleküller.....	32
Tablo VIII: Olguların demografik özellikleri.....	38
Tablo IX: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan hemoglobin değerleri.....	39
Tablo X: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ortalama eritrosit volümü değerleri.....	41
Tablo XI: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan eritrosit dağılım genişliği değerleri.....	43
Tablo XII: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan demir değerleri.....	44
Tablo XIII: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total demir bağlama kapasitesi değerleri.....	46
Tablo XIV: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ferritin değerleri.....	47
Tablo XV: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total antioksidan kapasite değerleri.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan hemoglobin değerleri.....	39
Şekil 2: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ortalama eritrosit volümü değerleri.....	41
Şekil 3: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13.haftaların sonunda bakılan eritrosit dağılım genişliği değerleri.....	43
Şekil 4: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan demir değerleri	44
Şekil 5: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total demir bağlama kapasitesi değerleri.....	46
Şekil 6: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ferritin değerleri.....	48
Şekil 7: Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total antioksidan kapasite değerleri	50

KISALTMALAR

Demir eksikliği anemisi.....	DEA
İntramusküler.....	İ.m.
İntravenöz.....	İ.v.
Total antioksidan kapasite.....	TAOK
Hemoglobin.....	Hb
Katalaz.....	CAT
Retiküloendotelyal sistem.....	RES
Ferritin.....	F
Transferrin reseptörü	TFR
Hematokrit.....	Hct
Eritrosit dağılım genişliği.....	RDW
Eritrosit	RBC
Ortalama eritrosit hemoglobini	MCH
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu	MCHC
Ortalama eritrosit hacmi.....	MCV
Serbest eritrosit protoporfirini.....	SEP
Total demir bağlama kapasitesi.....	TDBK
Transferin satürasyonu.....	TS
Enzyme-linked immunosorbent assay.....	ELISA
Solubl transferin reseptörü.....	sTFR
Amerika gıda ve ilaç grubu.....	FDA
Moleküler oksijen.....	O ₂
Reaktif oksijen radikalleri.....	ROS
Süperoksit radikali.....	O ₂ ⁻
Süperoksit dismutaz.....	SOD
Nitrik oksit.....	NO

Peroksinitrit.....	ONOO ⁻
Ozon.....	O ₃
Azotdioksit.....	NO ₂
Hidroksil radikali.....	OH ⁻
Hidrojen peroksit.....	H ₂ O ₂
Singlet oksijen.....	¹ O ₂
Peroksil radikali.....	ROO ⁻
Alkoksil radikali.....	RO ⁻
Hipokloröz asit.....	HClO
Poliansatüre yağ asitleri.....	PUFA
Lipid hidroperoksitler.....	LOOH
Malondialdehit.....	MDA
Deoksiribonükleik asit.....	DNA
Ribonükleik asit.....	RNA
Redükte glutatyon.....	GSH
Okside glutatyon.....	GSSG
Glutatyon peroksidaz.....	GSH-Px
Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat.....	NADPH
Talasemi majör.....	TM
Konjege dien.....	CD
Tiobarbitürik asit reaktif ürünleri.....	TBARS

1. ÖZET

Çocukluk çağında en sık anemi nedeni bir eser element olan demir eksikliğidir. İnorganik bileşikler şeklinde olan demir kompleksleri (metaloenzimler) organizmada önemli görev yaparken, iyonize formu potansiyel tehlike taşır. İyonik demir serbest radikaller meydana getirerek hücresel düzeyde hasarlara yol açar. Bu nedenle demirin artması veya azalması klinik yönden önem taşır.

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi (DEA) ve tedavisinin (oral, intramusküler [i.m.] ve intravenöz [i.v.] demir uygulaması) plazma total antioksidan kapasite (TAOK) üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya DEA (n: 60) olan ve sağlıklı kontrol grubunun (n: 20) oluşturduğu toplam 80 olgu alındı. Olgular 4 (Grup I: oral tedavi grubu [n: 20], Grup II: i.m. tedavi grubu [n: 20] ve Grup III: i.v. tedavi grubu [n: 20], Grup IV: Sağlıklı kontrol grubu [n: 20]) alt gruba ayrıldı. Tüm olgulardan tedaviden hemen önce, tedavinin 24. saatinde, 7. gününde, 6. ve 13. haftalarda kan örnekleri alındı.

Demir eksikliği anemisi grubunda TAOK düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ($p<0.001$). Tedavinin 24. saat ve 7. günündeki TAOK değerlerinde oral tedavi grubu ile i.m. ve i.v. tedavi grubu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Tüm gruplarda 7. gün, 6. ve 13. haftalarda TAOK değerleri kontrole göre belirgin düşük olmakla birlikte normale en yakın grup oral grup oldu. Tedavinin tüm aşamalarında TAOK değerleri i.v. tedavi grubunda daha düşük olarak gözlemlendi ($p<0.05$). Tedavinin 6. ve 13. haftalarında oral ile i.m. tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) fakat i.v. tedavi grubundaki TAOK değerleri oral ve i.m. tedavi gruplarına göre anlamlı düşük olarak bulundu

($p<0.05$). Oral, i.m. ve i.v. demir tedavi gruplarında tedavi öncesine göre 13. haftada TAOK değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak, DEA'nde ilk tercih edilecek tedavi şekli oral demir tedavisidir. Oral yoldan demir tedavisinin verilemediği veya etkin olmadığı durumlarda, TAOK düzeyine etkileri açısından öncelikle i.m. ve ancak daha sonra i.v. tedavi uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, intramusküler demir tedavisi, intravenöz demir tedavisi, parenteral demir tedavisi, total antioksidan kapasite

2. ABSTRACT

IN IRON DEFICIENCY ANEMIA THE EFFECT OF ORAL, INTRAMUSCULAR AND INTRAVENOUS TREATMENT ON TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY.

In childhood the most frequently anemia reason is iron deficiency which is a trace element. While iron complex (metalloenzymes) being like inorganic compounds shape have a big mission in organism, their ionize forms carry potential danger. Ionic iron causes cellular damages by forming free radicals. Because of this, it is clinically important that the iron increases or decreases.

In this study the effects of the iron anemia deficiency (IDA) and its treatment (oral, intramuscular (i.m.) and intravenous (i.v.) the iron practising) on plasma total antioxidant capacity (TAOC) were investigated.

Eighty pattern that are IDA (n: 60) and the healthy control group form were taken pattern were separated four inferior groups (Group I: The oral treatment group (n: 20), Group II: i.m. treatment group (n: 20), Group III: i.v. treatment group (n: 20), Group IV: The healthy control group (n: 20). The blood examples from all pattern in 24th hours, 7th day, 6th and 13 rd weeks before the treatment were taken.

The level of TAOC in the iron deficiency anemia group was found low according to the control group ($p < 0.001$). A significant difference was determined in 24th hours and 7th day between the oral treatment group and the i.m. and i.v. treatment group. The levels of TAOC in all groups in 7th day, 6 and 13 rd weeks was clearly low according to the control group but the oral treatment group was the closest one to the normal level. It was observed that the levels of TAOK were lower

in the treatment in the i.v. treatment group all phases of the treatment. In 6th and 13rd weeks of the treatment difference wasn't determined between the oral and i.m. treatment group ($p>0.05$) but the levels of TAOC in i.v. treatment group was determined clearly low according to the oral and i.m. treatment group ($p<0.05$). A clear change in the levels of TAOC wasn't determined in i.m., i.v., oral treatment groups in 13rd weeks according to before the treatment ($p>0.05$).

As a result, the first treatment form to be chosen is the oral iron treatment. In the situations that the oral iron treatment couldn't be applied or couldn't be active, firstly i.m. and later i.v. can be applied.

Key Words: Iron deficiency anemia, intramuscular iron treatment, intravenous iron treatment, parenteral iron treatment, total antioxidant capacity

3. GİRİŞ

Çocukluk çağında sık görülen aneminin en sık nedeni bir eser element olan demir eksikliğidir. Demir eksikliği çocuklarda daha çok yetersiz beslenmeden kaynaklanmaktadır (1). Ortaya çıkan semptomlar dokuların oksijen gereksinimi ile dokulara sağlanan oksijen miktarının dengesizliğine bağlı olarak izlenebildiği gibi, vücutta birçok metabolik ve enzimatik olaylarda yer alan demirin eksikliğine bağlı olarakda görülmektedir. Çocukluk çağında büyümenin ve gelişmenin devam etmesi, özellikle belli yaş gruplarında (büyümenin hızlı olduğu dönemler, kız çocuklarda ergenlikteki fizyolojik kayıplar) demir gereksinimde artış gözlenmesi nedeniyle demir eksikliği ile sık olarak karşılaşmaktadır (2).

Serum demir yoğunluğundaki azalma yetersiz hemoglobin (Hb) sentezine ve ardından eritrosit sayısında azalmaya yol açar. Ayrıca demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda eritrosit ömründe azalma görülür (3). Demir eksikliği sadece hemoglobin (Hb) üretimini etkilemekle kalmaz aynı zamanda sitokrom, miyogloblin, katalaz (CAT) ve peroksidaz gibi demir içeren diğer proteinlerin üretimine de etki eder. Daha önce DEA'nde antioksidan savunma sisteminde bozulma ve hücrel immünite ile miyeloperoksidaz aktivitelerinde azalma bildirilmiştir (4, 5). Demir eksikliği anemisi, demirin aktivitelerini ve özellikle antioksidan işlevleri olan demir içeren enzimleri değiştirir. Tüm bunlar eritrosit ömrünün kısalmasına katkıda bulunabilir (6). Literatürde DEA olan hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan savunma yöntemi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (4, 7-10). Ayrıca DEA'nde demir tedavisi sonucu antioksidan durumda gözlenen değişikliklerde tam olarak bilinmemektedir (6).

3.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

3.1.1. Tanımı ve Sıklığı

Demir eksikliği; tüm vücut demir düzeyinin, normal Hb yapımı yanında, demir içeren enzimleri oluşturabilmesi ve diğer görevlerinin yerine getirilmesi için gerekli olan demir düzeyinden daha az olması durumudur. Demir eksikliği anemisi ise ağır demir eksikliği sonucu oluşur ve son basamaktır. Demir eksikliği anemisi çocukluk çağı hematolojik hastalıklarının en yaygınıdır (11-13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1-2 yaş çocukların %9'unda demir eksikliği, %3'ünde ise DEA tespit edilmiştir. Adolesan kızların %9'unda demir eksikliği ve %2'sinde ise DEA saptanmıştır. Adolesan erkeklerde de pubertede depo demirinde %50 azalma saptanmıştır (13). Gelişmekte olan ülkelerde yapılan araştırmalarda toplumun yarısında demir eksikliği olduğu gösterilirken; bazı gelişmiş ülkelerde diyetin demir bakımından zenginleştirilmesi ve demir eklenmesinin yaygın kullanılmasıyla prevalans ve ağır DEA azalmasına karşın 1-2 yaş grubu çocuklar, 11-14 yaş erkek çocuklar ve 15-44 yaş kız çocukları ve kadınlarda demir eksikliğinin önemini koruduğu görülmektedir (14, 15). Ülkemizden Elazığ'da yapılan çalışmada, 4 ay-18 yaş arası çocuklarda %26 oranında demir azalması, %11.1 oranında demir eksikliği ve %12.7 oranında DEA saptanmıştır. Aynı çalışmada demir azalması (%28.9), demir eksikliği (%21.9) ve DEA (%26.2) oranları en yüksek 4 ay-2 yaş grubunda bulunmuştur. Cinsiyete göre demir azalması (%53.8) kızlarda, demir eksikliği (%71) ve DEA (%62) ise daha çok erkeklerde yaygın bulunmuştur (16).

Genelde demir eksikliği ve DEA kavramları karıştırılmaktadır. Anemi gelişmeden de demir eksikliğinden söz edilebilir. Bir kişide demir durumunun ortaya konulması için depo demirin durumu bilinmesi gereklidir. Organizmada demir

depoları, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi retiküloendotelyal sistem (RES)'den zengin organlarda bulunmaktadır. Vücudun demir ihtiyacı olduğunda öncelikle depolardan demir hareketi beklenir. En erken evrede depo demirinde azalma görülür. Bu dönem, kemik iliği ve RES hücrelerinde demir granüllerinde azalmanın gösterilmesi ile saptanır. Depo demiri hemosiderin ve ferritin (F)'in prusya mavisi ile boyanması ile gösterilir. Demir eksikliği durumunda deponun tamamen tükenmesi söz konusudur. Bu dönemi belirlemede F düzeyinin ölçülmesi daha kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kemik iliğinde depo demirin kaybolduğu tek anemi DEA'dır. Ancak F, akut faz reaktanı olarak kronik enflamasyon gösteren hastalarda, neoplastik ve karaciğer yetmezlikli hastalarda artmış bulunabilir (17, 18).

3.1.2. Demir Metabolizması

Demir doğada üç değerlikli ferrik oksit, ferrik hidroksit ve polimerik formdadır. Demir tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir elementdir. Canlı organizmalarda eser miktarda bulunmaktadır. İnsan ve diğer canlı türleri için esansiyel bir elementtir. İnsan vücudunda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) halde bulunur. Bazı metabolik ve enzimatik tepkimelerde rol oynadığından büyüme için zorunludur. Demir Hb sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınması), miyoglobin sentezi (kas kütlesinin büyümesi), demir içeren enzimlerin senteziyle, F ve hemosiderin şeklinde demir depolarının devamlılığı için gereklidir. Çocuklarda vücuttaki demirin %65'i Hb'de bulunur. Hemoglobindeki demirin görevi dokulara oksijen taşımaktır (19, 20). Vücuttaki demirin %10'u miyoglobinde bulunur ve kas kasılması sırasında oksijenasyonu sağlar. Sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalaz insan vücudunda Hb ve miyoglobin dışında demir içeren başlıca proteinlerdir (21).

Vücuttaki demir miktarı barsaktan emilen ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge ile korunur. Demir Emilimi birincil olarak duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Plazmaya geçen demir, Hb sentezinde kullanılmak üzere gelişmekte olan eritroblastlara alınır ve eritrositlerle dolaşımda dört ay kadar kaldıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Burada Hb'den uzaklaşır ve bir kısmı vücuttan atılır, büyük bir kısmı plazmaya geri döner ve sıklusa yeniden katılır (1, 22).

Gastrointestinal sistemden geçen demirin emilebilir şekilde olup olmaması, diyetteki miktarı, diyetin bileşimi ve gastrointestinal faktörler gastrointestinal sistemden demir emilim hızını etkileyen faktörlerdir. Diyetteki demirin %90 kadarı hem olmayan demir, geri kalanı hem demiri şeklindedir Hem demirinin emilimi hem olmayana göre çok yüksektir ve diyetteki diğer faktörlerden etkilenmez. Hem olmayan demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir. Sindirim sırasında ferröz formda redükte edilerek emilir. Hem demirinin %30'u, hem olmayan demirin ise ancak %5'i emilir. Gastrik sıvı, diyetteki hem olmayan demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler. Fizyolojik pH değerlerinde Fe^{+2} hızla, çözümlü olmayan Fe^{+3} şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşer ve Fe^{+3} 'ün çözümlülüğü 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. 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 için 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 (1, 23, 24).

Yenidoğanda yaklaşık 0.8 g demir bulunur, yetişkinlerde ise 5 g olduğu düşünülmektedir. Bu farklılığın önlenmesi için hayatın ilk 15 yılı boyunca ortalama 0.8 mg/gün demir emilmelidir. Büyüme gereksinimine ek olarak hücre kaybıyla oluşan normal demir kayıplarını dengelemek için küçük bir miktar gereklidir. Bundan dolayı çocukluk çağında pozitif demir dengesini sürdürmek için hergün yaklaşık 1 mg demir emilmelidir (13).

Yaşamın ilk dört ayında demir depoları yeterli olduğundan demir eklenmesi gerekli değildir. Dördüncü aydan sonra depolar azaldığından ve hızlı büyüme devam ettiğinden demir eklenmesi gerekebilir. Anne sütündeki demir düzeyi düşüktür ancak emilimi ve biyoyararlanımı iyidir. İnek sütündeki düzeyi fazla olmasına karşın biyoyararlanımı yetersizdir. Buna neden olarak anne sütündeki düşük kalsiyum ve fosfor düzeylerinin, ayrıca içerdiği laktoferrinin rolü olabileceği gösterilmiştir. Süt çocukluğu döneminde 4-12 ay arasında diyetle emilmesi gereken demir miktarı 0.8 mg/gün olmalıdır. Bunun 0.6 mg/gün bölümü büyüme için, 0.2 mg/gün bölümü 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 çıkabilmektedir. 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 son derece az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini

artırmaktadır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı Fe^{+3} demiri Fe^{+2} demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar (16, 25)

3.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri

Demir eksikliği ile DEA en sık olarak hayatın ilk iki yılında, özellikle 6-24. aylar arasında görülür (2).

