



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE FERRİK
KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZUN OKSİDAN-
ANTİOKSİDAN ETKİSİ: YÜKSEK DEMİR YÜKSEK
OKSİDAN YK M?

Dr. Keziban Naz Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNDE FERRİK
KARBOKSİMALTOZ VE DEMİR SÜKROZUN OKSİDAN-
ANTİOKSİDAN ETKİSİ: YÜKSEK DEMİR YÜKSEK
OKSİDAN YÜK MÜ?**

Dr. Keziban Naz Yılmaz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tekin Güney

Eş Danışman: Uzm. Dr. Enes Seyda Şahiner

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde başlayıp Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden asistanlık sürecim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden çok faydalandığım, iş etiğini kendime örnek aldığım, iç hastalıkları uzmanı olmamda emeği çok büyük olan sayın Doç. Dr. İhsan Ateş hocama;

Engin tecrübesi ve klinik yaklaşımıyla bana çok katkısı olan değerli hocam Uzm. Dr. Nisbet Yılmaz'a ; tezimin her sürecinde desteğini hissettiğim asistanlık sürecimde anlayışı ve ilgisiyle hep yanımda olan tez danışmanım Uzm. Dr. Enes Seyda Şahiner'e; birlikte çalıştığım süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, insanlığıyla, ilgisiyle, bilgisiyle bende çok fazla emeği olduğuna inandığım, yolum kesiştiği için kendimi çok şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Emra Asfuroğlu Kalkan'a;

Tezimin tasarım aşamasından bitişine kadar her aşamada desteğini ve ilgisini hissettiğim tez danışmanım olarak büyük yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Tekin Güney'e; değerli emeği ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Canan Topçuoğlu ve Uzm. Dr. Ferda Can'a; tez oluşum aşamasındaki yardımları için iç hastalıkları ve hematoloji kliniği hemşireleri ve sekreterlerimize; tez çalışmamı destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi BAP birimine;

İç hastalıkları ve yan dal kliniklerinde yolumun kesiştiği emeği geçen tüm hocalarıma, yan dal asistanı uzmanlarımıza ; zorlu asistanlık eğitimi ve hekimlik sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, unutamayacağım güzel anılar biriktirdiğim, şu an uzman olan kıdemlilerim dahil tüm asistan doktor arkadaşlarıma; özellikle desteğiyle hep yanımda olan Dr. Öztuğ Aytekin'e, asistanlık hayatımdaki en kıymetli yol arkadaşım Dr. Nilüfer İmanlı'ya; can dostum, kız kardeşim Dr. Deniz Balaban'a;

Sevgi ve destekleri ile hayatımın her döneminde yanımda olan, her şeyimi borçlu olduğum sevgili ailem; annem Fatma Yılmaz, babam Ali Osman Yılmaz, kardeşim Nur Yılmaz ve anneannem Celile Mutlu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Keziban Naz Yılmaz

Ankara/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DEMİR METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Demir Dağılımı	3
2.1.2. Demir Emilimi	4
2.1.3. Demirin Taşınımı ve Hücre Tarafından Alınması	6
2.1.4. Makrofaj ve Demir Döngüsü	7
2.1.5. Demir Metabolizması Düzenlenmesi.....	7
2.2. ANEMİ.....	14
2.2.1. Anemi tanımı.....	14
2.2.2. Epidemiyoloji.....	14
2.2.3. Anemi Sınıflaması.....	16
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	18
2.3.1. Demir Eksikliği ve Önemi	18
2.3.2. Tanı	20
2.3.3. Etyoloji.....	21
2.3.4. Klinik.....	24
2.3.5. Ayırıcı Tanı	24
2.3.6. Tedavi.....	25
2.3.7. İntravenöz demir tedavisi	28

2.4. SERBEST RADİKALLER	32
2.4.1. Serbest Radikal Türleri	33
2.4.2. Serbest Radikal Etkileri ve Oksidatif Stress Kavramı	35
2.5. ANTİOKSIDANLAR	38
2.5.1. Süperoksit Dismutaz	39
2.5.2. Katalaz.....	40
2.5.3. Glutasyon Peroksidaz	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1.HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI.....	43
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BAKILAN ANTİOKSIDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN 3 GRUPTA KARŞILAŞTIRILMASI	46
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BAKILAN ANTİOKSIDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN DEMİR SÜKROZ VE FERRİK KARBOKSİMALTOZ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI	49
4.3. ÇALIŞMA GRUPLARINDAKİ ANEMİ PAREMETRELERİNİN 3 GRUPTA KARŞILAŞTIRILMASI.....	50
4.4. ÇALIŞMA GRUPLARINDAKİ ANEMİ PAREMETRELERİNİN DEMİR SÜKROZ VE FERRİK KARBOKSİMALTOZ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	70
8. EKLER.....	88
Ek-1: Etik Kurul Kararı.....	88
Ek-2: Tez konusu onay formu.....	89
9. ÖZGEÇMİŞ	93

KISALTMALAR

ATP:	Adenozin Trifosfat
BMP:	Kemik Morfojenik Protein
CAT:	Katalaz
Cu:	Bakır
DCYTB:	Duodenal Sitrokrom B Enzimi
DEA:	Demir eksikliği anemisi
DMT:	Divalent Metal Transporter
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
eIF4F:	Ökaryotik Başlatma Faktörü 4F
EPO:	Eritropoetin
ERFE:	Eritroferron
ESA:	Eritropoez Uyarıcı Ajanlar
FCM:	Ferric carboxymaltose, Ferrik karboksimaltoz
Fe:	Demir
FLVCR1:	Feline Leukemia Virus Subgroup C Reseptör 1
Fpn:	Ferroportin
GBD:	Global Burden of Disease Study, Global Hastalık Yüğü Çalışması
GPx:	Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HAMP:	Hepsidin Anti Mikrobiyal Peptit
Hb:	Hemoglobin
HCT:	Hemotokrit
HGF:	Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF-2α:	Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör-2 alfa
HJV:	Hemojuvelin
HO-1:	Hem oksijenaz 1
HRE:	Hipoksi Yanıt Elemanları
HRG-1:	Histidine Rich Glycoprotein 1
IRE:	Iron Responsive Element, Demir Hassas Element

IRIDA: Demire Dirençli Demir Eksikliği Anemisi

IRP: Iron Regulator Protein, Demir Düzenleyici Protein

IS: Iron sucrose, Demir sükroz

JAK: Janus Kinase

L•: Lipid radikali

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LOO•: Lipid Peroksit Radikali

LOOH: Lipid Peroksit

MAPK: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

MCHC: Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MDA: Malonildialdehit

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

Mn: Manganaz

MPV: Ortalama trombosit hacmi

NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NTBI: Non-transferrin-bonding iron, Transferrine bağlı olmayan demir

O₂•⁻: Süperoksit

OH• : Hidroksil

PCT: Platekrit

PLT: Platelet

RBC: Red Blood Cell, Eritrosit

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

SDBY: Son dönem böbrek Yetmezliği

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SMAD: Mothers Against Decapentaplegic Homolog, Dekapentaplejik Homoloğuna Karşı Anneler Proteinlerinin Birleşimi

SOD: Süperoksit dismutaz

STAT: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

STEAP3: Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3, Prostat 3 altı transmembran epitel anijeni

TAS: Total antioksidan durum

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

Tf: Transferrin

TfR: Transferrin Reseptörü

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β

TMPRSS6: Transmembran serin proteaz 6

TSAT: Transferrin Satürasyonu

UTR: Translasyonu yapılmayan bölge

WBC: White blood cell, Lökosit

Zn: Çinko

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Global Hastalık Yüğü Çalışması'na göre anemi sınıflaması.....	15
Tablo 2 : GBD 1990 ve 2013 Türkiye anemi verileri	15
Tablo 3 : Anemi Sınıflaması	17
Tablo 4 : Demir eksikliği sınıflaması	18
Tablo 5 : Demir eksikliği etyolojisi.....	23
Tablo 6 : Hipokrom mikrositer anemi ayırıcı tanısı.....	25
Tablo 7 : Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırılması	27
Tablo 8 : Parenteral demir tedavisi endikasyonları.....	29
Tablo 9 : İntravenöz demir tedavileri ve dozlama.....	31
Tablo 10 : Reaktif oksijen ve nitrojen türleri	33
Tablo 11 : Antioksidanların sınıflandırılması	39
Tablo 12 : Gruplardaki süperoksit dismutaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	46
Tablo 13 : Gruplardaki katalaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 14 : Gruplardaki glutatyon peroksidaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	47
Tablo 15 : Demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz alan hastalarda antioksidan enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 16 : Gruplardaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları	52
Tablo 17 : Demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Vücutta demir dağılımı.....	4
Şekil 2 : Demir emilimi	6
Şekil 3 : Hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesi.....	12
Şekil 4 : Fenton ve Haber Weiss Reaksiyonu.....	34
Şekil 5 : Oksidan maddenin vücutta çeşitli etkileri	36
Şekil 6 : SOD düzeylerinin gruplardaki zamana bağlı değişimi.....	48
Şekil 7 : Katalaz düzeylerinin gruplardaki zamana bağlı değişimi	48
Şekil 8 : Glutasyon peroksidaz düzeylerinin gruplardaki zamana bağlı değişimi	49
Şekil 9 : Total demir bağlama kapasitesi ve Transferrin satürasyonunun gruplardaki zamana bağlı değişimi.....	54
Şekil 10 : Ferritin ve hematokritin gruplardaki zamana bağlı değişimi.	55

ÖZET

Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Ferrik Karboksimaltoz Ve Demir Sükrozun Oksidan-Antioksidan Etkisi:Yüksek Demir Yüksek Oksidan Yük Mü?

Amaç: Demir eksikliği anemisi günümüzde en sık görülen halk sağlığı sorunlarından biri olup tanısının konulması, etyolojinin belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi önem arz etmektedir. Demirin yerine konulmasında öncelikli oral tedaviler tercih edilmekle birlikte, başta malabsorbsiyon ve oral intolerans gibi birçok endikasyonda parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. Oral demir yerine intravenöz demir tedavisi tercih edildiğinde daha yüksek demir dozları çok daha kısa sürede hastaya verilmekte, bu durum da serbest demirin katalitik etkisi bilindiğinde bazı endişeleri gündeme getirmektedir. Çalışmamızda, literatüre göre daha yüksek demir dozları alan hastalar kronik böbrek ve kalp hastalıkları gibi oksidatif hasarı etkileyecek hastalık grupları olmadan dahil edilmiş; klinik pratikte sık kullandığımız yeni intravenöz demir formlarından olan ferrik karboksimaltoz ve daha eski ve literatür çalışması daha fazla olan demir sükrozun oluşturabileceği kısa ve uzun dönem oksidatif etkilerinin saptanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif, tek merkezli, gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerine 25.04.2022 ve 30.06.2022 tarihleri arasında başvuran demir eksikliği anemisi tanısı alıp intravenöz demir tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalar intravenöz 1000 mg demir sükroz, 1000 mg ferrik karboksimaltoz ve 1500 mg ferrik karboksimaltoz alanlar olmak üzere 3 eşit gruba ayrılarak toplam 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi, ilk infüzyonun 1. saati ve kontrol 1. ayda olmak üzere 3 kez kanları alındı. Tam kan sayımı, serum demir ve ferritin seviyesi, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu rutin olarak başlangıç ve 1. ayda kontrolünde çalışıldı. Oksidatif stres ve antioksidan durum değerlendirmesi için serum süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ise çalışmamıza özel olarak tedavi başlangıcı, infüzyon sonrası 1. saat ve kontrol 1. ayda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 58 demir eksikliği anemisi olan hasta dahil edildi, tümü premenapozal kadın olup yaş ortalaması $38,42 \pm 7,95$ 'ti. Hastalar tedavi planı olarak demir süktroz 1000 mg (n=19), ferrik karboksimaltoz 1000 mg (n=20), ferrik karboksimaltoz 1500 mg (n=19) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Üç grupta da tedavi öncesi, ilk doz infüzyon sonrası 1. saat, kontrol 1. ay değerlendirilmedi; antioksidan enzim düzeyleri anlamlı olacak şekilde değişmedi. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, üç zaman diliminde ve üç grupta anlamlı fark saptanmadı. Anemi parametrelerine bakıldığında her 3 grupta da tedavi öncesine göre 1. ayda demir, transferrin saturasyonu (TSAT), ferritin, hemoglobin (Hb), hematokrit, MCV için 1.ayda anlamlı artış ; total demir bağlama kapasitesi(TDBK) ve MCH için anlamlı azalmalar mevcut idi ($p < 0.001$) . 1. aydaki Hb artışı üç grup olarak bakıldığında da, demir süktroz ve ferrik karboksimaltoz iki ana grup olarak değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak farklı değildi. TDBK'deki azalma demir süktroz grubunda daha düşük ($p=0.019$) ; TSAT'daki , ferritindeki ve hematokritteki artış ferrik karboksimaltoz 1500 mg grubunda daha yüksek idi (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.006$, $p=0.08$). Demir süktroz ve ferrik karboksimaltoz iki ana grup olarak ele alındığında ise Hb artışında fark olmazken; TDBK'ndeki azalma, TSAT ve ferritin düzeylerindeki artış ferrik karboksimaltoz grubunda anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla $p < 0.001$, $p=0.012$, $p=0.006$).

Sonuç: Çalışmamızda yüksek doz intravenöz demir tedavisiyle demir süktroz ve ferrik karboksimaltoz formülasyonlarında infüzyon sonrası 1. saat akut dönemde ve kontrol 1. ayda antioksidan enzim düzeyleri değişmemiş olup demirin antioksidan enzim değişimini tetikleyecek oksidan etkisi olmadığı gösterilmiştir. Daha fazla oksidatif stres markerının değerlendirilerek, daha fazla hastanın dahil edildiği ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, Oksidatif stress, Ferrik karboksimaltoz, Demir süktroz

ABSTRACT

The Oxidant-Antioxidant Effect Of Ferric Carboxymaltose And Iron Sucrose In The Treatment Of Iron Deficiency Anemia: Is High Iron High Oxidant Load?

Aim: Iron deficiency anemia is one of the most common public health problems today in which diagnosis, determination of etiology and individualized treatment are important. Although oral treatments that are prioritized are preferred for iron replacement, parenteral iron preparations are used for many indications, especially malabsorption and oral intolerance. When intravenous iron therapy is preferred instead of oral iron, higher iron doses are given to the patient in a much shorter time, which raises some concerns considering the catalytic effect of free iron. In our study, patients received higher doses of iron compared to previous studies and they were included without disease groups that would affect oxidative damage, such as chronic kidney and heart diseases; it is aimed to determine the short and long term oxidative effects that ferric carboxymaltose, one of the new intravenous forms of iron that we often use in clinical practice, and iron sucrose, which is older and has more literature studies, may have.

Materials and Methods: Our study was planned as a prospective, single-centered, observational study and included patients who were admitted to Ankara City Hospital Internal Medicine and Hematology outpatient clinics between 25.04.2022 and 30.06.2022 , diagnosed with iron deficiency anemia and receiving intravenous iron therapy. A total of 58 patients were included in the study by dividing the patients into 3 equal groups; intravenous 1000 mg of iron sucrose, 1000 mg of ferric carboxymaltose and 1500 mg of ferric carboxymaltose. The patients' blood was taken before the treatment, first hour after the first infusion of iron therapy and control after a month. Complete blood count, serum iron and ferritin levels, total iron binding capacity and transferrin saturation are routinely performed at baseline and a month after. Serum superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase for the assessment of oxidative stress and antioxidant status, on the other hand, were specifically used in our study at the beginning of treatment, first hour after the first infusion and control after a month.

Results: A total of 58 patients with iron deficiency anemia were included in our study, all of them were premenopausal women and the mean age was 38.42 ± 7.95 years. The patients were divided into 3 groups as iron sucrose 1000 mg (n=19), ferric carboxymaltose 1000 mg (n=20), and ferric carboxymaltose 1500 mg (n=19) as treatment plan. In the three groups, in the evaluation before the treatment, in the first hour after the first dose infusion, and in the control first month; antioxidant enzyme levels did not change significantly. When the groups were compared among themselves, no significant difference was found in the three time periods and in the three groups. Considering the parameters of anemia, a significant increase was observed for iron, transferrin saturation (TSAT), ferritin, hemoglobin (Hb), hematocrit, MCV one month later compared to pre-treatment in all 3 groups; There were significant reductions for total iron binding capacity (TIBC) and MCH ($p < 0.001$). One month later, the Hb increase was not statistically different when the three groups were evaluated and iron sucrose and ferric carboxymaltose were evaluated as the two main groups. The decrease in TIBC was lower in the iron sucrose group ($p = 0.019$); The increase in TSAT, ferritin, and hematocrit were greater in the ferric carboxymaltose 1500 mg group ($p = 0.019$, $p = 0.006$, $p = 0.08$, respectively). When iron sucrose and ferric carboxymaltose are handled as two main groups, there is no difference in Hb increase; The decrease in TIBC and the increase in TSAT and ferritin levels were significantly higher in the FCM group ($p < 0.001$, $p = 0.012$, $p = 0.006$, respectively).

