

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE İKİ VE ÜÇ  
DEĞERLİKLİ DEMİRİN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ  
Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK

Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Ahmet KOÇ  
Doç. Dr. C. Dost ZEYREK

ŞANLIURFA  
2012

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE İKİ VE ÜÇ  
DEĞERLİKLİ DEMİRİN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ  
Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK

Tez Danışmanları  
Prof. Dr. Ahmet KOÇ  
Doç. Dr. C. Dost ZEYREK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 1119 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA  
2012

## TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim boyunca her konuda beni destekleyen ve tecrübelerini paylaşan, rotasyona gidebilmem için azami gayret ve fedakarlık gösteren, tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında desteğini ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Koç'a, 2. Tez danışmanım Doç. Dr. C. Dost Zeyrek'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki diğer tüm öğretim üyelerine, tez hastalarımın izlenmesinde büyük yardımları olan Uz. Dr. Yeşim Oymak, Araştırma Görevlileri Dr. Abdullah Solmaz, Dr Cemil Kaya, Dr. Bülent Güzel ile diğer araştırma görevlisi arkadaşlarım ve yardımcı personellere, analiz kısımlarını yürüten Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit, Yard. Doç. Dr. Şahbettin Selek, Öğ. Gör. Abdullah Taşkın'a ve diğer Biyokimya ekibine, rotasyon için gittiğim Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji ve KIT akademik ekibine, Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojideki öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, maddi-manevi desteklerini hep hissettiğim eşim Dr. Dudu Ayçiçek ve çocuklarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Doç. Dr. Ali Ayçiçek

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. ÖZET.....	vi
2. ABSTRACT.....	vii
3. GİRİŞ .....	1
4. GENEL BİLGİLER .....	3
4.1. Demir eksikliğinin oluşma evreleri.....	4
4.2. Demir eksikliğinin etiyoloğisi.....	5
4.2.1. Diyetteki demir kaynakları.....	6
4.2.2. Kötü biyoyararlanım.....	7
4.2.3. Emilim bozuklukları.....	8
4.3. Demir eksikliğinin sonuÇları .....	11
4.3.1. Demir eksikliği anemisi.....	12
4.4. Demir eksikliği ve anemisinin tanısı.....	12
4.5. Demir eksikliği ve anemisinin tedavisi.....	14
4.5.1 AĞızdan demir tedavisi.....	14
4.6. Serbest radikaller.....	15
4.6.1. Serbest radikaller.....	16
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
5.1. İstatistiksel Yöntemler .....	23
6. BULGULAR.....	25
7. TARTIşMA .....	40
6. SONUÇLAR .....	46
7. KAYNAKLAR .....	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarda iki tarafta elektron eşitliği.....	17
<b>Şekil 2.</b> Hemoglobin için referans değerler.....	21
<b>Şekil 3.</b> Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların tedavi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri .....	32
<b>Şekil 4.</b> Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların tedavinin 8. günü ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri.....	34
<b>Şekil 5.</b> Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların demir tedavisinin 30. gününde ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri.....	36
<b>Şekil 6.</b> Tedavinin 8. günü $Fe^{2+}$ grubunda Hb ile OSI arasındaki negatif bağıntı grafiği ( $r = -0.511$ , $P = 0.009$ ) .....	38
<b>Şekil 7.</b> Tedavinin 8. günü $Fe^{2+}$ grubunda Hb ile TAK arasındaki bağıntı Grafiği ( $r = -0.404$ , $P = 0.037$ ) .....	39

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Demir eksikliği anemisinin sebepleri.....	9
<b>Tablo 2.</b> Ağızdan demir tedavisine yetersiz cevabın sebepleri.....	13
<b>Tablo 3.</b> Hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacimlerinin normal ortalama ve en düşük değerleri.....	22
<b>Tablo 4.</b> Çalışmaya alınan edilen grupların yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya dahil edilen grupların hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve retikülosit değerlerinin karşılaştırmalı toplu sonuçları.....	26
<b>Tablo 6.</b> Demir tedavisi ile hemoglobin değerleri. ....	28
<b>Tablo 7.</b> Demir tedavisi ile serum demiri değerleri. ....	29
<b>Tablo 8.</b> Çalışmadaki Fe <sup>2+</sup> ve Fe <sup>3+</sup> gruplarının oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılaştırmalı toplu sonuçları.....	30
<b>Table 9.</b> Demir tedavilerinin başlangıcında önce (0. gün) oksidan ve antioksidan belirteçlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	31
<b>Table 10.</b> Demir tedavilerinin 8. gününde oksidan ve antioksidan belirteçlerin karşılaştırılması.....	33
<b>Table 11.</b> Demir tedavilerinin 30. gününde oksidan ve antioksidan belirteçlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	35
<b>Table 12.</b> Demir tedavisi ile serum TOK değerlerindeki değişim.....	37

## KISALTMALAR

Demir (II) sülfat.....	Fe <sup>2+</sup>
Demir (III) hidroksi polimaltoz kompleksi.....	Fe <sup>3+</sup>
Demir eksikliği anemisi.....	DEA
Eritrosit dağılım genişliği.....	RDW
Hemoglobin.....	Hb
Katalaz.....	CAT
Lipid hidroperoksit.....	LOOH
Moleküler oksijen.....	O <sub>2</sub>
Oksidatif stres indeksi.....	OSI
Ortalama eritrosit hacmi.....	MCV
Reaktif oksijen radikalleri.....	ROS
Retiküloendotelyal sistem.....	RES
Süperoksit dismutaz.....	SOD
Süperoksit radikali.....	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Hidroksil radikali.....	HO.
Hidroksit iyonu.....	OH <sup>-</sup>
Total antioksidan kapasite.....	TAK
Total demir bağlama kapasitesi.....	TDBK
Total oksidan kapasite.....	TOK

## 1. ÖZET

# DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE İKİ VE ÜÇ DEĞERLİKLİ DEMİRİN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK

## Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Uzmanlık Tezi

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk ve adolesanlarda sık görülmektedir. Çocukluk çağında ağızdan demir tedavisi DEA ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada DEA olan çocuk hastalarda ağızdan kullanılan farklı demir preparatlarının oksidan-antioksidan etkilerini araştırıldı. DEA olan 65 hastaya randomize olarak 5 mg/kg/gün elementer demir olarak ferröz(II) sülfat ( $Fe^{2+}$  grubu) (n=33) veya ferik(III)-hidroksi polimaltoz kompleksi ( $Fe^{3+}$  grubu) (n=32) verildi ve sağlıklı kontrol grubu (n=28) çalışmaya alındı. Tedavinin başlangıcında, 8. ve 30. günlerde serum total -SH seviyeleri, total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK) oksidatif stres indeksi (OSI), demir profilleri ve hematolojik belirteçlerin seviyeleri analiz edildi. Tedavi başlangıcında serum TOK ve OSI seviyeleri çalışma gruplarında kontrol grubuna göre ileri derecede yüksek bulundu ( $P < 0.001$ ). Tedavinin 8. ve 30. günlerinde  $Fe^{3+}$  grubundaki TOK ve OSI herhangi bir değişiklik saptanmazken  $Fe^{2+}$  grubunda önemli derecede düşüşün olduğu belirlendi ( $P \leq 0.011$ ). Ayrıca  $Fe^{2+}$  grubunda tedavinin 8. gününde hemoglobin ile OSI arasında anlamlı negatif ilişkinin olduğu görüldü.



Sonuçlar, çocukların DEA'de total oksidan kapasite artmaktadır, Fe<sup>2+</sup> artmış oksidatif durumu etkili bir şekilde düşürmektedir. Ayrıca anemi ve demir tedavisinde oksidatif stres durumunu belirlemede serum TOK seviyesi bir belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, Demir Eksikliği Ferröz Sülfat, Ferrik Polimaltoz, Antioksidan, Oksidan, Oksidatif Stres

## 2. ABSTRACT

### INVESTIGATION OF OXIDANT AND ANTIOXIDANT EFFECT $\text{Fe}^{2+}$ AND $\text{Fe}^{3+}$ IRON TREATMENT FOR IRON DEFICIENCY ANEMIA

Assoc. Prof. Ali AYCICEK, M.D

Department of Pediatric Hematology and Oncology Master's Thesis

The prevalence of iron deficiency among infants and young children living in developing countries is high. During the childhood, different oral iron preparations were widely used in iron deficiency anemia (IDA) and prophylaxis. Purpose of this study is to compare the oxidant-antioxidant effect of the different oral iron preparations in children with IDA. Sixty-five children with IDA were randomized to receive 5 mg Fe/kg/day iron (II) sulphate ( $\text{Fe}^{2+}$ ) group, n= 33) or iron (III)-hydroxide polymaltose complex ( $\text{Fe}^{3+}$ ) group, n= 32) and healthy controls (n = 28) were included to study. Serum total -SH, total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), hematological profile and iron status were evaluated at the beginning and at the 8th and 30th days of therapy. Serum TOS and OSI levels were significantly higher in the study groups at the beginning therapy than in the controls ( $P < 0.001$ ). While at the 8th and 30th days TOS and OSI levels were not different in the  $\text{Fe}^{3+}$  group, were significantly reduced in the  $\text{Fe}^{2+}$  group ( $P \leq 0.011$ ). Also, a significant negative correlation was found between hemoglobin and OSI levels in  $\text{Fe}^{2+}$  group at 8th days ( $r = - 0.511$ ,  $P = 0.009$ ).

In conclusions, serum total oxidant status was significantly increased in children with IDA, and  $\text{Fe}^{2+}$  is highly effective in correcting elevated oxidative status, in addition

serum TOS levels could be use as a marker in the monitoring of the oxidant stress during the iron therapy and anemia.

**Key Words:** Anemia, Iron-Deficiency, Ferrous Sulfate , Ferric Polymaltose, Antioxidants, Oxidants, Oxidative Stress

### 3. GİRİŞ

Demir eksikliği tüm dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği düşünülen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Demir eksikliği özellikle çocukluk çağında sık görülmekte ve belli bir dönem sonra anemiye yol açmakta, gelişen anemi ise çocukların sağlık ve gelişimleri üzerine önemli etkiler meydana getirmektedir. Bu derece önemli sonuçları olan demir eksikliği ucuz ilaçlarla kolay bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Demir eksikliği anemisi (DEA) tedavisinde temel prensip eksik olan demirin ağızdan kolay alınabilen, emilimi iyi bileşikler halinde verilmesidir. Bu bileşikler içinde en çok önerilen ve kullanılmakta olan iki değerlikli demir içeren ferroz (II) sülfat ( $Fe^{2+}$ ) bileşikleridir (2). Bunların gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve yüksek biyoyararlanımı ile DEA tedavisinde iyi sonuçlar vermesine karşın tadının nisbeten kötü olması ve bazı gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle, etkinlikleri  $Fe^{2+}$  benzer ancak yan etkileri daha az olan ve oral kullanılan demir-hidroksi-polimaltoz ( $Fe^{3+}$ ) tuzları oral demir formülleri geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Demir ve çinkonun (Fe-Zn) bir arada olduğu ağız yoluyla kullanılabilen yeni bileşikler de kullanımda mevcuttur (2,3).