Düşük doğum ağırlığı ve perinatal kanamalar neonatal Hb kitlesinde ve demir depolarında azalma ile ilişkilidir. Yenidoğan bebeğin yüksek Hb yoğunluğu yaşamın ilk 2-3 ayı boyunca azalır. Demirin önemli bir kısmı kullanılabilir hale getirilir ve depo edilir. Bu kullanılabilir depolar zamanında doğmuş yenidoğanlarda yaşamın ilk 6-9 ayı içinde kan yapımı için genellikle yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda veya perinatal kan kaybı olanlarda, depo demiri erken tüketilebilir ve diyet kaynakları başlıca öneme sahip olur. Term infantlarda, anemi nadiren yetersiz diyet ile oluşabilir. Altıncı aydan önce oluşması nadirdir. Genellikle 9-24. aylarda meydana gelir. İnek sütü yüksek miktarlarda (>750ml) ve demir ile desteklenmemiş besinleri tüketen infantlarda DEA sıklığı artar. Kan kaybı özellikle daha büyük çocuklarda DEA nedenidir (13).

Bazı coğrafik bölgelerde, kancalı kurt enfestasyonu DEA'nin önemli bir nedenidir. Gizli kanamalardan oluşan DEA peptik ülser, mekel divertikülü, polip veya hemanjioma veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal yolda görülen bir lezyondan oluşmuş olabilir. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir proteinde 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 eksikliğine bağlıdır. (13, 14, 26). Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin

yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri, yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza) demir eksikliğinin sık görülmesine neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi nedenleri Tablo I'de gösterilmektedir (27).

3.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Kliniği

Solukluk, demir eksikliğinin en önemli bulgusudur. Demir eksikliği anemisi olan çocuklar, şişman veya düşük ağırlıklı olabilir. Bazı çocuklarda, Hb seviyeleri 5 g/dl altına indiği zaman zayıflık, iştahsızlık ve irritabilite göze çarpar. Taşikardi ve kardiyak dilatasyon görülür ve sistolik üfürümler sıklıkla mevcuttur. İlerlemiş olguların irritabilite ve iştahsızlık durumu dokudaki demir eksikliğinin yansıması olabilir. Çünkü demir tedavisi ile hematolojik düzelme görülmesinden önce davranışlarda belirgin düzelme görülür. Demir eksikliği anemisi için özel semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası bulunabilir. Tinnitus, baş ağrısı, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen klinik bulgular olabilir. Tırnak ve saçlar kolay kırılır, kaşık tırnak görünümü olabilir. Dil papillalarında atrofi, angüler stomatit ve glosit görülebilir. Demir eksikliğinin nörolojik ve entelektüel görevler üzerine etkileri olabilir. Demir eksikliği anemisi ve anemi olmadan demir azalmasının uyanıklık, dikkat süresi ve öğrenme üzerine etkisi vardır (13, 28).

Demirin santral sinir sisteminin miyelinizasyonunda önemli rolü vardır. Bebekte miyelinizasyon için önemli olan 8-15 aylık dönemde demir eksikliği olması, bilişsel işlevlerde geri dönüşümsüz geriliğe ve ileri dönemde dikkat azlığına, belli ölçüde mental ve motor geriliğe neden olmaktadır. Ayrıca dopaminerjik sistemin demir eksikliğinden etkilenmesi ile motor kontrolde değişme, algılama, hafıza ve motivasyonda değişiklik ve davranış değişiklikleri olur (11, 13).

Tablo I. Demir eksikliği anemisi nedenleri (27)

1. Diyete bağlı alım azlığı

2. Artmış demir ihtiyacı

- a. Düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematürel
- b. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlar
- c. Adolesan evresi
- d. Gebelik
- e. Siyanotik konjenital kalp hastalığı

3. Kan kaybı

A. Prenatal, perinatal devre

1. Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalar
2. Plasenta previa
3. Fetomaternal kanama
4. Umbilikal kord rüptürü

B. Postnatal devre

1. Gastrointestinal sistem

- a. İntestinal hemoraji
- b. İnek sütü hipersensitivitesi
- 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 (intrakardiak mikroma, valvüler protez ve yamalar)

7. Böbrekler (travmatik hemolitik anemi, hematüri, nefrotik sendrom)

8. Ekstrakorporeal (hemodializ, travma)

9. Sık kan vericiliği

4. Azalmış absorpsiyon (malabsorpsiyon sendromları, uzun süreli diyareler, gastrektomi sonrası, inflamatuvar barsak hastalıkları)

Demir eksikliği anemisi ortaya çıkana kadar üç dönem geçer. Depo demirinde azalmanın olduğu birinci dönem (depo demir tükenmesi) yalnızca F 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. Serum F düzeyi iyice azalmıştır (11, 20, 29).

3.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları

İlerleyen demir eksikliğinde bir dizi biyokimyasal ve hematolojik olaylar gelişir. Demir eksikliği anemisinde Hb ve hematokrit (Hct), yaş ve cinsiyete göre olması gereken değerlerinin %95'inden düşüktür (Tablo II). Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli laboratuvar testleri Tablo III'de verildi.

Tablo II. Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı (22)

	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-3 ay	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

Tablo III. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler (22)

-
1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a. Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'nde azalma
 - b. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)'nin 27 pg altında olması
 - c. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)'nun %30'un altına düşmesi
 - d. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin %14'ün üstünde olması
 2. Serbest eritrosit protoporfirini (SEP)'nde artma (>40 mg/dl)
 3. Serum F'inde azalma (<10 ng/ml)
 4. Serum demirinde azalma
 - a. Serum demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nde artma
 - b. Transferin saturasyonu (%16'nın altında)'nda azalma
 5. 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
 6. Kemik iliği: Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk
-

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, enflamatuar, 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 (17, 18, 20). Plazma demiri ve TDBK plazma demirini belirlemede kullanılan iki göstergedir. Plazma demirindeki düşüklük, TDBK'nde artma ve TS'ndaki azalma (<%16) plazma demir yoğunluğundaki düzey azlığını yansıtmaktadır. Eritrosit (RBC) sayısı, DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (<5 milyon/mm³). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) demir eksikliği gelişim sürecinde en son bozulan ve tedavi sonrası en geç düzelen mikrositoz göstergesidir. Erişkinlerde normal MCV= 80-90 fl arasındadır. İki yaşın altındaki çocuklarda <75 fl sınır kabul edilebilir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozu yansıtan parametredir. Eritrosit dağılım genişliği'nin normali yaklaşık %12 olup; >%14 DEA lehinedir (30).

Eritrosit protoporfirini hücre içi demir durumunu yansıtmaması açısından değerlidir. Ancak kurşun zehirlenmesinde ve Hb sentezindeki bazı edinsel kusurlarda da patolojik olması nedeniyle özgün bir test değildir. Kronik hastalık anemisinden de etkilenmektedir. Günlük uygulamada önerilmeyen bir testtir (17, 18).

Kemik iliği incelemesi çocuklar için gerekli olmayan invaziv bir işlemdir. Buradaki yaklaşım kemik iliği yaymasının prusya mavisıyla boyanarak hücrelerdeki F ve hemosiderin varlığının gösterilmesidir (15, 17).

Solubl TfR (sTfR)'nün, son yıllarda demir eksikliğinin saptanmasında en popüler test olduğu söylenebilir. Ancak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile bakılan zor ve pahalı bir test olması; yaygınlaşmasını, günlük uygulamada kullanılmasını engellemekte ve daha çok akademik çalışmalarda seçilmesine neden olmaktadır. Özellikle erişkinlerde demir eksikliğinin diğer ciddi tablolardan ve enfeksiyon anemisinden 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 ulaşması için bu reseptörler gereklidir (17, 31).

3.1.6. Demir Eksikliği anemisinde Tedavi ve Korunma

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 eklenmiş mama ve demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü almayan çocuklarda ilk 12 ay demir eklenmiş mama verilmeli ve 4. ayda demir içeren ek gıdaya başlanmalıdır. 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 (15).

Demir eksikliği anemisinde demir preparatları oral veya parenteral yolla verilmektedir. Etkinliği, güvenli olması, ekonomik olması, sistemik ve lokal yan etkilerinin olmaması nedeni ile genellikle oral tedavi kullanılır. Hastaların çoğunda demir verilmesine bağlı yan etki görülmemektedir. Ancak %10-20 hastada demire bağlı yan etkiler görülebilir. En sık görülen yan etki ishal ve kabızlık gibi sindirim sistemi bulgularıdır. Bu bulgular oral tedavi yolunu değiştirmeden semptomatik olarak tedavi edilir. Bu komplikasyonlar genellikle demir dozu ile ilgili değildir. Bulantı, epigastrik ağrı, kusma ve karın ağrısı gibi üst gastrointestinal bulgular genellikle demir alımından bir saat sonra ortaya çıkar. Bu bulgular demirin hemen yemeği izleyerek alınması ile geçer ya da azalır. Eğer bulgular devam ederse, her dozdaki demir miktarını azaltmak ya da kullanılan demir preparatını tablet; draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçmek yararlı olabilir. Buna karşın bulgular devam ederse daha düşük dozlarda ve tek doz şeklinde vermek uygundur. Düşük dozlarda belli bir süre devam ettikten sonra, yeniden dozun artırılması gereklidir.

Dişlerde boyamanın önüne geçmek için demir şurubu plastik enjektörlerle dişlerle temas önlenerek verilebilir. Demir tedavisinde ilk seçenek demir preparatları sülfat, glukonat ve fumarat gibi ferröz demir tuzlarıdır. Ferrik demir tuzları emilimlerinin az ve etkisiz olması nedeni ile daha az önerilmektedir. Eğer ferrik demir verilmesi gerekirse, emilimi artırabilmek için C vitamininin eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınabilir (20, 32).

Oral demir tedavisi 3-6 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 periferik retikülositoz başlar. Retikülositozu günde 0.5 g/dl 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 sekiz hafta devam edilmelidir. Beslenme rejiminin öneriler doğrultusunda düzenlenmesi ve fazla miktarda inek sütünün alınmasının önlenmesi ile diyetteki eksikliğe bağlı görülen DEA önlenecektir (13, 20). Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap Tablo IV’da verildi (13).

Tablo IV. Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap sırası (13)

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. günler doruğa ulaşır.
4-30. günler	Hb düzeyi yükselir.
1-3. aylar	Depolar dolar.

Parenteral demir tedavisi (i.m., i.v.); ağızdan alınan demirin emiliminin bozuk olması, operasyona hazırlanma gibi hızlı yanıt gereken durumlarda, oral demir tedavisine dozajdaki ayarlamalara karşın intolerans söz konusu ise, altta yatan regional enteritis ve ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında ağızdan verilen demir hastalığın semptomlarını artırıyorsa, ağır demir eksikliklerinde, düşük uyumlu çocuklarda tedavinin uzaması, kronik kontrol edilemeyen bir kanama, akut diyare, eritropoetinle birlikte prematüre yenidoğanda, epidermolizis bülloza, parenteral beslenme verilen çocuklarda, cerrahi veya gastrointestinal bir nedenle demir emilimi yetersiz olduğunda, eritropoetin tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinde kullanılabilir (20, 33-37).

Başlıca i.v. demir preparatları demir dekstran (İmferon®), demir glukonat (Ferrlecit®) ve demir sükroz (Venofer®) olup, ülkemizde demir dekstran ve demir sükroz bulunmaktadır. Demir dekstran i.m. enjeksiyon ve i.v. infüzyon ile uygulanabilirken, demir sükroz ve demir glukonat tedavileri i.v. enjeksiyon ve infüzyon kullanılabilir. Demir dekstran tedavisiyle anafilaktik reaksiyonlar (%1'den azında hipotansiyon, bronkospazm, aritmi, kardiyovasküler kollaps, anjioödem) veya immun aracılı reaksiyon oluşma riski vardır. Test dozları bile ağır krizlere neden olduğu için; çoğu klinisyen demir dekstran tedavisini kullanmaz. Demir dekstran uygulama öncesi test dozu gerekir. Demir sükroz ve demir glukonat tedavilerinden önce test dozu gerekmez. Demir glukonatta serbest demirin salınması transferrin hipersalivasyonuna neden olmaktadır. Bunların yan etkileri hipotansiyon, flushing, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, kramplar, dispne, miyalji, mide bulantısı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve parestezidir. Demir dekstran yenidoğanda kontrendikedir. Hastalarımızda tedavi amaçlı kullandığımız demir sükroz preparatı Amerika Gıda ve İlaç Grubu (FDA) tarafından beş yıl önce onay almıştır. Bu tedavi Avrupa'da 40

yıldan beri güvenle kullanılmaktadır. Demir sükroz, bir sulu demir hidroksi sükroz kompleksidir ve i.v. verildikten sonra dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki demir bağlanma bölgelerine ulaşır. Hipotansiyon, flushing, ürtiker, kusma ve diyare nadir görülen komplikasyonlardır. Parenteral demir uygulamalarında yan etki olarak demir dekstran kullanılan hastaların %0.5'inde anafilaksi gelişebilirken yeni üretilen demir sükroz gibi preperatlarda anaflaktoid reaksiyon bildirilmemiştir. Demir sükroz tedavisinde tek dozda infüze edilen miktar 300 mg'ı geçmemelidir (33, 34). Mevcut üç parenteral demir preperatının karşılaştırılması Tablo V'de verildi (33).

Piyasada mevcut olan demir sorbitol (Jectofer® ampul), demir dekstran (İmferon® ampul) ve ferro III hidroksi polimaltoz (Ferrum® ampul) uzun yıllardan beri i.m. tedavide kullanılmaktadır. Çocuklarda parenteral tedavi kullanılacağı zaman i.m. uygulamada bebeklerde 1 ml/gün (50 mg/ml), çocuklarda 2 ml/gün'lük doz aşılmamalıdır. Gluteal derin enjeksiyonlar gün aşırı ve farklı kalçalara yapılmalıdır. Tedavi genellikle 3-7 günde tamamlanır. Ancak Hb artışı için 7-15 gün beklemek gerekir. İntramusküler uygulama sonrasında enjeksiyon yerinde gelişen kas nekrozu, deride renk değişikliği, flebit ve persistan ağrı özellikle yüzeysel yapılan enjeksiyonlarda ortaya çıkabilir. Bu lokal reaksiyonlar Z plasti tekniği ile azaltılabilir. Enjeksiyon yerindeki renk değişikliği geçici olup birkaç hafta veya aylar içinde kaybolur. Lokal inflamatuvar reaksiyon hafiftir. Ateş, ürtiker, baş ağrısı, lenfadenopati ve artralji sık görülen yan etkilerdir. Nadir olarak mide bulantısı ve baş dönmesi görülebilir (38).

Tablo VII. Parenteral üç demir preparatının karşılaştırılması (33)

	Demir dekstran	Ferrik glukonat	Demir sükröz
Güvenlik profili	+	++	++
Biyoyarlanım	+	++	++
Moleküler ağırlık			34-60kDa
Konsantrasyon	50 mg/ml	12.5 mg/ml	20 mg/ml
IV enjeksiyon (mg/ml)	50	12.5	20
(maksimum oran)			
Test dozu	İlk infüzyonda gerekli	hekim takibi	hekim takibi
Test dozu	25 mg i.v. yavaş puşe	25 mg i.v. yavaş puşe ya da 25 mg 50 ml NS içinde 60 dk'da i.v.	25 mg i.v.yavaş puşe
Doz	100 mg	125 mg	100 mg
IV enjeksiyon	100 mg 2-5 dk'da	125 mg 10 dk'da	100 mg 5 dk'da
İdame dozu	Günlük gerekli total miktar hesaplanır	1,000 mg 8 dializ sonrasında	haftada 1-3 kez
Minimum biriken doz	Yerine koyulacak bazal demir hesaplanır	1,000 mg	1,000 mg
Çözücü	%0.9 sodyum klorür	%0.9 sodyum klorür	%0.9 sodyum klorür
Total doz infüzyonu	Evet	Hayır	Hayır
İnfüzyon	250-1000 ml %0.9 NS içinde 1-6 saatte i..v.	100 ml NS içinde 125 mg 1 saatte i.v.	100 ml NS içinde 15 dk'da i.v.
Uygulama	İ.m. enjeksiyon, i.v infüzyon	i.v.enjeksiyon, i.v. infüzyon	İ.v. enjeksiyon, i.v. infüzyon
Yarılanma ömrü	6 saat	1 saat	5-6 saat
Klirens	10-20 mg/saat ^a	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Ciddi anafilaksi	%0.6-0.7	%0.004	%0.002
Hipersensitivite	%0.2-3	%0.4	%0.005
Yan etkiler	%50	%35	%36
Maliyet	37.7 dolar	43 dolar	68.8 dolar

NS=normal salin

^a=retiküloendotelyal sistemden atılır

Demir preparatlarının parenteral tedavi için toplam ve tam dozları şu formüle göre hesaplanır (34):

Toplam demir dozu (mg)= (gerekli Hb-ölçülen Hb) X 80 ml X vücut ağırlığı (kg) X 0.034

Tam demir dozu (mg)= Demirin toplam dozu (mg) + %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 kardiak 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 (13, 38).