Conclusion: In our study, antioxidant enzyme levels did not change in iron sucrose and ferric carboxymaltose formulations with high-dose intravenous iron therapy in the acute period of the first hour after infusion and a month after, and it was shown that iron did not have an oxidant effect that would trigger antioxidant enzyme exchange. There is a need for studies in which more oxidative stress markers are evaluated, more patients are included and longer follow-up periods can be applied.

Keywords: Iron deficiency anemia, Oxidative stress, Ferric carboxymaltose, Iron sucrose

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demirin hemoglobin etkisiyle yaptığı gibi akciğer ve peripheral dokudaki oksijen-karbondioksit taşınmasının sağlanması veya miyoglobin gibi kas dokuya oksijen sağlayan proteinin bileşenlerinden biri olması gibi faydalarının yanında, aşırı yüklenmesinin de oksidatif durumlarda bulunma etkisi nedeniyle toksik etkisi olabilmektedir. Kararsız hücrel demir, birikime yol açarak reaktif oksijen türleri (ROS) gibi davranır, çeşitli mekanizmalar yoluyla hücrel hasara neden olabilen hidroksil radikalleri üreten fenton reaksiyonunda güçlü bir katalizördür. Bu nedenle demir metabolizması başta hepsidin olmak üzere çeşitli mekanizmalarda kontrol edilmekte ve düzeyi sabit aralıkta tutulmaktadır.

Oksidatif hasar serbest radikaller ve antioksidan dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıyla oluşan durumdur ; hücrel düzeyde karbonhidrat, nükleik asitler, protein ve lipitlere etkileri ve bunun sonucunda organ düzeyinde etkileriyle ateroskleroz, tip 2 diyabet, alzheimer gibi birçok kronik hastalık patogenezinde rol oynamaktadır. Buna karşılık süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı savunma mekanizması olarak işlev görürler.

Anemi eritrosit sayısının ve dolayısıyla oksijen kapasitesinin vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz olduğu durumdur. Dünya'nın üçte birini etkileyen bir hastalık olan aneminin en sık nedeni demir eksikliği anemisidir, anemi olmaksızın demir eksikliği ise daha sıktır. Bu nedenle demir eksikliğin anemi olsun veya olmasın saptanması, tedavi edilmesi ve takip edilmesi önem arz etmektedir. Anemi için hastaya ve etyolojiye yönelik bireyselleştirilmiş tedavi uygulamak esastır. Önleyici yaşam tarzı önerileri dışında tedavi aşamasına gelindiğinde başlıca oral ve parenteral tedavi seçenekleri mevcuttur.

İntravenöz demir tedavisinde oral tedaviye göre çok yüksek demir dozları çok daha kısa bir zaman aralığında hastalara uygulanmaktadır. Transferrin %80-85 doymuş olduğunda, periferik kanda transferrine bağlı olmayan demir saptandığı ve bu demirin oksidatif hasarla ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir. Aynı zamanda düşük stabiliteye sahip demir-karbonhidrat komplekslerinin büyük ölçüde plazmada

özöldüğü ve bu nedenle demir molekülleri retiköloendotelyal sistem tarafından alınmadan önce plazmaya sızabildiğı ve bu sayede plazmada labil demir miktarını arttırarak oksidatif hasara uğratabildiğı bildirilmiştir. Aynı zamanda demir eksikliğinin kendisinin de patogenezinde oksidatif hasar olduğı bilinmekte ve yapılan çalışmalarda demir tedavisiyle oksidatif hasarın ortadan kalkabildiğı görölmektedir. Demirin bu oksidatif olabilecek etkisi ve aynı zamanda demir eksikliği anemisi tedavisinin getirdiğı yararlar düşünöldüğönde intravenöz demirin çekincelerinin aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda, literatöre göre daha yüksek demir dozları alan hastalar kronik böbrek ve kalp hastalıkları gibi oksidatif hasarı etkileyecek hastalık grupları olmadan dahil edilmiş; klinik pratikte sık kullandığımız yeni intravenöz demir formlarından olan ferrik karboksimaltoz ve daha eski ve literatür çalışması daha fazla olan demir sürozun oluşturabileceğı kısa ve uzun dönem oksidatif etkilerinin saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR METABOLİZMASI

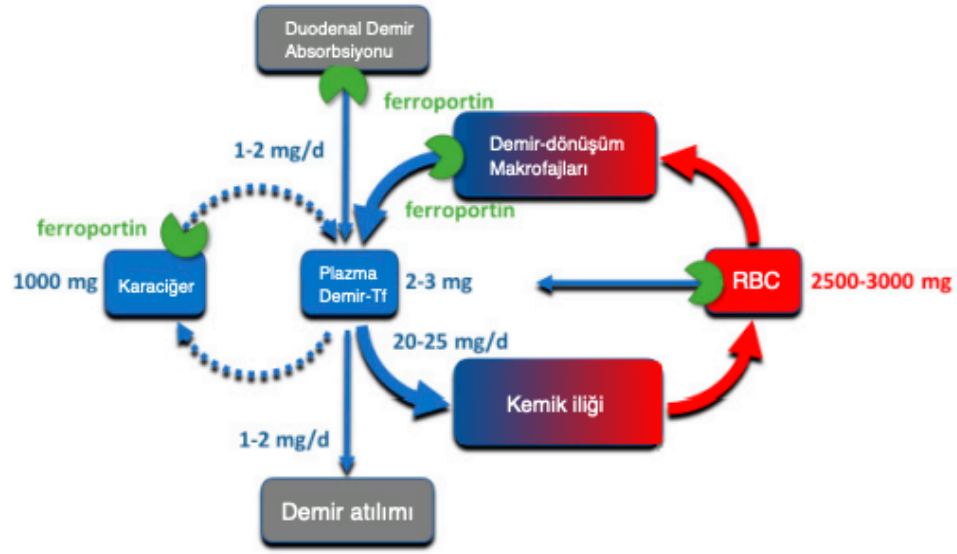
Demir , DNA sentezi, oksijen transportu, enerji üretimi, hücre solunum gibi birçok enzimatik reaksiyon ve biyokimyasal yolda rol alan moleküler yapıda bir elementtir (1). İşlevleri için demir gerektiren proteinler arasında en bilinenlerine örnek olarak; oksijenizasyonda işlev gören hemoglobin ve myoglobin, solunum ve detoksifikasyon için gerekli olan sitokromlar, oksidatif metabolizma için gerekli aconitaz gibi proteinler, DNA sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen ribonükleotid redüktaz verilebilir (2).

2.1.1. Demir Dağılımı

Vücutta demir çoğunlukla serbest katyon halinde değil, çeşitli proteinlerin yapısı içerisinde veya bu proteinlere bağlı olarak bulunur (3). Vücuttaki demir miktarı ortalama 4-5 gramdır. Eritropoetik hücreler ve dolaşımda bulunan eritrositlerin tümüne eritron denir ve vücuttaki demirin %65 kadarını bünyesinde barındırır. Eritroid demirin neredeyse tamamı hemoglobin içerisinde yer almaktadır. İkinci olarak en fazla demir bulunduran protein ferritindir ve özellikle karaciğerdeki hepatositlerin sitoplazmik ferritininde yaklaşık 1000 mg kadar demir bulunur (4).

Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki dönüşüm makrofajları demir turnover için önemli bir işlev görür (5). Makrofajların önemli bölümünü bünyesinde barındıran dalak, kapasitesi daha fazla olmasına rağmen yaklaşık ortalama 0.05 g demir içerir (6). Demirin geri kalan yaklaşık %4'ü myoglobin, %1'i hücre içi oksidasyonu teşvik eden çeşitli hem bileşikleri formunda bulunmaktadır (7).

Plazmada bulunan taşıyıcı proteini transferrin, iki adet demir bağlama bölgesinde normalde %20-45 arası kapasite ile demir taşır. Vücuttaki her hücre transferrin reseptörüne (TfR1) sahiptir. Demir TfR1-transferrin kompleksinden ayrılarak endositozla hücre içine alınır ve endozomal membrandan sitoplazmaya taşınır. Plazmada transferrin sadece yaklaşık 2-3 mg demir bulundurur ancak hedef dokulara günde 20-25 mg demir iletir (4,8). Demir dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : Vücutta demir dağılımı

(Nemeth E ve ark. Hpecidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis, 2021'den çalışmadan uyarlanmıştır (4).)

Diyetteki demir içeriği veya dokuların demir talebi değişse de sağlıklı insanlarda kan plazmasındaki demir konsantrasyonu ve toplam vücut demir içeriği oldukça stabildir. Diğer minerallerin aksine insan vücudundaki demir seviyeleri sadece emilim ile kontrol edilmektedir. Demir atılımı ter kaybı, saç ve deri hücrelerinin dökülmesi, enterositlerin turnover ve atılımı, kadınlarda menstürasyon kanamaları gibi mekanizmalarla olmaktadır (9).

2.1.2. Demir Emilimi

Günlük demir emilimi infant ve çocukluk döneminde daha yüksek olmasına rağmen büyüme çağı sonrası erkeklerde ortalama günde 1 mg, kadınlarda ise 2 mg'dır (10). Gebelik ve menstürel kanama dönemlerinde vücuttaki demir ihtiyacı artar ve örneğin gebeliğin 3. trimesterında emilim 6 mg'a kadar çıkabilir (11).

Diyette alınan demir, inorganik demir ve heme demir olarak bulunur. İnorganik demir, standart bir diyetle demirin% 80-90'ını oluştururken, geri kalan% 10-20'si esas olarak hemoglobin ve miyoglobinden türetilen heme demiridir (12,13). Diyetteki hem

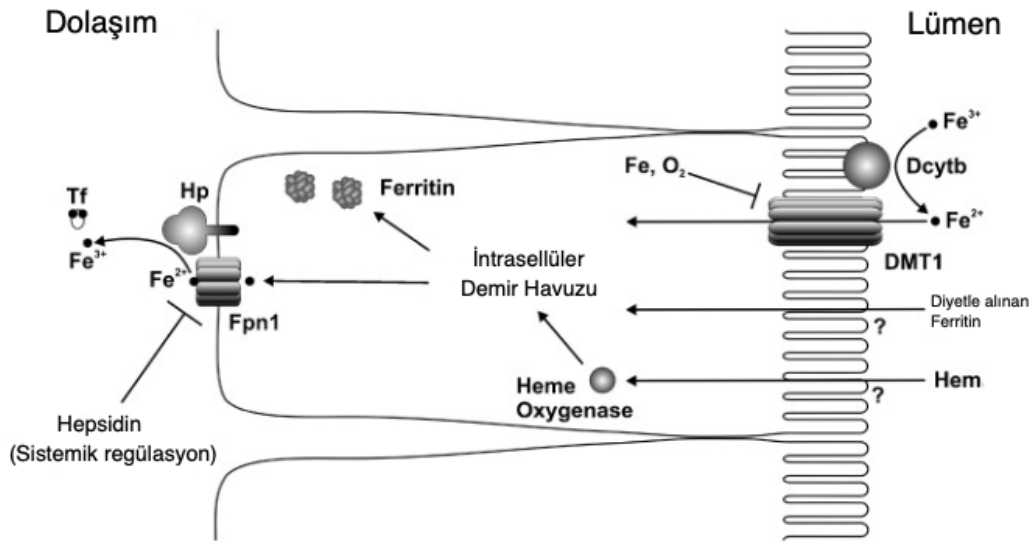
olmayan demir daha çok bitkisel kaynaklıdır, diyetle alımı hem demirine göre daha çok olmasına rağmen hem demirine göre daha az absorbe edilir (14).

Non hem demir sıklıkla ferrik (Fe^{+3}) formunda duodenuma ulaşır (15). Enterosit villüslerinin apikal membranı boyunca mukozal uptake edilir ve mukozal hücrelerden de lamina propiaya transfer edilir (16). Mukozal uptake apikal membranda bulunmakta olan divalent metal iyon transporter 1 (DMT1) aracılığıyla gerçekleşmektedir (17). DMT1 sadece demire özgü olmayıp manganaz (Mn^{+2}), bakır (Cu^{+2}), çinko (Zn^{+2}) gibi metal iyonları için de transporter işlevi görür (18) DMT1'in ferrik demir formu için uptake etkisi yoktur, bu nedenle ferrik formdaki demir intestinal epitelden transport edilmeden önce duodenum apikal yüzeyindeki, koenzim olarak C vitaminini kullanan ferrik redüktaz aktivitesine sahip duodenal sitokrom b enzimi (DCYTB) tarafından ferröz forma indirgenmelidir (16).

Divalent metal iyon transporter (DMT1) kanalı ile hücre içerisine alınan demirin bir kısmı mukozal ferritin olarak depolanır ve atılımı duodenal eksfoliyasyon yoluyla olur. Organizmanın ihtiyacı doğrultusunda ise hücre içine alınan demir hücrenin bazolateral membranından ferroportin (Fpn) ile plazmaya transfer edilir (19). Enterositten ayrılan Fe^{+2} , bir seruloplazmin homologu olan hefastin aracılığıyla Fe^{+3} e okside olur (20). Fe^{+3} şeklindeki demir transferrine bağlanarak taşınır ve hücre içine alınması yüzeyde bulunan TfR1 aracılığı ile olur (21).

Hem demiri hayvansal gıdalardaki hemoglobin ve miyoglobinde bulunur, ferritin ve hem demirinin emilimi non-hem demir kadar net anlaşılamamıştır. Reseptör aracılı endositoz tarafından alındığına dair kanıtlar olsa da hem için yüksek afiniteli bir reseptör henüz tanımlanmamıştır (22). Hücre içine alınan hem, hem oksijenaz ile yıkılarak ferröz demir açığa çıkarır. Bu aşamadan sonra enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanırlar (23).

Demir depolarında azalma olduğunda emilim 3-5 kat artmaktadır. Demir depoları dolu olduğunda ise tam tersi olacak şekilde demir emilimi azalır. Bu nedenle demir dengesi primer olarak ekskresyonun kontrolünden çok emilimin kontrolü aracılığı ile olmaktadır (24). Demir emilim şeması Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2 : Demir emilimi

(Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2012 isimli çalışmadan uyarlanmıştır (25))

2.1.3. Demirin Taşınımı ve Hücre Tarafından Alınması

Ferrik formda enterosit membranından plazmaya çıkan demir karaciğerden sentezlenen ve glikoprotein yapısında olan transferrine (Tf) bağlanarak taşınır. Eritrosit dahil çoğu hücre tipi demiri sitozole almak için Tf-TfR1 aracılı yolu kullanır. (26). İki tane ferrik demiri bir transferrin molekülü tarafından güçlü şekilde bağlanır. Transferrin, plazma membranındaki TfR1'e bağlandığında transferrin-TfR1 kompleksi endositozlanır ve ATP bağımlı bir proton pompası etkisiyle pH 5.5-6 olacak şekilde asitleştirilen endozomlara iletilir (27). Endozomal asitlenme durumu ferrik demirin transferrine bağlanmasını zayıflatır ve demir serbestleşir. Ferrik demir ferröz olarak ferrik redüktaz aktivitesi olan Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3 (Prostat 3 altı transmembran epitel anijeni, STEAP3) ile redükte edilir ve endozomal membrandan DMT1A/B-II ile sitoplazmaya geçer (28). Sitoplazmada demir mitokondride hem sentezi veya ferritin şeklinde depolanmaya ya da diğer metabolik işlerde kullanılmaya gider. Demirini bırakmış transferrin apotransferrin-transferrin reseptör kompleksi olarak tekrar hücre yüzeyine gelir ve transferrin tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır (29).

Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri TfR1, TfR2 aracılığı ile olmaktadır. Hepatositler portal dolaşımdan almış oldukları demiri depolar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Serbest transferrine bağlı olmayan demir transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolu olduğunda plazmada oluşur ve özellikle kalp, karaciğer hücreleri ve endokrin organlara kolaylıkla girebilir ve hücresel düzeyde hasar oluşturabilir (30,31).

2.1.4. Makrofaj ve Demir Döngüsü

Erişkin bir insanda yaklaşık 25 trilyon kadar kırmızı kan hücresi (RBC) bulunmakta ve her saniye yaklaşık 2.5 milyon RBC retiküloendotelyal sistemdeki makrofajlar tarafında eritrofagozitoza uğramaktadır. RBC'nin retiküloendotelyal sistem tarafından bozunmasından elde edilen geri dönüştürülmüş demir, günlük talep için gerekli olan demirin %90'ından fazlasını kapsamaktadır (29) .