Literatürde demir eksikliği ve anemisinin tedavisinde kullanılan demir preparatlarının etkinlikleri ile ilgili çok sayıda çalışma, bunlara dayalı yorumlar ve meta-analizler yapılmıştır (1,4-7). Demir eksikliği anemisinde oksidatif stres ile ilgili ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunlar, demir eksikliğinin oksidatif stres üzerine etkisi (8,9), DEA de total antioksidan kapasite (TAK) (10), tedavi öncesi ve sonrası

TAK (4,11), farklı yollardan verilen demir tedavilerinin TAK üzerine etkisi (12), oral demir tedavisinin serum lipid hidroperoksit ve eritrosit antioksidan enzim seviyelerine etkisi (13), DEA de demir tedavisinin lipid hidroperoksit üzerine etkisi (9), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere verilen demir preparatının oksidatif etkisi (14) ve diğer çalışmalarda (8,15-21) benzer şekilde ya antioksidan enzimlerin seviyeleri ya da antioksidan sistemin bir bölümü ve/veya MDA veya lipid hidroperoksit gibi oksidatif sistemin bir bölümü üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmamızda demir eksikliği anemisi saptanan çocuk hastalarda tedavi öncesi (0. gün), iki değerlikli demir içeren demir (II) sülfat ( $Fe^{2+}$  grubu) ve üç değerlikli demir içeren demir (III) hidroksipolimaltoz kompleksi ( $Fe^{3+}$  grubu) tedavisi alan çocuklarda tedavinin 8. ve 30. günü serum total oksidan kapasite (TOK) ve total antioksidan kapasiteleri üzerine etkisi araştırıldı ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

#### 4. GENEL BİLGİLER:

Demirde ne altının göz alıcılığı ne de gümüşün parlantısı vardır, ancak biyolojik önemi onlarla kıyaslanamayacak derecede fazladır (22). Bu basit metal, katalaz (hidrojen peroksitein parçalanması), peroksidaz grubu enzimlerden olan sitokrom c oksidaz (enerji üretiminde elektron taşıyıcı), myeloperoksidaz (hipokloröz asit- HOCL üretimi), glutasyon peroksidaz (GPx) (hidrojen peroksiti parçalayarak lipid hidroperoksit oluşumunu engellenmesi), ribonükleotit rekdüktaz, akonitaz (ribonukletidden deoksiribonükleotid oluşumu için mRNA sentezi ve Krebs döngüsü), gibi hayatın devamı için kritik öneme sahip pek çok enzimin vazgeçilmez elementidir (23). Ayrıca, solunum ile alınan oksijenin taşınması diğere bir demir içeren protein olan hemoglobin ile gerçekleşmektedir. Bu kadar önemli olan bir elementin eksikliğinin de o derece önemli sonuçlar doğuracağı açıktır.

Demir eksikliği sadece gelişmekte olan ülkelerde değil gelişmiş ülkelerde de görülen ve dünyada en sık ve yaygın beslenme eksikliğidir (24). Hatta, gelişmiş ülkelerde eser elementler içinde eksikliği görülen elementtir (2). USA halk sağlığı verilerine göre oyun çocuğı ve doğurganlık çağı kadınlar gibi demir eksikliğine yatkın popülasyonda 2010 yılına kadar %3-4'e kadar düşürülmesi için çalışmalar yapılmıştır (25). Türkiye'den yapılan çalışmalarda DEA çocuk yaş grubunda %10-46 arasında bulunmuştur (26,27).

Anne sütünün özendirilmesi, demir ile güçlendirilmiş formül mamaların erişilebilirliğinin artması, inek sütünün yerine formül mamaların kullanılması yönünde teşvik edici çalışmalar ile gelişmiş ülkelerdeki süt çocuklarındaki DEA önemli ölçüde azaltılmıştır. Buna rağmen anemi ile birlikte ve/veya anemisiz demir eksikliği tüm dünyada hala nisbeten yaygındır. USA da anemi olmadan demir eksikliği 1-2 yaş çocuklarda %7, adölesan kızlarda %9 ve doğurganlık çağı bayanlarda %16 bulunmuştur (28). Ağır egzersiz yapan adölesanların özellikle anemi olmaksızın demir eksikliğine yatkın oldukları saptanmıştır (29).

Çocuklarda DEA gelişimi ile sosyoekonomik durum arasında ilişki vardır. Mesela, gelir seviyesi ve sosyal düzeyi düşük infantlarda DAE'nin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (30). Gıda güvenliğinin eksikliği DEA gelişimine katkıda bulunmakla birlikte biberonu uzun süre bebeğin ağzında tutma şeklinde besleme durumları da DEA gelişimde rol oynayabilmektedir (31). Küçük çocukların demir düzeyi ile annelerinin demir düzeyi arasında yakın ilişki vardır, bu da çocuğun çevre etkenlerinin demir alımı ve dolayısıyla demir düzeyi üzerindeki etkilerini göstermektedir.

#### **4.1. Demir eksikliğinin oluşma evreleri**

1. Prelatent demir eksikliği devresi: Demir depoları azalmış veya yoktur, serum demir konsantrasyonu, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerlerinde değişiklik henüz oluşmamıştır. Serum ferritininin düşük olması ile demir eksikliğinin bu evresi saptanabilir.

2. Latent demir eksikliği devresi: Retiküloendoteliyal makrofajlardaki demir depoları azaldığı zaman ortaya çıkar. Hb ve Hct değişmeden serum ferritinine ek olarak serum demiri azalır, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), çözülmüş transferin reseptörü (sTfR) artar. Demir eksikliğinden dolayı eritrosit yapımı sınırlanmıştır, retikülosit Hb muhteviyatı (CHr) düşmüştür, ancak toplam eritrosit kitlesi normal olduğu için eritrosit kaynaklı ölçümler (Hb, Hct) normal sınırlarda bulunur. Bu dönem sabah aç karnına bakılan transferin saturasyonu ile saptanabilir (32).

3. Demir eksikliği anemisi devresi: Bu, eritrositlerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü dönemdir ve demir eksikliği, dolaşımdaki eritrositlerin büyük çoğunluğunun eksiklik döneminde üretilecek kadar uzun zaman geçtikten sonra gelişir.

## **4.2. Demir eksikliğinin etiyolojisi**

Demir eksikliğinin gelişmesi demir alımı ile fizyolojik demir gereksinimi ve potansiyel kan kaybı ile aradaki dengenin bozulmasıyla oluşur.

### **4.2.1. Yetersiz demir alımı**

Demirin vücuttan aktif bir atılımı olmamakla birlikte erkeklerde başlıca gastrointestinal sistemde dökülen hücreler ile, doğurganlık çağındaki bayanlarda ise mens ve doğum ile adet gören bayanlarda ise buna ilave olmak üzere günde yaklaşık 1-1,5 mg demir vücuttan atılmaktadır. Kaybedilen bu demir gıdalarla veya ilaç olarak



yerine konmadığı veya konamadığı durumda demir eksikliği kaçınılmaz olarak oluşacaktır.

#### **4.2.1.1. Diyetteki demir kaynakları**

Hem hayvansal kaynaklarda bulunur ve emilime hazır demir içerir. Emilim mide pH'dan bağımsızdır, hem kaynaklı olmayan demir gibi kemik iliğindeki yüksek eritrosit üretim aktivitesi ile orantılı olarak artar. Dünyadaki insanların çoğu ya çok az veya hiç et tüketememekte, günlük demir ihtiyacını pirinç gibi tarım kaynaklı gıdalardan karşılamaktadır. Ancak çok tüketilen bu gibi gıdalar çok az demir içerdiği için ve besin kaynaklı DEA'nin gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde kronik kan kaybına sebep olan parazitik enfeksiyonlar ve malarya, besin kaynaklı DEA gelişimine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, gelişmiş olan ülkelerde ise hızlı büyüme veya artmış ihtiyacın olduğu infant, oyun çocuğu, kız adölesan ve doğurganlık çağındaki bayanlarda alınan demirin ihtiyacı karşılamamasından dolayı DEA oluşabilmektedir.

İnek sütü kullanımı çok sayıda mekanizma ile demir eksikliğine katkıda bulunabilmektedir (33). Her ne kadar anne sütü ve inek sütü demir muhteviyatı yönünden düşük olsa da inek sütünün biyoyararlanımı düşük olduğu için inek sütü alanlarda daha ağır veya yüksek oranda anemi gelişmektedir. Bu yüzden anne sütünden inek sütüne geçiş sonrası demir eksikliği gelişme riski bulunmaktadır. Demirden zengin gıdalardan inek sütüne geçilmesi de anemi gelişmesine katkıda bulunur. İlaveten, inek sütündeki kalsiyum kazeinofosfopeptidler de demir

emilimini olumsuz etkileyebilmektedir (34). Ayrıca, inek sütü içindeki proteinler infantın gastrointestinal sistemini tahriş ederek, düşük düzeyli fakat kronik kanama ile ağır demir eksikliği anemisine sebep olabilir (35,36). Yenidoğan çok hızla büyüdüğü için çok büyük miktarda demire ihtiyacı varken yetersiz demir içeren inek sütü, süt çocuğunda demir eksikliği gelişmesine katkı sağlar (37). Bütün bu sebeplerden dolayı, güncel öneriler hayatın ilk yılında inek sütü verilmemesi, günlük tüketilecek miktar 710 mL'i geçmemesi, anne sütü alamayan infantlara demir ile güçlendirilmiş mamaların verilmesi, anne sütü alan bebeklerde depo ve eritrositlerdeki demirin kullanılarak tüketildiği 4-6. ayından itibaren ek demir verilmesi şeklindedir.

#### **4.2.2. Kötü biyoyararlanım**

Çevrede demir bol miktarda bulunmakla birlikte hemen tamamına yakını çözünür olmayan sıvı demir tuzları bileşikleri halindedir. Mide asidinin etkisi ile emilebilen hale gelebilmekle birlikte bunun miktarı çok sınırlıdır (37). Bitkisel kaynaklı gıdaların çoğu demir içermekle birlikte ya düşük çözünürlükten dolayı ya da aynı ortamdaki güçlü doğal şelatörlerle bağlı olduğu için bunların emilimi sınırlıdır (10 38). Örnek olarak unlu mamüllerin içinde bulunan fitatlar (organik polifosfatlar) demiri büyük bir afinite ile bağlarlar. Hemakromatoziste hastanın genetik yapısı ile bunun nasıl aşıldığı önemli bir araştırma konusudur.

Yüksek mide asiditesi inorganik demirin çözünürlüğünü azaltarak emilimini azaltır. Vagotomi, hemigastrektomi, H<sub>2</sub> blokörleri, proton pompa inhibitörleri de aynı etki ile demir emilimini azaltabilir. Bununla birlikte öncesinde demir eksikliği olmayan vakalarda demir dengesini etkilediğine dair çok az delil vardır (39).

Kobalt, kurşun gibi çevresel faktörler de demir emiliminde demir ile yarışmaya girerek diyete bağlı demir eksikliği anemisinin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Kurşun zehirlenmelerinde demir eksikliği sıklıkla beraber bulunur.

#### **4.2.3. Emilim bozuklukları**

Bazı hastalıklar bağırsak mukozasının bütünlüğünü veya yüzey alanını bozarak demir emilimini aksatırlar (Tablo 1). İnflamatuvar hastalıklardan özellikle Crohn hastalığı esas olarak ileumun uç kısmını tutsa da jejenum ve duodenum dahil geniş bir ince bağırsak yüzeyini hasarlandırır. Mukoza altına inflamatuvar hücreler hücum ederek dokunun mimari yapısını bozup demir ve cobalamin dahil diğer elementlerin emilimini bozar (38). Bu hastalıktaki gizli kan kaybı da mevcut anemiyi derinleştirir. Tropikal spru ve çöliyak hastalığında da hem demir emilimi hem beslenme bozukluğu ile birlikte kusurludur. Özellikle proksimal duodenumun cerrahi olarak çıkarılması gerektiği durumlarda veya sebat eden inflamatuvar bağırsak hastalıklarında bazen yıllar sonra beliren yavaş gelişen bir anemi ortaya çıkabilir.

**Tablo 1.** Demir eksikliği anemisinin sebepleri (22).

---

#### YETERSİZ EMİLİM

Düşük biyoyararlanım ( heme emilimi  $Fe > Fe^{2+} > Fe^{3+}$ )

Antiasit tedavisi/yüksek mide pH

Kepek, tanin, fitatlar, nişasta

Diğer metaller (Co, Pb)

Bağırsak emilim yüzeyinin kaybı veya zarar görmesi

#### YETERSİZ VEYA KULLANILAMAYAN DEMİR DEPOLARI

Gastrointestinal kan kayıpları

Burun kanamaları

Gastrit ve ülser

Mekkel divertikülü

Süt kaynaklı enteropati

Paraziter hastalıklar

Varisler

Tümör veya polipler

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

Arteriyovenöz malformasyonlar

Colonik divertiküller

Hemoroidler

Vajinal kan kayıpları

Üriner kan kayıpları

Kronik infeksiyonlar

---

Tablo 1. Demir eksikliği anemisinin sebepleri (Devam).