3.2. SERBEST RADİKALLER

Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbita adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. İşte diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi (O^{\cdot}) ile gösterilir (39-41).

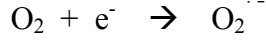
Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H_2O 'ya indirgenir (Tablo VI) (39, 40, 42, 43).

Tablo VI. Reaktif oksijen ürünleri (43)

Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO^{\cdot})	Hidrojen peroksit	(H_2O_2)
Alkoksil	(RO^{\cdot})	Singlet oksijen	(1O_2)
Peroksil	(ROO^{\cdot})	Ozon	(O_3)
Süperoksit	($O_2^{\cdot-}$)	Hipoklorid asit	($HOCl$)
Nitrik oksit	(NO^{\cdot})	Lipid hidroperoksit	($LOOH$)
Azot dioksit	(NO_2^{\cdot})	Peroksinitrit	($ONOO^{\cdot}$)

3.2.1. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

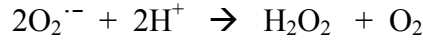
Süperoksit radikali; tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir (39, 40, 44).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi H_2O_2 kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (45).

3.2.2. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, $O_2^{\cdot-}$ 'nin enzimatik olarak iki elektron alması ya da $O_2^{\cdot-}$ 'lerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur.(40, 46).



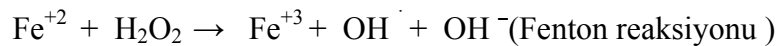
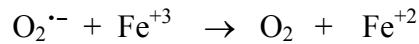
Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir (40).

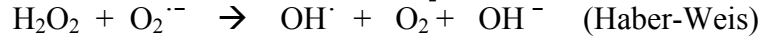
3.2.3. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur (40, 46, 47).



Hidroksi radikalleri, fenton reaksiyonu ile H_2O_2 'nin Fe^{+2} ve diğer geçiş elementleri varlığında (Cu, Mn, Zn, Cr, Co, Ni, Mo) indirgenmesiyle, H_2O_2 'nin $O_2^{\cdot-}$ radikali ile reaksiyona girmesiyle de (Haber-Weis reaksiyonu) oluşmaktadır. Haber-Weis reaksiyonu katalizör varlığında ya da katalizörsüz cereyan gerçekleşebilir. Katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerlemektedir (48-50).





3.2.4. Singlet oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^{\cdot}) meydana getirir ve lipid peroksidasyonu (LPO)'nu başlatabilir (47, 50).

3.2.5. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Artıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir (51). Bunlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

A. Eksojen faktörler

1. Diyetel faktörler: Doymamış yağ asitlerince beslenme, alkol, fazla kalorili beslenme (obezite), hayvansal proteinlerden zengin beslenme, az sebze ve meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması
2. Çevresel faktörler: Sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon
3. İlaçlar: Kemoterapotik ilaçlar (adriamisin), glutasyon tüketen ilaçlar

B. Endojen faktörler

1. Yoğun egzersiz, sedanter yaşam
2. Stres
3. Doku hasarı ve kronik hastalıklar
4. Diyetel antioksidan alımını etkileyen koşullar (malabsorbsiyon, kolestaz) olarak belirlenebilir.

3.2.6. Serbest Radikallerin Etkileri :

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkilerler (52).

3.2.6.1. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri:

Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştukları zaman organizmanın çeşitli yapılarında bozukluklara yol açarlar. Biyomolekülerden en hassas olanı lipidlerdir (53).

Lipid peroksidasyonu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nin oksidan maddeler etkisiyle alkol, aldehit, hidroksi asit, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisidir. Peroksidasyon ROS'in PUFA'nin yan zincirindeki metilenik karbonlardan hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atak ile başlar. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakarak karbon merkezli radikal oluşumuna yol açar. Bu radikal moleküler düzenleme ile konjuge dien şekline çevrildikten sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek ROO[•] radikali oluşur. Bu ROO[•] radikali diğer ROO[•] radikali ile birleşebilir ya da membran proteinleri ile etkileşebilir. En önemlisi ROO[•] radikalının membrandaki diğer yağ asitlerinden hidrojen atomlarını çıkarması ve peroksidatif zincir reaksiyonunu yaymalarındır. Böylece her defasında lipid hidroperoksitler (LOOH) ve yeni bir ROO[•] radikali oluşacaktır. Peroksidasyon bir kere başladıktan sonra yayılabilmekte, yüzlerce yağ asiti zincirleri LOOH'lere çevrilebilmektedir. Bu şekilde yağ asitlerinin kaybı membran hasarına yol açmaktadır (53).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu malondialdehit (MDA) üretimi ile sonuçlanır. Malondialdehit LPO' nun derecesinin saptanmasında kullanılan bir belirteçdir. Lipid LOOH ve lipid ROO[•] radikalleri hücrenin bir çok komponenti ile reaksiyona girerek toksik etkilerini gösterirler (54, 55).

Malondialdehit membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olarak iç membranın bazı özelliklerini değiştirir. Ayrıca

diffüze olabildiğinden deoksiribonükleik asit (DNA)'nın nitrojen bağları ile reaksiyona girebilir. Malondialdehit bu özelliklerinden dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (56).

Membrandaki PUFA ve protein içeriğinin fazla olması peroksidasyonun yayılmasını artıran faktörlerdir. Bunun yanında kolesterolün varlığı peroksidasyonu baskılamaktadır. Demir ve bakır iyonları ya da bu iyonların fosfat esterleriyle oluşturduğu basit şelatlar (Fe^{+2} -ADP) hem, Hb ve miyoglobini de içeren bazı demir proteinleri lipid LOOH'ın yapısını bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadır. Ayrıca C ve E vitamini gibi zincir reaksiyonlarını durduran, kıran antioksidanların varlığı da peroksidasyonun sonlandırılmasında önemlidirler (57).

3.2.6.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi :

Proteinler serbest radikal etkisine PUFA'nden daha az hassastırlar ve başlayan zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin ROS ile reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Serbest radikallerin neden olduğu hasar sonucu proteinlerde parçalanma, çapraz bağlanma ve agregasyon oluşur (47, 58).

3.2.6.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri :

Glukoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve okzalaldehitler oluşabilir. Okzalaldehitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (46, 51).

3.2.6.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri: Serbest oksijen radikallerinin nükleik asitler ve DNA üzerine etkisiyle; DNA zincirinde kopmalar,

bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar ve hasar oluşur. Sonuçta sitotoksiste, mutasyon ve malign değişim potansiyeli oluşabilir (51).

3.3. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sağlıklı bireylerde oluşan ROS ile, antioksidan savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin bozulması oksidatif stresle sonuçlanmaktadır (59).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta incelenir (60).

3.3.1. Endojen Antioksidanlar:

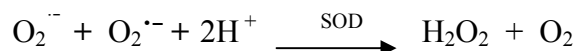
a- Enzimatik Antioksidanlar (mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S transferaz, glutatyon redüktaz).

b- Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (vitamin E, β karoten, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilirubin ve glutatyon)

3.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar :

3.3.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit genel olarak, zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır ve tepkimeler boyunca hidroksil radikali, 1O_2 ve organik radikallerin oluşumuna neden olur. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca $O_2^{\cdot-}$ 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GSH-Px'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (60).



Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H₂O₂ ise CAT ile H₂O'ya indirgenmektedir (60).

3.3.1.1.2. Glutasyon Redüktaz (GSH- Redüktaz)

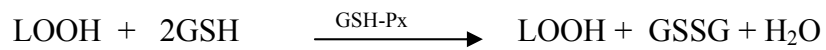
Redükte glutasyon (GSH)'un yüksek konsantrasyonları ve okside glutasyonun (GSSG) düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. GSH, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek GSSG düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık GSH-protein sülfidrilleri oluşturur. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş GSH'ın tekrar indirgenmiş şekle dönüşmesi gerekir. Glutasyon redüktaz nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler (47).



NADPH/NADP⁺ ve GSH/GSSG oranlarındaki değişiklikler akut prooksidan stres ile antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin belirtisidir (60)

3.3.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidrojen peroksitin detoksifikasyonundan esas olarak GSH-Px enzimi sorumludur. Glutasyon peroksidaz, lipid peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özellikte olan bir enzimdir (58).



GSH-Px'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Eritrositlerde de oksidan sisteme karşı en etkili antioksidandır (58).

3.3.1.1.4. Katalaz (CAT)

Katalaz tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan hem enzimdir. Hidrojen peroksitin O₂ ve H₂O indirgenmesini katalizler (47).



3.3.1.2. Enzimatik Olmayan Endojen Antioksidanlar:

1. C Vitamini (Askorbik Asit): Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, $\text{O}_2^{\cdot-}$, peroksit ve OH^- radikalleri ile reaksiyona girerek bir ara ürün olan semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidro askorbik asiti oluşturur. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki LPO'nu önler (61).

2. E Vitamini (α -tokoferol): Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyicisidir. Aynı zamanda $^1\text{O}_2$ 'nin kuvvetli bir tutucusudur. Ayrıca OH^- radikali, peroksi radikali ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ ile direk olarak reaksiyona girebilir (60).

3. β karoten: A vitamini ön maddesi olan β karoten etkili bir $^1\text{O}_2$ ve radikal tutucu antioksidandır (62).

4. Melatonin: Pineal bezden salgılanan vücutta bir çok etkisine ilave olarak direk radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artıran ve NO sentetaz gibi prooksidatif enzimleri baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur (62).

5. Glutasyon (GSH): Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. Glutasyon, proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar. Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşır (47).

3.3.1.3. Diğer Enzimatik Olmayan Endojen Ajanlar

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, ferritin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar (47).

3.3.2. Eksojen Antioksidanlar (60):

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler)
- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen)
- Demir tutucuları (desferroksamin, EDTA)
- Rekombinant SOD (r-SOD)
- Besinlerdeki doğal antioksidanlar. A, C, E vitamini ve β karoten
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Asetil sistein, mannitol
- Melatonin

3.4.TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAOK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemli rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (63).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Proteinler plazmanın ana antioksidan bileşenini oluştururlar. Proteinlerin serbest sülfidril grupları onların antioksidan cevabından sorumludur. Plazmanın serbest sülfidril grupları proteinlere aittir çünkü aynı şekilde sülfidril gruplarına sahip olan linoleik asitin serum total serbest sülfidril seviyesine etkisi önemsizdir. Proteinlerin sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal

reaksiyonlarına karşı serum TAOK'nin %49'unu oluşturduğu bulunmuştur. Aynı zamanda TAOK seviyesi ile serum total –SH içeriği arasında ilişki bulunmuştur. Vitamin C'nin güçlü serbest radikal tepkimelerini ertelediği ve bastırıldığı gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde güçlü serbest radikal tepkimelerine karşı ölçülen serum TAOK'nin %5'ini Vitamin C oluşturmaktadır. Son çalışmalar bilirubin aterosklerozis, koroner arter hastalığı ve inflamasyona karşı önemli bir koruma sağlayabilen güçlü bir fizyolojik antioksidan olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda bilirubin'in yenidoğan oksidatif zarardan korumakta önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Yenidoğan sarılığı olan infantların yetişkin sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum TAOK düzeyine sahip oldukları bulunmuştur. Plazmanın toplam bilirubin miktarı sağlıklı bireylerde ölçülen serum TAOK değerinin %1.69'unu oluşturur. Albümin, ürik asit ve askorbik asit ise insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, GSH, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAOK yansıtır. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlar yerine bunların toplam antioksidan değerini veren TAOK ölçümü yaygınlaşmaktadır (64, 65). Plazmadaki TAOK'nin önemli miktarını oluşturan moleküller Tablo VII'da gösterildi (65).

Tablo VII. Total antioksidan kapasiteyi oluşturan moleküller (64)

Antioksidanlar	Relativ aktivite	Konsantrasyon (μM)	Miktar (mmol Trolox eq/L)	Miktar (%)
Total –SH	1.82	303 - 525	0.753	48.89
Vitamin C	1.36	28 - 85	0.077	5.00
Ürik asit	0.19	50 - 470	0.059	3.83
Vitamin E	1.00	12 - 45	0.029	1.88
Biluribin	2.64	3 - 17	0.026	1.69
Diğer	-	-	0.596	38.71
Total			1.540	100

Bu çalışmanın amacı oral, i.m. ve i.v. yolla demir tedavisi alan DEA olan çocuklarda, oksidan bir madde olan demir kullanımını sonucu vücutta oluşan total antioksidan düzeyi saptayarak oksidatif stresi belirlemektir.

Yan etkileri ve toksisitesi göz önüne alındığında özellikle prooksidan bir molekül olan demirin kullanılmasıyla vücutta oksidan stres artabilir. Bu şekilde seçilecek tedavi yolu konusunda yeni bir bakış açısı kazandırılmak istendi. İntravenöz demir tedavisine hızlı yanıt alındığı ve uygulamaya yeni sunulan preparatlarla yan etkiler yok denecek kadar az olduğu için antioksidan kapasiteyi nasıl etkilediğinin belirlenmesi amaçlandı. Kısa sürede Hb değerinin yükselmesinin diğer demir tedavilerine göre antioksidan sisteme etkilerinin araştırılması planlandı. Yeni i.v. demir preparatları ile yapılan tedavilerde ciddi yan etkilerin az olması, demir tedavisinde yeni gelişmelere neden olabilir. Biz çalışmamızda i.v. tedavide güvenlik profili yüksek ve ciddi anafilaksi bildirilmemiş olan demir sükroz kullandık. Parenteral (i.m, i.v.) verilen demir

tedavisinin endikasyonlarını genişletmek ve tedavi sınırlarını artırmak hastalara gereksiz yere riski fazla olan kan transfüzyonlarını önleyecektir. Bu konuda yapılacak çalışmalar, son zamanlarda yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere parenteral tedaviden kaçınmayı önleyebilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2005-Eylül 2005 ayları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde izleme alınan DEA (n: 60) olan ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran anemi tanısının ayırt edilmesi nedeniyle kan alınması gereken sağlıklı kontrol grubunun (n: 20) oluşturduğu toplam 80 olgu alındı. Oral tedavi alan 20 hasta Grup I'i, i.m. tedavi alan 20 hasta Grup II'yi, i.v. tedavi alan 20 hasta Grup III'ü ve sağlıklı 20 çocuk Grup IV'ü oluşturdu. Parenteral demir tedavisi; oral demir tedavisine doz ayarlamalarına karşın intoleransı olan, uzun süreli oral demir tedavisine cevap vermeyen ve sosyokültürel faktörler nedeniyle uzun süreli tedavi olanağının bulunmadığı, planlanmış cerrahi nedeniyle acil Hb değerinin yükseltilmesi gereken ve akut kanamalı hastalara uygulandı (33, 34). DEA tanısı alan ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerine, çalışma ile ilgili bilgi verilip, yazılı onayları alındı.

DEA tanısı; yaş ve cinsiyete göre düşük Hb seviyesi, serum demiri 30 µg/dl altında, F değeri 12 ng/ml altında ve TS %16'nın altında olan hastalara konuldu (66). Aşağıdaki özelliklere sahip olgular çalışma kapsamından çıkarıldı (67, 68).