Yaşlanmış ve hasarlanmış RBC'ler birkaç basamak ile makrofaja alınırlar. RBC'nin majör komponenti olan hemoglobinin parçalanmasıyla ortaya çıkan hem; makrofajın lizozomal membranında bulunan bir hem permaaz olan histidinden zengin glikoprotein 1 (HRG-1) ile sitoplazmaya alınır (32). Sitoplazmada düz endoplazmik retikulumun sitozolik yüzeyinde yer alan hem oksijenaz 1 (HO-1), NADPH-sitokrom p450 redüktaz'dan elektron alarak hem'i katabolize eder ve ferröz demir açığa çıkar (33). Ferroportin makrofajda da bol sayıda bulunur ve ferröz demiri dolaşıma gönderir. Demirin apo-transferrine yüklenmesi için ferröz demirin ferrik olarak oksidasyonu gerekmektedir. Seruloplazmin, ferroksohidraz olarak çalışır ve ferröz demiri ferrik olarak okside eder (34).

Hücre içerisinde aşırı miktarda bulunan hem, hücre içi oksidatif hasara yol açabilir ve bu nedenle hücreden uzaklaştırılması gerekir. Feline leukemia virus subgroup C reseptör 1 (FLVCR1) adı verilen plazma membranında bulunan protein hem'in hücre dışı aktarımına aracılık etmektedir (35).

2.1.5. Demir Metabolizması Düzenlenmesi

Sağlıklı bir yetişkinde, vücudun günlük demir ihtiyacının çoğu, yaşlanmış eritrositlerdeki demirin retiküloendotelyal makrofajlar tarafından geri dönüşümüyle

karşılır. Bununla birlikte, vücut, epitel hücrelerinin dökülmesi, menstrüasyon ve diğer birkaç küçük kaynaktan kaynaklanan zorunlu kayıpları telafi etmek için diyetten yeterli miktarda demir almalıdır. Demir temini ayrıca büyüme, hamilelik, hipoksik koşullar ve kan kaybından sonra artan gereksinimlere cevap vermelidir. Hemokromatoz gibi genetik hastalıklarda olduğu gibi çok fazla demir emilirse, demir sonunda vücudun depolama kapasitesini aşacak ve dokularda demir aracılı oksidatif hasara ve sonucunda potansiyel olarak organ hastalığı ve yetmezliğine neden olacaktır. Bu nedenle demir metabolizması sıkı kontrollerle düzenlenmelidir (25).

2.1.5.1. Hücre içi demir dengesi: Transkripsiyonel olarak birçok kontrol mekanizması bulunsa da demirin absorpsiyonu, taşınması ve depolanması hücresel düzeyde translasyon seviyesinde iron regulatuar protein (demir düzenleyici protein, IRP) ve iron responsive element (demir hassas element, IRE) arasındaki ilişki ile düzenlenir (36,37). IRP, RNA bağlayıcı bir proteindir ve IRE ile indüklenebilir etkileşimleri ferritin ve ferroportin mRNA translasyonunu ve transferrin mRNA'sının stabilitesini kontrol eder (36).

IRP'ler hücrenin demir ihtiyacına göre translasyon inhibitör veya artıcı etkiye bulunabilirler. Demir eksikliği durumunda, transkriptlerin 3'UTR bölgelerinde bir IRE'ye IRP'lerin bağlanması hedef mRNA'yı endonükleaz bölünmesine karşı korur, bu sayede yarı ömrü uzar ve hedef mRNA'nın translasyonunu teşvik eder. Buna karşılık demire doymuş olan hücrede IRP'nin 3'UTR'deki bir IRE'den ayrılması hedef transkripti endonükleaz saldırısına ve bozulmaya duyarlı hale getirir ve translasyonu down regüle eder (36). Hem ferritinin hem de f transkriptlerinin 5'UTR'lerinde IRE vardır ve bu sayede demir eksikliği durumunda ferritin ve ferroportinin translasyonu IRP'ler tarafından inhibe edilebilir. Ferritin ve Fpn'nin azaltılmış ifadesi, ferritin tarafından gereksiz demir bağlanmasını ve Fpn tarafından demir ihracatını azaltabilir, bu da hücre kullanımı için mevcut serbest demir seviyesinin artmasına neden olur. Bununla birlikte, hem TfR hem de DMT1 mRNA, demir eksikliği altında IRP'lere bağlanabilen, transkriptlerin stabilizasyonuna ve ardından hücrelere demir emilimini teşvik etmek için TfR ve DMT1'in artan sentezine yol açan 3'-UTR IRE'lere sahiptir (38). Tersine, demir birikimi durumunda, artan demir seviyesi, ferritin ve Fpn transkriptlerinin translasyonunu teşvik etmek ve ayrıca TfR ve DMT1 mRNA'yı

destabilize etmek için IRP-IRE etkileşimini bozabilir . Bu nedenle, demir birikimi altında demir Emilimi engellenirken, demir depolama ve atılımı artırılabilir (36).

Bununla birlikte hedef mRNA'nın translasyonunun demir kaynaklı modülasyonu da mevcuttur. Demirin kendisinin de hedef mRNA'nın IRE'sine doğrudan bağlanarak mRNA'nın konformasyonel değişikliğine yol açtığı; bu sayede demirin bağlanmasıyla indüklenen mRNA'daki konformasyonel değişikliklerin, ökaryotik başlatma faktörü 4F (eIF4F) ile IRE-RNA arasındaki etkileşimi kolaylaştırarak bu durumun IRP ve IRE arasındaki bağlanmayı geride bırakabileceği gösterilmiş. Birikmiş demir bu sayede, bir 5'-UTR IRE ile hedef mRNA'nın up-regüle edilmiş translasyonuna katkıda bulunur (39).

Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücrel demir dengesi IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmekte, sitoplazmik demir miktarına göre gereğinde demir alımı gereğinde depolama yapılmaktadır (40).

Demir eksikliği geliştiği durumda hücrel düzeyde IRP/IRE etkileşimi ve sistemik yanıt olarak başta hepsidin olmak üzere çeşitli mekanizmalar devreye girmektedir. Eğer eksiklik anemiye ilerlerse hücrel boyutta hipoksi gelişir. Azalmış enterositik oksijen basıncı, hipoksiyle indüklenebilen faktör -2 alfa'nın (HIF-2 α) transkripsiyonuna neden olur. HIF-2 α demir metabolizmasındaki FPN-1 DMT1, DCYTB gibi bazı proteinleri transkripsiyonel olarak kontrol eder. Bu proteinler promotor bölgelerinde hipoksi yanıt elemanları (HRE) içerirler. Hipoksi geliştiğinde ortamda bulunan HIF-2 α , DNA üzerindeki HRE'ye bağlanarak FPN-1 DMT1, DCYTB transkripsiyonlarını artırır. HIF-2 α aynı zamanda, hipoksi ve demir durumuna göre eritropoetin (EPO) seviyelerini ve eritrosit yapımını düzenleyen ana transkripsiyon faktörüdür, artışıyla transkripsiyonel olarak EPO artmasına ve polisitemiye sebep olur (37).

2.1.5.2. Sistemik demir dengesi: 2001 yılında insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özellikleri incelenirken karaciğer kaynaklı, bakterisidal bir protein keşfedilmiş ve hepsidin olarak adlandırılmıştır (41). Sonrasında diyetle demir yüklenmiş farelerin karaciğerinde hepsidin mRNA'sının aşırı ekspresse olduğu gözlenmiş ve hepsidinin demir metabolizmasının düzenleyici rolü anlaşılmaya başlanmıştır (42).

Hepsidin 19. kromozom üzerinde bulunan hepsidin antimikrobiyal peptit (HAMP) geni tarafından kodlanır, 25 aminoasitlik bir peptid hormondur. Hepsidin mRNA'nın ekspresyonu çoğunlukla karaciğer ile sınırlıdır ve kas, bağırsak, mide, kolon, akciğerler ve kalpte düşük seviyelerde bulunur (41,42). Hepsidin, hücre yüzeylerinde demir atılımı sağlayan ferroportine bağlanır ve bu bağlanma ferropotinin internalize edilmesine bozulmasına yol açar (43). Bu sayede üç ana demir kaynağı üzerinden plazmaya demir geçişi inhibe olur (44);

- i. Diyetle alınıp enterosit bazolateral membranı üzerinden plazmaya salınan demir
- ii. Makrofajlardan geri dönüşüme uğrayıp tekrar plazmaya salınan demir
- iii. Hepatositlerden salınan depo demiri

Sonuç olarak artmış hepsidin sonucunda plazmadaki demir azalır ve bunun yerine demir kullanılmak yerine depolanır (44). Demir eksikliği olduğunda ise hepatositler daha az hepsidin üretir veya hiç üretmez, bu da daha fazla demirin plazmaya girmesine izin verir (45). Aynı zamanda aktif eritropoez esnasında da hepsidin baskılanır ve bu sayede hemoglobin sentezi sırasında plazmada ihtiyaç olan demir miktarı artar (46).

Hepsidin duodenumda ferroportin üzerinden etkisini bazolateral membrandan plazmaya salınan demir üzerinden yaptığı belirtilmiştir ancak diyetle alınan demir emilimi apikal yüzeyden alınan demirle de ilişkilidir. Demirin apikal absorpsiyonunu, demirin plazmaya bazolateral transferi ile koordine etmek için, hepsidin bazolateral ferroportin üzerindeki etkisi, apikal alımı azaltmak için apikal demir absorpsiyon mekanizmalarına iletilmesi gerektiği ve bunun üç potansiyel mekanizma ile yapılabileceği düşünülmüştür (45):

- i. Hepsidin ferroportine bağlanmasından sonra azalan demir ihracatının neden olduğu hücrel demir birikimi, DMT1 mRNA'nın 3' IRE bağlayan IRP-1 ve IRP-2'yi inaktive eder ve böylece mRNA'yı destabilize eder ve apikal DMT1 sentezini azaltır (46).
- ii. Oksijen algılayıcı prolil hidroksilazların bir kofaktörü olan hücrel demir, hipoksi ile indüklenebilir faktör HIF-2 α 'nın hidroksilasyonunu indükler ve bunun bozulmasına yol açar ve DMT-1'in transkripsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisini ortadan kaldırır (47).

- iii. Hepsidin ferroportine bağlanmasıyla tetiklenen ubikuitin ligazlarının aktivasyonunu, ubikuitin ligazlarının sitoplazmada difüzyonunu ve DMT1'in ve belki de diğer apikal taşıyıcıların transubikitinasyonunu ve proteazomal bozunmasını sağlar (48).

2.1.5.3. Hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesi: Hepsidin üretimi özellikle demir yüklenmesi ve inflamasyonla artmaktadır. Demir ilişkili hepsidin regülasyonu BMP-SMAD yolu üzerinden, inflamasyon üzerindeki etkisi ise IL-6/JAK/STAT ve BMP-SMAD yolu üzerinden olur. Hepsidin üretimi baskılanması ise eritropoez, seks hormonları ve büyüme faktörleri tarafından olur (49). Hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesi Şekil 3'te şematik olarak özetlenmiştir.

a. Demir tarafından transkripsiyonel düzenlenme: Dolaşımdaki başlıca serum demir bağlayıcı protein olan transferrinin doygunluk seviyesi vücudun demir ihtiyacını doğrudan yansıtır ve demir dengesini koruyan mekanizmalar için sinyal görevi görür. Yapılan çalışmalarda iki transferrin reseptörü olan TfR1 ve TfR2'nin her içi reseptörle etkileşime giren membran proteini HFE ile birlikte diferrik transferrin (holotransferrin) sensörleri ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (50,51). HFE, Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I benzeri bir protein olup TfR1 ile etkileşime giren bir protein olarak tanımlanmıştır (52). HFE'nin TfR1'e bağlanması holotransferrin ile yarışmalı olarak inhibe edilir. Artan holotransferrin konsantrasyonları sonucunda; bağlanma bölgesi holotransferrin ile örtüştüğü için HFE, TfR1 ile kompleksten yer değiştirir. Serbest HFE, kendisi holotransferrin bağlanmasıyla stabilize olan TfR2 ile etkileşime girer. Bu etkileşimler sonucu BMP ve/veya mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolu üzerinden hepsidin ekspresyonu uyarılır (51,53).

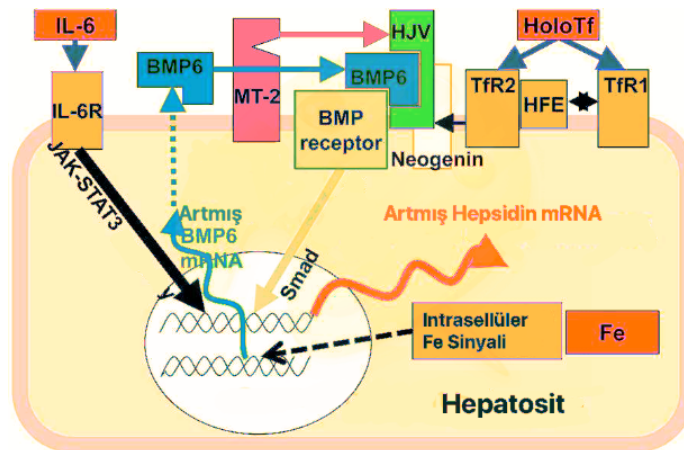
b. BMP sinyal yolu ile hepsidin transkripsiyonunun düzenlenmesi: BMP'ler dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) ailesinin üyeleri olup kemik ve kıkırdak dokusunda büyüme, gelişme ve rejenerasyondan sorumludurlar. BMP tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip reseptörü bulunmaktadır, bu reseptörler serin/treonin kinaz aktivitesine sahiptirler. BMP tip 2 reseptörler sürekli aktifken BMP tip 1 reseptörler işlevsel olması için BMP tip 2 reseptörleri tarafından fosforile edilmelidir (54). BMP'ler özellikle de BMP6, reseptörle aktive olan SMAD'ler 1/5/8 aracılığıyla sinyal

verirken, TGF- β proteinleri ve aktivinler SMAD2/3 aracılığıyla sinyal verir. Reseptörle aktive olan SMAD'ler daha sonra ortak bir SMAD aracı olan SMAD4 ile birleşir ve gen transkripsiyonunu modüle etmek için çekirdeğe yer değiştiren aktifleştirilmiş bir SMAD transkripsiyon faktörü kompleksi oluşturur (55). Çekirdekte hepsidini kodlayan HAMP geninin transkripsiyonunu stimule ederler. BMP6 reseptör kompleksi bu yolun çalışmasında kritik bir yere sahip hemojuvelin (HJV) adı verilen bir koreseptör içerir (56). Öyle ki HJV sentezi konjenital defektli olan kişilerde hepsidin seviyelerinin çok düşük olduğu ve ciddi demir yüklenmesi ile seyreden juvenil hemokromatozis geliştiği gösterilmiştir (57).

İki membran proteini olan neogenin reseptörü ve matriplaz-2 ; HJV konsantrasyonunu modüle ederek BMP-HJV-SMAD sinyal yolunu ve dolayısıyla hepsidin sentezini etkilerler (58,59). Matriptaz-2, transmembran serin proteaz 6 (TMPRSS6) geni tarafından kodlanan bir serin proteazdır. Demir eksikliği geliştiğinde BMP-6 azalır, matriplaz-2 HJV'yi keserek inhibe eder ve bu sayede hepsidin sentezi baskılanmış olur (58).

c. İnflamasyonda gelişen IL-6 ve diğer sitokin aracılı düzenleme:

Hepatositlerdeki hepsidin sentezi IL-6 tarafından transkripsiyonel olarak STAT-3 sinyal yolu ile düzenlenir. Bu sayede enfeksiyon ve sistemik inflamasyon durumunda artan hepsidin ve buna bağlı olarak hipoferremi gelişir, durumun süregelmesi halinde de bu durum kronik hastalık anemisine kadar ilerleyebilir (44).