---

Tümörler

Akciğer kaynaklı kan kayıpları

Pulmoner hemosideroz

Tüberküloz ve bronşiektazi

İnflamasyon/infeksiyon

Demir emilim kusurları (TMPRSS6 mutasyonu gibi)

#### KIRMIZI KÜRE ÖNCÜ HÜCRELERİNE YETERSİZ SUNUM

Atransferrinemi

Anti-transferrin reseptör antikoları

#### ANORMAL HÜCRE İÇİ TAŞIMA/KULLANIM

Eritroid hücre demir taşıma kusurları (DMT1 mutasyonları gibi)

Hem biyosentezindeki kusurlar

---

Bağırsaklarda aşıkâr veya gözle farkedilemeyecek kadar az ya da kronik inflamasyona bağılı yapısal bozukluk olmadan demir emilim kusuru nadirdir. Bununla birlikte demir eksikliğine yatkınlık oluşturan ya da demirin kullanımını bozan otozomal resesif geçişli çok sayıda aile belirlenmiştir (40,41). Bunlarda DEA erken yaşlarda gelişmekte, ağızdan demir tedavisine hemen hiç yanıt vermemekte, parenteral demir tedavisine ise yavaş ve kısmi yanıt vermektedir. Bu yüzden demire dirençli demir eksikliği anemisi (iron-refractory, iron deficiency anemia-IRIDA) tanımlaması yapılmıştır. Bu hastalarda TMPRSS6 geninde inaktivasyon sonrası karaciğerde hepsidinin aşırı üretimi oluşmakta, bu da demir emiliminde ve kullanımında kusur olarak neticelenmektedir (42).

Burun kanamaları, gastrit, ülser, mekkel divertikülü, süt kaynaklı enteropati, paraziter hastalıklar, varisler, tümör veya polipler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları özellikle *Necator americanus* veya *Ancylostoma duodenal* ve *Trichuris trichiura*, arteriyovenöz malformasyonlar, kolon divertikülleri, hemoridler gastrointestinal kan kayıpları şeklinde sistemik demir kaybı oluşturur.

İdrar ile kan kayıpları da özellikle kanamanın sebebi Berger veya Goodpasture sendromu gibi tedavisi güç bir hastalık yok ise erken dönemde uyarıcı olur, nadiren demir eksikliğinin sebebi olur (22). Pulmoner hemosiderozda ise alveol ve bronşiooller içine kanama olur, buradaki makrofajlar tarafından fagosite edilip tutulduğu için demir eksikliği anemisi gelişir. Goodpasture veya çöliyak hastalığına sekonder gelişen pulmoner hemosiderozdaki demir eksikliği anemisi ise primer hastalığın tedavisi ile kontrol altına alınabilir (43).

Menoraji, disfonksiyonel uterin kanamalar aşikar DEA'e sebep olabilir. Eğer ilaç tedavisine cevap vermiyor ise pelvik anormallikler ile von Willebrand gibi kanamaya yatkınlık oluşturan hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (44).

### **4.3. Demir eksikliğinin sonuçları**

Anemi, demir eksikliğinin en öne çıkan belirtisi olsa da demir eksikliğine bağlı immünite, kas gücü, algı ve zihin fonksiyonları, kilo alımında duraklama gibi pek çok organ ve dokuda anemi gelişmeden önce bozukluklar ortaya çıkabilir (22).

#### **4.3.1. Demir eksikliği anemisi**

Fizik muayenede solukluk, taşikardi, splenomegali ve sistolik üfürüm alınabilir. Demir eksikliğinin hipokromik ve mikrositik anemisi doku oksijenlenmesini bozduğu için solukluk, halsizlik, güçsüzlük ve baş dönmesi veya sersemlik ortaya çıkar. Talasemi taşıyıcılığı da hipokrom mikrositik anemi yaptığı için bazen birbirine karışabilmekle birlikte DEA de eritrositler büyüklü küçüklü olduğu ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmış, serum demiri azalmıştır. Ayrıca talasemi taşıyıcılığında olan hedef hücreleri ve bazofilik noktalanma DEA de yoktur.

Demiri eksik eritrositlerin plazma zarları serttir, kırılğan hücrelerin şekli bozuk olduğu için retiküloendotelial sistem (RES ) tarafından tutularak parçalanırlar (31 45). Bu durum aneminin daha da derinleşmesine sebep olur, demir eksikliğindeki dalak büyüklüğünün de asıl sebebidir.

Demir eksikliği olan hastalarda trombosit sayısı genellikle 500.000-700.000 hücre/fL arasındadır. Granülosit, eritrosit, makrofaz ve megakaryosit koloni-olusturucu ünit (CFU-GEMM) ile ortak öncü hücrelerden oluşmaktadır. Trombopoetin ve eritropoetin benzer moleküller olduğu için eritropoetin trombopoetin reseptörlerini uyarıyor olabilir.

#### **4.4. Demir eksikliği ve anemisinin tanısı**

Hemen her merkezde bulunabilen ve ucuz tetkikler ile vücut demir durumu değerlendirilebilir. Hb seviyesinin referans popülasyona göre %5'in altında olması

anemi olarak tanımlanır. Eritrosit göstergelerindeki değişikliklerden mikrositozun göstergesi MCV artmış, anizostozun göstergesi olan RDW artmış olarak bulunur.

Amerikan Pediatri Akademisi demir eksikliğini Hb ile tayinini eksikliğin zamanında tanınması açısından riskli olarak kabul etmektedir. Çünkü Hb 11/dL altında olma durumuna göre ferritin, transferrin satürasyonu ve eritrosit protoporfirin düzeyleri ile karşılaştırıldığında demir eksikliğini saptamadaki duyarlılığı %30 olarak bulunmuştur (46).

Demir eksikliğini göstermede demir metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametrelerden düşük ferritin düzeyi ileri derece hassas ve erken beliren bir göstergedir. Plazma demir seviyesi demir eksikliğinde düşer ancak gün içi değişiklikler gösterir ve diyetten etkilenir. Demir depoları düşünce TDBK artar, serum demir miktarının TDBK e bölünmesi ile elde edilen transferrin satürasyonu transferrinin demire bağlanma seviyesini göstererek demir seviyesi hakkında bilgi verir. Ancak ferritin, serum demiri ve TDBK akut faz reaktanı oldukları için demir düzeyini olduğundan yüksek gösterebilirler.

Hem hematolojik hem de biyokimyasal testlerin yukarıda sözü edilen kısıtlılıklarından dolayı demir eksikliğini saptanmasında yeni testler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. sTfR, retikülosit ve eritroid hücrelerden kopan reseptördür ve plazmada büyük oranda transferrine bağlı dolaşır, demir eksikliğinde seviyesi artar. Her ne kadar pek çok laboratuarda henüz çalışılmasa da demir eksikliğini gösterdiği gibi inflamasyon anemisini demir eksikliği anemisiinden ayırmada yardımcı olabilir (47).

Bazı araştırma laboratuvarlarında bakılabilen diğer bir test ise CHR'dir. Demir eksikliğini göstermede eşik değeri 27,5 pg ile %83 sensitivitesi, %72 spesifitesi



vardır, 11 g/dL Hb eşik değerinin ise %26 sensitivitesi olduğu göz önüne alındığında sensitivitesinin hayli yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu test aynı zamanda erişkin kan donörlerinin demir durumlarını tanımada da kullanılabilir.

#### **4.5. Demir eksikliği ve anemisinin tedavisi**

Demir eksikliğini değerlendirilmesi ve tedavisinin en önemli adımı altta yatan nedenin saptanıp onun düzeltilmesidir. Beslenme yetersizliği, mens ile kayıplar ve gastrointestinal sistem kanamaları demir eksikliğini en sık görülen sebeplerdir. İlk tanı değerlendirmelerinden sonra ağızdan demir tedavisi çok büyük olasılıkla demir eksikliğini giderip depoları yeniden doldurur.

##### **4.5.1. Ağızdan demir tedavisi**

Demir eksikliğinde demir tuzları ucuz ve etkili tedavi sağlar. Demir sülfat ( $Fe^{2+}$ ) en sık önerilmekle birlikte sıklıkla kabızlık, şişkinlik, gaitada renk değişikliği gibi gastrointestinal şikayetlere sebep olduğu için kullanımında bazı zorluklar yaşanmaktadır. Ancak 278 adet 12 aylık infantlarda 3 mg/kg/gün demir sülfat damla ve plasebo ile yapılan kontrollü bir çalışmada kusma, diyare, huzursuzluk yönünden bir farkın olmadığı bulunmuştur (48). Demir genellikle 3-6 mg/kg/gün dozunda günde 3 defada verilir, ancak tek doz olarak da iyi tolere edilmektedir. Gece aç karına verilmesi gastrointestinal şikayetleri azalttığı gibi bağırsak motilitesi azaldığı için emilimi de arttırmaktadır.

Normal duodenumun günlük 25 mg iyonik formda elementer demir emilim kapasitesi vardır. Askorbik asit takviyesinin dengeli ve yeterli beslenen çocuklarda etkisi çok azdır (49).

Polisakkarit/demir kompleksleri ( $Fe^{3+}$ ) demir tuzlarından farklıdır. Şekerler içindeki polar oksijen grupları demir atomları ile kompleks oluşturmuş vaziyettedir. İyi hidrate edilmiş polisakkarit demir mikroküreleri geniş bir pH aralığında solüsyon halinde kalırlar (22). Hastaların çoğu demir tuzlarına göre daha iyi tolere eder, hatta 150 mg elementer demiri içeren tabletler bile önemli bir yan etkiye sebep olmadan verilebilir.

Eksik olanın yerine konması şeklinde basit bir şekilde tedavi edilebilen DEA'sinde ağızdan demir tedavisine yetersiz cevap sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu durumun sebepleri Tablo 2 de verilmiştir.

**Tablo 2.** Ağızdan demir tedavisine yetersiz cevabın sebepleri.

---

Tedaviye uyumsuzluk

Kan kaybının devam etmesi

Tedavinin yeterli süre alınmaması

Yüksek mide pH'sı

Antiasitler

Histamin H2 blokörleri

Gastrik proton pompa inhibitörleri

Demir emilimini veya kullanımını bozanlar

Kurşun

Alüminyum hidroksit

**Tablo 2.** Ağızdan demir tedavisine yetersiz cevabın sebepleri (devam).

---

Kronik inflamasyon
Kanser
Yanlış tanı
Talasemi durumları
Sideroblastik anemi
Kronik inflamasyona bağlı anemi

---

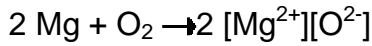
#### 4.6. Serbest Radikaller

Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbita adı verilen yörüngede çiftler halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp tek sayı olarak bulunurlar. Organizmada oksijen ( $O_2^-$ ), hidrojen ( $OH^-$ ,  $H^+$ ) ve demir ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ) organizma için en önemli elektron alıcı ve vericileridir. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekülle aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerden elektron alırlar veya onlara elektron verirler ve onların yapılarında çok önemli değişikliklere neden olurlar. Bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan çizgi ( $O^-$ ,  $OH^-$ ) ile gösterilir (50).

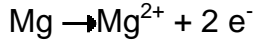
Hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ) hidrosit iyonunun ( $OH^-$ ) nötral formudur yani fazla olan elektronunu kaybetmiş halidir.

Bir iyon (bu bir atom veya atom grubu olabilir) bir veya birden çok elektron kaybedince net bir pozitif yük verir (katyon), veya bir veya birden çok elektron alırsa net bir negatif yük verir (anyon).

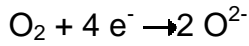
#### 4.6.1 Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları:



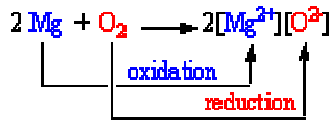
Bu reaksiyonda her bir magnezyum atomu iki elektron kaybederek  $\text{Mg}^{2+}$  iyonuna dönüşür.



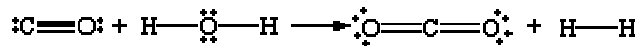
Her bir  $\text{O}_2$  molekülü ise 4 elektron kazanarak 2  $\text{O}^{2-}$  oluşur.