1. Kronik veya geçirilen enfeksiyonu olan, parazitoz tanısı almış ve tedavisi henüz tamamlanmamış hastalar
2. Anemisi olup vitamin B₁₂ veya folik asit vitamini eksikliği saptanan hastalar
3. Demir tedavisi ile allerjik reaksiyon gelişen veya bu şekilde öyküsü olanlar
4. Çalışma öncesi herhangi bir demir preparatı kullanmış olan, oral demir tedavisini son 3 ayda, parenteral demir tedavisini son 1 ayda alan hastalar
5. Vitamin kullanan hastalar

Tüm gruplardan tedavi öncesi ve tedavinin 24. saati, 7. günü, 6. haftası ve 13. haftasında olmak üzere beş kez tam kan sayımı, serum demir, TDBK ve F tayinleri için kan örnekleri alındı. Demir depolarının, parenteral tedavilerin 24. saat ve 7. gününde dolmaya başlaması ve parenteral tedavinin 7. gününde Hb düzeyinde yükselme gözleendiğinden eşdeğer dönemlerde antioksidan durumu değerlendirmek için kan örnekleri 24. saat ve 7. günde alındı (34, 69). Oral yolla demir tedavisinin 24. saatindeki antioksidan durumunu parenteral demir tedavisi ile karşılaştırmak ve oral demir tedavisinde 7. günde retikülosit krizi oluşacağından kan örnekleri bu zamanlarda alındı (69, 70). Parenteral demir verilmesinden sonra absorpsiyonun sonlanması en az dört hafta sürebilir ve böylece serbest radikal oluşumu uzayabilir (3). Sonraki 6. ve 13. hafta kan örnekleri ise oral tedavinin tamamlandığı süreçte antioksidan durumu değerlendirmek amacıyla alındı (71, 72).

Polikliniğe başvuran hastalar DEA tanısı konulduktan ve ailesinden yazılı izin alındıktan sonra oral veya parenteral (i.m. veya i.v.) demir tedavisine alındılar. Parenteral demir tedavisi; oral demir tedavisine doz ayarlamalarına karşın intoleransı olan, uzun süreli oral demir tedavisine cevap vermeyen ve sosyokültürel faktörler nedeniyle uzun süreli tedavi olanağının bulunmadığı, planlanmış cerrahi nedeniyle acil Hb değerinin yükseltilmesi gereken ve akut kanamalı hastalara uygulandı (33, 34). Oral demir tedavisi için ferröz sülfat (Ferro-Sanol® sirup) 4 mg/kg/gün 3 ay süreyle uygulandı. İntravenöz demir tedavileri hastaneye yatış yapılarak verildi. Hastalara i.v. demir tedavisinden 30 dakika önce difenhidramin ve asetaminofen verildi. Hastalar infüzyon boyunca yakın izleme alındı. Demir sükroz (Venofer® ampul) i.v. yolla, ferro III hidroksi polimaltoz (Ferrum Hausman® ampul) i.m. yolla uygulandı. Parenteral (i.m. ve i.v.) demir dozları tanı anında Hb düzeyi ve çocuğun kilosu göz önüne alınarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı (33, 34):

Total demir dozu (mg)= (hedef Hb-mevcut Hb) x 80 ml x vücut ağırlığı x 0.034

Tam demir dozu (mg)= total demir dozu + %20 (total demir dozunun)

Vücut ağırlığının her bir kg'ı için 80 ml kan volümü 0.034 düzeltme faktörü ile kullanıldı. Demir depolarını doldurmak için toplam değere %20 eklendi. İntravenöz demir tedavisi, her 20 mg/ml demir eklenmesi 75-100 cc % 0.9'luk NaCl içinde ve 13.8±6.2 mg/kg dozunda (4-26 mg/kg/doz) 2 saat üzerinde i.v. olarak verildi. İnfüzyonun ilk on dakikasında yavaş uygulama yapıldı ve tam demir dozu 2-3 günde tamamlandı. İntramusküler demir tedavisi ise gün aşırı farklı kalçalara tam demir dozu ortalama 5.9±3.8 gün (3-15) ve 12.8±4.3 mg/kg dozunda (3.2-24.6 mg/kg/doz) uygulandı (33, 34) . Çalışmaya katılan bütün hastalardan 4 ml kan alındı. İki ml kandan serum elde edilerek serum demir, TDBK, F çalışıldı. İki ml kandan da tam kan sayımı ve TAOK çalışıldı.

Total antioksidan kapasite için alınan kan örnekleri heparinize tüplere aktarıldı ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılarak hepsi aynı anda çalışılmak üzere ortalama 2 ay süre ile -80°C'de muhafaza edildi (73).

Tam kan sayımı Coulter Gen-S system (Coulter Corp, Miami, USA) ile, serum demir düzeyi ve total TDBK Olympus AU 600 cihazı ve Olympus kiti ile (Mishima Olympus CO. LTD., Japon) ve F düzeyi İmmulite 2000 cihazında İmmulite 2000 F kiti (DPC, Los Angeles, USA) ile bakıldı (74).

Plazmadaki TAOK düzeyi, Erel tarafından geliştirilen otomatize kolorometrik bir ölçüm metodu kullanılarak yapıldı (64). En güçlü biyolojik radikal olan HO[·] radikali bu metotta fenton reaksiyonunda oluşur ve reaksiyon renksiz bir molekül olan O- dianisidine'nin sarımsı kahverengi renkte olan dianisyl radikaline dönüşümünü sağlar. Bu reaksiyon ortamına plazma örneğinin eklenmesiyle

reaksiyon karışımındaki oksidan hidroksil radikali plazmadaki antioksidanlar ile baskılanarak renk değişimi engellenir. Bu şekilde plazmanın TAOK'sinin etkin ölçümü sağlanmış olur. Test ölçüm sonuçları mmol Trolox eq/L olarak belirlenir ve bu testin doğruluğu mükemmeldir (75).

Çalışmada elde edilen veriler SPSS programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler ortalama±SD olarak verildi. Gruplar arası ve grupların kendi içinde tedavi dönemlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analiz testi (ANOVA) ve post ANOVA testler tukey B ve scheffe testleri kullanıldı. Grupların kendi içlerinde parametrelerin birbiri ile korelasyonu pearson testleri ile yapıldı ve $p<0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Grup I'de 20 olgunun 12'si (% 60) erkek, 8'i (% 40) kız, Grup II'de 20 olgunun 11'i (% 55) erkek, 9'u (% 45) kız, Grup III'de 20 olgunun 12'si (% 60) erkek, 8'i (% 40) kız idi. Kontrol grubundaki 20 olgunun 11'i (% 55) erkek, 9'u (% 45) kız idi. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 79.33 ± 64.01 ay (6 ay-192 ay) arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması Grup I'de 56.35 ± 46.28 ay, Grup II'de 104.50 ± 78.66 ay, Grup III'de 62.60 ± 64.43 ay ve kontrol grubunda ise 93.90 ± 53.07 ay olarak saptandı. Gruplar yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Dört grubun demografik özellikleri Tablo VIII'de verildi.

Tablo VIII. Olguların demografik özellikleri

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
	(oral)	(i.m.)	(i.v.)	(Kontrol)
Yaş (ort\pmSD, ay)	56.35 ± 46.28	104.50 ± 78.66	62.60 ± 64.43	93.90 ± 53.07
(alt-üst)	(6-144)	(6-204)	(7-180)	(6-186)
Cinsiyet n (%)				
Erkek	12 (60)	11 (55)	12 (60)	11 (55)
Kız	8 (40)	9 (45)	8 (40)	9 (45)

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

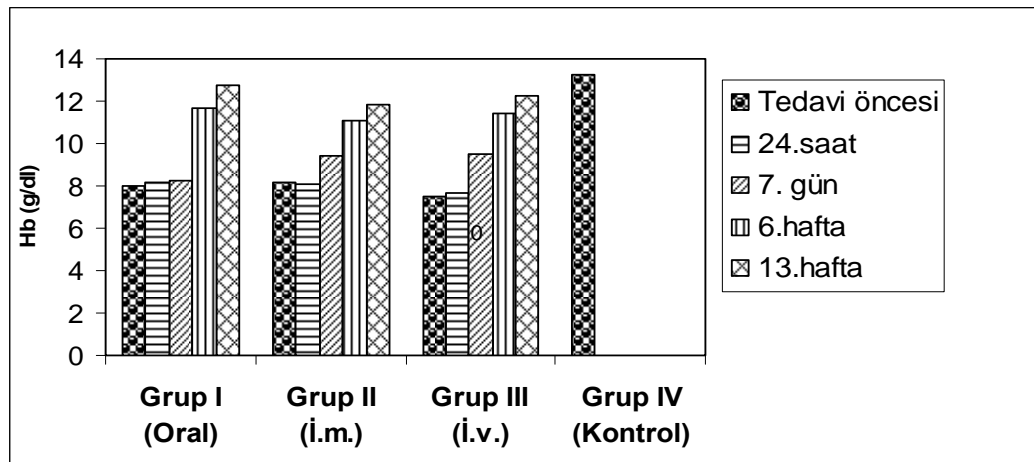
Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati ile 7. günü, 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan Hb düzeyleri tedavi Tablo IX'da verildi.

Tablo IX. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan hemoglobin değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (g/dl, ort±SD)	24. saat (n=20) (g/dl, ort±SD)	7. gün (n=20) (g/dl, ort±SD)	6. hafta (n=20) (g/dl, ort±SD)	13. hafta (n=20) (g/dl, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 8.02±1.65	(2) 8.15±1.60	(3) 8.22±1.25	(4) 11.68±0.77	(5) 12.77±0.76	Oral Grup 1-4 p<0.001 1-5 p<0.001 2-4 p<0.001 2-5 p<0.001 3-4 p<0.001 3-5 p<0.001
Grup II (İ.m.)	(6) 8.13±1.45	(7) 8.11±1.73	(8) 9.41±1.53	(9) 11.07±1.35	(10) 11.82±0.95	İ.m. Grup 6-9 p<0.001 6-10 p<0.001 7-9 p<0.001 7-10 p<0.001 8-9 p<0.05 8-10 p<0.001
Grup III (İ.v.)	(11) 7.51±1.80	(12) 7.68±1.73	(13) 9.46±1.36	(14) 11.41±0.82	(15) 12.22±0.97	İ.v. Grup 11-13 p=0.001 11-14 p<0.001 11-15 p<0.001 12-14 p<0.001 12-15 p<0.05 13-14 p=0.001 13-15 p<0.001
Grup IV (Kontrol)	(16) 13.22±0.67					
**p	1-16 p<0.001 6-16 p<0.001 11-16 p<0.001	2-16 p<0.001 7-16 p<0.001 12-16 p<0.001	3-8 p<0.05 3-13 p<0.05 3-16 p<0.001 8-16 p<0.001 13-16 p<0.001	9-16 p<0.001 14-16 p<0.001	5-10 p=0.001 10-16 p=0.001 15-16 p<0.001	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık



Şekil 1. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan hemoglobin 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 ($p<0.001$). Tedavi sonrası Hb değeri oral tedavi grubunda 8.02 ± 1.65 g/dl'den 12.77 ± 0.76 g/dl'ye yükseldi. Oral tedavi grubunda tedavi öncesi ile tedavinin 6. ve 13. haftası arasındaki Hb artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Oral ile i.v. tedavi grubu karşılaştırıldığında 13. haftadaki Hb düzeyindeki artış oral tedavi grubunda daha fazlaydı ($p=0.001$). Tedavi sonrası oral tedavi grubu Hb değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

İntramusküler tedavi grubunda, tedavi öncesi ile 6 ve 13. haftalar arasındaki Hb düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastalarda Hb değeri 8.13 ± 1.45 g/dl'den 11.82 ± 0.95 g/dl'ye yükseldi. Tedavi sonrası Hb değeri kontrol grubundan düşüktü ($p=0.001$). Oral ve i.m. tedavi grubunda Hb düzeyindeki artış 6. haftada belirgin iken i.v. tedavi grubunda 7. günde gözlendi. Oral, i.m. ve i.v. tedavi grubunda 6. haftadan 13. haftaya kadar Hb düzeyinde artış gözlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İntramusküler ve i.v. tedavi grubunda 7. gündeki Hb düzeyindeki artış oral tedavi grubundan yüksekti ($p<0.05$).

İntravenöz tedavi grubunda tedavi öncesi ile 7. gündeki ($p=0.001$), 6. ve 13. haftalar arasındaki Hb düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Hastalarda Hb değeri 7.51 ± 1.80 g/dl'den 13. haftada 12.22 ± 0.97 g/dl'ye yükseldi. Tedavi sonrası Hb değeri kontrol grubundan daha düşüktü ($p=0.001$).

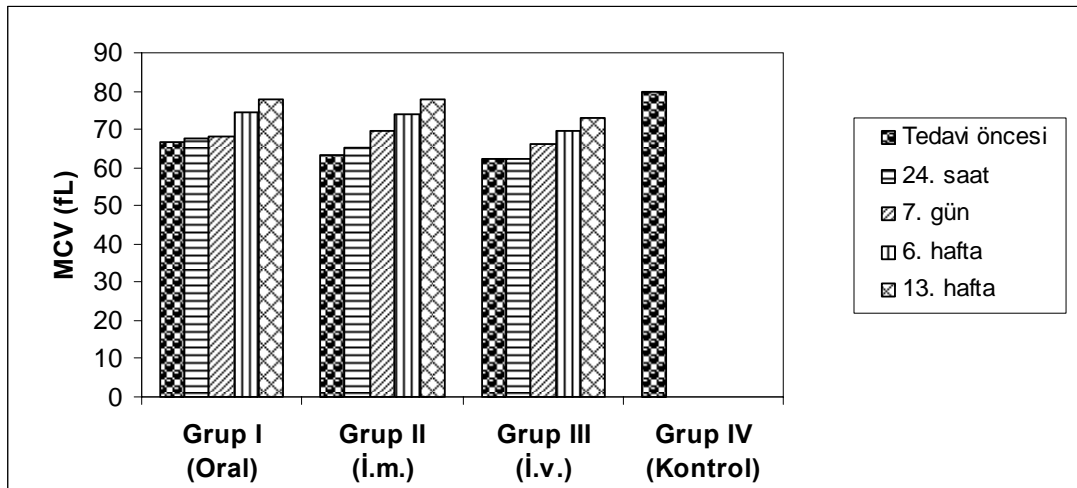
Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, 24. saati, 7.gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan MCV düzeyleri Tablo X'de verildi.

Tablo X. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ortalama eritrosit hacmi değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (fL, ort±SD)	24. saat (n=20) (fL, ort±SD)	7. gün (n=20) (fL, ort±SD)	6. hafta (n=20) (fL, ort±SD)	13. hafta (n=20) (fL, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 66.62±8.74	(2) 67.51±8.03	(3) 68.28±11.00	(4) 74.5±3.47	(5) 77.78±4.77	Oral Grup 1-4 p<0.05 1-5 p=0.001 2-5 p<0,01 3-5 p<0.01
Grup II (İ.m.)	(6) 63.27±10,06	(7) 65.08±10.51	(8) 69.56±8.80	(9) 73.92±5.89	(10) 77.90±4.10	İ.m. Grup 6-9 p<0.01 6-10 p<0.001 7-9 p<0.05 7-10 p<0.001 8-10 p<0.05
Grup III (İ.v.)	(11) 62.39±11.05	(12) 62.47±9.89	(13) 65.95±10.11	(14) 69.34±7.64	(15) 73.1±7.62	İ.v. Grup 11-15 p=0.01 12-15 p=0.01
Grup IV (Kontrol)	(16) 79.65±14.34					
**p	1-16 p<0.001 6-16 p<0.001 11-16 p<0.001	2-16 p<0.01 7-16 p=0.001 12-16 p<0.001	3-16 P<0.01 8-16 P=0.01 13-16 P=0.001	4-14 p<0.05 9-14 p<0.05 14-16 p<0,01	5-15 p<0.05 10-15 p<0.05	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık



Şekil 2. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ortalama eritrosit hacmi değerleri

Oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları arasında tedavi öncesi MCV değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi öncesi üç grubun MCV değerleri

kontrol grubundan düşüktü ($p<0.01$). Oral tedavi grubunda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavinin 6. hafta ve ($p<0.05$) 13. haftasında MCV düzeyindeki artış anlamlı idi ($p=0.01$). Tedavinin 6. haftası ile 13. haftası arasında MCV düzeyindeki artış anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrası MCV değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.05$)

İntramusküler tedavi grubunda, tedavi öncesi ile 6. hafta ve ($p<0.01$) 13. hafta arasında MCV düzeyindeki artış anlamlı idi ($p<0.001$). Çalışmanın 6. hafta ile 13. haftası arasında MCV düzeyinde anlamlı artış yoktu ($p>0.05$). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında MCV düzeyinde anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

İntravenöz tedavi grubunda, tedavi öncesi ile tedavinin 13. haftası arasındaki MCV düzeyindeki artış anlamlı bulundu ($p=0.01$). Oral ve i.m. tedavi grubunda 13. haftadaki MCV düzeyleri i.v. tedavi grubundan yüksek idi ($p<0.05$).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, 24. saat, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan RDW düzeyleri Tablo XI'de verildi.