Şekil 3 : Hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesi

(Ganz T, Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. 2012 isimli çalışmadan uyarlanmıştır (44).)

d. Eritropoetik aktivite ile düzenlenme: Kemik iliğindeki eritropoetik öncüler, holotransferrin demirinin ana tüketicileridir ve eritropoez, tamamen bu demir kaynağına bağlıdır. Kanama gibi, ihtiyacın arttığı durumlarda muhtemelen kemik iliğinden salınan bir mediatör hepatositlere etki ederek hepsidini baskılar (46). Eritropoezin hepsidin üzerindeki baskılayıcı etkisi, eritrosit öncülerinin kitlesel olarak arttığı ancak çoğunlukla eritrositlere olgunlaşmak yerine apoptoza uğradığı inefektif eritropoezi olan hastalıklarda özellikle belirgindir. Bu mekanizma, β -talasemide hepsidin düşüklüğünden sorumludur (60). Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda eritroferron (ERFE), hepsidinin fizyolojik ve bazen patolojik olarak eritroid düzenleyicisi olarak tanımlandı. ERFE, CTRP15 ve miyonektin olarak da adlandırılır, Fam132b geninden kodlanır. Flebotomi veya EPO enjeksiyonundan sonra, eritroblastlarda Fam132b mRNA seviyelerinin büyük ölçüde arttığı ve buna serum ERFE konsantrasyonlarında büyük bir artışın eşlik ettiği ve bu sayede stres eritropoezinde bir rolü olduğu gösterilmiştir. EPO , JAK2/STAT5 sinyal yolu aracılığıyla eritroblastlarda Fam132b ekspresyonunu doğrudan indükler; bu nedenle, stres eritropoezinde, Fam132b seviyeleri EPO değişikliklerini yansıtır. Ayrıca farelerin veya izole hepatositlerin rekombinant ERFE ile tedavisinin HAMP mRNA'yı baskıladığı ve bu durumun ERFE'nin hepsidin ekspresyonunu düzenlemek için doğrudan hepatositler üzerinde de etki ettiğini göstermiştir (61).

e. Hormonal düzenleme: Hormonal düzenleme mekanizmaları açısından elimizdeki veriler bu aşamada kısıtlı olsa da bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) dahil olmak üzere büyüme faktörlerinin fare hepatositlerinde HAMP ekspresyonunu ve bu sayede hepsidini baskıladığı (62), dişi farelere günlük testosteron uygulamasının hepsidin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı ve serum demiri ve transferrin doygunluğunu artırdığı tespit edilmiştir (63). Benzer şekilde, ısıyla öldürülen Brucella abortusla indüklenen kronik inflamasyon anemisi oluşturulan bir fare modelinde, verilen testosteron sonucu muhtemel HAMP baskılanması nedeniyle anemiye tersine çevirdiği gösterilmiştir (64).

2.2. ANEMİ

2.2.1. Anemi tanımı

Anemi, eritrosit sayısının ve dolayısıyla oksijen kapasitelerinin vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz olduğu bir durumdur (65). 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemiyi; hemoglobin düzeyinin 15 yaş üzeri erkeklerde 13 gr/dL, 15 yaş üzeri kadınlarda 12 g/dL, gebelerde de ortalama 11 g/dL'nin altında olması olarak tanımlamıştır (66). Ancak hemoglobin düzeyleri yaş, ırk, cinsiyet, gebelik gibi durumlara göre farklılık göstermektedir ve bu sayılar dönemin şartlarına göre seçilip değerlendirilmiş olup; normal değerlerin 2 standart sapma altını temsil etmemektedir. Günümüze kadar anemi ile ilgili çeşitli tanımlamalar ve saha çalışmaları yapılmış olup tanımlarda hemoglobin alt sınırı erkekler için 13 gr/dl'den 14.2 gr/dl'ye, kadınlar için 11.6 gr/dl'den 12.3 gr/dl'ye kadar değiştiği gösterilmiştir (67).

2.2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda dünyada anemi prevalansı %32,9 olarak gösterilmiş, aneminin en sık nedeni olarak da demir eksikliği anemisi (DEA) olduğu belirlenmiştir (68). Anemiye karşı en çok risk altındaki gruplar arasında 5 yaş altı çocuklar ve özellikle bebekler, reproduktif çağındaki kadınlar, gebe kadınlar yer almaktadırlar (65). DSÖ 2018 verilerine göre 15-49 yaş arası reproduktif çağındaki kadınların %29.9'u, 15-49 yaş arasındaki gebe kadınların %36.5'i, 6-59 aylık çocukların ise %39.8'i anemiktir (69–71).

Bir diğer hassas popülasyon olan yaşlıların ise en az %17'sinde anemi görüldüğü, 80 yaş üzerinde ise her dört kişiden birinin anemik olduğu gösterilmiştir. Bu oranın huzurevlerinde %47, hastane başvurularında ise %40'a kadar çıktığı görülmüştür. (72)

Ülkemizde Global Hastalık Yüğü Çalışması (GBD, Global Burden of Disease) anemiyi hafif, orta seviye ve şiddetli olarak ayırmıştır (Tablo 1). 2013 verilerine göre toplam 18,5 milyon anemi vakası mevcut olup; bunların 9,3 milyonu hafif seviyede, 8,5 milyonu orta seviyede, 600 bini şiddetli seviyede anemidir. 1990 yılı ile karşılaştırıldığında hafif seviye vakaların sayısal olarak artmış, hafif ve orta seviye

vakalar azalmış olduğu ve her 3 grupta da prevelansın azaldığı görülmektedir. Her 3 grubun yaş standardize prevelansı 1990'dan 2013'e kadar geçen sürede 30%'dan 25%'e gerilemiştir (73). (Tablo 2)

Tablo 1: Global Hastalık Yüğü Çalışması'na göre anemi sınıflaması (73)

Popölasyon	Hafif Seviyeli Anemi	Orta Seviyeli Anemi	Şiddetli Seviyede Anemi
Yaş ≥ 5, Kadın (Gebe Olmayan)	11-11,9 g/dL	8-10,9 g/dL	<8 g/dL
Yaş ≥ 5, Kadın (Gebe)	10-10,9 g/dL	7-9,9 g/dL	<7 g/dL
Yaş ≥ 5, Erkek	11-12,9 g/dL	8-10,9 g/dL	<8 g/dL
5-14 Yaş Erkek Ve Kadın	11-11,4 g/dL	8-10,9 g/dL	<8 g/dL
1 Ay-5 Yaş Erkek Ve Kadın	10-10,9 g/dL	7-9,9 g/dL	<7 g/dL
<1 Ay Erkek Ve Kadın	13-14,9 g/dL	9-12,9 g/dL	<9 g/dL

Tablo 2 : GBD 1990 ve 2013 Türkiye anemi verileri (73)

Yıl	Hafif Seviyede Anemi	Orta Seviyede Anemi	Şiddetli Seviyede Anemi	Prevelans (Her 100.000)
1990	7.995.034	8.240.303	669.134	30.089
2013	9.395.772	8.540.659	620.104	25.076

GBD'ye göre demir eksikliği anemisi sakatlığa uyarlanmış yaşam yılı (disability adjusted life year, DALY) ile yaşanan yılların önde gelen 5 nedeninden biridir ve kadınlarda ilk nedenlerindendir (74). Demir eksikliğinin dünyada 2 milyardan fazla insanı etkilediği ve demir eksikliğinin aneminin en önemli nedeni olduğu bilinmektedir (75). Epidemiyolojik çalışmalarda dünyada anemi prevelansı %32,9 olarak gösterilmiş, aneminin en sık nedeni olarak da demir eksikliği anemisi olduğu belirlenmiştir. Sayısal verilerde toplam 1,24 milyar insanda demir eksikliği

anemisi görüldüğü saptanmıştır. Kadınlar hemen hemen tüm coğrafi bölgelerde ve çoğu yaş grubunda karşılaştırıldığında erkeklerden daha sık anemi riski altındadır (68). Bu sayının sadece demir eksikliği anemisi tanılı hastalar olması ve anemi olmadan demir eksikliği görülen hastaların da eklenmesiyle sayının iki katına çıktığı düşünülmektedir. (76)

2.2.3. Anemi Sınıflaması

Anemiler için başlıca etyoloji ve eritrosit morfolojisine göre sınıflama olmak üzere birçok sınıflama şekli mevcuttur. Etyolojik sınıflama eritrosit yıkımında artış, eritrosit üretiminde azalma, kan kayıpları olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir. Morfolojik sınıflama ise ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre yapılır. MCV'nin normal değeri 80 ile 100 fL arasında olup; makrositer anemiler MCV'nin 100 fL'nin üzerinde, mikrositer anemiler ise MCV'nin 80 fL'nin altında olduğu anemi şeklidir (77). Aynı zamanda anemiler kemik iliği yanıtına göre hipoproliferatif ve hiperproliferatif (rejeneratif) anemiler olarak ikiye ayrılabilir. Bu ayrımı yapmak için retikülosit yapım indeksi kullanılır.

Düzeltilmiş Retikülosit Sayısı = Retikülosit sayısı x Hastanın Hemotokrit Sayısı / Normal Hemotokrit Sayısı [45]

Retikülosit Yapım İndeksi (RPI) = Düzeltilmiş Retikülosit Sayısı/Düzeltilme Faktörü (Matürasyon zamanı)

Retikülosit indeksinin 2'nin altında olması kemik iliğinde yapımın azaldığını, 3'ün üzerinde olması kemik iliğinin anemiye eritropoezle yanıt verdiğini gösterir (78). Anemi sınıflaması Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3 : Anemi Sınıflaması (79–82)

HİPOPROLİFERATİF ANEMİLER (RPI<2)		
MİKROSİTER (MCV<80 fL)	NORMOSİTER	MAKROSİTER (MCV>100 fL)
• Demir Eksikliği Anemisi • İnefektif Eritropoez (Sideroblastik Anemi, Talasemiler) • Kronik Hastalıklar	• Endokrin Hastalıklar Hipotiroidi, Adrenal yetmezlik, Hipoparatiroidi, Hipofiz Yetmezliği • Renal Hastalıklar KBH, SDBY • Kemik İliği İlişkililer MDS, myelofibrosis, PNH, Multiple Myelom, Saf Eritroid Aplazisi, Aplastik Anemi, Lösemi ve Lenfomalar	• Megaloblastik B12 ve Folat Eksikliği, Erken dönem Myeloproliferatif Hastalıklar • Non-megaloblastik Siroz, hipotiroidi, MDS, Multiple Myelom • İlaçlar HAART, 5-fluorouracil, Ara-C, Hidroksiüre, Metotraxat gibi
YIKIM VE KAYIP İLE İLİŞKİLİ ANEMİLER (RPI>3)		
EKSTRİNSİK NEDENLER	İNTRİNSİK NEDENLER	
• Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi • Immün ilişkili Anemi Sıcak ilişkili (HIV, lenfoma, SLE, KLL gibi) , Soğuk ilişkili (EBV, CMV, Mikoplazma nedeni), Transfüzyon reaksiyonları, İlaç ilişkili (NSAİİ, prokainamid, amfoterisin B gibi) • Non-immün ilişkili Enfeksiyonlar (Malarya, bartonella, babesia gibi) , Toksinler (kurşun, bakır, böcek ve yılan toksinleri gibi)	• Herediter Hemoglobin Hastalıkları (SS, HbC, Talasemiler) , Enzim defektleri (G6PD eksikliği, Pirüvat kinaz eksikliği), Eritrosit Membran Defektleri (Herediter Sferositoz, Herediter Eliptositoz) • Kazanılmış Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri • Akut kan kaybı	

MCV: Mean corpuscular volüm, ortalama hücre hacmi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği; MDS: Miyelodisplastik Sendrom; PNH: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri; HAART: Highly Active Anti-Retroviral Therapy, Yüksek etkinlikte anti retroviral terapi; Ara-C : Sitozin arabinozid; HIV: Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü; SLE: Sistemik Lupus Eritematozus; EBV: Epstein-Barr Virüs ; CMV: Sitomegalovirüs ; NSAİİ: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar; G6PD: Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz)

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.3.1. Demir Eksikliği ve Önemi

Vücuttaki demir depoları metabolizmanın ihtiyaçlarını karşılayacak yeterlilikte olmadığında demir eksikliği ortaya çıkar (83) Demir eksikliği ; mutlak demir eksikliği ve fonksiyonel demir eksikliği olarak iki formda ortaya çıkmaktadır. Mutlak demir eksikliği toplam vücut demir depoları düşük veya tükenmiş olduğunda oluşan patolojik durumken; fonksiyonel demir eksikliğinde total vücut demir depoları normal veya artmıştır ancak kemik iliğine demir sunumu yetersizdir. Fonksiyonel demir eksikliği akut veya kronik hastalıklarla birliktelik gösterebilmekte olup hepsidin, patogeneizde anahtar bir role sahiptir (84). Mutlak ve fonksiyonel demir eksikliği ve DEA ayrımları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Demir eksikliği sınıflaması (76,85)

	Fonksiyonel Demir Eksikliği				
	Normal Değerler	Latent Demir Eksikliği	Demir Eksikliği Anemisi	IRIDA	Kronik Hastalık Anemisi
Serum Demiri (µmol/L)	10-30	Normal/Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
TSAT (%)	17-44	Normal/Düşük	<16	<10	Normal/Düşük
Serum Ferritin (µg/L)	30>	<30	<12-50	Değişken	>100
Hemoglobin (g/dL)	>12 (kadın) >13 (erkek)	Normal	Düşük	Düşük	Düşük

TSAT: Transferrin satürasyonu, IRIDA: Iron-refractory iron deficiency anemi

Düşük demir düzeylerinin DNA replikasyonu ve hücre döngüsü üzerine (oral lezyonlar, saç dökülmeleri, tırnak anomalileri vb.) , immün yanıt üzerine (enfeksiyona yatkınlık gibi), myelogenez ve nörotransmisyon (huzursuz bacak sendromu gibi) üzerine, sitokrom p450 metabolizması üzerine (değişen ilaç metabolizmaları) etkileri mevcuttur (86).

Anemi eşlik etse de etmese de demir eksikliğinin sonuçları özellikle 6-12 ay arası bebeklerde, adolesanlarda, doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde ve yaşlılarda daha fazla risk oluşturmaktadır. (87)

Anemi olmayan demir eksikliği durumu demir eksikliği olmayan veya demir takviyesi alan hastalara kıyasla; artmış yorgunluk, azalmış egzersiz intoleransı, azalan yaşam kalitesi, artan hastaneye yatış oranları ve daha az sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (86). Demir eksikliği anemisi çocuklarda azalmış bilişsel performans ve gecikmiş motor ve bilişsel gelişim, erişkinlerde özellikle reproduktif dönem kadınlarda azalmış fiziksel performans ve yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Bu semptomlar spesifik olmasalar da demir eksikliği anemisinde vücudun dokulara düşük oksijen sunumuna bağlanmaktadır (88).

Gebelerde demir eksikliği anemisi, erken doğum, düşük yenidoğan ağırlığı ve perinatal komplikasyonlar riskinde artış ile ilişkilidir (89). Şiddetli demir eksikliği anemisi ayrıca doğum sırasında aşırı kan kaybına karşı daha düşük tolerans ve artan enfeksiyon riski nedeniyle artan yenidoğan ve anne ölümleri ile ilişkilidir (90). Anemik annelerden doğan bebeklerin kendilerinde de demir eksikliği anemisi olma olasılığı daha yüksektir (91). Demir eksikliğin ayrıca anne-çocuk ilişkisi ve çocuğun bilişsel gelişimi üzerinde de olumsuz bir etkiye sahip olduğu, bu durumun demir replasmanına rağmen 10 yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir (92).

Yaşlı hastalarda özellikle diyetle eksiklik ve malabsorbsiyonun artması nedeniyle gelişen fiziksel kapasitede ve mental kapasitede azalma, problem çözmede zorluk gibi kognitif fonksiyon bozuklukları da ön plana çıkmaktadır (88,93). Hafif düzeyde aneminin bile çoklu morbiditesi olan ileri yaş hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

Demir eksikliğin kronik hastalıklarla birlikteliği de mevcuttur. Kronik kalp yetmezliği mevcut olan hastalarda demir eksikliği anemisi düşük yaşam kalitesi ve kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkili olup negatif prognostik bir faktördür (95). Kronik böbrek hastalığında da azalan enerji kapasitesi ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir (96). Hemoglobin değerlerinin azalması ile birlikte rediyaliz mortalite ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme riskinde kümülatif bir artış gösterilmiştir (97). Aynı zamanda hastalık şiddetinden bağımsız olarak anemi ile artan mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Özellikle kardiyorenal anemi sendromu bağlamında değerlendirildiğinde anemi mevcut hastalar iki kat daha yüksek hastane yatış oranı ile ilişkilidir (98). Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da demir eksikliği anemisi en yaygın bağırsak dışı bulgulardandır ve anemi semptomları hastanın yaşam kalitesini

yüksek ölçüde etkilediği gibi yapılan çalışmalarda hemoglobin değerlerindeki artışın hastalık aktivitesinden daha çok yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir (99).

Anemi ve getirdiği hipoksinin doğrudan etkisi ve aynı zamanda perioperatif transfüzyonlar dolayısıyla aneminin saptanması ve tedavisi cerrahi öncesi ve esnasında önem kazanmaktadır (100,101). Preoperatif dönemde anemi hafif derecelerinde bile olsa majör cerrahiden sonraki postoperatif 30 günlük dönemde artan morbidite ve mortalite ile ve daha uzun dönem hastane yatış ve hastaneye yeniden yatış oranı ile ilişkilendirilmiştir (102). Postoperatif anemi aynı zamanda enfeksiyon, iyileşmede gecikme, zayıf fiziksel fonksiyonlar, hastanede kalış süresi ve mortalitede artma ile ilişkilidir (100,103). Cerrahi ortamındaki çalışmalar genellikle anemiye tiplendirmese de demir eksikliği anemisinin prevalansı nedeniyle en sık demir eksikliği anemisi suçlanmaktadır (100).