Kimyasal reaksiyonlarda elektronlar ne kaybolur veya yok olur, ne de yeniden oluşturulur, reaksiyon öncesi ve sonrası elektronların sayısı aynıdır, ayrıca oksidasyon ve redüksiyon iç içe geçmiş durumdadır. Biri diğeri olmadan olamaz.



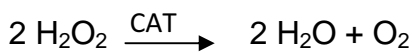
Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi reaksiyon öncesi ve sonrası toplam elektron sayısı daima eşit olur.

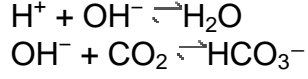
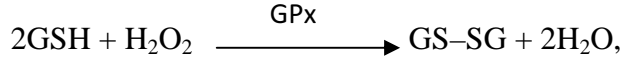


**Şekil 1.** Oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarda iki tarafta elektron eşitliği.

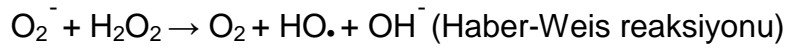
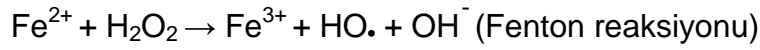
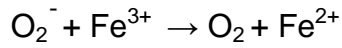
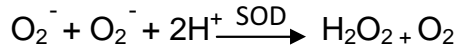
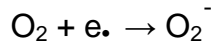
Bu reaksiyonda hidrojen elektron alarak redüksiyon oluşmakta oksidasyon durumu ise +1 den 0'a düşerken, oksidasyon ile karbon atomunun oksidasyon durumu +2 den +4 çıkmaktadır.

Redüksiyonda bir molekül, atom veya iyonun elektron alması veya oksidasyon durumunun azalması durumdur. Demirin hem kendisi hem de yapısında bulunduğu bazı enzimlerle redoks (*redüksiyon-oksidasyon*) reaksiyonlarını katalizleyebilme özelliği vardır. Bu aynı zamanda onun toksisitesinden de sorumludur. Bir enzim kofaktörü olarak demir protein, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi hücre bileşenlerinin yeniden yapılanmasında görev almaktadır. Serbest demir önüne geçilmez redoks aktivitesine sahiptir. Biz oksijenden zengin bir atmosferde yaşıyoruz ve vücudumuzda pek çok metabolik işlemler için oksijene ihtiyacımız vardır. Hücrede normal reaksiyonlarda da reaktif oksijen metabolitleri (ROS) olan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve hidroksil radikalleri (HO.) ara ürün olarak oluşmaktadır. Oksijen molekülüne bir fazla elektron eklenmesi ile oluşan O<sub>2</sub><sup>-</sup> süperoksit dismutaz enzimi ile ortadan kaldırılır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> katalaz (CAT) ile H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub> 'ye parçalanırken, enzimin kapasitesinin aşıldığı durumlarda ortamda Fe<sup>2+</sup> varsa Fenton reaksiyonu ile veya O<sub>2</sub><sup>-</sup> varsa Haber-Weis reaksiyonu ile hidroksil hidroksit iyonu (OH<sup>-</sup>) ve hidroksil radikali (HO.) 'ne dönüştürülür (Aşağıya bakınız) (9). Hidroksit iyonları su ve bikarbonata dönüştürülürken çok reaktif olduğu için organizmaya asıl tehlikeli olan hidroksil radikalleri (HO.) etrafına zarar verebilmektedir. Eğer reaktif oksijen metabolitleri vücudun bunları temizleme kapasitesini geçerse oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Bu durumlarda reaktif oksijen metabolitleri demir aracılı Fenton reaksiyonu ile hücreye zararlı serbest radikaller oluşmaktadır (51).

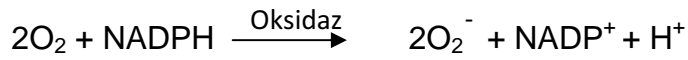




Redoks reaksiyonları:



Hidroksil radikalleri (HO $\cdot$ ) protein ve DNA dahil bir çok makromoleküle zarar verebilir. Hücre içi yapılar özellikle demirle olan peroksidasyona hassastır. Aynı zamanda, reaktif oksijenin vücut için vazgeçilmez faydaları da mevcuttur. Nötrofiller ancak membran-ilişkili indirgenmiş nikotinamit adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz süperoksit oluşturarak fagosite edilen mikroorganizmaları öldürebilmektedir (52).



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Genel Polikliniğine başvuran 1-16 yaş grubu çocuklardan demir eksikliği tanısı alan 65 vaka ile yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları çalışma grubuna benzer olan 28 adet sağlıklı kontrol grubu olarak 93 vaka çalışmaya alındı. Demir eksikliği anemisi tedavisi için randomize olarak 33 çocuk hastaya iki değerlikli ( $Fe^{2+}$ ) demir preparatlarından Ferro-Sanol 170 mg 30 mL damla– Adeka® [1 ml (20 damla) 34 mg demir içerir] veya Ferro-Sanol B 150 mL şurup - Adeka 4,60 TL (22 mg/5 mL elementer demir içerir) veya Ferro-Sanol 20 duodenal kapsül - Adeka; (100 mg/kapsül elementer demir içerir) preparatlarından biri; 32 hastaya ise üç değerlikli ( $Fe^{3+}$ ) demir preparatlarından Ferrum Hausmann 30 mL damla – Abdi İbrahim® [50 mg/1 mL (20 damla) elementer demir içerir], Ferrum Hausmann 150 mL şurup- Abdi İbrahim (50 mg/5 mL elementer demir içerir), Ferrum Hausmann Fort 100 mg draje - Abdi İbrahim (100 mg/draje elementer demir içerir), den hastanın yaşına ve kullanımına uygun olan formlarından birisi 5 mg/kg/gün 3 dozda ağızdan verildi.

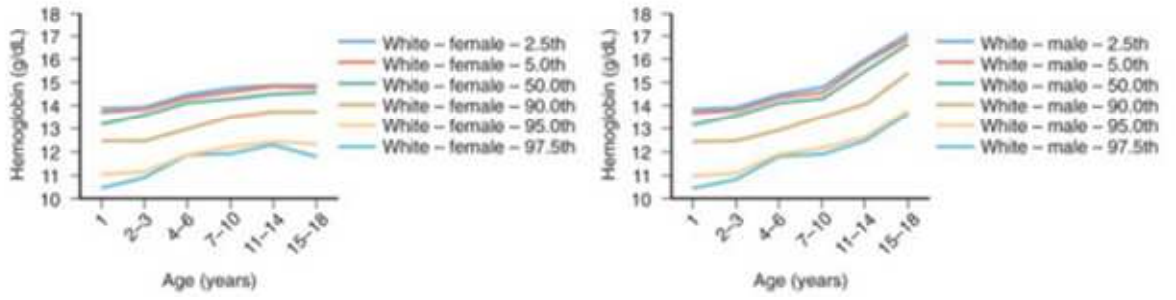
DEA tanısı; yaş ve cinsiyete göre düşük Hb seviyesi (Tablo 3), ferritin 12 ng/mL altında, serum demiri 30 µg/dl altında olan hastalara konuldu (53).

Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan olgular, ya çalışmaya alınmadı ya da çalışmadan çıkarıldı.

1. Kronik bir hastalığı olanlar, yakın zamanda geçirilen veya geçirilmekte olan herhangi bir enfeksiyonu olanlar,

2. Son 3 ayda parazitoz tanısı almış ve/veya tedavi edilmiş-edilmekte olanlar

3. Demir eksikliği anemisi ile beraber vitamin B12 veya folik asit vitamini eksikliği saptananlar,
4. Çalışma öncesi son 3 ayda herhangi bir demir preparatı kullanmış olanlar,
5. Vitamin kullanan veya özel diyet yapan hastalar,
6. Demir tedavisine uyumsuz hastalar.



**Şekil 2.** Hemoglobin için referans değerler (53).



**Tablo 3.** Hemogloblin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacimlerinin normal ortalama ve en düşük değerleri (53).

Yaş (yıl)	Hemogloblin (g/dL)		Hematokrit (%)		Ortalama Eritrosit Hacmi ( $\mu\text{m}^3$ )	
	Ortalama	En düşük değer	Ortalama	En düşük değer	Ortalama	En düşük değer
0.5-1.9	12.5	11.0	37	33	77	70
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73
5-7	13.0	11.5	39	35	81	75
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76
12-14						
Kadın	13.5	12.0	41	36	85	78
Erkek	14.0	12.5	43	37	84	77
15-17						
Kadın	14.0	12.0	41	36	87	79
Erkek	15.0	13.0	46	38	86	78
18-49						
Kadın	14.0	12.0	42	37	90	80
Erkek	16.0	14.0	47	40	90	80

Demir tedavisi alan vakalardan tedavi öncesi (tanı anı), tedavinin 8. ve 30. günlerinde, tam kan ve retikülosit tetkikleri için 1,5-2 cc EDTA 'lı tüplere, biyokimyasal parametreler için ise 2 cc jelli tüplere venöz kan alındı. Kontrol grubundan bir defaya mahsus kan alındı. Tam kan ve retikülosit sayımları aynı gün içinde otomatik kan sayım cihazında (Abbott Aeroset, Cell Dyne 3700, USA) çalışıldı. Biyokimsal analizler için ayrılan venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ikiye ayrılarak yarısından elektrokemilüminesans yöntem ile hormon analiz cihazında (Elecsys E170, Japonya) demir, demir-bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri çalışıldı, diğer kısmı -80 °C de saklanarak total antioksidan kapasite

(TAK) ve serum total oksidan kapasite (TOK) otoanalizörde Erel metodları ile ölçüldü (54-56).

OSI = (TOK [ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv. /L]/TAK (mmol Trolox Equiv. /L))\*100 formülü ile hesaplandı (57).

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan etik onay alındı.

### 5.1. İstatistiksel Analizler

$\text{Fe}^{2+}$  ve  $\text{Fe}^{3+}$  demir preparatları ile tedavi edilenler ile kontrol grubunun verileri arasında fark araştırıldı. Cinsiyet dağılım oranları Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Her grubun her bir değişkeninin varyansların eşitliği Levene varyans testi ile kontrol edildi ( $P > 0.05$ ). Gruplar arasındaki fark tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student  $t$  testi ile karşılaştırıldı. ANOVA testi sonucunda fark bulunduğu durumlarda ise Tukey HSD testleri ile farklı olan gruplar saptandı. Aynı grupta tekrarlı ölçüm ile zaman içindeki değişimlerin karşılaştırılmasında Friedman tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı. Friedman testinde anlamlı fark bulunan durumlarda Bonferonni düzeltmesi ile ( $P = 0.05$  değeri test tekrarı adedine bölünerek) bağımlı grup  $t$  testi ile ikili karşılaştırmalar yapılarak diğerlerinden farklı olan grup(lar) saptandı. Grupların kendi içlerinde parametrelerin birbiri ile korelasyonu Pearson testi ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. İstatistiksel olarak tekrarlı  $t$  testleri dışında  $P < 0.05$  değerler anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Windows için SPSS sürüm 11.5 (SPSS, Chicago, IL) programı kullanıldı.

## 6. BULGULAR

Fe<sup>2+</sup> grubunda 33 hastadan 27'si, Fe<sup>3+</sup> grubunda 32 hastadan 26'sı çalışmayı tamamlayabildi. Fe<sup>2+</sup> grubunda 15'si (% 46) erkek, 18'i (% 54) kız, Fe<sup>3+</sup> grubunda 15'i (% 47) erkek, 17'i (% 53) kız, kontrol grubun 13'i (% 46) erkek, 15'u (% 54) kız idi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan edilen grupların yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyet yönünden karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	Fe <sup>2+</sup> (n= 33)	Fe <sup>3+</sup> (n= 32)	Kontrol (n= 28)	P
Yaş (yıl)	7.7 $\pm$ 5.2	7.9 $\pm$ 5.6	7.2 $\pm$ 5	0.792 <sup>a</sup>
Boy (cm)	112 $\pm$ 34	117 $\pm$ 36	113 $\pm$ 32	0.604 <sup>a</sup>
Vücut Ağırlığı (kg)	23.7 $\pm$ 17	23.2 $\pm$ 14	22.6 $\pm$ 13	0.516 <sup>a</sup>
Cinsiyet (E/K)	15/18	15/17	13/15	0.215 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Student's *t*-testi

<sup>c</sup>Ki-kare test

Fe<sup>2+</sup> grubunun yaş ortalaması 7.7  $\pm$  5.2 yıl (en küçük ve en büyük değer 1.5-16 yıl), Fe<sup>3+</sup> grubunun yaş ortalaması 7.9  $\pm$  5.6 yıl (en küçük ve en büyük değer 1-15 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 7.2  $\pm$  5 yıl (en küçük ve en büyük değer 1.8 - 15 yıl) olarak saptandı. Fe<sup>2+</sup> grubunun vücut ağırlık ortalaması 24  $\pm$  17 kg, Fe<sup>3+</sup> grubunu 23  $\pm$  14, kontrol grubunun ise 23  $\pm$  13 kg olarak bulundu (Tablo 4). Grupların

yaş, vücut ağırlığı ve boy ortalamaları ile cinsiyet dağılım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ( $P > 0.05$ ).