Tedavi öncesi oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları arasında RDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p<0.001$). Tedavi öncesi her üç grupta RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p<0.001$). Oral tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası RDW değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

İntravenöz tedavi grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında RDW'deki düzelme anlamlı bulundu ($p<0.001$). İntramusküler tedavi grubunda tedavinin 7. günü RDW'de artış gözlenirken tedavi sonrasındaki düzelme anlamlı idi ($p=0.01$). İntravenöz tedavi grubunda tedavinin 24. saat, 7. gün ve 6. haftalarında RDW düzeyinde artış saptanırken tedavi sonundaki düzelme anlamlı bulundu ($p<0.001$). Oral tedavi grubunda tedavi sonrası RDW düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p=0.001$). İntramusküler ve i.v. tedavi

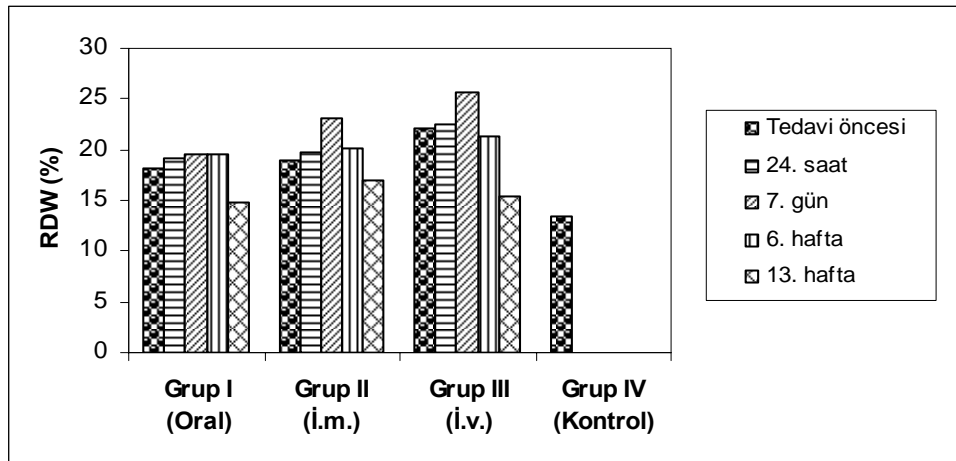
grubunda tedavi sonrası RDW düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p<0.01$).

Tablo XI. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan eritrosit dağılım genişliği değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (%, ort±SD)	24. saat (n=20) (%, ort±SD)	7. gün (n=20) (%, ort±SD)	6. hafta (n=20) (%, ort±SD)	13. hafta (n=20) (%, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 18.06±2.02	(2) 19.18±1.97	(3) 19.51±4.25	(4) 19.60±7.56	(5) 14.82±1.63	Oral Grup 4-5 p=0.01
Grup II (İ.m)	(6) 18.89±3.01	(7) 19.65±3.83	(8) 23.09±7.14	(9) 20.21±5.59	(10) 17.07±4.92	İ.m. Grup 8-10 p=0.01
GrupIII (İ.v.)	(11) 22.11±4.23	(12) 22.50±4.34	(13) 25.60±5.69	(14) 21.28±5.03	(15) 15.36±2.54	İ.v. Grup 11-15 p<0.001 12-15 p<0.001 13-15 p<0.001 14-15 p<0.01
Grup IV (Kontrol)	(16) 13.35±0.97					
**p	1-16 p<0.001 6-16 p<0.001 11-16p<0.001	2-16 p<0.001 7-12 p<0.05 7-16 p<0.001 12-16p<0.001	3-8 p<0.05 3-13 p<0.05 3-16 p<0.001 8-16 p<0.001 13-16p<0.001	4-16 p=0.001 9-16 p<0.001 14-16 p<0.001	5-16 p=0.001 10-16 p<0.01 15-16 p<0.01	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık



Şekil 3. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan eritrosit dağılım genişliği değerleri

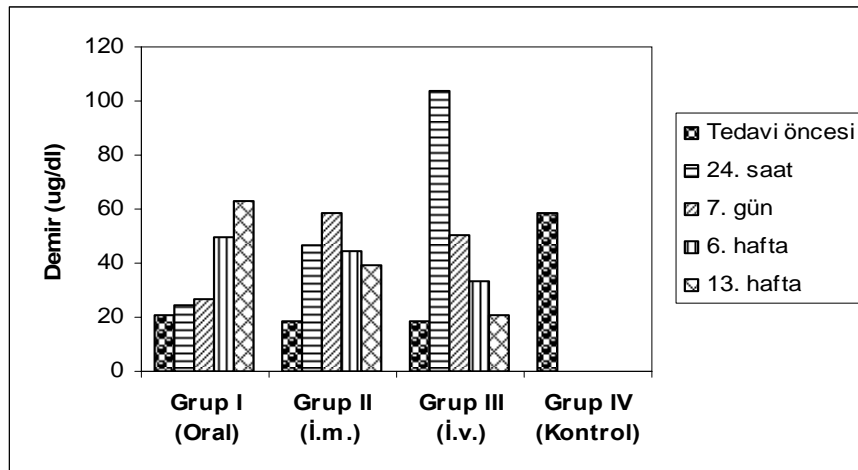
Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, 24. saat, 7.gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan demir düzeyleri Tablo XII'de verildi.

Tablo XII. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan demir değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (µg/dl, ort±SD)	24. saat (n=20) (µg/dl, ort±SD)	7. gün (n=20) (µg/dl, ort±SD)	6. hafta (n=20) (µg/dl, ort±SD)	13. hafta (n=20) (µg/dl, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 20.65±12.00	(2) 24.35±13.08	(3) 26.45±11.89	(4) 49.42±17.74	(5) 63.1±18.21	Oral Grup 1-4 p<0.001 1-5 p<0.001 2-4 p<0.001 2-5 p<0.001 3-4 p<0.001 3-5 p<0.001
Grup II (İ.m.)	(6) 18.70±8.57	(7) 46.75±24.57	(8) 58.2±23.12	(9) 44.45±16.99	(10) 38.93±18.42	İ.m Grup 6-7 p=0.001 6-8 p<0.001 6-9 p<0.01 6-10 p<0.05 8-10 p<0.05
Grup III (İ.v.)	(11) 18.17±9.80	(12) 103.85±48.83	(13) 50.66±21.78	(14) 33.70±19.10	(15) 21.00±12.69	İ.v. Grup 11-12 p<0.001 11-13 p<0.01 12-13 p<0.001 12-14 p<0.001 12-15 p<0.001 13-15 p<0.05
Grup IV (Kontrol)	(16) 58.60±24.31					
**p	1-16 p<0.001 6-16 p<0.001 11-16 p<0.001	2-7 p=0.001 2-12 p<0.001 2-16 p<0.001 7-12 p<0.001 12-16 p<0.001	3-8 p<0.001 3-13 p<0.001 3-16 p<0.001	4-14 p=0.01 14-16 p<0.01	5-10 p<0.001 5-15 p<0.001 10-15 p=0.001 10-16 p<0.01 15-16 p<0.001	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık



Şekil 4. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan demir değerleri

Oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları karşılaştırıldığında tedavi öncesi demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Her üç grupta tedavi öncesi demir değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi ($p<0.001$). Oral tedavi grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında demir düzeyindeki artış anlamlı idi ($p<0.001$). Tedavi sonrası oral tedavi grubunda demir düzeyindeki artış i.m. ve i.v. tedavi grubundan anlamlı yüksek idi ($p<0.001$). Oral tedavi grubunda tedavi sonrası demir düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.05$).

İntramusküler tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında demir düzeyindeki artış anlamlı idi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavinin 7. gününde demir düzeyindeki artış belirgindi ($p<0.001$). Tedavinin 24. saati ($p=0.001$) ile 7. günündeki demir düzeyindeki artış oral tedavi grubundan fazla idi ($p<0.001$). Tedavinin 7. gününe göre 13. haftada demir düzeyindeki azalma anlamlı idi ($p<0.05$). İntramusküler tedavi grubunda 13. haftada demir düzeyindeki artış i.v. tedavi grubundan fazla idi ($p=0.001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 13. haftadaki demir düzeyi i.m. tedavi grubunda daha düşüktü ($p<0.01$).

İntravenöz tedavi grubunda tedavi öncesi ile 13. hafta arasında demir değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Tedavi öncesine göre tedavinin 24. saati ($p<0.001$) ile 7. gününde demir düzeyindeki artış belirgindi ($p<0.01$). Tedavinin 24. saatinde demir düzeyindeki artış i.v. tedavi grubunda oral ve i.m. tedavi grubundan belirgin yüksekti ($p<0.001$). Tedavinin 7. gününden sonra demir düzeyi azalma gösterdi ve tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre i.v. tedavi grubunda 13. haftadaki demir düzeyi düşüktü ($p<0.001$).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan TDBK düzeyleri Tablo XIII'de verildi.

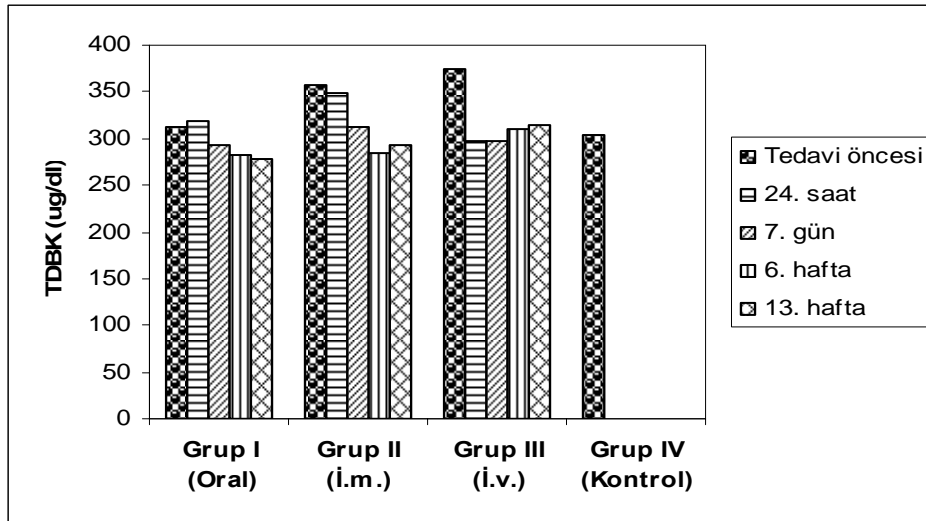
Tablo XIII. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total demir bağlama kapasitesi değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (µg/dl, ort±SD)	24. saat (n=20) (µg/dl, ort±SD)	7. gün (n=20) (µg/dl, ort±SD)	6. hafta (n=20) (µg/dl, ort±SD)	13. hafta (n=20) (µg/dl, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 312.95±44.55	(2) 318.80±71.93	(3) 292.50±48.75	(4) 282.70±48.32	(5) 277.65±45.28	Oral Grup NS
Grup II (İ.m.)	(6) 357.20±43.51	(7) 348.75±72.28	(8) 312.85±40.62	(9) 283.90±60.53	(10) 293.95±58.50	İ.m. Grup 6-9 p<0.01 6-10 p=0.01 7-9 p=0.01
Grup III (İ.v.)	(11) 375.25±91.32	(12) 298.00±50.12	(13) 298.20±59.50	(14) 309.35±53.72	(15) 314.65±61.70	İ.v. Grup 11-12 p<0.01 11-13 p=0.01 11-14 p<0.05
Grup IV (Kontrol)	(16) 303.60±35.50					
**p	1-6 p<0.01 1-11 p=0.01	NS	NS	NS	NS	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır



Şekil 5. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total demir bağlama kapasitesi değerleri

Oral, i.m. ve i.v. tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası TDBK düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Oral tedavi grubunda tedavi öncesi TDBK düzeyi i.m. ($p<0.01$) ve i.v. tedavi grubuna göre düşüktü ($p=0.01$).

Oral tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası TDBK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.05$).

İntramusküler tedavi grubunda tedavi sonrası TDBK düzeyinde tedavi öncesine göre düzelme saptandı ($p=0.01$). İntravenöz tedavi grubunda tedavi öncesi ile tedavinin 24. saati ($p<0.01$) , 7. gün ($p=0.01$) ve 6. haftası ($p<0.05$) arasında TDBK değerinde anlamlı düşme gözlemlendi. Tedavi sonrası TDBK’de tedavi öncesine göre düşme gözlenmekle beraber anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

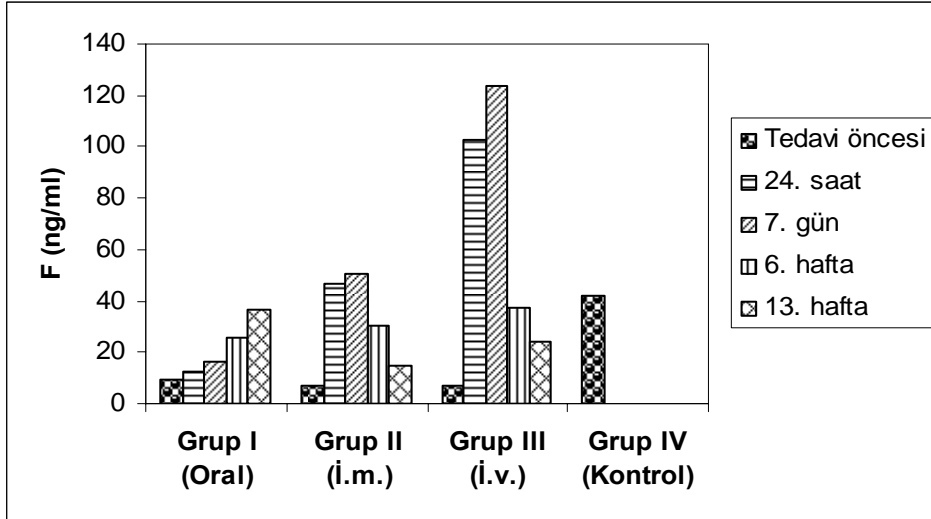
Grup I, Grup II ve Grup III’deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile, 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan F düzeyleri Tablo XIV’de verildi.

Tablo XIV. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ferritin değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (ng/ml, ort±SD)	24. saat (n=20) (ng/ml, ort±SD)	7. gün (n=20) (ng/ml, ort±SD)	6. hafta (n=20) (ng/ml, ort±SD)	13. hafta (n=20) (ng/ml, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 9,11±5,60	(2) 12,37±6,97	(3) 16,18±6,72	(4) 25,67±13,72	(5) 36,65±16,32	Oral Grup 1-4 $p<0.001$ 1-5 $p<0.001$ 2-4 $p<0.01$ 2-5 $p<0.001$ 3-5 $p<0.001$ 4-5 $p<0.05$
Grup II (İ.m.)	(6) 6,72±4,06	(7) 46,73±20,88	(8) 50,81±28,41	(9) 30,43±19,81	(10) 15,15±7,98	İ.m. Grup 6-7 $p<0.001$ 6-8 $p<0.001$ 6-9 $p<0.01$ 7-10 $p<0.001$ 8-9 $p<0.05$ 8-10 $p<0.001$
Grup III (İ.v.)	(11) 6,75±3,44	(12) 102,63±47,59	(13) 123,84±76,08	(14) 37,15±19,94	(15) 24,13±14,08	İ.v. Grup 11-12 $p<0.001$ 11-13 $p<0.001$ 12-14 $p<0.001$ 12-15 $p<0.001$ 13-14 $p<0.001$ 13-15 $p<0.001$
Grup IV (Kontrol)	(16) 42,29±22,11					
**p	1-16 $p<0.001$ 6-16 $p<0.001$ 11-16 $p<0.001$	2-7 $p<0.001$ 2-12 $p<0.001$ 2-16 $p<0.001$ 7-12 $p<0.001$ 7-16 $p<0.001$	3-8 $p<0.001$ 3-13 $p<0.001$ 3-16 $p<0.001$ 8-13 $p<0.001$ 13-16 $p<0.001$	4-16 $p<0.01$	5-10 $p=0.01$ 5-15 $p<0.001$ 10-16 $p<0.01$ 15-16 $p<0.001$	

*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık



Şekil 6. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan ferritin değerleri

Her üç grupta tedavi öncesi F değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). Oral tedavi grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre F değerinde anlamlı yükselme gözlemlendi ($p < 0.001$). Tedavi sonrası F değerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ferritin değerindeki yükselme 6. haftada belirgin olup 13. haftaya kadar devam etti. Oral tedavi grubunda tedavi sonrası F değerindeki yükselme i.m. ($p = 0.01$) ve i.v. tedavi grubundan anlamlı yüksek idi ($p < 0.001$). Tedavinin 13. haftası F değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

İntramusküler tedavi grubunda 13. haftadaki 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 13. haftaya kadar F değerinde düşme saptandı ($p < 0.001$). Ferritin değeri 13. haftada kontrol grubuna göre düşük idi ($p < 0.001$).