2.3.2. Tanı

Demir eksikliği anemisi vücudun günlük kaybettiği demirin, vücuda alınan gıdalardaki demirle karşılanamadığı durumda ve bunun sonucunda demir depoları tükenmesi sonrası açığa çıkan bir hastalıktır. Serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve sonuç olarak serum demiri ile total demir bağlama kapasitesinin oranı ile hesaplanan transferrin saturasyonunun düşmesi ile karakterize hipokrom mikrositer tipte anemi çeşididir (104). Demir depoları tükekendiğinde zamanla serum demiri de düşmeye başlar takibinde total demir bağlama kapasitesi ve serbest eritrosit protoporfirin seviyeleri artmaya başlar. Aneminin daha gelişmediği ancak demir depolarının azaldığı bu döneme latent demir eksikliği denir. Demir eksikliği devamı halinde bu dönem ilerleyerek anemiye ilerleyecektir (85).

Depo demiri olan ferritin için, demir eksikliği anemisinde tanı için sınır değer eşlik eden hastalık olmaması halinde 12-15 mg/L olarak belirlenmiştir (105). Demir eksikliği anemisi için ferritin sınırı 30 olarak alındığında daha yüksek sensitivite (%92) ve benzer spesifite (%98) görüldüğü için bu değer daha sıklıkla kullanılmaktadır (84). Ancak ferritin düzeyinin akut faz yanıtı olarak inflamasyonda da arttığı düşünüldüğünde kronik hastalıklarda ve enfeksiyon durumunda bu sınır değeri uygun olmayacaktır. Kronik hastalık varlığında ferritin için tanısal sınır değeri

<50 mg/L olarak kullanılmaktadır (105). Son çalışmalarda ise kronik kalp, böbrek hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları için anemi olmasa bile ferritin sınır değeri 100 mg/L, transferrin saturasyonu sınır değeri %20 olarak belirlenmiş ve sınır değeri altında tedavi başlanması önerilmiştir (106).

Transferrin saturasyonu için eşik değeri <%16 olarak kabul edilir, bu sınır değeri inflamasyon varlığında <%20'dir (84,106). Demir eksikliği anemisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar bu durum anizositoz olarak adlandırılır. Serum demiri düşer, serbest demir bağlama kapasitesi artar. Soluble transferrin reseptörü ve serbest eritrosit protoferrini artar. Kemik iliğinde sideroblast sayısı ve depo demiri azalır (86).

2.3.3. Etyoloji

Anemili veya anemisiz demir eksikliği genetik veya edinsel bir faktöre sekonder olabilir veya çoklu patolojik durumlarda (örneğin yaşlılarda) ortaya çıkabilir. IRIDA (iron-refractory iron deficiency anemia, demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi) gibi genetik durumlar çok nadir olup, daha çok edinsel nedenlerle ortaya çıkmaktadır (76). Ana başlıklar altında toplamak gerekirse demir eksikliğin nedenleri demir ihtiyacının artması, düşük demir alımı, bağırsaktan demir emiliminin azalması, çoklu mekanizmalar ve inflamatuvar durumlar olarak özetlenebilir. Demir eksikliği anemisi etyolojisi Tablo 5'te özetlenmiştir (76).

Global bakıldığında yüksek demir gereksinimi olan gruplar bebekler, okul öncesi çocuklar (<5 yaş), reproduktif çağıdaki kadınlar ve özellikle 2. Ve 3. trimesterde olan gebelerdir. Ergenler de hızlı büyüme nedeniyle demir eksikliğine duyarlıdır. Batı ülkelerine bakıldığında ise diyet kısıtlaması nedeniyle vejeteryanlar ve özellikle veganlar ve kan bağışçıları da bu gruba eklenir. Gelişmekte olan ülkelerde, biyolojik olarak kullanılabilir demir alımının azalması demir eksikliği anemisinin nedenleri arasında en önemlilerindendir. Ek olarak demir eksikliği ve anemisi sıklıkla kancalı kurt veya şistozomiyaz gibi kanamalara neden olan enfeksiyonlarla ilişkilidir. Batı toplumlarında, risk altındaki bireyler dışında, demir eksikliğin nedeni kronik kanamalardan ve/veya demir emiliminin azalmasından kaynaklanır, bu durum ise yeri geldiğinde aneminin kendisinden daha önemli olabilecek patolojik durumlardır. Bu

nedenle yaş, cinsiyet, klinik öykü ve semptomlar göz önünde bulundurularak altta yatan nedenin saptanması büyük derecede önem arz etmektedir (76,84).

Yaşlı hastalarda olduğu gibi çoklu komorbidite bulunduğu veya böbrek yetmezliği gibi çeşitli mekanizmaların beraber seyrettiği durumlarda mutlak demir eksikliği maskelenebilmektedir. Yaşlılarda aneminin birden fazla nedeni olmakla birlikte %30'unu demir eksikliği oluşturmaktadır. Düşük alım; atrofik gastrit veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımına bağlı azalan emilim; peptik ülser, hemoroidler, antitrombotik ilaçlar, anjiyodisplazi, hatta kolorektal kansere bağlı olabilecek gastrointestinal kan kayıpları demir eksikliğine neden olan durumlardandır (107). Komorbiditeler tarafından maskelenebilecek ve etyolojinin derinleştirilmediği hafif anemi bile kendisiyle ilişkili bozuklukların sonucunu kötüleştirir ve mortaliteyi etkiler (94). Kronik böbrek hastalığı mevcut olan hastalar da emilimdeki azalma nedeniyle mutlak demir eksikliğine eğilimlidir (108) ve diyaliz hastalarında tahmini olarak yılda 4 ila 5 g'a kadar kan kaybı görülmektedir (109). Bununla birlikte, depolardan demir mobilizasyonunu azaltan yüksek hepsidin seviyeleri ve inflamasyon, mutlak demir eksikliğini maskeleyebilir. Ek olarak demir metabolizmasının düzensizliğinin bilinen bir nedeni obezitedir ve özellikle emilim bozukluğu nedeniyle bariatrik cerrahiden sonra demir eksikliğine yol açabilir (110).

Tablo 5 : Demir eksikliği etyolojisi (76)

SEBEP	DURUM	PATOFİZYOLOJİ
Demir ihtiyacının artması	Bebekler, okul öncesi çocuklar, adolesanlar	Hızlı büyüme ve gelişme
	Gebeler (2. ve 3. Trimester)	Maternal ve fetal eritroid kitlenin artışı
	Eritropoez stimüle edici ajanların (ESA) kullanımı	Eritroid kitlenin akut artışı
Düşük demir alımı	Malnutrisyon	Yetersiz diyet demiri: düşük hem demiri veya biyoyararlanımı düşük olan demir alımı
	Vejeteryan/vegan beslenme	
Bağırsaktan demir emiliminin azalması	Gastrektomi, duodenal bypass, bariatrik cerrahi	Absorbe edilen alan azalması
	Gluten ilişkili enteropati	
	Otoimmün atrofik gastrit	Artmış PH
	Helikobakter pylori enfeksiyonu	Artmış PH ve kan kaybı
	İlaçlar: Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerleri	Gastrik asit sekresyonunun blokajı ve artmış PH
	IRIDA	Artmış hepsidin seviyeleri
Kronik kan kaybı	Kancalı kurt, şistozomiyoz	Gastrointestinal kan kaybı
	Gastrointestinal benign veya malign lezyonlar, vasküler malformasyonlar	
	Salisilatlar, kortikosteroidler, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar	
	Hematüri, menoreji	Genitoüriner kan kaybı
	İntravasküler hemoliz (PNH, march hemoglobinüri)	Demirin hemoglobin ile üriner kaybı
	İlaçlar: Antikoagülan, antiplateletler	Sistemik kanama
	Hemostaz Defektleri (von Willebrand hastalığı, hereditör hemorajik telanjektazi)	
	Kan bağışçılığı	Kan kaybı
Çoklu mekanizmalar (inflamasyon ilişkili mutlak demir eksikliği)	Malnutrisyona bağlı gelişen kronik enfeksiyonlar	Azalmış alım ve proinflamatuvar sitokin artışı
	Kronik Böbrek Hastalığı	Azalmış demir emilimi, artmış kan kaybı (diyalizle olduğu gibi), hepsidinin azalmış atılımı ve artmış üretimi, ilaçlar, ESA
	Kronik Sistolik Kalp Yetmezliği	Azalmış demir emilimi, inflamasyonda artış, kan kaybı
	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	Azalmış demir emilimi, artmış kan kaybı, hepsidin artışı
	Majör cerrahilerin postoperatif anemisi	Kan kaybı, proinflamatuvar sitokin artışı

ESA: eritrosit stimüle edici ajan, H2 reseptör blokerleri: histamin reseptör blokerleri, IRIDA: iron-refractory iron deficiency anemia, PNH: paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

2.3.4. Klinik

Demir eksikliği anemisi mevcut hastalar bazen demir eksikliğine bağlı spesifik nedenlerle, çoğunlukla da aneminin kendisi ile ilişkili spesifik nedenlerle başvurabilirler. Aneminin klinik özellikleri ciddiyetine, yaşa, komorbiditelere, kroniklik durumu ve başlangıç hızına bağlı olarak değişmektedir (84). En sık başvuru nedenleri solgunluk (%45-50) (111), yorgunluk (%44) (112), dispne, baş ağrısı (%63) (113) ve saç dökülmesidir (%30) (114). Hastalarda hipoksiye bağlı yorgunluğun yanında efor dispnesi, vertigo, çarpıntı; hatta ağır vakalarda senkop, anjina pectoris, hemodinamik instabilite görülebilir (84). Özellikle kadınlar ve çocuklarda görülen pika ve pagofagi (buz yeme alışkanlığı), huzursuz bacak sendromu da daha çok demir eksikliğine bağlı anemiye spesifiktir (77).

Hafif anemi durumunda fizik muayene bulguları görünmeyip sadece laboratuvar ile teşhis edilebilir. Demir eksikliği özellikle epitel hücrelerini etkilemekte olup fizik muayenede ciltte kuruluk ve pürüzlülük, kuru hasarlı saçlar, yaygın veya orta şiddette alopesi, koilonişi, saptanabilir (84). Orta dereceden şiddetliye ilerledikçe dilde papilla kaybı ve atrofik glossit görülebilmektedir (115). Hastalarda fizik muayenede hipoksiye bağlı taşikardi, kardiyak üfürümler duyulabilir. Yine hipoksiye bağlı azalmış hücresel oksijen kapasitesinin sonucu olarak fiziksel performansta azalma, azalmış dikkat ve konsantrasyon, bilişsel gerileme, gecikmiş nörobilişsel gelişim ve psikiyatrik hastalıklarla da ilişkilidir (88,116,117).

2.3.5. Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisi hipokrom ve mikrositer tipte anemi çeşidi olup diğer anemi türlerinden ayrımı gerekmektedir (104). Mikrositik anemi MCV'nin 80 fL'nin altında olduğu anemi türüdür ve en çok nedeni anemiye genel bakıldığında da olduğu gibi demir eksikliği anemisidir. Ek olarak kronik hastalık anemisi, hemoglobinopatilerden talasemi ve sideroblastik anemi de mikrositer anemi çeşitlerindendir. Özellikle ileri yaş hastada kronik hastalık varlığı ve demir eksikliği ile birlikteliği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ferritin düzeyi ayırıcı tanıda yol gösterici tetkiklerden olsa da inflamatuvar durumlardan ve kronik hastalıklardan etkilenmektedir(118). Bu nedenle demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom,

mikrositer anemilerden ayrıntılı inceleme ile ayırımı yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Hipokrom mikrositer anemi ayırımı Tablo 6’da özetlenmiştir (119).

Tablo 6 : Hipokrom mikrositer anemi ayırıcı tanısı (119)

<i>Bulgular</i>	Demir Eksikliği	Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi
MCV	Düşük	Düşük/Normal	Düşük
Ferritin	Düşük	Normal/Artmış	Normal
Serum Demir	Düşük	Düşük	Normal
TDBK	Artmış	Düşük	Normal
TSAT	Düşük	Düşük	Normal
Retikülosit	Düşük	Düşük/Normal	Normal/Artmış

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, TSAT: Transferrin satürasyonu

2.3.6. Tedavi

Demir eksikliği anemisinde tedavinin amacı, hemoglobin konsantrasyonlarını normalleştirmek ve demir depolarını yenilemek için yeterli miktarda demir sağlamak ve böylece yaşam kalitesini, semptomları ve birçok kronik bozukluğun prognozunu iyileştirmektir (84).

Bir halk sağlığı problemi olarak görüldüğünden DSÖ, öncelikle besinlerle demir alımını destekleyici stratejiyi önermektedir. Sığır, kümes hayvanları, balık gibi hayvansal gıdalar ve baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler gibi bitkisel gıdalardan demir alımını takviyesi önemlidir (120). Demir biyoyararlanımı arttırıcı olarak askorbik asit, demir içeren gıdalarla birlikte alınabilir. Vitamin C, demiri daha çözünür olan ferröz formunda tutmaya yardımcı olur ve aynı zamanda demir ile vitamin C kompleks olarak da daha iyi çözünürler (121). Demir absorpsiyon inhibitörleri kalsiyum, çay ve kahve, tahıllarda bulunan fitatlar demir içerikli yemeklerle birlikte tüketilmemelidir (122).

Demir takviyesi risk altındaki popülasyonda demir eksikliği anemisini önlemek ve var olan hastalık tablousunu tedavi etmek amacıyla uygulanmaktadır. DSÖ, anemi prevelansının %20 üzerinde olduğu bölgelerde de, 6 ay emzirme sonrası 6-23 aylık bebeklerde yeterli demir beslenmesini sürdürmek ve ek demir kaynağı sağlamak amaçlı demir takviyeli mikro besin tozlarını önermektedir (123). Aynı şekilde reproduktif çağıdaki adolesan kız çocukları ve anemi prevelansının %20 üzerinde olduğu bölgelerde kadınlara demir eksikliğini önlemek için 60 mg elementer

demir ile günlük takviye önerilmiştir (124). 0-5 yaş arası çocuklar için günde 2 mg/kg, 5-12 yaş arası çocuklar için 30 mg olarak benzer öneriler pediatrik grupta da yapılmıştır (84).

Demir bileşiğinin seçimi ve uygulama yolu, büyük ölçüde aneminin varlığına ve derecesine; altta yatan nedene; yaş, cinsiyet, akut veya kronik olma durumu gibi klinik durumlara ve bazen hasta tercihine bağlıdır (76). Oral demir takviyesi için en sık kullanılan bileşikler demir sülfat, demir glukonat, demir fumarattır. Bu bileşiklere bakıldığında birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Uzun süreli yerleşmiş tedavi olarak dozu günde 3 kez 65 mg elementer demire denk 325 mg demir sülfat önerilmekteydi (125). Ancak son çalışmalar göstermiştir ki günde 15-20 mg elementer demir gibi daha düşük doz demir verilen hastalarda tedavi, daha az gastrointestinal yan etki profiliyle birlikte benzer etkinlik göstermektedir (126). Bulantı, kusma, kabızlık, ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin vakaların %30 ila %70'inde tedavi uyumsuzluğuna neden olduğu düşünüldüğünde tedavi planında yan etki profili göz ardı edilmemelidir (127).

Oral demir tedavisi öğünler arası alınmalı ve hastalar doz alırken demir emilimini inhibe eden faktörlerden kaçınılmalıdır. Askorbik asit diyetle alınan demirin biyoyararlanımı iyileştirir ancak oral demir takviyeleri ile ilişkili epigastrik hassasiyet, mide bulantısı, ishal veya kabızlık gibi yan etkilerin sıklığını arttırır. Yan etkiler ortaya çıktığında demirin yemeklerle birlikte alınabileceği belirtilmektedir ancak bunu yapmak demir emilimini %40'a düşürmektedir (84).

Etkin tedavi başladıktan 4 gün sonra retikülosit sayısı artar ve 7-10 günde maksimuma ulaşır (84). Hemogloblin konsantrasyonları tedavinin ikinci haftasında yükselmeye başlar 2-4 hafta içerisinde 1-2 g/dL artar (105). Demir eksikliği giderildikten sonra depoların da dolması için en az 3 ay süreyle oral demir tedavisine devam edilmelidir (84).