**Tablo 5.** Çalışmaya dahil edilen grupların hemoglobin, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve retikülosit değerlerinin karşılaştırmalı toplu sonuçları. Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	Fe <sup>2+</sup>			<i>P</i> <sup>b</sup>	Fe <sup>3+</sup>			<i>P</i> <sup>b</sup>
	0.gün ( <i>n</i> = 33)	8. gün ( <i>n</i> = 28)	30. gün ( <i>n</i> = 28)		0.gün ( <i>n</i> = 32)	8. gün ( <i>n</i> = 27)	30. gün ( <i>n</i> = 27)	
Hb (g/dL)	8 $\pm$ 1.5	9.5 $\pm$ 1.3	11.4 $\pm$ 1.4	<0.001	8.1 $\pm$ 1.8	8.5 $\pm$ 2.2	9.6 $\pm$ 1.8	<0.001
Ferritin (ng/mL)	7.8 $\pm$ 6.9	24.9 $\pm$ 15.8	29.4 $\pm$ 22.4	<0.001	7.5 $\pm$ 10.2	11.6 $\pm$ 16.3	16.3 $\pm$ 21.1	<0.001
Demir (micg/dL)	18.5 $\pm$ 7.3	37.5 $\pm$ 19.6	45.9 $\pm$ 22.4	<0.001	17.4 $\pm$ 6.5	25.8 $\pm$ 9.8	28.4 $\pm$ 14.8	<0.001
TDBK (micg/dL)	443 $\pm$ 78	370 $\pm$ 74	326 $\pm$ 49	<0.001	449 $\pm$ 58	429 $\pm$ 47	395 $\pm$ 162	<0.001
Retikülosit *10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	17 $\pm$ 11	134 $\pm$ 37	90 $\pm$ 54	<0.001	22 $\pm$ 13	102 $\pm$ 30	80 $\pm$ 27	<0.001

Hb, hemoglobin; TDBK, toplam demir bağlama kapasitesi.

<sup>b</sup>Friedman testi.

Hastaların tedavi öncesi ortalama Hb değerlerine bakıldığında Fe<sup>2+</sup> ve Fe<sup>3+</sup> grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ ) (Tablo 5). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Fe<sup>2+</sup> ve Fe<sup>3+</sup> gruplarında Hb değerleri anlamlı derecede düşüktü ( $P < 0.001$ ). Fe<sup>2+</sup> grubunda tedavi öncesi Hb 8  $\pm$  1.5 g/dL iken tedavinin 8. günü 9.5  $\pm$  1.3 g/dL'ye yükseldiği, Fe<sup>3+</sup> grubunda ise 8.1  $\pm$  1.8 g/dL'den 8.5  $\pm$  2.2 g/dL'ye yükseldiği görüldü. Tedavinin 30. günü Hb değeri Fe<sup>2+</sup> grubunda 11.4  $\pm$  1.4

g/dL'ye yükselirken, Fe<sup>3+</sup> grubunda ise 9.6 ± 1.8 g/dL'ye yükseldiği görüldü (Tablo 5). Kontrol grubu Hb 13 ± 1.5 mg/dL, serum ferritin 52.2 ± 23.8 ng/mL, demir 76.5 ± 25.6 micg/dL, SDBK 320 ± 68 micg/dL, retikülosit 45 \* 10<sup>3</sup> ± 16 \* 10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup> olarak bulundu.

Hastaların tedavi öncesi ortalama serum ferritin, demir, DBK ve retikülosit seviyeleri değerlendirildiğinde Fe<sup>2+</sup> ve Fe<sup>3+</sup> grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ ) (Tablo 5). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise beklendiği gibi serum ferritin, demir ve retikülosit seviyeleri düşük, DBK nin ise her iki grupta da anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ( $P < 0.05$ ). Ancak tedavi sırasında Fe<sup>2+</sup> grubunda ferritin, demir ve retikülosit değerlerinin Fe<sup>3+</sup> grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken DBK'nin ise Fe<sup>2+</sup> grubunda anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 5).

**Tablo 6.** Demir tedavisi ile hemoglobin değerleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	0.gün (n= 33)	8. gün (n= 28)	30. gün (n= 28)	$P^b$	$P^d$
					0 ile 8 $P < 0.001$
$Fe^{2+}$	$8 \pm 1.5$	$9.5 \pm 1.3$	$11.4 \pm 1.4$	$<0.001$	8 ile 30 $P < 0.001$
Hb (g/dL)					0 ile 30 $P < 0.001$
					0 ile 8 $P = 0.154$
$Fe^{3+}$	$8.1 \pm 1.8$	$8.5 \pm 2.2$	$9.6 \pm 1.8$	$<0.001$	8 ile 30 $P = 0.020$
					0 ile 30 $P < 0.001$
$P^a$	0.950	0.036	$<0.001$		

<sup>a</sup>Student's t-testi

<sup>b</sup>Friedman testi.

<sup>d</sup>İkiden fazla bağımlı değişkende tekrarlı  $t$  testi, istatistiksel olarak anlamlılık  $P < 0.017$ .

$Fe^{2+}$  grubunda 0, 8, ve 30. gün Hb ortalamaları karşılaştırıldığında hepsi birbirinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı iken ( $P < 0.001$ ),  $Fe^{3+}$  grubunda sadece 0. gün ile 30. gün ortalama Hb değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 6). İki grup arasında 8. gün ve 30. gün Hb değerleri karşılaştırıldığında  $Fe^{2+}$  grubunda anlamlı yükseklik gözlendi (sirasıyla  $P = 0.036$  ve  $P < 0.001$ ) (Tablo 6). Tedavinin 30. günü  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  grupları ile kontrol grubunun ortalama Hb değeri ( $13 \pm 1.5$  mg/dL) karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $P < 0.05$ )

**Tablo 7.** Demir tedavisi ile serum demiri değerleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	0.gün (n= 33)	8. gün (n= 28)	30. gün (n= 28)	$P^b$	$P^d$
					0 ile 8 $P < 0.001$
Demir (micg/dL)					0 ile 30 $P < 0.001$
$Fe^{2+}$	18.5 $\pm$ 7.3	37.5 $\pm$ 19.6	45.9 $\pm$ 22.4	<0.001	8 ile 30 $P = 0.058$
$Fe^{3+}$	17.4 $\pm$ 6.5	25.8 $\pm$ 9.8	28.4 $\pm$ 14.8	<0.001	8 ile 30 $P = 0.314$
					0 ile 30 $P < 0.001$
$P^a$	0.526	0.006	0.001		

<sup>a</sup>Student's t-testi

<sup>b</sup>Friedman testi.

<sup>d</sup>İkiden fazla bağımlı değişkende tekrarlı  $t$  testi, istatistiksel olarak anlamlılık  $P < 0.017$ .

Hem  $Fe^{2+}$  hem de  $Fe^{3+}$  grubunda 0, 8, ve 30 gün serum demir ortalamaları grup içi varyans analizi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $P < 0.001$ ), farkların hangi gruplar arasında olduğuna yönelik ANOVA sonu testlerde (Tukey HSD) mevcut farkların 0 ile 8. gün ve 0 ile 30 günler arasında olduğu görüldü ( $P < 0.001$ ).  $Fe^{2+}$  ile  $Fe^{3+}$  grubunun birbiri ile yapılan karşılaştırmada 8. gün  $Fe^{3+}$  grubunda ise ortalama demir düzeyinin 25.8  $\pm$  9.8 micg/dL iken  $Fe^{2+}$  grubunda 37.5  $\pm$  19.6 micg/dL ( $P = 0.006$ ), 30 gün ise  $Fe^{3+}$  grubunda 28.4  $\pm$  14.8 micg/dL olan serum demir düzeyi  $Fe^{2+}$  grubunda 45.9  $\pm$  22.4 olarak anlamlı derecede yüksek ( $P = 0.001$ ) bulunmuştur (Tablo 6). Tedavinin 30. günü  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  grupları ile kontrol grubunun ortalama serum değerleri (76  $\pm$  25 micg/dL) karşılaştırıldığında  $Fe^{3+}$

grubunda çok daha belirgin olmak üzere her iki grupta da hala kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $P < 0.05$ ).

**Tablo 8.** Çalışmadaki  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  gruplarının oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılaştırmalı toplu sonuçları. Değerler ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	$Fe^{2+}$			$P^b$	$Fe^{3+}$			$P^b$
	0. gün (n = 33)	8. gün (n = 28)	30. gün (n = 28)		0. gün (n = 32)	8. gün (n = 27)	30. gün (n = 27)	
Total -SH group mmol/L	0.51 $\pm$ 0.07	0.49 $\pm$ 0.08	0.54 $\pm$ 0.07	0.158	0.52 $\pm$ 0.07	0.53 $\pm$ 0.08	0.48 $\pm$ 0.04	0.202
TAK (mmol Trolox Equiv. /L)	0.80 $\pm$ 0.17	0.79 $\pm$ 0.2	0.82 $\pm$ 0.24	0.639	0.82 $\pm$ 0.18	0.8 $\pm$ 0.17	0.81 $\pm$ 0.17	0.492
TOK ( $\mu$ mol $H_2O_2$ Equiv. /L)	22.3 $\pm$ 8.7	16.6 $\pm$ 4.8	16 $\pm$ 5.3	0.011	23.7 $\pm$ 8.3	22.2 $\pm$ 8.2	22.6 $\pm$ 7	0.057
OSI (Arbitrary unit)	2.85 $\pm$ 1.2	2.11 $\pm$ 0.6	1.85 $\pm$ 0.6	0.010	3.12 $\pm$ 1.5	2.86 $\pm$ 1.5	2.92 $\pm$ 1.52	0.468

TAK, total antioksidan kapasite; TOK, total oksidan kapasite; OSI, oksidatif stres indeksi; <sup>b</sup>Friedman testi.

$Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  grubunun 0, 8 ve 30. gün antioksidan ve oksidan parametrelerin genel değişimine bakıldığında tedavi öncesi yüksek olan oksidan durum demir tedavisi ile azalma meylinde, antioksidan sistem ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artma meylinde olduğu saptandı. Karşılaştırmalarda oksidatif durumda istatistiksel olarak anlamlı azalma  $Fe^{2+}$  grubunda, TOK ve OSI değerlerinde olduğu görüldü (Tablo 8).