İntravenöz tedavi grubunda 13. haftada 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 ($p < 0.001$).

Ferritin değerinde 6. ve 13. haftalarda 1. gün ve 1. haftaya göre anlamlı düşme gözlemlendi ($p<0.001$). İntravenöz tedavi grubunda tedavinin 24. saat ve 1. haftasındaki F değeri oral ve İM tedavi grubuna göre anlamlı yüksek idi ($p<0.001$). Tedavi başlangıcından 13 hafta sonra F değeri kontrol grubuna göre düşük idi ($p<0.01$).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki olguların tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile, 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan TAOK düzeyleri Tablo XV'de verildi.

Tablo XV. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total antioksidan kapasite değerleri

Gruplar	Tedavi öncesi (n=20) (mmol trolox eq/L, ort±SD)	24. saat (n=20) (mmol trolox eq/L, ort±SD)	7. gün (n=20) (mmol trolox eq/L, ort±SD)	6. hafta (n=20) (mmol trolox eq/L, ort±SD)	13. hafta (n=20) (mmol trolox eq/L, ort±SD)	*p
Grup I (Oral)	(1) 1.71±0.26	(2) 2.04±0.24	(3) 1.98±0.26	(4) 1.86±0.20	(5) 1.92±0.30	Oral Grup 1-2 $p<0.01$ 1-3 $p<0.05$
Grup II (İ.m.)	(6) 1.79±0.25	(7) 1.72±0.28	(8) 1.84±0.13	(9) 1.81±0.16	(10) 1.87±0.10	İ.m. Grup NS
Grup III (İ.v.)	(11) 1.77±0.14	(12) 1.67±0.19	(13) 1.64±0.22	(14) 1.56±0.37	(15) 1.71±0.15	İ.v. Grup NS
Grup IV (Kontrol)	(16) 2.15±0.19					
**p	1-16 $p<0.001$ 6-16 $p<0.001$ 11-16 $p<0.001$	2-7 $p<0.001$ 2-12 $p<0.001$ 7-16 $p<0.001$ 12-16 $p<0.001$	3-8 $p<0.05$ 3-13 $p<0.001$ 3-16 $p<0.05$ 8-13 $p<0.01$ 8-16 $p<0.001$ 13-16 $p<0.001$	4-14 $p<0.01$ 4-16 $p<0.001$ 9-14 $p=0.01$ 9-16 $p<0.001$ 14-16 $p<0.001$	5-15 $p<0.01$ 5-16 $p<0.01$ 10-15 $p=0.001$ 10-16 $p<0.001$ 15-16 $p<0.001$	

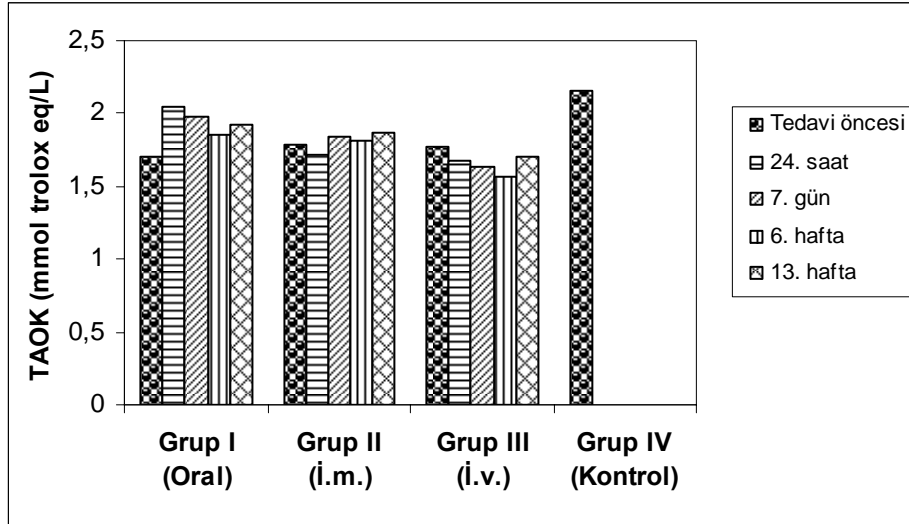
*p: Tedavi günlerine göre istatistiksel farklılık

**p: Farklı tedavi grupları arası istatistiksel farklılık

NS: İstatistiksel farklılık bulunmamaktadır

Tedavi öncesi TAOK değerlerinde oral, i.m. ve i.v. tedavi grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her üç grubun TAOK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi ($p<0.001$). Tedavinin 24. saatinde oral tedavi grubunun TAOK değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yok iken ($p>0.05$), i.m. ve i.v. tedavi grubunun TAOK değerleri kontrol grubundan düşüktü ($p<0.001$). Tedavinin 24. saatinde oral tedavi grubunun TAOK değeri i.m. ve i.v. tedavi grubundan anlamlı

yüksekti ($p<0.001$). İntramusküler ve i.v. tedavi grubunun 24. saatteki TAOK değeri tedavi öncesine göre düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 7. Tedavi öncesi, tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftaların sonunda bakılan total antioksidan kapasite değerleri

Total antioksidan kapasite değerleri 7. günde oral ($p<0.05$), i.m. ve i.v. tedavi grubunda kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p<0.001$). Total antioksidan kapasite değeri 7. günde oral tedavi grubunda i.m. ($p<0.05$) ve i.v. tedavi grubundan anlamlı yüksek idi ($p<0.001$). Total antioksidan kapasite değeri tedavinin 7. günü i.v. tedavi grubunda en düşük seviyede idi.

Altıncı haftadaki TAOK değeri oral, i.m. ve i.v. tedavi grubunda kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p<0.001$). Bu dönemde TAOK değeri oral tedavi grubunda en yüksek ve i.v. tedavi grubunda en düşük seviyede idi.

Onüçüncü haftadaki TAOK değeri oral ($p<0.01$), i.m. ve i.v. tedavi grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük idi ($p<0.001$). Onüçüncü haftada TAOK değeri oral ($p<0.01$) ve i.m. tedavi grubunda ($p=0.001$) i.v. tedavi grubundan anlamlı yüksek idi.

Onüçüncü haftada TAOK değerleri oral ve i.m. tedavi grubu arasında anlamlı farklı değildi ($p>0.05$).

Oral tedavi grubunda tedavi öncesine göre 24. saat ($p<0.01$) ve 7. günde TAOK değerlerinde anlamlı artış gözlendi ($p<0.05$).

Tüm gruplarda tedavi öncesi ile 13. hafta arasında TAOK değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

6. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada önemli bir problem olmaya devam etmektedir (33). 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 (1, 76). Çoğu hastada oral demir tedavisi depoları doldurmak için yeterlidir. Ancak bazı olgularda; ağızdan alınan demirin absorpsiyonu malabsorpsiyon nedeniyle bozuk olursa, operasyona hazırlanma gibi hızlı cevap gereken durumlarda, oral demir tedavisinde dozajdaki ayarlamalara rağmen intolerans söz konusu ise, altta yatan regional enteritis ve ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında ağızdan 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 oral demir tedavisi yetersiz kalabilir (22, 34-37). Bu tür hastalarda demir depolarının hızlı ve etkin bir şekilde doldurulması için i.m. veya i.v. olarak parenteral tedaviye başvurulmalıdır (34). Parenteral ve özellikle i.v. demir tedavisi uygulanan DEA olan çocuklarla ilgili çok az çalışma vardır (33). Bu tedavi eritropoetinle birlikte prematüre yenidoğanda, epidermolizis büllözada, parenteral beslenme verilen çocuklarda, inflamatuvar barsak hastalığı, kronik hastalığı (böbrek yetmezliği) olan çocuklarda, oral tedavinin yetersiz olduğu ve sosyokültürel faktörler nedeniyle uzun süreli tedavinin imkansız olduğu çocuklarda kullanılmıştır (34-38). Parenteral tedavi ve özellikle de i.v. demir tedavisi, oral demir tedavisinden fayda görmeyen şiddetli DEA olan ve acil demir desteğine ihtiyaç duyan çocuklarda kullanılabilir. Ne yazık ki parenteral tedavi

uygulanması alanlarda bildirilen yan etkiler nedeniyle sınırlı olarak kullanılmaktadır (34). İntravenöz demir infüzyonu hastanede yatış gerekliliği, yakın hemşire takibi, infüzyon setleri gerektirdiği için oral demir tedavisinden daha pahalıya mal olmaktadır. İntramusküler enjeksiyonla kas dokusu nekrozu riskinde artış, deride leke ve enjeksiyon yerinde ağrı meydana gelmektedir. Tedavi süreside oldukça uzundur. Uzun süreli i.m. demir tedavisinden sonra hiçbir karsinojenik olay belirtilmemiştir. İntramusküler demir tedavisi sonrası rabdomiyolizisin oluştuğu belirtilmiştir. Bu faktörler nedeniyle i.v. tedavi i.m. tedaviye tercih edilmektedir (33, 34).

Surico ve ark. (34)'nın yaptıkları bir çalışmada DEA olan çocuklara i.m. demir polimaltoz ve i.v. demir sükroz tedavisi uygulamışlardır. Tüm çocuklarda Hb düzeyinde yükselme ile birlikte DEA'nde düzelmeye gözlenmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İntravenöz tedavi sonrası ortalama 6.5 gün gibi kısa sürede Hb düzeyinde yükselme gözlenmiş ve demir tedavisine son verildikten sonra da Hb düzeylerinde artışın devam ettiği saptanmıştır. Tedavi süresinin i.m. enjeksiyon yapılan çocuklarda daha uzun olduğunu görülmüştür. Çalışmamızda da oral ve i.m. tedavi gruplarında Hb değeri tedavi öncesine göre 6. haftada yükselmiştir. Oysa i.v. tedavi grubunda Hb değeri tedavi öncesine göre 7. günde artmıştır ($p=0.001$). Ayrıca tedavinin 13. haftasında oral ile i.v. tedavi grubu arasında Hb değerleri bakımından fark saptanmazken, i.m. tedavi grubunda oral tedavi grubuna göre anlamlı düşük olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Oral tedavi grubunda 13. hafta Hb değeri kontrol grubu ile farklı bulunmazken i.m. ve i.v. tedavi gruplarında anlamlı düşük saptandı ($p=0.001$, $p<0.001$).

Akarsu ve ark. (33)'nin yaptığı çalışmada DEA olan çocuklara i.v. demir sükroz 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. TDBK 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 i.v. ve i.m. tedavi ile Hb düzeyinde belirgin artış ile birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İntravenöz tedavi grubu olgularında Hb seviyeleri 7. günde 7.51 g/dl'den 9.46 g/dl'ye yükselmiştir. İntravenöz tedavi grubunda serum demir ve F düzeyi 24. saat ve 7. günde oral ve i.m. tedavi grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Sonraki 6. ve 13. haftalarda demir ve F değerlerinde azalma gözlenmekle beraber teşhis sırasındaki değerlere göre yüksek sonuçlar alınmıştır. İntramusküler tedavi sonrası Hb düzeyindeki yükselmeyi aynı şekilde 7. günde tesbit ettik. Hastalarımızın Hb seviyeleri 7. günde 8.13 g/dl'den 9.41 g/dl'ye yükselmiştir. Fakat tedavi öncesine göre anlamlı farkın 6. haftadan itibaren başladığı saptandı ($p < 0.001$). Demir ve F seviyelerinde 24. saat ve 7. günde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenmiştir. Sonraki 6. ve 13. haftalarda demir ve F değerlerinde düşme gözlenmekle beraber teşhis sırasındaki değerlere göre yüksek sonuçlar alınmıştır. İntramusküler ve i.v. tedavi gruplarında tedavi öncesine göre, 13. haftada Hb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gözlenmiştir. Tedavi sonrası 13. haftada Hb düzeyindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte i.m. tedavi grubuna göre i.v. grupta daha yüksekti. Bu şekilde çalışmamızda parenteral yolla yapılan tedaviye hızlı ve etkin cevap alındığını saptadık.

Çocuklarda DEA tedavisinde ilk düşünülmesi gereken oral demir tedavisidir. Parenteral demir tedavisi sadece uzun süreli oral demire cevap vermeyen ya da demir depolarının acil replasmanı yapılması gereken çocuklara önerilir. Çocuklarda i.v.

demir iyi tolere edilmektedir. Özellikle i.v. tedavi aneminin hızla düzelmesini sağlar (33, 34). Hastalarımızda demir sükroz uygulamaya bağlı olarak hiçbir yan etki ve komplikasyon görülmedi. Maslovsky (77)'nin çalışmasında, DEA bulunan hastalara i.v. demir tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada demir glukonat ve demir sükroz tedavilerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Demir glukonat verilen hastalarda çok hafif yan etkiler görülürken, demir sükroz tedavisi verilenlerde yan etkiye rastlanmamıştır. Kosch ve ark. (78) ile Macdougall ve ark. (79) demir sükroz kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında hiçbir komplikasyon görülmediğini ve infeksiyonlarda artış olmadığını bildirmişlerdir. Bizde olgularımıza verdiğimiz tedavide literatürde de herhangi bir komplikasyonun gözlenmediği i.v. demir sükroz kullandık.

Eritrositler oldukça etkin bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Diğer hücre tiplerinin aksine SOD ve GSH-Px gibi oldukça aktif antioksidan enzimlere sahiptirler. Ancak DEA'nde eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (6). Kumerova ve ark. (8) DEA olan hastalarda antioksidan savunmanın azaldığını ve LPO'nun arttığını bulmuşlardır. Tekin ve ark. (80) DEA olan hastalarda kontrollere göre SOD ve CAT aktivitesinde fark olmadığını göstermişlerdir. Bartal ve ark. (81) DEA'nde eritrositlerin oksidasyona daha duyarlı olduklarını ancak iyi bir iyileşme kapasitelerinin olduğunu saptamışlardır. Jansson ve ark. (7) DEA olan hastalarda artmış SOD oluşumunun artan oksidan strese bir kompensatuar faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Cellerino ve ark. (10) çalışmalarında DEA olan hastalarda SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığını saptamışlardır. Bizim olgularımızda DEA grubunda TAOK düzeyleri kontrollere göre düşüktü. Çalışmamızda DEA grubunda TAOK düzeyi 1.85 ± 0.28 mmol Trolox eg/L iken sağlıklı kontrol grubunda 2.15 ± 0.19 mmol Trolox eq/L olarak saptandı. Bunun nedeni DEA olan hastalarda hipoksiye bağlı gelişen

oksidatif stres ve demir içeren antioksidan enzimlerin plazma seviyelerinin azalması olabilir (6).

Literatürde DEA olan hastalarda görülen oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (4, 7-10). Ayrıca DEA'nde demir tedavisi sonucu antioksidan durumda meydana gelen değişikliklerde tam olarak bilinmemektedir (6). Parenteral demir verilmesinden sonra emilimin sonlanması en az 4 hafta sürebilir ve böylece serbest radikal oluşumu uzayabilir (3). Bizde olgularımızda bu nedenle 13. haftaya kadar kan örneği alarak bu değişimi saptamak istedik. Demirin Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla OH⁻ radikalleri oluşumuna neden olabileceği ve LPO'na katkıda bulunacağı bilinmektedir (82). Bu nedenle, bazı araştırmacılar fazla demir kullanılmasından kaçınılması gerektiğini belirtmektedirler (83). Çalışmamızda i.m. ve i.v. tedavi gruplarında tedavinin hiçbir aşamasında TAOK düzeyleri farklı bulunmamıştır.