Demir eksikliği anemisinin yönetiminde önemli bir nokta da oral veya parenteral tedavi seçimi yapmaktır. Karar vermede göz önünde bulundurulması gereken faktörler arasında hastaların yaşı ve cinsiyeti, demir eksikliği etyolojisi, aneminin şiddeti ve semptomları ve düzeltme için mevcut veya kabul edilebilir zaman çerçevesi; bununla birlikte biyoyararlanım, hasta yönetimi, yan etki profili gibi etkenler yer alır (Tablo 7). Kontrendikasyon yoksa oral demir tedavisi başlanmalıdır;

düşük veya alternatif gün dozu, daha yeni ve farklı oral formülasyonların kullanımı gibi hasta tolerans ve yan etki profilini iyileştirme çalışmalarına rağmen yanıt alınamadığında veya hasta takibinde tedaviye yanıtı belirsizlik belirtileri görüldüğünde aneminin alternatif nedenleri için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir ve özellikle malabsorbsiyon nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır (86). Özellikle çölyak hastalığı, bağırsak rezeksiyonu veya Helikobakter pylori enfeksiyonu vakalarında demirin malabsorpsiyonu meydana gelebilir (84). Malabsorpsiyon, açlık sonrası oral 60 mg demir sülfat verilerek ve 1-2 saat sonra serum demir konsantrasyonu ölçülerek teşhis edilebilir . Başlangıç değerinden 100 µg/dl'den daha az serum demir konsantrasyonu, demir malabsorpsiyonunu düşündürür. (84,128,129). Yapılan bir pilot çalışmada da hepsidin seviyelerinin ölçümünün hastanın oral demir tedavisine yanıtını gösterebileceğini belirtmiş; düşük seviye hepsidin ölçülen hastaların oral demire daha iyi yanıt verebileceği, normal veya yüksek düzeylerin ise parenteral tedavi uygulaması ile tedavide daha sağlıklı sonuçlar alabileceği ileri sürülmüş(130) ancak hepsidin ölçümünün klinik pratikte rutin uygulanmaması nedeniyle bu yaklaşım rutine girmemiştir. (131)

Tablo 7 : Oral ve parenteral demir tedavisi karşılaştırılması (86)

	ORAL	PARENTERAL
Emilim ve Biyoyararlanım	*Emilen demir oranı düşüktür (%10-20) *İnflamatuar durumlardan etkilenir	İnflamasyondan etkilenmez
Uygulama kolaylığı	Avantajlı	*Potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (özellikle demir dekstran) *Kardiyopulmoner resistasyon uygulanabileceği tesis gerektirir
Tedavi yanıtı	Sınırlı olabilir, daha geç etki	Hemoglobin seviyeleri ve demir indekslerini daha yüksek verimlilik ve daha kısa sürede iyileştirir
Dozlama	Günde 3 doza kadar, günlük veya gün aşırı	Yüksek dozda tek veya multiple dozlarda verilir.
Gastrointestinal yan etkiler	Çok	Az

Diğer yan etkiler	Ciltte renk değişikliği	Baş ve eklem ağrısı, bazı formülasyonlarda hipofosfatemi ve osteomalazi
Tedavi uyumu	Düşük	Yüksek
Maliyet	Ucuz	Pahalı
Aşırı Doz	Demir tuzlarla kazara aşırı doz mümkün	Değişken kompleks stabilite, yüksek dozlarda oksidatif stress riski

2.3.7. İntravenöz demir tedavisi

Hastalar oral demir replasman tedavisine yanıt vermediğinde demir eksikliği anemisi tanısı yeniden doğrulanmalı ve uyum değerlendirilmeli ve iyileştirilmelidir. Parenteral demir, özetlenecek olursa kan kaybı demir emilim kapasitesini aştığında, demir emilim bozukluğu durumunda veya oral tedavi başarısız olduğunda veya hasta tarafından yetersiz tolere edilemediğinde endikedir (84). Özellikle intestinal malabsorbsiyonu olan veya gastroduodenal cerrahi geçiren hastalarda intravenöz demir tedavisi seçilmelidir. İnflamasyon varlığında ve artan hepsidin seviyeleri ile birlikte oral demirin faydasız olduğu görülmüştür. Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında intravenöz demir endikedir; oral demir sadece etkisiz olmakla kalmaz aynı zamanda lokal inflamasyonu da arttırmaktadır (132). Ek olarak IRIDA gibi genetik bozukluklarda, hereditör hemorajik telanjiektazili hastalarda olduğu gibi kronik kan kaybının neden olduğu demir eksikliği anemisi oral demir kullanımı ile kontrol edilemediğinde, hemoglobin seviyesinde hızlı bir artış gerektiğinde intravenöz demir tedavisi düşünülmelidir (131). Diyaliz ve eritropoezi uyarıcı ajanlarla tedavi gören kronik böbrek hastalığı olan hastalarda aneminin tedavisinde intravenöz demir esastır. Diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan bazı hastalara demir takviyesinin eklenmesinin eritropoezi uyarıcı ajanlara olan ihtiyacı geciktirebildiği ve hatta ortadan kaldırebildiği gösterilmiştir (133). İntravenöz demir tedavisinin endikasyonları Tablo 8’de özetlenmiştir. (86,131,134)

Tablo 8 : Parenteral demir tedavisi endikasyonları (86,131,134)

ENDİKASYONLAR	SEBEP	MEKANİZMA/ÖRNEK
<i>Yaygın olarak Kabul Edilen Endikasyonlar</i>		
Oral demir intolaransı	Gastrointestinal yan etkiler	Mukozal demir toksisitesi
Oral demir refrakterliği	Gastro-duodenal cerrahi	Emilimin azalması (yüksek PH, Azalmış absorpsiyon alanı)
	Helicobacter pylori enfeksiyonu	Emilimin azalması
	Çölyak Hastalığı	
	Otoimmün atrofik gastrit	
	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	Emilim azalması ve oral demirin mukozal hasarı
Aneminin hızlı düzeltilme ihtiyacı	IRIDA	TMPRSS6 ressesif mutasyonu, yüksek hepsidin
	Şiddetli demir eksikliği anemisi	Gebeliğin 2. veya 3. trimesteri
	Oral demir ile kontrol edilemeyen kronik kanama	Hereditör koagülasyon hastalıkları
<i>Potasniyel Endikasyonlar</i>		
Kronik böbrek hastalığı (diyaliz veya eritrosit stimüle edici ajan kullanımı ile)	İntravenöz demir oral demirden daha efektif	Eritropoietik ekspansiyona bağlı fonksiyonel demir eksikliği; düşük atılım ve inflamasyon nedeniyle yüksek hepsidin seviyeleri
Kemoterapi sonrası ESA ile tedavi edilen kanser hastaları		Eritropoietik ekspansiyon
<i>Kanıt Değeri Düşük Olan Potansiyel Endikasyonlar</i>		
Kronik kalp yetmezliği (sistolik,NYHA sınıf II-IV)		
Perioperatif Anemi	Kan transfüzyonuna alternatif stratejiler	Ortopedik veya abdominal cerrahi

IRIDA: Iron-refracter iron deficiency anemia, Demire dirençli demir eksikliği anemisi,

TMPRSS6:Transmembran serin proteaz 6, NYHA: New York Heart Association, New York Kalp Cemiyeti

Parenteral demir kullanımı yüksek riskle bağdaştırılan ve tedavi yönetiminde kaçınılan bir tercihten yapılan çalışmalar risklerin tamamının tedavi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. 2009 yılında yüksek ve ciddi yan etki nedeniyle dünya çapında piyasadan çekilen yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstran gibi daha eski bir demir preparatının literatüre getirdiği yan etkiler nedeniyle bu algının yerleştiği

düşünülmektedir (135). Modern demir formülasyonları, düşük reaksiyon riski ile ilişkilidir ve çeşitli çalışmalarda oral demirden de daha az yan etkiye sahiptirler (136).

İntravenöz demirin başlıca yan etkisi infüzyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar labil serbest demire bağlı kompleman aktivasyonu ile ilişkili olup gerçek bir alerji reaksiyonu olarak değerlendirilemez (137). Yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran dışlandığında intravenöz demir tedavisiyle bulantı, kaşıntı, ürtiker, kızarıklık, sırt ve göğüs ağrısı gibi genellikle kendi kendini sınırlayan hafif reaksiyonlar yaklaşık 200'de 1 ; hipotansiyon, dispne, şok, arrest gibi majör reaksiyonlar ise 200.000'de 1'den daha az olarak bilinmektedir. İntravenöz demir uygulamasıyla kontrol ve plasebo karşılaştırıldığında ciddi advers olay riskinde artış olmadığı ve hatta bazı intravenöz demir formülasyonlarının ciddi advers olay riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu ; oral demir ile karşılaştırıldığında ise gastrointestinal reaksiyonların oranının önemli ölçüde daha az olduğu, intravenöz demir uygulamaları sonrası enfeksiyon riskinde anlamlı artış olmadığı görülmüştür (138). Ancak demir birçok patojen için büyüme faktörü olduğundan enfeksiyon mevcutsa demir tedavisi kontraendike olarak düşünülmektedir. Benzer çalışmalarda intravenöz demir tedavisi alan kalp yetmeliği hastalarında (139) ve diyalize giren kronik böbrek hastalarında (140) advers olaylarda artış gösterilmemiştir. Ek olarak ferrik karboksimaltoz sonrası hipofosfatemi bildirilmiştir, genellikle geçici ve geri dönüşümlüdür nadiren tekrarlayan infüzyonlar sonrası sebat eder (76).

Belirli bir demir preparatına iki kez tepki veren hastalarda formülasyon değiştirilmesi önerilmiştir. İntravenöz demire karşı gelişen reaksiyonlarda triptaz seviyelerinin normal olduğu saptanmıştır, premedikasyonda veya tedavide antihistaminikler uygun değildir ve antihistaminik kullanımında intravenöz demirle gözlenen reaksiyonların çoğunun premedikasyon nedenli olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Aynı zamanda antihistaminikler kendileri hipotansiyon, kızarma, taşikardiye neden olarak vazopresörler ve daha fazla antihistaminik ile uygunsuz müdahaleye neden olabilir; böylece minör, kendi kendini sınırlayan bir infüzyon reaksiyonunu hemodinamik olarak anlamlı bir ciddi advers reaksiyona dönüştürür. Birden fazla ilaç alerjisi veya astımı olan hastalar dışında rutinde intravenöz demir tedavisi premedikasyon olmadan uygulanır. Ciddi olmayan yan etkilerde herhangi bir

müdahale gerekli olmayıp semptomlar azaldıktan sonra infüzyona devam etmek uygun görülmüştür (141).

Altı ana intravenöz demir formu mevcuttur: demir sükroz , ferrik glukonat , ferrik karboksimaltoz , demir izomaltosit-1000, ferumoksitol ve demir dekstran (düşük moleküler ağırlıklı formlar). Bu bileşikler, bir karbonhidrat kabuğu ile çevrili demir oksihidroksit gibi bir demir tuzu içeren bir çekirdek içerir . Bileşik retiküloendotelyal sistem tarafından işlenir. Demir daha sonra bu kompleksten salınır ve ferritinde depolanır ya da ferroportin yoluyla plazmaya geri verilir ve transferrine bağlanmak üzere sisteme salınır. Kompleksten demir salınımının kinetiği, demir preparasyonuna göre değişir (84). FDA onaylı intravenöz demir ideal dozlamaları ve maksimum güvenli doz uygulamaları Tablo 9’da verilmiştir (141).

Tablo 9 : İntravenöz demir tedavileri ve dozlama (141)

FORMÜLASYON	FDA ONAYLI DOZLAMA		
	IV Puşe	IV infüzyon	Max. Güvenli Doz
Ferrik glukonat	125 mg. 10 dakika	125 mg/100 mL 1 saatte	250 mg 1 saatte
Demir Sükroz	100 mg. 2-5 dakikada	100 mg/100 mL 15 dakikada	300 mg 2 saatte
	200 mg. 2-5 dakikada	200 mg/100 mL 15 dakikada	
		300 mg/250 mL 1.5 saatte	
		400 mg/250 mL 2.5 saatte	
Demir Dekstran	100 mg. 2 dakikada	FDA onayı yok	Total demir dozu 1-4 saatte
Ferumoksitol	Yok	En az 15 dakikada 50-250 mL %0.9 sodyum klorid	510 mg. 1 dakikadan uzun sürede
		veya %5 dekstroзда	1020 mg 15 dakikada
Ferrik Karboksimaltoz	750 mg. 7.5 dakikada (100 mg/dk)	750 mg/250 mL 15 dakikada	1000 mg 15 dakikada

Demir açığı Ganzoni formülü ile hesaplanır (142):

Total demir açığı (mg) = Hastanın kilosu (kg) x Hemogloblin açığı (g/dL) (Hedef hemogloblin – Hastanın hemoglobini) x 2,4 + Demir deposu (500 mg)

Yeni ticari bileşikler, bir-iki dozda ihtiyaç duyulan toplam demir miktarını değiştirmek için tek bir enjeksiyonda yüksek demir dozunun (1 g'a kadar) uygulanmasına izin verir . Bu yaklaşım, sadece hemoglobin açığını düzeltmekle kalmayıp aynı zamanda depoları hızla yeniden doldurmaya izin vererek seçilmiş vakalarda uygulanır (134).

Demir yalnızca eğitimli personel tarafından, resüsitasyon tesislerine erişimi olan uygun bir yerde uygulanmalıdır. Demir infüzyonu, özellikle uygulamanın ilk dakikalarında her zaman yavaş olmalı ve hasta dikkatle izlenmelidir. Düşük molekül ağırlıklı demir dekstran dışındaki formülasyonlar tedavi öncesi bir test dozu gerektirmemektedir. Demir veya ilaç alerjisi öyküsü olan hastalar tedaviden önce dikkatlice değerlendirilmeli ve muhtemelen dışlanmalıdır. Güvenlik verilerinin olmaması nedeniyle, gebeliğin ilk üç ayındaki kadınlar intravenöz tedaviden hariç tutulmalıdır (134).

2.4. SERBEST RADIKALLER

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanır (143). Elektronlar orbitallerinde çift halinde bulunduklarında bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahipken paylaşılmamış elektrona sahip moleküller başka bir molekül ile etkileşime girerek bu molekülden elektron almaya veya vermeye yatkındırlar. Bu nedenle serbest radikallerin reaksiyon gücü diğer bileşiklere göre daha fazladır (144).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS), nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılır (145). Reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen türleri enzimatik ve nonenzimatik yollarla oluşmaktadır. Enzimatik yolla patojenleri öldüren fagositoz mekanizmasında, prostaglandin sentezinde, sitokrom P450 sisteminde ve solunum zincirinde oluşmaktayken non enzimatik olarak aerobik metabolizma sonucu mitokondride ve oksidatif fosforilasyon esnasında oluşmaktadır. (146)

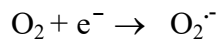
Serbest oksijen ve nitrojen türleri Tablo 10'da örneklendirilmiştir.

Tablo 10 : Reaktif oksijen ve nitrojen türleri (147)

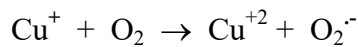
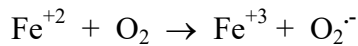
	RADIKALLER	NONRADIKALLER
ROS	Süperoksid ($O_2^{\cdot-}$) Hidroksil ($OH^{\cdot}$) Peroksil (RO_2) Hidroperoksil (HO_2)	Hidrojen peroksit (H_2O_2) Ozon (O_3), Singlet oksijen ($1 O_2$) Hipokloröz asit ($HOCl$)
RNS	Nitrik oksit $NO^{\cdot}$ Nitrik dioksit, NO_2 . Nitrat radikali, NO_3 .	Nitröz asit, HNO_2 Nitrosonyum katyonu, NO^+ Nitroksil anyonu, NO^- Peroksinitrit, $ONOO^-$ Dinitrojen tetroksit, N_2O_4 Dinitrojen trioksit, N_2O_3

2.4.1. Serbest Radikal Türleri

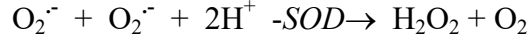
2.4.1.1. Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$): Oksijen vücut için vazgeçilmez bir element olup organik moleküllerin temel yapı taşlarından birini oluşturmaktadır (148). Süperoksit radikali oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle moleküler oksijenin indirgenmesiyle oluşmaktadır (149). Hücre mitokondrisinde elektron transfer sistemi ATP'nin ana kaynağı olup, enerji dönüşümü esnasında az miktarda da olsa oluşan elektron kaçakları oksijenin süperoksit radikaline dönüşümüne neden olmaktadır(145,150). Elektron transport sisteminde kompleks I ve kompleks III'te üretilir ve anyonik forma dönüştüğünde mitokondrinin iç membranından kolaylıkla geçer. Kompleks I'e bağlı süperoksit radikali matriksin içine bırakılır ve sağlam mitokondriden kaçak ortaya çıkmaz (151).