**Tablo 9.** Demir tedavilerinin başlangıcında (0. gün) oksidan ve antioksidan belirteçlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

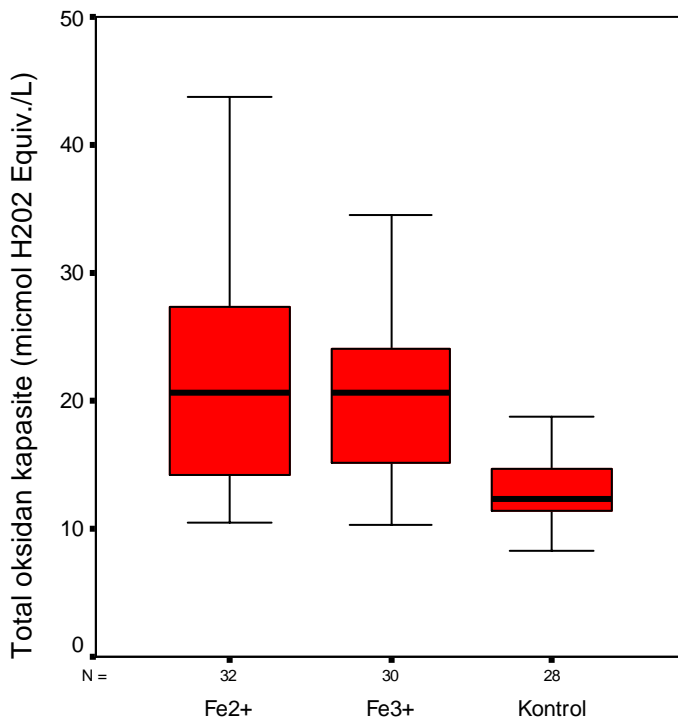
	Fe <sup>2+</sup> (n= 33)	Fe <sup>3+</sup> (n= 32)	Kontrol (n= 28)	P <sup>e</sup>	Posthoc <sup>f</sup>
Total –SH group mmol/L	0.51 $\pm$ 0.069	0.51 $\pm$ 0.074	0.61 $\pm$ 0.064	< 0.001	2 ile 3 P = 0.938 2 ile K P < 0.001 3 ile K P < 0.001
TAK (mmol Trolox Equiv. /L)	0.80 $\pm$ 0.17	0.82 $\pm$ 0.18	0.95 $\pm$ 0.18	0.001	2 ile 3 P = 0.938 2 ile K P = 0.002 3 ile K P = 0.002
TOK ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv. /L)	22.3 $\pm$ 9.9	23.2 $\pm$ 8.4	13.1 $\pm$ 2.7	< 0.001	2 ile 3 P = 0.839 2 ile K P < 0.001 3 ile K P < 0.001
OSI (Arbitrary Unit)	2.85 $\pm$ 1.2	2.86 $\pm$ 1.5	1.44 $\pm$ 0.3	< 0.001	2 ile 3 P = 0.817 2 ile K P < 0.001 3 ile K P < 0.001

TAK, total antioksidan kapasite; TOK, total oksidan kapasite; OSI, oksidatif stres indeksi; 2, Fe Fe<sup>2+</sup> grubu; 3, Fe<sup>3+</sup> grubu; K, kontrol grubu

<sup>e</sup> Tek yönlü varyans analizi (ANOVA).

<sup>f</sup> Tukey-HSD.

Tedavi öncesi antioksidan ve oksidan parametreleri karşılaştırıldığında hem  $Fe^{2+}$  hem de  $Fe^{3+}$  grubunda serum total -SH ve TAK'ın kontrol grubuna göre ileri derecede düşük ( $P < 0.001$ ), TOK ve OSI'nin ise ileri derecede yüksek olduğu belirlendi ( $P < 0.001$ ) (Tablo 9).



**Şekil 3.** Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların tedavi öncesi ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri.

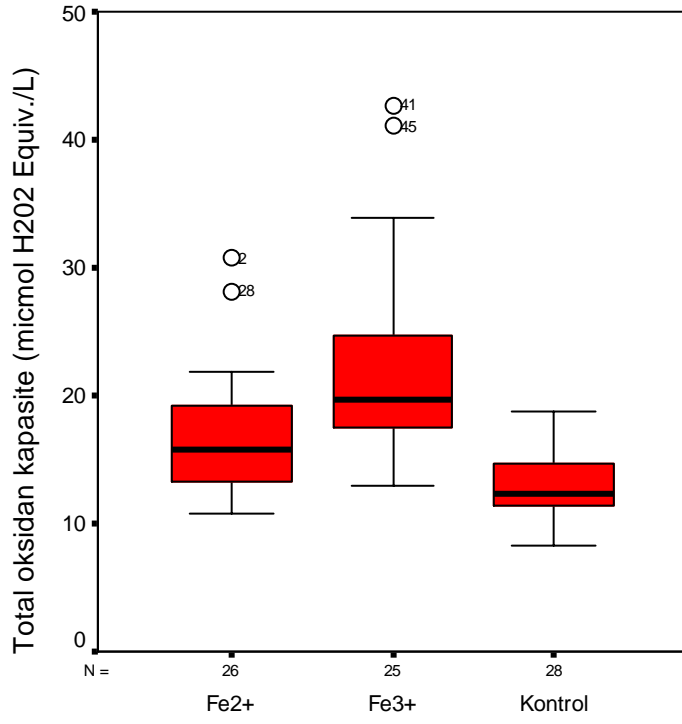
**Tablo 10.** Demir tedavilerinin 8. gününde oksidan ve antioksidan belirteçlerin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	Fe <sup>2+</sup> (n= 28)	Fe <sup>3+</sup> (n= 27)	P <sup>a</sup>
Total –SH group mmol/L	0.49 $\pm$ 0.081	0.53 $\pm$ 0.077	0.134
TAK (mmol Trolox Equiv. /L)	0.79 $\pm$ 0.19	0.8 $\pm$ 0.17	0.849
TOK ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv. /L)	16.6 $\pm$ 4.8	22.2 $\pm$ 8.1	0.004
OSI (Arbitrary Unit)	2.1 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 1.5	0.033

TAK, total antioksidan kapasite; TOK, total oksidan kapasite, OSI, oksidatif stres indeksi.

<sup>a</sup> Student *t* testi

Demir tedavilerinin hem 8. günü Fe<sup>2+</sup> grubu hem de Fe<sup>3+</sup> grubunun antioksidan ve oksidan parametreleri karşılaştırıldığında serum total –SH ve TAK değerlerinde anlamlı bir fark oluşmaz iken Fe<sup>2+</sup> tedavisi alan grupta TOK ve OSI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerin olduğu (Tablo 10) belirlendi (sırasıyla  $P = 0.004$  ve  $P = 0.033$ ).



**Şekil 4.** Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların tedavinin 8. günü ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri.

**Tablo 11.** Demir tedavilerinin 30. gününde oksidan ve antioksidan belirteçlerin kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

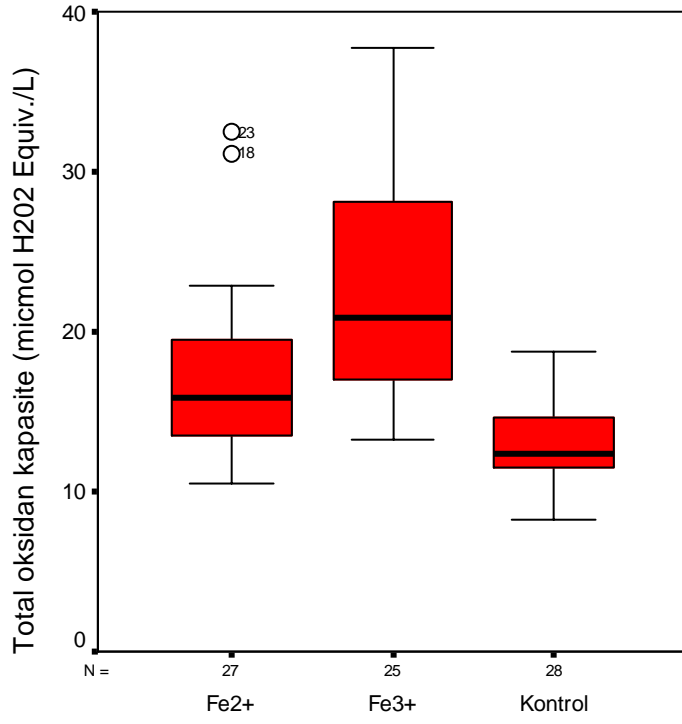
	Fe <sup>2+</sup> (n= 28)	Fe <sup>3+</sup> (n= 27)	Kontrol (n= 32)	P <sup>e</sup>	Posthoc <sup>f</sup>
Total –SH group mmol/L	0.54 $\pm$ 0.066	0.48 $\pm$ 0.043	0.61 $\pm$ 0.064	<0.001	2 ile 3 P = 0.008 2 ile K P < 0.001 3 ile K P < 0.001
TAK (mmol Trolox Equiv. /L)	0.82 $\pm$ 0.23	0.81 $\pm$ 0.17	0.84 $\pm$ 0.18	0.014	2 ile 3 P = 0.961 2 ile K P = 0.043* 3 ile K P = 0.023
TOK ( $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv. /L)	16 $\pm$ 5.3	22.6 $\pm$ 7	13.1 $\pm$ 2.7	< 0.001	2 ile +3 P = 0.001 2 ile K P = 0.020 3 ile K P < 0.001
OSI (Arbitrary unit)	1.85 $\pm$ 0.6	2.92 $\pm$ 1.5	1.4 $\pm$ 0.3	< 0.001	2 ile 3 P = 0.001 2 ile K P = 0.020 3 ile K P < 0.001

TAK, total antioksidan kapasite; TOK, total oksidan kapasite OSI; oksidatif stres indeksi. 2, Fe<sup>2+</sup> grubu; 3, Fe<sup>3+</sup> grubu; K, kontrol grubu

<sup>e</sup> Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

<sup>f</sup> Tukey-HSD

\* Karşılaştırmalarda kontrol grubunun aynı verileri 2 defa kullanıldığı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (anlamlı olması için P < 0.025) olmalıdır).



**Şekil 5.** Demir eksikliği anemisi olan çocuk hastaların demir tedavisinin 30. gününde ve sağlıklı kontrol grubunun serum TOK düzeyleri.

**Tablo 12.** Demir tedavisi ile serum TOK değerlerindeki değişim. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir.

	0. gün (n= 32)	8. gün (n= 27)	30. gün (n= 27)	$P^b$	$P^d$
					0 ile 8 $P = 0.006$
$Fe^{2+}$	22.3 $\pm$ 8.7	16.6 $\pm$ 4.8	16 $\pm$ 5.3	0.011	8 ile 30 $P = 0.958$
TOK					0 ile 30 $P = 0.021$
(micg/dL)					0 ile 8 $P = 0.892$
$Fe^{3+}$	23.7 $\pm$ 8.3	22.2 $\pm$ 8.2	22.6 $\pm$ 7	0.072	8 ile 30 $P = 0.849$
					0 ile 30 $P = 0.966$
$P^a$	0.808	0.004	0.002		

TOK: Total oksidan kapasite.

<sup>a</sup>Student's t-testi

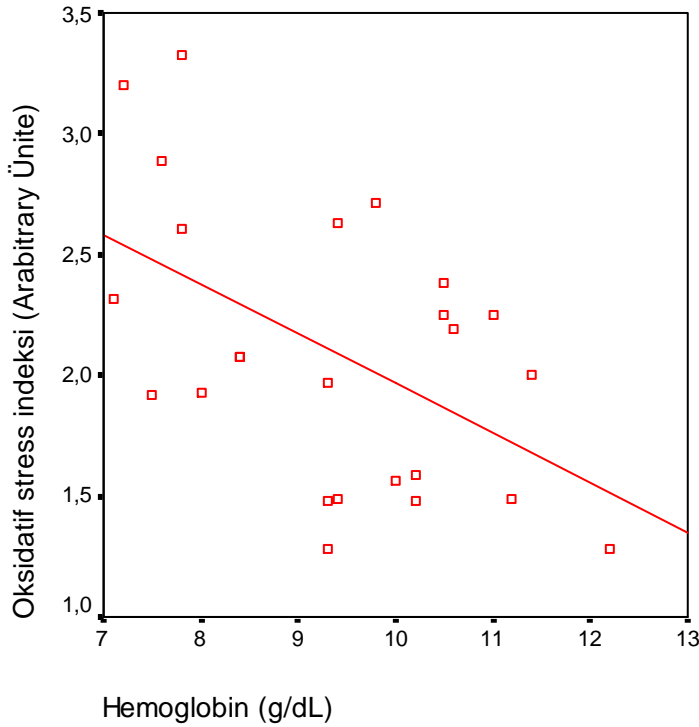
<sup>b</sup>Friedman testi.

<sup>d</sup>İkiden fazla bağımlı değişkende 3 tekrarlı  $t$  testi, istatistiksel olarak anlamlılık  $P < 0.017$ .