Aşırı demir alımında demir depoları dolduktan sonra serbest demir özellikle iyonize formda toksik etkilere neden olabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda demir iyonlarının moleküler oksijenle girdikleri reaksiyonlar sonucu vücutta oksidatif strese neden oldukları ve kolaylıkla membran hasarına yol açabildiklerini göstermiştir (84). Çalışmamızda i.v. tedavi grubunda tedavinin 24. saatinde serum demir ve F düzeyleri diğer iki gruptan belirgin yüksek saptandı. Olgularımızda oral tedavi grubunda TAOK düzeyi 24. saatte hemen yükselirken aksine i.m. ve i.v. tedavi grubunda belirgin olarak düşmektedir. Oral tedavi grubunda TAOK düzeyi daha çok sabit seyrederken i.m. tedavi grubunda 24. saatte düşük sonra yükselerek sabit seyretmiştir. Oysa i.v. tedavi grubunda TAOK düzeyi 24. saatten 13. haftaya kadar tedavi öncesine göre düşük seyretmiştir. Ferröz demir oksijenle reaksiyona girerek O₂⁻ radikalini ve H₂O₂ ile reaksiyona girerek OH⁻ radikalini

oluşturabilmektedir. Bu radikaller hücre için çok toksik olup bugün için pek çok hastalığın (ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, gastrit, kanser, akut ve kronik akciğer hastalıkları) patogenezinde rol oynadığına inanılan reaktif moleküllerdir. Ortamda oksijen redüksiyon ürünleri ve yüksek miktarda demir olması durumu prooksidan durum olarak yorumlanabilir ve hücrenin oksidan strese açık olduğunun göstergesidir (85, 86).

Geisser ve ark. (86) ferröz demirin OH^- ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikallerini oluşturarak oksidan stres yaratıcı etkisinin olduğunu tanımlamışlardır. Slivka ve ark. (85) ise oral demirin askorbik asit ile verilmesi sonrası *invivo* olarak gastrointestinal sistemde OH^- iyon oluşumuna yol açtığını ve iyonik formdaki ferröz demirin kolaylıkla moleküler oksijen tarafından okside edildiğini göstermişlerdir. Akasaka ve ark. (87)'de *E. Coli*'de pZ189 plazmidini $\text{Fe}^{+2}/\text{EDTA}$ ile muamele ettiklerinde elde edilen DNA sekanslarında mutasyon oluşumunu saptamışlardır.

Meral ve ark. (88) yaptıkları çalışmalarında talasemi major (TM) ve DEA olan çocuklarda toksik oksijen metabolitlerini ölçmüşlerdir. Konjuge dien (CD) ve tiobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) oksidatif metabolitlerin göstergesi olarak, SOD ve GSHPx ise antioksidan durumun gösterilmesi için ölçülmüştür. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarla kıyaslandığında TBARS ve CD düzeyleri TM'lü çocuklarda artmış bulunmuştur. Eritrosit içi enzimlerden GSH-Px ve SOD enzim aktiviteleri TM'lü hastalarda DEA grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda antioksidan enzim yüksekliğinin kompensatuar artışa bağlı olduğu düşünülmüştür. Tunç ve ark. (89) ise yaptıkları benzer bir çalışmada DEA olan çocuklarda toksik oksijen metabolitlerini normal gruba nazaran artmış olarak saptamışlardır. Demir eksikliği anemisi olan grupta ferröz demir tedavisi sonrası serum MDA, eritrosit içi SOD, GSH ve CAT değerlerinde anlamlı artış saptamamışlardır. Biz olgularımızda

DEA grubunda TAOK düzeylerini kontrol grubuna göre düşük olarak saptadık ($p<0.001$). Oral ferröz sülfat tedavisi sonrasında plazma TAOK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamadık ($p>0.05$).

Oksidatif stres, serbest radikal ile antioksidan sistem arasındaki denge bozulması olarak tanımlanır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerine olumsuz etkisi vardır. Oksidatif stres kardiyovasküler ve infeksiyöz hastalıklar, kanser, diyabet ve nörodejeneratif patolojilerle bağlantılıdır. Demir eksikliği anemisinin oksidan-antioksidan sistemi etkileyebileceği belirtilmiştir. Bu değişiklikler demir tedavisi ile düzeltilebilir. Ancak şu anda bu düzelmenin süresi ve düzelme ile Hb normalizasyonu ve demir depolarının dolması arasındaki ilişki süresini ortaya koyan bir çalışma yoktur (70). Çalışmamızda DEA grubunda TAOK düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Oral tedavi grubunda 24. saatteki TAOK düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmazken i.m. ve i.v. tedavi gruplarında belirgin olarak düşük saptandı. Tüm gruplarda 7. gün, 6. ve 13. haftalarda TAOK değerleri kontrole göre belirgin farklı olmakla birlikte normale en yakın grup oral grup oldu. Total antioksidan kapasite değerleri tedavinin 24. saati, 7. gün ile 6. ve 13. haftalarda oral ile i.m. gruba göre i.v. grupta anlamlı düşük olarak saptandı ($p<0.05$). Oral, i.m. ve i.v. demir tedavi gruplarında tedavi öncesine göre 13. haftada TAOK değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Onüçüncü haftada TAOK değeri i.v. tedavi grubunda oral ve i.m. tedavi grubuna göre anlamlı düşük olarak saptandı ($p<0.01$, $p=0.001$). Bu nedenle parenteral özellikle i.v. demir tedavisinin antioksidan sistemi düzeltmede etkisi olmadığını öne sürebiliriz. Parenteral yolla demir tedavisi özellikle tedavinin erken döneminde hücrelerdeki serbest demir düzeyinde artışa neden olarak serbest radikal oluşumunu artırabilir. Bu hücrelerde oksidatif strese neden olarak TAOK düzeyinin düşmesine neden olabilir.

İntramusküler tedavi sonrası TAOK düzeyi tedavi öncesi düzeylere ulaşmaktadır. Oysa i.v. tedavi ile TAOK düzeyi 13. haftada dahi DEA dönemindeki seviyenin altında olmuştur.

Lim Soo ve ark. (71)'nin çalışmalarında kronik böbrek yetmezliği olan ratlara uygulanan tek doz (0.5 g/kg i.v. demir dekstran) enjeksiyonundan 13 hafta sonra oksidatif stres artmış ve antioksidan enzimler azalmıştır. Bizim çalışmamızda DEA bulunan olgularımıza i.v. demir sükröz uygulamasından önce ile 24. saat, 7. gün, 6. ve 13. haftalarda TAOK düzeyleri arasında değişiklik olmamıştır.

İşler ve ark. (6)'nın yetişkinlerde yaptığı bir çalışmada DEA'nde oral, i.m. demir ve vitamin E ile birlikte i.m. demir tedavilerinin eritrositlerdeki SOD ve GSH-Px aktivitelerini etkileyip etkilemediğini test etmişlerdir. Demir eksikliği anemisi olan hastalardaki düşük SOD aktivasyonu, tedavi sonrası her üç grupta da anlamlı oranda artış göstermiş ve kontrol grubu ile benzer düzeye ulaşmıştır. Buna karşın DEA olan hastalardaki GSH-Px aktivasyonu, kontrol grubuyla benzer olup i.m. demir ve vitamin E ile birlikte i.m. demir tedavisi sonrasında anlamlı oranda azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle parenteral yolla verilen demir tedavisinin hücrelerdeki serbest demir yoğunluğunda artışa ve bununla serbest radikal oluşumunun artmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda da DEA olan üç grupta da TAOK düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu nedenle DEA durumunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olan TAOK değeri nedeni ile oksidatif stresin yüksek olduğu sonucuna varıldı. Bununla birlikte verilen demirin uygulama şekline göre en az oksidatif stres sırasıyla oral, i.m. ve i.v. grupta olduğu saptanmıştır. Oral, i.m. ve i.v. demir tedavileri sonunda TAOK düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik saptamadık. Oral ve i.m. tedavide 24. saat ve 7. gün dışında gruplar arasında TAOK değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. İntravenöz tedavi alan

grupta her dönemde oral ve i.m. gruba göre düşük değerler elde edildi. Oral ve i.v. tedavide her aşamada gruplar arası fark saptandı. İntramusküler ve i.v. tedavide ise tedavinin 24. saati dışında gruplar arasında fark saptandı. Bu sonuçlarla DEA tedavisinde oral yolla demir tedavisi parenteral demir tedavisinden daha iyi bir tercih olarak görülmektedir. Çünkü DEA olan hastalarda oral demir tedavisi antioksidan kapasiteyi yükseltmektedir.

Kurtoğlu ve ark. (71)'nin çalışmasında DEA olan hastalarda kontrol grubuna göre oksidatif durum göstergelerinde artış gözlenirken eritrosit SOD, CAT aktivitesi ve GSH-Px seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Oral demir tedavisinden 6 hafta sonra bu değerler anlamlı artış göstermiş ve oksidatif stresin azaldığı kanıtlanmıştır. Tedavi edilen olgularda tedavinin 6. haftası ile sonunda çok anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, oksidan-antioksidan durumun Hb'in normale dönmesi ile eş zamanlı olduğunu düşündürmüştür. Hastalarımızda ise tüm tedavi gruplarında demir tedavisinin 6. haftasında ve tedavinin tamamlandığı 13. haftada tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavinin 6. haftası ile tedavi sonunda TAOK düzeylerinde artış gözlemekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Erichsen ve ark. (70) DEA bulunan Crohn hastalarında oral 7 günlük ferröz fumarat tedavisinin plazma antioksidan durumu kötüleştirdiğini bulmuşlardır. Biz olgularımızda oral ferröz sülfat tedavisinin 7. gününde TAOK düzeylerinde anlamlı artış saptadık. Erichsen ve ark. (69) diğer bir çalışmalarında inflamatuvar barsak hastalığı ile beraber DEA olan 19 hastaya rastgele günlük oral ferröz fumarat ya da i.v. demir sükröz (14 günlük periyotta 3 kez) vermişlerdir. Tedavinin 1. ve 15. günlerinde oral ferröz fumarat tedavisi ile plazma MDA ve antioksidan düzeylerinde önemli artış saptanmamıştır. Ancak i.v. demir sükröz tedavisi ile plazma MDA

düzeyinde artış, vitamin C ve β karoten düzeyinde azalma saptanmıştır. Sonuç olarak i.v. demir sükroz tedavisinin intravasküler oksidatif stresi artırdığını bulmuşlardır. Olgularımızda i.v. grupta tedavinin her aşamasında TAOK düzeylerinin düşük oluşu oksidatif stresin fazlalığını göstermektedir. Oral tedavi grubunda 24. saatteki TAOK düzeyi sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmazken i.m. ve i.v. tedavi gruplarında belirgin olarak düşük saptanmıştır.

Mimic-Oka ve ark. (90)'nın çalışmasında 19 hemodiyaliz hastasına i.v. ferroglikonat tedavisi başlamışlardır. Plazma ve RBC'lerde serbest radikal aktivite belirteçleri (reaktif karbonil ürünleri, tiol grupları, MDA) ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, GSH-Px) ölçülmüştür. Demir tedavisi öncesi hemodiyaliz hastalarında MDA ve reaktif karbonil ürünlerinin plazma ve RBC'lerde artış gösterdiği ve beraberinde antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür. Bütün hastalarda demir tedavisi sonrası serum F, demir, Hb ve RBC düzeyinde önemli artış saptanmıştır. Plazma MDA ve reaktif karbonil ürünlerin konsantrasyonunda artış ile nonprotein tiol grupların düzeyinde azalma saptanmıştır. Demir tedavisi ile SOD ve GSH-Px aktivitesinde önemli değişiklik olmamıştır. Hemodiyaliz hastalarında i.v. demir tedavisi serbest radikal yapımında artışla sonuçlanmıştır.

Gropper ve ark. (91) ise anemik olmayan demir eksikliği olan hastalarda demir tedavisi öncesi ve tedaviden 8 hafta sonra oksidatif hasarı değerlendirmişlerdir. Demir eksikliği olan grupta tedavi öncesi lipid hidroperoksit ve protein karbonil düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüştür. Oral demir tedavisinden 8 hafta sonra da plazma lipit hidroperoksit ve protein karbonil konsantrasyonunda önemli değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışmada oral demir tedavisinin oksidatif hasarla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda ise DEA olan grupta sağlıklı kontrollere göre TAOK düzeyi düşük olup oksidatif stresin daha

fazla olduğunu göstermektedir. Oral demir tedavisi sonrası TAOK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanamadı.

Tiranathanagul ve ark. (92) eritropoetin uygulanan 19 hemodiyaliz hastasında oksidatif stresi değerlendirmişlerdir. Bu 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. Bizim çalışmamızda i.v. demir tedavisi, her 20 mg/ml demir eklenmesi 75-100 cc % 0.9'luk NaCl içinde ve 13.8 ± 6.2 mg/kg dozunda (4-26 mg/kg/doz) 2 saat üzerinde i.v. olarak verildi. İnfüzyonun ilk on dakikasında yavaş uygulama yapıldı ve tam demir dozu 2-3 günde tamamlandı.

McAnulty ve ark. (93) yaptıkları çalışmada anemik olmayan fakat düşük demir depoları olan ve demir depoları normal olan hastalara demir tedavisi vermişlerdir. Serum selenyum ve GSH-Px konsantrasyonları düşük demir depoları olan olgularda yeterli demir depoları olan olgulardan farklı bulunmamıştır. Düşük demir depoları olan olgularda serum selenyum ve GSH-Px konsantrasyonları tedavi öncesi ve sonrası değişiklik göstermemiştir.

Driss ve ark. (94) son dönem böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda i.v. demir polimaltoz infüzyonunun oksidatif hasarın ilerlemesi ve oksijen türlerinin aktive edilmesindeki etkisini incelemiştir. Demir polimaltozun yavaş infüzyonuyla oksidatif stres belirteçlerinin plazma yoğunluğunda anlamlı yükselme görülmemiştir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda i.v. demir eritropoetin tedavisine güvenilir tamamlayıcı olarak değerlendirilmiştir.

Anraku ve ark. (95) çalışmalarında 11 hemodializ hastasına 4 hafta boyunca her dializ seansı sonrası i.v. demir sükröz tedavisi verilmiştir. Bu hastalarda i.v. demir sükröz tedavisi sonucu oluşan oksidatif stresin albumin oksidasyonunu artırdığı ve bu yolla plazma protein karbonil içeriğinin arttığı bulunmuştur.

Rehema ve ark. (96) çalışmalarında sınırda DEA olan 19 sağlıklı gebe kadından 13'üne oral ferröz demir tedavisini profilaktik olarak başlamışlardır. Kalan 6 gebe kadına herhangi bir tedavi vermemişlerdir. Tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonra Hb, serum demir, F, TDBK, CD, TAOK, total GSH, GSSG, karbonil protein, CAT ve düşük dansiteli lipoproteinler ölçülmüştür. Çalışmaya katılan bütün kadınlarda tedavi öncesi ve 4 hafta sonrasında CD, TAOK ve düşük dansiteli lipoproteinlerin düzeyi yüksek bulunmuştur. Okside glutatyonun 4 hafta sonra bakılan düzeyi her iki grupta da iki kat artış göstermiştir. Düşük dozda ferröz demirin oksidatif stres parametrelerinde önemli değişiklik yapmadığı bu çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda da oral tedavide devamlı aynı dozda zamana yayılan tedavide, 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 göstermektedir.

Lachili ve ark. (97) çalışmalarında gebeliğin 3. trimestrında olan 27 kadına 100 mg demir ve 500 mg C vitamini vermişler ve 27 sağlıklı kontrol olgusuyla kıyaslamışlardır. Hematolojik düzeyler dışında lipid peroksidasyonu (plazma TBARS), antioksidan vitamin ile eser elementler (Zn, Se, retinol, vitamin E) ve antioksidan metalloenzimler (Cu-Zn SOD ve Se-GSH-Px) ölçülmüştür. Tedavi verilen grupta kontrol grubuna göre plazma eser element ve metalloenzimlerde önemli değişiklik saptanmamıştır. Ancak tedavi verilen grupta kontrol grubuna göre

Vitamin E daha düşük, lipid peroksidasyonu (TBARS) ve TBARS'ın Vitamin E'ye oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada farmakolojik dozda demirin yüksek dozda vitamin C ile alınması kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonu ile sonuçlanmıştır.