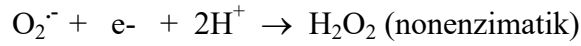
Süperoksit, yüksek derecede reaktiviteye sahip olmayıp direkt olarak zarar vermez. Bu radikalın asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. (152)



Süperoksit radikali ile perhidroksi radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu moleküler oksijen ve hidrojen peroksit meydana gelir. (153)

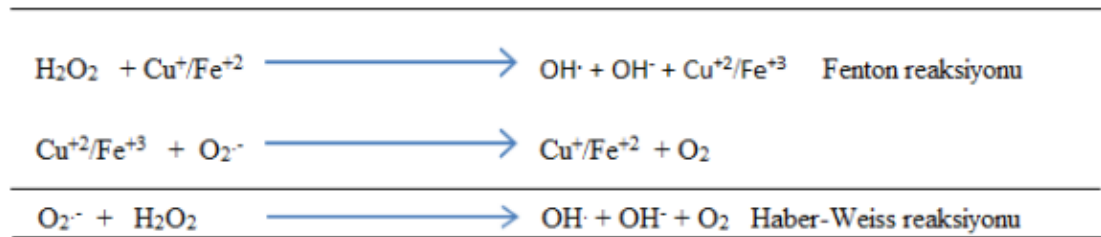


2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂): Süperoksitin enzimatik veya nonenzimatik olarak dismutasyonu sonucu oluşmaktadır (154).



Hidrojen peroksit yapısında ortaklanmamış elektron içermemesi nedeniyle diğ er serbest radikallere zayıf reaktiftir, lipidler, DNA, proteinler dahil birçok biyolojik molekülü kolayca oksitleyemez (155).

Hidrojen peroksit, Fe⁺², Cu⁺ gibi geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ile ve süperoksit radikallerinin varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda hidroksil radikalini (OH[•]) oluşturur (Şekil 4) (156). OH[•] radikali en güçlü oksitleyici radikal olarak tespit edilmiştir; DNA, proteinler, lipidler, aminoasitler, glikoz ve metallerle kolaylıkla etkileşime girebilmektedir (157,158).



Şekil 4 : Fenton ve Haber Weiss Reaksiyonu

(Karabulut H, Günay MŞ. Serbest Radikaller. MAKÜ Sag Bil Enst Derg. ,2016 isimli çalışmadan alınmıştır (156).)

Süperoksit radikalının lipid solubilitésinin sınırlı olduğu bilinmekteyken, H₂O₂ lipid çözünürdür ve bu sayede kendisinin olduğu bölgeden daha uzakta olup Fe⁺² içeren membranlarda hasar oluşturabilmektedir (159). H₂O₂ serbest radikal olarak yüksek dozlarda toksik etkisi bilinmekteyken ek olarak düşük miktarlarda bulunduğ unda normal tiyol redoks dengesinin korunması, hücre proliferasyonunda

sinyal iletimi, hücre ölümü gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (160,161). Bu nedenle organizmada miktarı belirli bir dengede tutulmak durumundadır. Üretilen H_2O_2 ; katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler olarak adlandırılan antioksidan enzim sistemleri tarafından ortadan kaldırılır. (162,163)

2.4.1.3. Hidroksil ($OH^\cdot$): Serbest radikallerin en reaktiflerindendir. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu H_2O_2 ’ten ve aynı zamanda suyun yüksek enerjili iyonize radyasyon maruziyeti sonucu oluşur (164).

Son derece reaktif olup yarı ömrü çok kısadır. oluştuğu yerde DNA, proteinler, lipidler, amino asitler, şekerler ve metaller gibi çoğu organik ve inorganik molekülle etkileşime girebilen en güçlü oksitleyici radikal olduğu rapor edilmiştir (165–168). Hidroksil radikalının bu etkisi örneğin radyoterapide iyonize radyasyon etkisiyle malign hücre ölümü ile major etkide ilişkili olup bu etkisi oluşturduğu DNA hasarına örnek olarak gösterilebilir. (168)

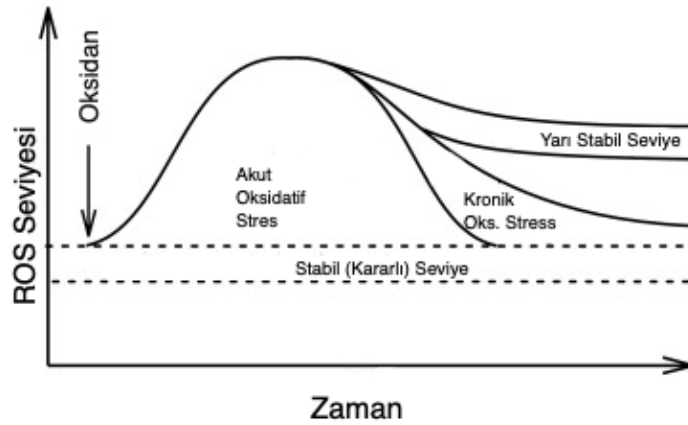
2.4.2. Serbest Radikal Etkileri ve Oksidatif Stress Kavramı

Vücudun normal fizyolojisinde hücrelerde sürekli oluşan ROS ile ROS’a karşı savunma sistemi olan antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin ROS lehine bozulması; hücrede serbest radikallerinin birikmesi veya endojen savunma sistemlerinin bu durumda yetersiz kalması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (169,170).

Hücrede birçok tepkime sonucu normal fizyolojiye uygun olarak serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Örneğin mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında, toplam oksijen tüketiminin %1-2’si, potansiyel olarak $O_2^\cdot$ ve H_2O_2 gibi sitotoksik maddelerin oluşumuna neden olur ve bu artan $O_2^\cdot$ radikalleri mitokondriye hasar verir. ROS’un oluşturabileceği hasara karşı antioksidan savunma sistemleri önlem alır (152).

Normal şartlarda ROS seviyesi üretim ve eliminasyon sistemlerinin uyumlu çalışması sayesinde tanımlanan belirli aralıkta dalgalanır. Bazı oksidanların araya girmesi gibi nedenlerden dolayı ROS seviyesi keskin şekilde artabilir ve kontrol düzeyi terk edebilir. Antioksidan sistemler artan sistemle yeteri kadar başa çıkabiliyorsa bu seviyeler kısa bir süre sonucu ilk aralığına dönebilecektir. Bu durum

“akut oksidatif stress” olarak adlandırılır (171). Bazı durumlarda ise hücre artmış olan ROS seviyelerini artmış antioksidan mekanizmalara rağmen nötralize edemez. Bunun sonucunda ROS seviyeleri normal fizyolojinin belli bir seviye üzerinde seyrederek ve normal düzeydeki aralığın dışına çıkılır ve zamanla homeostazı önemli ölçüde bozan farklı hücresel bileşenlerin modifikasyonunu artırılmasıyla ROS seviyesi stabilize edilebilir; bu durum “kronik oksidatif stress” olarak adlandırılır. Kansere, diyabete, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar kronik oksidatif stress ile ilişkilendirilmiştir. Üçüncü bir durum ise artan oksidatif stress ve bu stress durumuna yanıt veremeyen bir antioksidan mekanizmaya karşı oluşan oksidatif stress durumu sonucu ROS seviyelerinin tekrar eski haline dönememesi ve “yarı stabil seviye”de yüksek düzeyde stabil olarak seyrettiği durumu özetler (Şekil 5) (172)



Şekil 5 : Oksidan maddenin vücutta çeşitli etkileri

(Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chem Biol Interact. 2014 isimli çalışmadan uyarlanmıştır (172).)

Serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok etkisi mevcuttur, çoğu durumda yararlı nedenlerle üretilirler. Örneğin lökositler tarafından patojenleri yok etmek amacıyla oksijen radikalleri kullanılır. Aynı zamanda oksijen radikallerinin hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminde rol aldığı gösterilmiştir (173). Özellikle süperoksit anyonunu ve hidrojen peroksitin mitojenler olarak hareket ettiği ve böylece hücrede DNA replikasyon hızını ve hücre proliferasyonunu desteklediği bildirilmiştir (148,174).

Aynı zamanda ROS'da artış hücre için toksik etki yaratarak hücrede protein, nükleik asit ve lipidleri hasara uğratar, hücre içi sinyal yollarını bozar (175). Serbest radikallerle uyarılan oksidatif stresin; diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, huntington, parkinson, alzheimer, amiotrofik lateral skleroz gibi nörolojik hastalıklar, immün sistem hasarları gibi birçok hastalığa ve ayrıca ilerleyici hasarın yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (ateroskleroz, katarakt) ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. (176–179)

2.4.2.1. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri: Hücre zarını oluşturan lipitler serbest radikal saldırısına karşı hassastır, bu da lipit peroksitlerin, ketonların ve aldehitlerin oluşumuna yol açar. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkıma uğraması lipid peroksidasyonu olarak adlandırılmaktadır (180).

Başlatıcı radikaller genellikle bir hidrojen atomunu bir yağ aside zincirinden soyutlayarak termodinamik olarak en düşük enerji durumuna ulaşır ve sonucunda yağ asidi zinciri bir lipid radikali (L[•]) özelliği kazanır. Oluşan L[•] dayanıksız bir bileşendir ve bir dizi değişikliğe uğramak durumundadır. Lipid radikalının moleküler oksijenle reaksiyonu sonucunda lipid peroksit radikalleri (LOO[•]) oluşur ve bu radikal membrandaki diğer yağ asitlerini de etkileyerek yeni radikaller oluşumuna sebep olur. Aynı zamanda reaksiyonlar sonucu oluşan hidrojen atomlarını da lipid bağlayarak lipid peroksitlerine (LOOH) dönüştürler. Bu şekilde bir dizi zincirleme reaksiyon başlamış olur. Lipid peroksitlerin kendileri ve yıkımları sonucu açığa çıkan aseton, malondialdehit, acrolein, formaldehir, asetaldehit gibi yıkım ürünleri de biyolojik olarak aktif olup hücrede metabolize olarak veya hücrenin başka bir bölümüne hasarı yayarak etki gösterirler (157,180).

2.4.2.2. Serbest Radikallerin Protein ve Karbonhidratlara Etkileri: Doymamış yağ asitlerine göre daha dayanıklıdır. Reaktif serbest radikaller, proteinlerin amino asit kalıntılarının modifikasyonuna bağlı olarak çapraz bağlanmaya, konformasyondaki değişikliklere ve fonksiyon kaybına yol açar (180). Proteinlerin etkilenme derecelerini aminoasitlerin içerikleri belirler; doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahiptir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer (181). Radikallerin

iyon kanallarına müdahalesi, reseptör hasarları ve oksidatif fosforilasyon hasarlarının sonucu olarak ; protein ve karbonhidratların fragmentasyonuna, çapraz bağlanmalarına, yığılmalarına ve bu sayede serbest radikal ataklarına daha da savunmasız olmalarına sebebiyet vermektedir (182).

2.4.2.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri: ROS hemen hemen her hücrel yapıya veya moleküle saldırabilir ve DNA–protein çapraz bağlantılarına, deoksiriboz–fosfat omurgasına ve pirimidin ve pürin bazlarının spesifik kimyasal modifikasyonlarına zarar verebilir. Oksidatif baz modifikasyonları mutasyonlarla sonuçlanabilirken, deoksiriboz parçalarının oksidasyonu baz salınımına veya DNA iplikçik kopmalarına neden olabilir. Oksidasyon, metilasyon, depurinasyon ve deaminasyon gibi endojen reaksiyonlar DNA hasarına katkıda bulunur (180,183,184).

Serbest radikallerin hücre ve organ düzeyindeki etkileri ateroskleroz, hipertansiyon, Tip 2 diyabet, alzheimer, iskemi reperfüzyon hasarı, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis, radyasyon ilişkili akciğer hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) dahil birçok hastalık ve patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (185).

2.5. ANTIOKSIDANLAR

Antioksidanlar, enzimatik ve non enzimatik, endojen ve ekzojen olarak veya etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimatik ve endojen antioksidanlardır. Enzimatik olmayan antioksidanlara lipoik asit, melatonin, vitamin E, vitamin C, beta karoten, folik asit örnek verilebilir (179). Antioksidanların sınıflandırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11 : Antioksidanların sınıflandırılması (179)

A. DOĞALARINA GÖRE SINIFLANDIRMA
1. Enzimatik Antioksidanlar Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz
2. Nonenzimatik Antioksidanlar a. Metabolik Antioksidanlar Redükte glutatyon, lipoid asit, L-arjinin, koenzim Q, melatonin, ürik asit, bilirubin, transferrin, metal şelatör proteinler vb. b. Besin ögesi olan antioksidanlar Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, selenyum, manganez, çinko, flavanoidler, omega 3 ve 6 vb.
B. KAYNAĞINA DAYALI SINIFLAMA
1. Endojen Antioksidanlar Bilirubin, glutatyon, lipoik asit, N-asetil sistein, NADH ve NADPH, koenzim Q, ürik asit, enzimler (SOD, CAT, GPx) 3. Diyetle Alınan Antioksidanlar Vitamin C, vitamin E, beta karoten ve diğer karotenoidler, polifenoller 4. Metal Bağlayıcı Proteinler Albümin, serüloplazmin, ferritin, myoglobin, transferrin
C. ETKİ MEKANİZMASINA GÖRE SINIFLAMA
1. Reaktif oksijen radikallerini nötralize eden veya yönlendiren katalitik sistemler SOD, CAT, GPx 2. Haber Weiss reaksiyonu ile ortaya çıkan ROS ürünlerinin metal iyonlarıyla bağlanmasını önleyenler Ferritin, serüloplazmin, kateşin 3. İntihar ve zincir kırma reaksiyonları ile ROS'u temizleyenler Vitamin C, vitamin E, ürik asit, glutatyon, flavonoidler 5. ROS söndürme, enerji emilimi için kimyasal tuzak oluşumu sağlayanlar Karotenoidler, antosiyanidler

SOD: Süperoksit dismutaz, CAT: Katalaz, GPx: Glutatyon Peroksidaz, ROS: Reaktif Oksijen Türleri
NADH: Nikootinamid adenin dinükleotit NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

2.5.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalini H_2O_2 'ye dönüştüren reaksiyonu katalizleyerek süperoksitin , daha toksik bir ürün olan hidroksil radikaline

dönüşmesini engeller (186). Oluşan hidrojen peroksit ise daha sonra katalaz veya glutatyon peroksidaz ile ortamdan uzaklaştırılır (157).



Süperoksit dismutaz bir metalloenzimdir ve aktivitesi için metal bir kofaktöre ihtiyaç duyar. Bu metal iyonları demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn) ve manganazdır (Mn) ve metal iyonunun tipine bağlı olarak da enzimin çeşitli formları mevcuttur (187). Fe-SOD prokaryot ve bitkilerin kloroplastlarında, Mn-SOD prokaryotlarda ve ökaryotların mitokondrisinde, Cu/Zn-SOD ise ökaryotlarda predominant olmakla birlikte kloroplast ve peroksizomlarda da bulunur (188,189). SOD'nin çeşitli izoenzimleri farklı genler tarafından kodlanır. Cu/Zn-SOD kromozom 21'e eşlenen SOD1 geni, MnSOD, kromozom 6'ya eşlenen SOD2 geni tarafından; ökaryotik, hücre dışı Cu/Zn-SOD kromozom 4'e eşlenen SOD3 geni tarafından kodlanır (190).

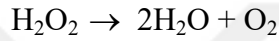
SOD1'in kalp yetmezliği (191), kanser (192), diyabet (193), Down sendromu (194), amyotrofik lateral skleroz (190) ve Parkinson (195) dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta patolojiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD3'ün de ateroskleroz ve koroner arter hastalıkları (196); hipertansiyon (197); diyabet (198); iskemi reperfüzyon hasarı (199) gibi vasküler kaynaklı hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayadığı düşünülmektedir. SOD1 eksikliği olan farelerde nörodejenerizasyon, miyokard hasarı ve perinatal ölümler olduğu (200) ve eksikliğin hiperhomosisteinemiye serebral vasküler hipertrofiyi ve vasküler disfonksiyonu desteklediği gösterilmiştir (201).

2.5.2. Katalaz

1818 yılında H_2O_2 keşfedilmiş ve bu bileşiğin adı bilinmeyen bir enzim tarafından ortadan kaldırıldığı fark edilmiş (202), 1900 yılında ise bu enzim katalaz (CAT) olarak isimlendirilerek ve birçok hayvan bitki gibi organizmalarda bulunduğu öne sürülmüştür (203). CAT hidrojen peroksitin H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalize etmektedir (204). SOD aracılığıyla süperoksit radikalinden dönüştürülen H_2O_2 düşük miktarlarda bulunduğu normal tiyol redoks dengesinin korunması, hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, hücre ölümü gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamakla birlikte (160,161); kendi başına aktif bir radikal

olmamasına rağmen Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde Fenton reaksiyonu ile en reaktif oksijen türü olan OH⁻ radikali oluşumunda önemli rol oynar (205–208). Bu nedenle hidrojen peroksit konsantrasyonunun etkin bir şekilde sınırlandırılabilmesi oksidatif denge açısından önemlidir.