Kontrol TOK=13.1  $\pm$  2.7 micg/dL.

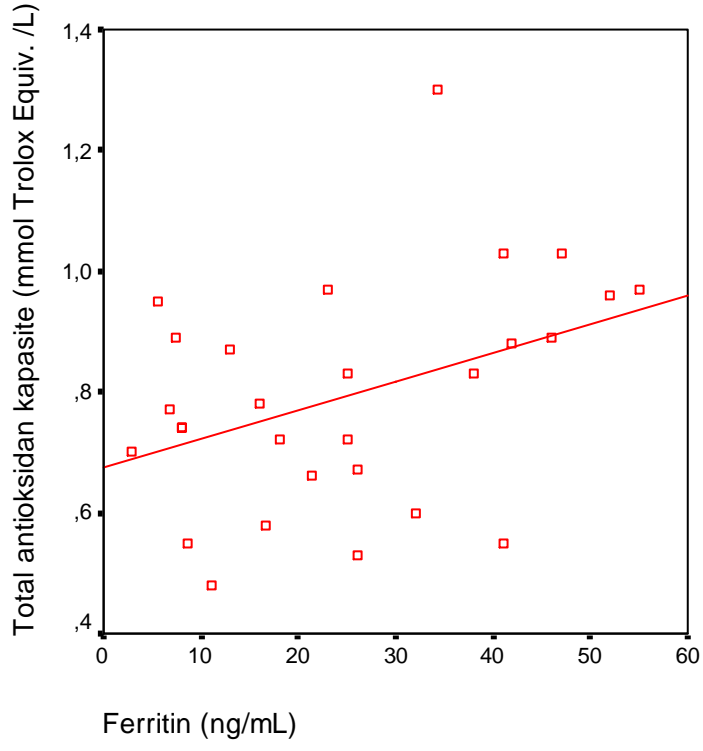
Çalışmamızda 0, 8, ve 30 gün ortalama serum TOK değerleri varyans analizi ile karşılaştırıldığında  $Fe^{2+}$  grubunda tedavinin 8. Gününde hızlı bir düşüş göstererek 21.3  $\pm$  8.7 micg/dL den 16.6  $\pm$  4.8 micg/dL seviyelerin indiği ( $P = 0.006$ ), ancak 8. gün ile 30 gün arasında hemen hemen aynı seviyede (16  $\pm$  5.3 micg/dL) kaldığı görüldü.  $Fe^{3+}$  grubunda ise demir tedavisinin TOK üzerine hemen hiç bir etkisi görülmemiştir ( $P > 0.05$ ).  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  grubunun 8. ve 30. gün serum ortalama TOK değerleri karşılaştırıldığında ise  $Fe^{2+}$  grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (sırasıyla  $P = 0.004$  ve  $P = 0.002$ ) (Tablo 12).

Çalışmadan elde edilen verilerin Pearson bağıntı analizi ile test edildiğinde tedavi öncesi serum demiri ile total –SH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ( $r = 0.260$ ,  $P = 0.043$ ), ve retikülosit ile TOK arasında da negatif ( $r = -0.398$ ,  $P = 0.022$ ) ilişki saptandı.  $Fe^{2+}$  grubunda 8. gün Hb ile OSI arasında negatif ( $r = -0.511$ ,  $P = 0.009$ , Şekil 6), ferritin ile TAK arasında pozitif ( $r = 0.398$ ,  $P = 0.036$ , Şekil 7) ilişki bulundu.  $Fe^{2+}$  grubunda tedavinin 30. günü ferritin ile OSI arasında negatif ilişki ( $r = -0.395$ ,  $P = 0.046$ ),  $Fe^{3+}$  grubunda ise tedavinin 8. günü değişkenler arasında herhangi bir ilişki saptanamazken tedavinin 30. gününde hemoglobin ile TAK arasında pozitif bir ilişkinin ortaya çıktığı ( $r = 0.517$ ,  $P = 0.023$ ) görüldü.



**Şekil 6.** Tedavinin 8. günü demir  $Fe^{2+}$  grubunda Hb ile OSI arasındaki negatif bağıntı grafiği ( $r = -0.511$ ,  $P = 0.009$ ).





**Şekil 7.** Tedavinin 8. günü  $Fe^{2+}$  grubunda ferritin ile TAK arasındaki bağıntı grafiği ( $r = 0.398$ ,  $P = 0.036$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışma demir eksikliği anemisinin tedavisinde kullanılan  $Fe^{2+}$  ve  $Fe^{3+}$  demir preparatlarının tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum total oksidan/antioksidan kapasite üzerine etkileri ve kontrol grubu ile karşılaştırmasının yapıldığı ilk araştırmadır.

Asıl işi bünyesinde taşıdığı demir ile oksijen taşımak olan, devamlı surette oksijene maruz olduğu için her an oksidatif olayların olduğu eritrositler ileri derecede etkin bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Diğer hücre tiplerinin aksine SOD, GSH-Px ve katalaz gibi oldukça aktif antioksidan enzimlere sahiptirler. DEA'nde eritrositlerin enzimatik antioksidan kapasitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (7,16-20). Jansson ve ark. (17) ise DEA olan hastalarda artmış SOD oluşumunun artan oksidan strese bir kompensatuar faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, DEA olan hastalarda kontrollere göre SOD ve CAT aktivitesinde fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (21,13). Cellerino ve ark. (58) çalışmalarında DEA olan hastalarda SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığını ve bunun artmış hemolizin bir sebebi olabileceğini savunmuşlardır. Kumerova ve ark. (18) DEA olan hastalarda antioksidan savunmanın azaldığını ve lipid peroksidasyonunun arttığını bulmuşlardır. Eritrosit için antioksidan enzim aktivitelerinde azalma sonucu oluşan oksidatif stress serumdaki oksidan/antioksidan sistem üzerine olumsuz etkiler yapacak, serum antioksidan kapasite artmış oksidatif durumu düzeltemez ise serum oksidatif stresde artma ile neticelenecektir ki bizim çalışmamızda da DEA'li çocuk hastaların OSI değerinin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak artması DEA'de önemli düzeyde oksidan durum oluştuğunu

göstermektedir. Bu durum sadece eritrositlerdeki antioksidan enzim aktivitelerindeki azalma değil oksijene maruz diğer bütün hücrelerin de katkısının olması kuvvetle muhtemeldir.

Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer olarak DEA'li çocuklarda tedavi öncesi serum ortalama TAK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ( $P = 0.002$ ). Çalışmamızda DEA grubunda TAK düzeyi  $0.80 \pm 0.17$  mmol Trolox eg/L iken sağlıklı kontrol grubunda  $0.84 \pm 0.18$  mmol Trolox Eqiv/L olarak saptandı. Bunun nedeninin DEA olan hastalarda hipoksiye bağlı gelişen oksidatif stres ve demir içeren antioksidan enzimlerin plazma seviyelerinin azalması olabileceği bildirilmiştir (16,20). Ancak, bizim çalışmamızdaki sonuçlar yukarıdaki literatürdekilerden farklı olarak eritrosit için antioksidan kapasite değil serum total antioksidan kapasitedir. Aslan ve ark.nın (10) erişkin DEA'li erişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışma da bizim sonuçlarımıza benzer olarak serum TAK seviyesini DEA de  $1.42 \pm 0.13$  mmol Trolox Equiv./L iken kontrol grubunda  $2.21 \pm 0.45$  mmol Trolox Equiv./L bulmuşlardır ( $P=0.001$ ). Demir F ve ark.ı da (12) DEA anemili çocuk hastalarda serum TAK düzeyinin ( $1.79 \pm 0.25$  mmol Trolox Equiv./L ) kontrol grubuna göre ( $2.15 \pm 0.19$  mmol Trolox Equiv./L ) daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bizim sonuçlarımızdaki kontrol grubunun TAK değerleri incelendiğinde hem bizim daha önce aynı laboratuarda, aynı metodla yaptığımız çalışmalardaki TAK sonuçlarımızdan (59,60), hem de yine aynı metodla çalışılmış olan literatürdeki (10,12) TAK değerlerinden daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bu farklılığın sebebi vakaların yaş gruplarındaki farklılık olabileceği gibi analiz yapıldığı zamanda cihazdaki kalibrasyon farklılıkları da olabilir.

Demir F ve ark. nın (12) çocuklarda DEA anemisinde ağız yoluyla 4 mg/kg/gün ferröz sülfat ( $Fe^{2+}$ ) verilerek yapılan demir tedavisinin serum TAK üzerine etkisini araştıran çalışmalarında tedavinin 8. günü TAK değerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış sağlanmış, 6. haftada ise başlangıç değerine göre daha yüksek olmakla birlikte artış istatistik olarak fark göstermemiş ve hem 7.gün hem de 6. haftadaki TAK değerleri kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde kalmıştır. Bu çalışmada verilerin analizinde hem tekrarlı ölçümler varyans analizi sonuçları verilmemiş hem de ikili karşılaştırmalardaki *P* değerleri (<) işareti ile verildiği için aradaki farkların gerçekten anlamlı olup olmadığı makaleden anlaşılamamaktadır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta tedavinin 8. gününde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış, 30. günde de belirgin bir artış saptanmamıştır (Tablo 8 ve Tablo 9). Ancak, tedavinin 8. Gününde  $Fe^{2+}$  grubunda ferritin ile TAK arasında pozitif, 30. gününde ise  $Fe^{3+}$  grubunda hemoglobin ile TAK arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda TAK'ın en önemli bileşenlerinden olan total-SH da tedavi ile istatistiksel olarak önemli değişiklik oluşmadığı görülmüştür.

Ancak, Demir ve ark. nın çalışmalarında TOK çalışılmadığı için TAK/TOK dengesi üzerinde herhangi bir yorum bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise 8. gün TAK değeri tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik gözlenmezken TOK değeri anlamlı düştüğü için ikisinin toplam etkisini gösteren OSI değeri anlamlı olarak azalmıştır.

Kurtoğlu ve ark'ı (61) DEA olan hastalarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre malondialdehit (MDA) ile bakılan oksidatif durum göstergesinde artış gözlenirken eritrosit SOD, CAT aktivitesi ve GSH-Px seviyeleri anlamlı olarak daha düşük olduğu ve ağızdan demir tedavisinden 6 hafta sonra MDA düzeyinin azaldığını ve antioksidan enzim düzeylerinde anlamlı artışın olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bu değişikliklerin Hb düzeyindeki düzelme ile paralel gittiğini, Hb artışı durduktan sonra bu değerlerde de anlamlı değişikliklerin kaybolduğunu saptamışlardı. Mehmet ve ark'nın (62) erişkin DEA erişkin hastalarda yaptıkları çalışma, DEA'nde MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını saptamışlar ve bunun anemiyi derinleştirdiğine dair yorum yapmışlardır. Çalışmamızda oksidan durumu belirlemede total oksidan kapasite ölçümleri ve OSI hesaplamaları yapılmış, DEA çocuklarda tedavi başlangıcında yaklaşık 2 katı gibi çok yüksek oranlarda arttığı saptanmıştır (Tablo 9 ve Şekil 3). Demir tedavisinin artmış TOK ve OSI seviyelerine etkisine bakıldığında  $Fe^{3+}$  grubunda 8. günde anlamlı düşüşler gözlenmezken,  $Fe^{2+}$  grubunda çok anlamlı düşüş gözlenmiştir (Tablo 12, Şekil 5). Tedavinin 30 gününde  $Fe^{3+}$  grubunda TOK ve OSI değerleri tedavi öncesi değere çok yakın düzeyde hala yüksekken ( $P = 0.966$ )  $Fe^{2+}$  grubunda hızlı düşüş 8. günden sonra devam etmemiş, 30. günde de yaklaşık 8. gündeki değerini korumuştur ancak kontrol grubuna göre hala yükseklik devam etmiştir.  $Fe^{2+}$  tedavisinin DEA de artmış oksidan durumu hızla düzelttiği,  $Fe^{3+}$  tedavisinin ise düzeltmede yetersiz kaldığı görülmüştür.