Çetinkaya ve ark. (67) DEA olan çocuklarda ferröz demir kullanıldığında serbest oksijen radikalleri artımı açısından yapılan değerlendirmeler sonrasında eritrosit içi ortamda ve plazmada herhangi bir toksik etkinin oluşmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ise oral tedavi ile hemen TAOK düzeyi yükselmektedir. Yani DEA'nin oksidatif stresi daha azalmaktadır. İntramusküler tedavi grubunda 24. saat dışında oksidatif stres tedavi öncesine göre azalmış olarak saptanmaktadır fakat i.v. tedavinin her aşamasında oksidatif stres tedavi öncesi DEA düzeyinden daha fazla olarak devam etmektedir. Yani i.v. tedavi ile DEA'nin yaptığından daha fazla oksidatif stres meydana gelmektedir.

Biz çalışmamızda, sadece tedavi öncesi ve sonrasında meydana gelen değişiklikleri değil; tedavinin farklı basamaklarında oluşan TAOK değişikliklerini inceledik. Hastalarımızda oral, i.m. ve i.v. demir tedavileri sonrasında her üç grupta da Hb düzeyinde yükselme ve DEA'nde düzelme saptandı. Gruplar arasında tüm tedavi dönemlerinde TAOK düzeyi en düşük i.v. tedavi alan grupta, en yüksek ise oral tedavi grubunda saptandı. Sonuç olarak oral demir tedavisinin oksidatif stresi artırıcı etkisinin bulunmadığı sonucuna varıldı. İntramusküler grupta da 24. saat dışında oksidatif stres artmamaktadır. 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. Tedavi tamamlandıktan yaklaşık 5 hafta sonra (tedavinin 6. haftası) dahi TAOK düzeyinin en düşük noktasına indiği saptandı.

Demir verilmesinin en yaygın uygulama şekli oral yoldur. Bu yöntem kolay ve etkilidir. Yan etkileri oldukça azdır. Parenteral demir tedavisinin (i.m, i.v.) tedavi süresi dışında oral demir tedavisine üstünlüğü yoktur. Parenteral demir tedavisi aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda verilebilir. Oral yoldan tedavinin uygulanamadığı 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. Kesin endikasyonu olmadan i.v. demir verilmesi düşünülmemelidir.

Çalışmamızda, her üç grupta da oral, i.m. ve i.v. demir tedavileri sonrasında Hb düzeylerinde yükselme ve DEA'de düzelme saptanmıştır. Total antioksidan kapasite düzeyi tedavi öncesi DEA olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Total antioksidan kapasite düzeyi oral tedavi grubunda 24. saatte kontrol grubundan farklı bulunmazken, i.m. ve i.v. demir tedavisi alan gruplarda belirgin düşük saptanmıştır. Oral demir tedavisinin 24. saatinde, TAOK düzeyi sağlıklı çocuklarla aynı düzeye yükselmiştir ($p>0.05$). Tüm gruplarda 7. gün, 6. ve 13. haftalarda TAOK değerleri kontrole göre belirgin farklı olmakla birlikte normale en yakın grup oral tedavi grubu olmuştur. Oral (24. saat ve 7. gün hariç), i.m. ve i.v. tedavi gruplarında tedavi dönemleri arasında TAOK düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavinin tüm dönemlerinde TAOK düzeyleri i.v. demir tedavisi alan grupta daha düşük gözlenmiştir. Oral ve parenteral demir tedavisi alan gruplarda, 13. hafta TAOK düzeylerinde; tedavi öncesine göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplar arasında, 13. hafta TAOK değeri; oral yoldan demir tedavisi alan grupta en yüksek, i.v. demir tedavisi alan grupta en düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, DEA olan olgularda çocuklarda ilk tercih edilecek uygulama şekli oral demir

tedavisidir. Ancak bu yolla tedavinin uygulanamadığı durumlarda öncelikle i.m.olmak üzere i.v. demir tedavisi uygulanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Andrews NC, Kenneth RB. Disorders of iron metabolism ve sideroblastik anemia. In: Nathan DG, Oski SH (eds). Hematology of Infancy and Chidhood. 5th ed. Vol. I.Philadelphia. WB Saunders, 1998; 423-61.
2. Dallman PR, Yip R. Prevalance and causes of anemia in United States. Am J Clin Nutr 1984; 39: 437.
3. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Pine JW (ed). Wintrobres Clinical Hematology. Middle East edition. Giza (Egypt): Williams and Wilkins; 1999; 979-1004.
4. Acharya J, Punched NA, Taylor JA, Thompson PR, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. Eur J Haematol 1991; 47: 287-91.
5. Roche DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N Engl J Med 1993; 329: 1691-5.
6. 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: 16-9.
7. Jansson LT, Perkkio MV, Willis WT, Refino CJ, Dalman PR. Red cell superoxide dismutase is increased in iron deficiency anemia. Acta Haematol 1985; 74: 218-21.
8. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. Mater Med Pol 1998; 30: 12-5.
9. Panchenko LF, Lamchingiin T, Gerasimov AM, Sukhanov IS, Konoplina LA: Superoxide dismutase activity in the blood of children with iron deficiency anemia. Vopr Med Khim 1979; 25: 181-5.
10. Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. Scand J haematol 1995; 55: 327-31.

11. Nancy C, Andrews KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski's Haematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Vol. I. Philadelphia. W.B Saunders, 1998; 424-52.
12. Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö, Ergür AT, Berçem G, Gültekin A, Sütçü İ. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği anemisi prevalansı. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1999; 8: 15-20.
13. Glader B. Iron-deficiency anemia. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia. W.B Saunders, 2004; 1614-6.
14. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. Semin Hematol 1999; 36: 13-23.
15. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. Br J Haematol 1999; 106: 270-80.
16. Akarsu S, Kiliç M, Yılmaz E, Aydın M, Taksin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. Acta Haematol 2006; 116: 46-50.
17. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. Ann Clin Biochem 1998; 35: 693-708.
18. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. J Intern Med 1989; 226: 349-55.
19. Finch CA, Huebers AH. Iron Metabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4: 5-10.
20. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 3: 265-72.
21. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Statti SJ, Furie B, Cohen HJ (eds). Hematology Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, Inc. 1991; 327-40.
22. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). William's Hematology. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1995: 369-80.

23. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption—the mobil-ferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993; 42: 67-73.
24. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm. *Semin Hematol* 1998; 35: 13-26.
25. Onat T. Vitamin ve mineraller. *Temel Biyokimya*. Onat T, Emerk K (ed). Ankara. Saray Medikal, 1997; 819-24.
26. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1993; 413-50.
27. Wharton BA. Iron deficiency. In: Lileymah J, Hann L, Blanchene V (eds.). *Pediatric Hematology*. London, Edinburg. Churchill Livingstone, 1999; 418-38.
28. Booth IW. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-54.
29. Camitta BM. The Anemias. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Textbook of Pediatrics* 1996; 1378-90.
30. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43: 599-622.
31. Kinik ST, Tuncer AM, Altay C. Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 104: 494-8.
32. Şaylı TR, Aydın ÖF, İzol R, Kara C, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitamininin etkisi. *Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5: 233-7.
33. 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: 51-57.

34. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Lucarelli A, Martucci T, Daniele RM, Rigillo N. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann Hematol* 2002 ;81: 154-7.
35. Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, Commerford A: A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; 129: 258-63.
36. Reed MD, Bertino JS, Halpin TC. Use of intravenous iron dextran injection in children receiving total parenteral nutrition. *Am J Dis Child* 1981; 135: 829-31.
37. Fridge JL, Vinhinsky EP. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropoietin. *J Pediatr* 1998; 132: 871-3.
38. Massey CA. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. In: Musey S (ed). *Anemia. Medical Clinics of North America.* Philadelphia. W-Saunders Co. 1992; 76: 649.
39. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 990-7.
40. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-93.
41. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-7.
42. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
43. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.
44. Williams AT, Burk RF. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 279-84.
45. Barber D, Haris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994; 34: 26-35.

46. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları 1995; 3-95.
47. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-71.
48. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 110-8.
49. Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury. *Methods Enzymol* 1994; 233: 601-10.
50. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-71.
51. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 519-20.
52. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 15:1-15.
53. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres. *Life Sci* 1991; 48: 301-9.
54. Feeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
55. Baydas G, Yılmaz O, Celik S, Yasar A, Gursu MF. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res* 2002; 33: 515-9.
56. Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46: 14-8.
57. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 342-46.
58. Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi* 1986; 11: 59-76.

59. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bapat R, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 436-41.
60. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 15: 1-15.
61. Bast A, Haenen GR, van den Berg R, van den Berg H. Antioxidant effects of carotenoids. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68: 399-403.
62. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Curr Top Med Chem.* 2002; 2: 153-65.
63. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kamen DP: Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 32: 1-8.
64. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106-14.
65. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-9.
66. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia. Saunders, 1998; 375-84.
67. 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: 2002.*
68. Choi JW, Pai SH, Kim SK, Ito M, Park CS, Cha YN. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents. *Ann Hematol* 2002; 81: 1-6.
69. 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: 1058-65.

70. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 543-8.
71. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2003; 96: 117-23.
72. Lim Soo C, Vaziri DN. Iron and oxidative stress in renal insufficiency. *Am J Nephrol* 2004; 24: 569-75.
73. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 47-51.
74. Drysdale JW, Adelman TG, Arosio P, Casareale O, Fitzpatrick P, Harzard JJ, Yokota M. Human isoferritins in normal and disease states. *Semin Hematol* 1977; 14: 71-88.
75. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1309-15.
76. Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical haematology. Iron deficiency anemia. *BMJ* 1997; 314: 360-4.
77. Maslovsky I. Intravenous iron in a primary-care clinic. *Am J Haematol* 2005; 78: 261-4.
78. Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM. A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose vs iron gluconate in hemodialysis patients treated with rHUEpo. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1239-44.
79. Macdougall IC. Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoetin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 620-5.

80. Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin S. Possible effects of antioxidants status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Pediatr Int* 2001; 43: 74-7.
81. Bartal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Iron deficiency anemia: recovery from in vitro oxidative stress. *Acta Haematol* 1993; 90: 94-8.
82. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals and mechanism of antioxidant protection. *Chem Biol Interact* 1994; 91: 133-40.
83. Reizenstein P. Iron, free radicals and cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1991; 8: 229-33.
84. Meneghini R. Iron homeostasis, oxidative stress and DNA damage. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 23: 783-92.
85. Silivka A, Kang J, Cohen G. Hydroxyl radicals and the toxicity of oral iron. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 553-6.
86. Geisser P. Iron therapy with special emphasis on oxidative stress. Geisser P (ed). 1998; 1-29.
87. Akasaka S, Yamamoto K. Mutational specificity of the ferrous ion in a SupF gene of *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 213: 74-80.
88. Meral A, Tuncel P, Surmen-Gur E, Ozbek R, Ozturk E, Gunay U. Lipid peroxidation and antioxidant status in β Thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 687-93.
89. Tunç B, Özen HG, Delibaş N, Sütçü R. Demir eksikliği anemili çocuklarda serbest oksijen radikallerinin tedavi ile değişimleri. III. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 2001, P-3, 76.
90. Mimic-Oka J, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Opacic M, Simic T, Dimkovic N, Simic DV. Evaluation of oxidative stress after repeated intravenous iron supplementation. *Ren Fail* 2005; 27: 345-51.

91. Gropper SS, Kerr S, Barksdale JM. Non-anemik iron deficiency oral iron supplementation, and oxidative damage in college-aged females. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 409-15.
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: 217-22.
93. McAnulty LS, Gropper SS, McAnulty SR, Keith RE. Iron depletion without anemia is not associated with impaired selenium status in college-aged women. *Biol Trace Elem Res* 2003; 91: 125-36.
94. Driss F, Vrtovec F, Katsahian S, Michel C, Baron G, Kotla A, et al. Effects of intravenous polymaltose iron on oxidant stress and non-transferrin-bound iron in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: 63-7.
95. Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, Adachi M, Suenga A, Maruyama T, et al. Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 841-8.
96. Rehem A, Zilmer K, Ursula K, Karo H, Kullisaar T, Zilmer M. Ferrous iron administration during pregnancy and adaptational oxidative stress (Pilot study). *Medicina (Kaunas)* 2004; 40: 547-51.
97. Lachili B, Hininger I, Faure H, Arnaud J, Richard MJ, Favier A, Roussel AM. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Elem Res* 2001; 83: 103-10.

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Çocuklarda demir eksikliği anemisi (DEA)'nin farklı demir preparatları ile tedavisi ve bu farklı tedavi şekillerinin antioksidanlar üzerine etkisini araştıracağız. Araştırmanın ismi: DEA'nde oral, intramusküler (İM) ve intravenöz (İV) demir tedavisinin total antioksidan kapasite (TAOK) üzerine etkisidir.

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 DEA tanısının bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile bu hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri ile takibi yapılacaktır. Halk arasında "kansızlık" olarak adlandırılan "anemi" çocuk sağlığını ve gelişimini yakından ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Çocuklarda en sık "kansızlık" nedeni DEA olup daha çok beslenme ile ilgili sorunlardan etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi sonucunda çocuklarda huysuzluk, uyku bozukluğu, toprak yeme, öğrenme bozukluğu, gelişme geriliği, enfeksiyon eğiliminde artış ve aneminin derecesi ile artış gösteren çalışma gücü kaybı, entelektüel zeka düzeyinde etkilenme gibi belirti ve bulgular oluşabilir. Bu açıdan DEA'nin tedavisinin uygun şekilde yapılması önemlidir. Demir eksikliğinin tedavisinde sadece beslenmenin düzene sokulması yeterli olmamakta genellikle demir ilaçları ile tedavi zorunlu olmaktadır. Doktorunuzun uygun görececeği demir

tedavi şekliyle çocuğunuz DEA hastalığından kolayca kurtulacaktır. Demir tedavisi ağızdan, damar içinden veya kalçaya uygulanacak enjeksiyon şeklinde yapılabilmektedir. Sizin ocuğunuz için etkin olacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenecektir. ocuğunuzla birlikte tam 60 çocuğun demir eksikliğine yönelik 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: Ağızdan alınan demir tedavisi sırasında bazı çocuklarda karın ağrısı, kabızlık veya ishal gibi yan etkiler %25 oranında karşımıza çıkabilmektedir. Bu yan etkiler oral tedavi rejimin değiştirilmesi ile en aza indirilecektir. Ağızdan alınan demir tedavisi süt, çay gibi besinlerle alındığında mideden emilimi azalmaktadır. Bu konu size özellikle ilacı verirken hatırlatılacak ve a karnına alınması istenecektir. Damar içine ve kalçaya uygulanacak enjeksiyon tedavisi sırasında allerji, enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği ve ağrı, bulantı gibi yan etkiler oluşabilir. Bizim ocuğunuza uygulayacağımız demir preperatında allerji riski ihtimali çok azda olsa allerji görülmesi halinde uygulanacak ilaç ve aletler hastanemiz Şartlarında mevcut olup kullanılmaktadır. 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 görmenizi 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 demir eksikliği düzeltilmiş olacaktır. Ayrıca DEA'ne bağlı gelişme geriliği, enfeksiyonlara yatkınlık, entelektüel zeka düzeyinin etkilenmesi, çalışma gücü kaybı gibi oluşabilecek etkilerden çocuğunuz korunmuş olacaktır.

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

Çocuğunuza demir eksikliği tanısı poliklinik şartlarında konduktan sonra uygulanacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi başlatılacaktır. Çocuğunuzu daha sonra 1. gün, 1., 6. ve 13. haftalarda kontrole getirmeniz istenecektir. Çocuğunuzdan tedavinin etkinliğinin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla zaten bakılması gereken kan tahlili alınacak ve bu alınacak kandan TAOK'de bakılacaktır.

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

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

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Hatice Demir tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji AD'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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 kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını 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 sorunumun 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. Hatice Demir, (0-424-2333555-2311) ve FÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'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” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti 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

Ayirt etme yeteneği söz konusu olan hastanın kendisinin rızası alınacaktır.

Hastanın

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Elazığ'da doğdu. İlköğretimini Kırıkkale, orta ve lise öğretimini Elazığ'da tamamladı. Tıp Fakültesi eğitimine 1992 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde başladı. Eğitimini 1993 yılından başlayarak devam ettiği İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 1998 yılında bitirdi. Dokuz ay Bingöl Merkez Sağlık Ocağı'nda çalıştı. Tıpta Uzmanlık Sınavını 2000 yılında kazandı ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Evli ve bir erkek çocuk annesidir.