Her iki tedavinin serum demiri paneline etkisi yönünden karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcındaki değerlere göre her iki grupta demir tedavisi ile ferritin, serum demiri ve SDBK'nde tedavi ile istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı

yükselmeler görülmüştür ( $P < 0.001$ ) (Tablo 5). Ancak iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında  $Fe^{2+}$  grubunda artış çok daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür ( $P \leq 0.006$ ) (Tablo 5 ve Tablo 7).

Serum demir panelindeki yükselmelerin hematolojik parametrelere de yansıdığı görülmektedir (Tablo 4, Tablo 5). Her ne kadar her iki grupta da tedavinin tümü göz önüne alındığında hem Hb hem de retikülosit değerlerinde anlamlı artışlar sağlanmıştır ( $P < 0.001$ ). Hb zamanla değişim yönünden bakıldığında  $Fe^{3+}$  tedavisinin 8. gününde başlangıç değerine göre anlamlı bir artışın sağlanmadığı (Tablo 6) ancak  $Fe^{2+}$  grubunda ise ileri derecede anlamlı artış sağlanmıştır ( $P < 0.001$ ). Benzer durum retikülosit sayılarında da saptanmıştır. Hb ve ferritin  $Fe^{2+}$  grubunda 8. gündeki hızlı artışı bağıntı analizlerine de yansımış ve OSI ile Hb arasında anlamlı negatif ilişki ( $r = -0.511$ ,  $P = 0.009$ ) (Şekil 6) ve ferritin ile TAK arasında pozitif ilişkiyi ( $r = 0.398$ ,  $P = 0.036$ ) ortaya çıkarmıştır.  $Fe^{2+}$  tedavisinin DEA de oksidatif stresi hızla azaltmasının asıl nedeni Hb'i hızla düzeltmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ancak  $Fe^{3+}$  tedavisi grubunun Hb değeri yaklaşık 30. günde  $Fe^{2+}$  grubunun 8. gündeki değere ulaşmış, fakat artmış oksidatif durumun hala devam ettiği görülmüştür (Tablo 8). Dolayısıyla artmış oksidatif stresin tek nedeni düşük Hb olmayabileceği kanaatine varılmıştır.

Tunç ve ark.'nın (13) DEA çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada malondialdehitin tedavi öncesi ve sonrası değeri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ve DEA'de eritrosit lipid peroksidasyonun arttığı, bunun da anemi patojenezinde rol oynayabileceği, uygun dozlarda kullanılan demir tedavisinin ilave

bir oksidatif stres meydana getirmediği sonucuna varılmış, ayrıca demir tedavisi sırasında oluşabilecek oksidatif stres monitorizasyonu için serum MDA seviyesinin bir marker olarak kullanılabilmesi yorumu yapılmıştır. Gropper ve ark. (9) ise anemik olmayan demir eksikliği olan hastalarda demir tedavisi öncesi ve tedaviden 8 hafta sonra oksidatif hasarı değerlendirmişler ve demir eksikliği olan grupta tedavi öncesi lipid hidroperoksit ve protein karbonil düzeyinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirtmişlerdir. Oral demir tedavisinden 8 hafta sonra da plazma lipid hidroperoksit ve protein karbonil konsantrasyonunda önemli değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada oral demir tedavisinin oksidatif hasarla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda anemi olmaması dışlama sebebi olduğu için bu yönde bizim sonuçlarımız üzerinden yorum yapılamamıştır.

Hidroksil radikalleri (HO $\cdot$ ) protein ve DNA dahil bir çok biomoleküle zarar verebilir. Hücre içi yapılar özellikle demirle olan peroksidasyona hassastır. Geisser ve ark. (63) ferröz demirin OH $^-$  ve O $2^{\cdot-}$  radikallerini oluşturarak oksidan stres yaratıcı etkisinin olduğunu tanımlamışlardır. Bu radikaller hücre için çok toksik olup günümüzde pek çok hastalığın (ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, gastrit, kanser, akut ve kronik akciğer hastalıkları) patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ortamda oksijen redüksiyon ürünleri ve yüksek miktarda demir olması durumu prooksidan durum olarak yorumlanabilir ve hücrenin oksidan hasara açık olduğunun göstergesidir (64,65). Akasaka ve ark. (64)'da E.Coli'de pZ189 plazmidini Fe $^{2+}$ /EDTA ile muamele ettiklerinde elde edilen DNA sekanslarında mutasyon oluşumunu saptamışlardır. Bu çalışmamızda DEA olan çocuk hastalarda ferröz demirin OH $^-$  ve O $2^{\cdot-}$  radikallerini oluşturarak oksidan stres oluşturucu

etkisinin aksine mevcut oksidatif stresi hızla düzelttiğini saptadık. Fizyolojik anemi gibi görünüşte anemik ancak gerçekte fizyolojik olan süreçlerde ve anemi olmaksızın demir eksikliği durumlarında oksidan/antioksidan dengenin ne durumda olduğunu ve bunlara demir tedavisi verilmesinin oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demir canlı organizmalar için oksijen ve elektron taşınması ve DNA sentezi gibi pek çok metabolik süreçlerde vazgeçilmez esansiyel bir elementtir (38). Vücutta demir esas olarak hemoglobin (Hb) içinde bulunmakla birlikte geriye kalan az miktardaki demir vücut için vazgeçilmez görevlerde rol almaktadır. Mesela ribonükleotid deoksiribonükleotid dönüşümü ile DNA yapımı ve tamirini sağlayan ribonükleotid reduktaz demir fonksiyon görebilmekte ayrıca Krebs siklusundaki enzimlerin önemli bir kısmı hemen ya demir içermekte ya da fonksiyonlarını sağlayabilmek için ortamda demire ihtiyaç duymaktadırlar (23). Vazgeçilmez bir element olan demir vücutta serbest olarak hemen hiç dolaşmamakta, hem plazmada hem de stoplazmada özel taşıyıcılar ile taşınmakta, hücre zarından özel taşıyıcılar ile geçirilmektedir. Bu sistemler onun oksidan etkisinden doku, hücre duvarı ve hücre içi organelleri korumaya yöneliktir (65). Bu çalışmamızda kendisi ileri derecede oksidan olan bu elementin eksikliğinde gelişen anemimin de ileri derecede oksidan bir durum oluşturduğunu saptadık.



## SONUÇLAR

Çocukların DEA'de total oksidan kapasite artmaktadır, Fe<sup>2+</sup> artmış oksidatif kapasiteyi etkili bir şekilde düşürmektedir. Ayrıca anemi ve demir tedavisinde oksidatif stres durumunu belirlemede serum TOK seviyesi bir belirteç olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 1261-76.
2. Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Clinical and experimental studies. *Arzn Forsch* 1987; 37: 113-6.
3. Forth W, Schafer SG. Absorbtion of Di- and Trivalent iron. Experimental evidence. *Arzn Forsch.* 1987; 37: 96-100.
4. Yoo JH, Maeng HY, Sun YK, Kim YA, Park DW, Park TS, Lee ST, Choi JR. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal.* 2009; 23: 319-23.
5. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 846824
6. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology.* 2006; 11: 183-6. Review.
7. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr.* 2004; 134: 2592–602.
8. Yılmaz K, Kahraman A, Bodur S, Koçar S, Köken T. Demir eksikliği anemisinde eritrosit redükte glutatyon düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2004; 24: 305-8.

9. 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.
10. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, Ozgonül S, Celik H, Celik M, Erel O. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutat Res.* 2006; 601: 144-9.
11. 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: 51-7.
12. Demir H. Demir eksikliği anemisinde oral, intramusküler ve intravenöz demir tedavisinin total antioksidan kapasite üzerine etkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2006.
13. Tunç B, Özen HG, Delibaş N, Sütçü R. Demir eksikliği anemili çocuklarda oral demir tedavisinin lipid peroksidasyonuna ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2001; 11: 217-22.
14. Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007; 151: 23-8.
15. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, et al. Safety profiles of Fe<sup>+2</sup> and Fe<sup>+3</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21: 403-10.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Vural H, Koçyiğit A, Sabuncuoğlu T. Demir eksikliği anemisi eritrositlerinde oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi.* 1997; 7: 77-80.
21. 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.
22. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Iron Deficiency. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 6.th edit. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009; 522-47.
23. Reichard P, Ehrenberg A. Ribonucleotide reductase-A radical enzyme. *Science.* 1983; 221: 514-9.
24. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers, Geneva, World Health Organization, 2001.
25. *Healthy people 2010*, Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2000.
26. Kurt AS, Şavaşer S. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin sıklığı, nedenleri ve korunma yolları: Literatür taraması. *DEUHYO ED* 2010; 3; 201-8.

27. Erduran E. Türkiyede demir eksikliği anemisi ve güncel yaklaşım. [http://www.thd.org.tr/html/36thd/Erol\\_Erduran.pdf](http://www.thd.org.tr/html/36thd/Erol_Erduran.pdf).
28. Looker A: Iron deficiency—United States, 1999–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51: 897-9.
29. Merkel D, Huerta M, Grotto I, et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. J Adolesc Health. 2005; 37: 220-3.
30. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, et al. The use of multiple logistic regression to identify risk factors associated with anemia and iron deficiency in a convenience sample of 12–36-mo-old children from low-income families. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 614-20
31. Brotanek JM, Halterman JS, Auinger P, et al. Iron deficiency, prolonged bottle-feeding, and racial/ethnic disparities in young children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005; 159: 1038- 42.
32. Ullrich C, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. JAMA 2005; 294:924-930.
33. Picciano MF, Deering RH. The influence of feeding regimens on iron status during infancy. Am J Clin Nutr. 1980; 33: 746-53.
35. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: The use of whole cow's milk in infancy. Pediatrics. 1992; 89: 1105-9.
36. Ani-Kibangou B, Bouhallab S, Molle D, et al. Improved absorption of caseinophosphopeptide-bound iron: role of alkaline phosphatase. J Nutr Biochem. 2005; 16: 398-401.
37. Conrad ME, Barton JC: Factors affecting iron balance. Am J Hematol.e 1981; 10:199-225.

38. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci.* 1999; 318: 213-29.
39. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992; 6: 399-406.
40. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: An inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol.* 1996; 51: 269-75.
41. Pearson HA, Lukens JN. Ferrokinetics in the syndrome of familial hypoferremic microcytic anemia with iron malabsorption. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 21: 412-7.
42. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory, iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet.* 2008; 45: 569-71.
43. Specks U: Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13: 12-7.
44. Lukes AS, KKadir RA, Peyvandi F, Kouides PA. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1338-44.
45. Anderson C, Aronson I, Jacobs P. Erythropoiesis: erythrocyte deformability is reduced and fragility increased by iron deficiency. *Hematology.* 2000; 4: 457-60.
46. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics.* 2005; 115: 315-20.
47. Vazquez Lopez MA, Carracedo A, Lendinez F, et al. The usefulness of serum transferrin receptor for discriminating iron deficiency without anemia in children. *Haematologica.* 2006; 91:264-5.

48. Reeves JD, Yip R. Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics*. 1985; 75: 352-5.
49. Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 93-8.
50. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49: 481-93.
51. Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. *Biochem J*. 1981; 199: 263-5.
52. Clark RA: Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase. *J Infect Dis* 1999; 179(Suppl 2):S309-S317.
53. Brugnara C. Oski FA, Nathan DG. Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6.th edit. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009; 456-63.
54. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2000; 37: 277-85.
55. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103-11.
56. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-9.
57. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133: 563– 6.

58. 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.* 1976 Aug;17(2):111-6.
59. Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S. *Pediatr Neurol.* 2006; 35: 382-6.
60. Increased oxidative stress in preschool children exposed to passive smoking. Yıldırım F, Sermetow K, Aycicek A, Kocyigit A, Erel O. *J Pediatr (Rio J).* 2011; 87: 523-8.
61. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stres and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 96: 117-23.
62. Mehmet N, Ateş F, Tefvik M, Aydoğdu İ. Demir eksikliği anemisinde serum nitrik oksit, malondialdehit ve süperoksit dismutaz düzeylerinin araştırılması. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor.* 2002; 8: 428-31.
63. Geisser P. Iron therapy with special emphasis on oxidative stres. *Metal-Based Drugs.* 1998; 4: 137-151.
64. 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.
65. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007; 17: 93-100.