Mitokondride oluşan süperoksit radikalleri öncelikle Mn-SOD (SOD 2) ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından yok edilmektedir. Ancak önemli bir miktar H₂O₂ mitokondriden ayrılarak sitoplazmaya geçer. Mitokondriden sitozole geçen H₂O₂'nin detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Peroksizomlardan sentezlenen CAT, glutatyon peroksidaza göre daha yüksek kararlı durumdaki H₂O₂ konsantrasyonlarını temizler (163).



Katalaz dört adet protein alt biriminden meydana gelir ve alt birimlerin her biri NADPH molekülü ve bir hem grubu içermektedir (209). Aktivitesi iki adımda gerçekleşir. Bir H₂O₂ molekülü hemi bir oksiferril türüne okside eder. Demirden ve porfirin halkasından birer oksidasyon eşdeğeri çıkarıldığında bir porfirin katyon radikali üretilir. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, bir oksijen ve su molekülü üreterek dinlenme halindeki enzimini yeniden oluşturmak için indirgeyici ajan olarak görev yapar (210).

Hücrede büyük ölçüde peroksizomda bulunur, en çok aktif olduğu bölgeler eritrosit ve karaciğer olsa da tüm dokularda bir miktar bulunduğu gösterilmiştir. (157)

Katalaz gen aktivitesinin değişmesi ve genetik polimorfizm oluşumunun oksidatif DNA hasarı ve kanser duyarlılığı riskinin arttığı (211,212), CAT'ı kodlayan gendeki polimorfizmin mental bozukluklar ile ilişkili olduğu (212)., CAT düzeyi düşük olan kişilerin tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon için daha eğilimli oldukları ve zamanla ateroskleroz ve neoplazm gelişimine ilerledikleri gösterilmiştir. (213)

2.5.3. Glutatyon Peroksidaz

1957'de Mills, insan eritrositlerinin hemoglobinin hidrojen peroksit tarafından bozulmasına karşı korunması için glutatyonun indirgeyici özelliklerini kullanan bir enzim keşfetmiştir (214). Mitokondride katalaz yoktur, bu nedenle H₂O₂'nin suya ve lipid peroksitlerin karşılık gelen alkollerine indirgenmesi Glutatyon Peroksidaz (GPx) tarafından gerçekleştirilir (173). Bu sayede hidrojen peroksitin hidroksil radikale dönüşmesini engellenmiş olur.

Glutatyon peroksidaz'ın H_2O_2 'ye karşı K_m 'si (Michaelis-Menten Sabiti) CAT ile kıyaslandığında daha düşüktür bu sayede GPx daha düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'yi parçalar. Aktivitesi çoğunlukla mitokondride olup bazen sitozolde de gerçekleşir (213) ve selenyum olarak bilinen bir mikro besin kofaktörüne bağlıdır. Bu nedenle GPx'e genellikle selenosistein peroksidaz denir. Enzim, lipid peroksidasyon sürecini inhibe etmede önemli bir rol oynar ve bu sayede hücreleri oksidatif strese korur (189).

İnsanda en az 8 tip glutatyon peroksidaz formu gösterilmiş Gpx1-Gpx8 olarak isimlendirilmiştir (215). Bütün glutatyon peroksidazlar arasında GPx1 en çok bulunandır selenoperoksidazdır ve neredeyse hemen hemen tüm hücrelerde gösterilmiştir (216). GPx-2 gastrointestinal sistemde özellikle ince bağırsakta bulunurken (217,218) , GPx-3 daha çok böbrekte bulunur ve ek olarak hücre dışı sıvılarda bir glikoprotein olarak da bulunmaktadır (219). GPx-4 fosfolipid hidroperoksitleri azaltan tek enzimdir (220) ve ek olarak oksidatif strese apoptotik tepkiye aracılık eden ve sperm olgunlaşmasında bağımsız yapısal role sahip olan mitokondriyal bir izoformu bulunur (216,221). GPx-5 (insanda ve kemirgende) ve GPx-6 (kemirgenlerde) diğer glutatyon peroksidaz izoformlarından selenyumdan bağımsız olması nedeniyle ayrılırlar (222) ve bu özelliği diğer formlara kıyasla hidrojen peroksiti efektif olarak yok etmemesine neden olabilir (223).

Yapılan çalışmalar düşük GPx seviyeleri ile membran yağ asitler ve fonksiyonel proteinlerde oksidatif hasarın oluşması ve buna bağlı olarak nörotoksik hasarın gelişmesi ve nörodejenerasyon ile birlikte kalıcı hasarların oluşması ile ilişkilendirmiştir (224). GPx1 aktivitesinin azalmasının koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız olarak ilişkilendirilebileceğini gösterilmiştir (225). Aynı zamanda GPx-1 eksikliğin doğrudan endotelial disfonksiyonla birlikte vasküler oksidatif strese bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (226). Elektriksel alanla uyarılan testis dokusunda GPx'in azaldığı bir araştırmada, sperm DNA hasarı ve sperm sayısında ve motilitesinde azalmanın meydana geldiği gösterilmiştir (227).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız; tek merkezli, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmış olup 25.04.2022 ve 30.06.2022 tarihleri arasında, Ankara Şehir Hastanesi Dahiliye ve Hematoloji kliniğine başvuran hastalar ile yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak planlanmış ve Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-22-1768 karar numarası ile 24.04.2022 tarihinde onaylanmıştır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan E-66175679-514.05.01-773232 evrak numarası ile çalışmamız ile ilgili onay alınmıştır. Projemiz S.B.Ü Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2022/52 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1.HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Dünya Sağlık Örgütü'nün demir eksikliği anemisi tanımına uygun olarak değerlendirilen ve poliklinik kontrollerinde intravenöz demir tedavisi planlanan hastalar onamları alınarak dahil edilmiştir. Total doz olarak; 19 hasta 1000 mg demir süktroz, 20 hasta 1000 mg ferrik karboksimaltoz, 19 hasta 1500 mg demir karboksimaltoz intravenöz olarak tedavisi planlanmış olan toplam 58 hasta çalışmamıza katılmıştır.

Hastalar 18 yaşın üzerinde ve hali hazırda demir eksikliği anemisi tedavisi almayan erişkin hastalar içinden seçilmiştir. Oksidatif durumu etkilememesi adına kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, diyaliz öyküsü gibi ek kronik hastalığı olmayan, akut hastalığı bulumayan, son 3 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü olmayan, son 3 ay içerisinde canlı aşılama öyküsü olmayan, son 6 ay içerisinde kan transfüzyonu öyküsü olmayan, vitamin ve mineral supplementi dahil ilaç kullanımı olmayan, sigara içiciliği olmayan, gebe veya emzirme durumu olmayan hastalar arasından seçim yapılmıştır. Toplam 71 hasta onamları alınarak başlangıçta çalışmaya dahil edilmiş olup daha homojen bir grup toplamak adına çalışmadan 2 erkek hasta çıkarılmıştır. Geriye kalan 69 hastanın 1 tanesi intravenöz demir tedavisinin ilk dozundan sonra anemiye bağlı şikayetlerinin geçmemesi üzerine hastane başvurusu olup eritrosit transfüzyonu aldığından, 2 tanesi 1 aylık takip süresince üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilip antibiyotik tedavisi kullandığından dışlanmış, 8 hasta da 1 aylık

takip süresini tamamlayamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen tüm kadın hastalar premenapozal kadın hastalardan oluşmaktadır.

Hastaların planlanan demir tedavileri poliklinikte kendilerini değerlendiren hekim tarafından planlanmış olup hastalar 1000 mg ferrik karboksimaltoz, 1500 mg ferrikkarboksimaltoz ve 1000 mg demir sükroz olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ferrik karboksimaltoz grupları başlangıçta ilk doz olarak 500 mg tedavi alıp ; bir hafta sonra ikinci doz olarak ilk grupta 500 mg, ikinci grupta 1000 mg olmak üzere tedavilerini tamamlamıştır. Demir sükroz grubu ise ilk doz olarak 100 mg tedavisini almış, total 1000 mg demir dozu haftada 3 kereyi geçmeyecek şekilde maksimum günlük doz 300 mg olarak bölünmüş dozlarda almıştır. Hastaların; tedavi başlangıcında; ferrik karboksimaltoz için ilk 500 mg intravenöz demir uygulamasının, demir sükroz içinse ilk 100 mg intravenöz demir uygulamasının 1. Saatinde ve kontrol 1. ayda kanları alınmıştır. Hastaların IV demir infüzyonları hastane ortamında sağlık personeli eşliğinde yapılmış olup hiçbir hastada alerjik reaksiyon gözlenmemiştir.

Hastalar başlangıçta ve 1. ay kontrollerinde anamnez ve fizik muayene ile tekrar değerlendirilmiş, yan etki profili açısından ve dışlama kriterleri açısından sorgulanmıştır. Tam kan sayımı, demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi tedavi başlangıcında ve 1 ay takip süresi sonrası kontrol vizitinde değerlendirilmek üzere rutin kanlarından çalışılmıştır. Serum süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz enzim düzeyleri çalışmaya özel çalışılmış, örnekler tedavi öncesi, tedavinin 1. Saati ve 1. Ay kontrol muayenesinde değerlendirilmiştir. Tüm parametreler aynı serum örneği üzerinden çalışılmıştır.

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası, antekübital venden alınmıştır. Oksidatif durumu etkilememesi adına kanlar alınır alınmaz 1300 xg'de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş, ayrılan serumlar eppendorf tüplerine bölünerek analiz süresine kadar -80°C'de saklanmıştır. Alınan kan örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Hastaların hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 (Medical International Limited, Shenzhen, China) cihazı ile çalışmıştır. Serum glutatyon peroksidaz; ticari ELISA kiti (ELK, ELK Biotechnology Co. Ltd. WuHan , P.R.C., Katalog No: ELK1928, LOT: 20334251110) ile ölçülmüştür. Ölçüm aralığı 3,13-200 ng/mL'dir. Sensitivitesi 5,2ng/mL, çalışma içi % CV değeri <%8 ve çalışmalar arası %CV değeri <%10'dur. Serum süperoksit dismutaz; ticari ELISA kiti

(ELK, ELK Biotechnology Co. Ltd. WuHan , P.R.C., Katalog No: ELK5615, LOT: 20334260257) ile ölçülmüştür. Ölçüm aralığı 0,16-10 U/mL'dir. Sensitivitesi 0,066 U/mL , çalışma içi % CV değeri <%8 ve çalışmalar arası %CV değeri <%10'dur. Serum katalaz; ticari ELISA kiti (ELK, ELK Biotechnology Co. Ltd. WuHan , P.R.C., Katalog No:ELK1318, LOT: 20334247746) ile ölçülmüştür. Ölçüm aralığı 0,32-20 U/mL'dir. Sensitivitesi 0,124 U/mL, çalışma içi % CV değeri <%8 ve çalışmalar arası %CV değeri <%10'dur.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde normal dağılıma sahip değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmasında bağımsız örneklerde t testi, ikiden çok grup karşılaştırmasında Tekyönlü Varyans Analizi ve Bonferroni testi , normal dağılıma sahip olmayanlar için ise iki grup karşılaştırması Mann-Whitney U testi, ikiden çok grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis tekyönlü varyans analizi kullanılmıştır. Her grupta zamana bağlı karşılaştırmalar bağımlı örneklerde t testi ile değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı değer olarak normal dağılan nicel değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma (ort.±SS) normal dağılıma sahip olmayanlar ise aritmetik ortalama±standart sapma (medyan) cinsinden ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza tamamı kadın olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. 1000 mg intravenöz demir sükroz (IS, iron sucrose) alan (n=19) hastanın yaş ortalaması $38,42 \pm 7,95(22-51)$, 1000 mg ferrik karboksimaltoz (FCM, ferric carboxymaltose) alan (n=20) hastanın yaş ortalaması $40,52 \pm 7,73(26-53)$, 1500 mg FCM alan (n=19) hastanın yaş ortalaması ise $40,06 \pm 9,78(26-67)$ olarak bulunmuştur. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,720$).

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BAKILAN ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN 3 GRUPTA KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda bulunan 3 grup için süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz enzim düzeylerinin tedavi öncesi, 1. saatte ve 1. ayda düzeyleri Tablo 12-14'te verilmiştir. Enzimlerin üçünde de grup içlerinde ve gruplar arası karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve 1. saat düzeylerinde, tedavi öncesi ve 1. ay düzeylerinde, 1. saat ve 1. ay düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tablo 12 : Gruplardaki süperoksit dismutaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.SAAT	1.AY	FARK (Tedavi Öncesi - 1. ay)	p ^Ω	p ^ξ	p ^Ψ
	ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS				
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (U/mL)							
IS	1,24±1,63	1,56±2,14	1,24±1,47	0,00±1,44(-0,11)	0,352	1,000	0,240
FCM 1000 mg	1,12±1,07	0,93±0,87	1,01±0,61	0,11±0,69(-0,01)	0,145	0,483	0,398
FCM 1500 mg	0,90±0,76	0,96±0,69	0,82±0,60	0,08±0,43(0,00)	0,595	0,457	0,226
P*	0,681	0,288	0,424	0,378			

* : Gruplar arası karşılaştırma sonuçları , Ω : Tedavi öncesi-1. Saat karşılaştırma sonuçları, ξ : Tedavi öncesi- 1. Ay karşılaştırma sonuçları, Ψ : 1. Saat – 1.ay karşılaştırma sonuçları IS: demir sükroz FCM: ferrik karboksimaltoz

Tablo 13 : Gruplardaki katalaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.SAAT	1.AY	FARK (Tedavi Öncesi - 1. ay)	p ^Ω	p [£]	p [¥]
	ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS				
KATALAZ (U/mL)							
IS	2,30±3,40	2,38±3,21	2,69±3,71	-0,39±1,91(-0,2)	0,745	0,390	0,438
FCM 1000 mg	2,48±1,65	2,26±1,98	2,20±1,45	0,28±1,08(0,37)	0,280	0,250	0,798
FCM 1500 mg	2,34±1,35	2,14±1,11	2,01±1,32	0,33±0,96(0,01)	0,269	0,167	0,442
P*	0,968	0,953	0,677	0,146			

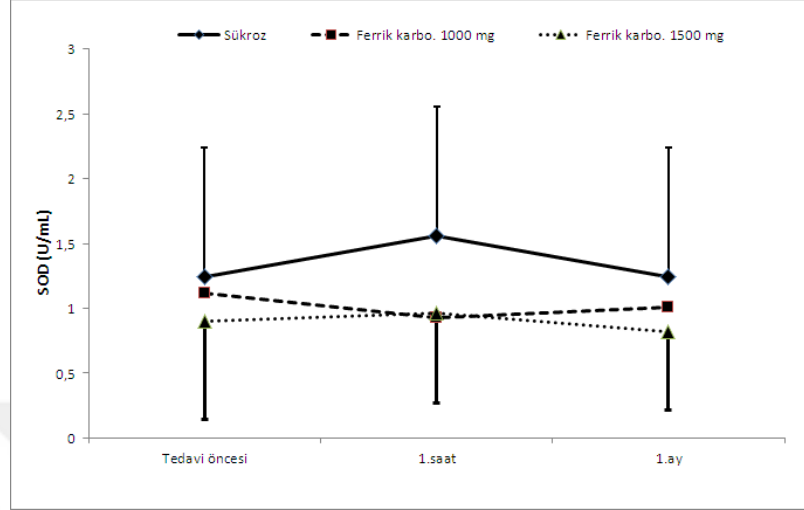
* : Gruplar arası karşılaştırma sonuçları , ^Ω : Tedavi öncesi-1. Saat karşılaştırma sonuçları, [£] : Tedavi öncesi- 1. Ay karşılaştırma sonuçları, [¥] : 1. Saat – 1.ay karşılaştırma sonuçları. IS: demir sükröz FCM: ferrik karboksimaltoz

Tablo 14 : Gruplardaki glutatyon peroksidaz enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.SAAT	1.AY	FARK (Tedavi Öncesi - 1. ay)	p ^Ω	p [£]	p [¥]
	ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS				
GLUTATYON PEROKSİDAZ (ng/mL)							
IS	27,12±23,28	31,22±42,55	31,57±38,77	-4,45±32,6(0,29)	0,651	0,559	0,894
FCM 1000 mg	24,58±22,91	19,94±21,30	19,59±16,35	4,99±16,9(-1,28)	0,188	0,192	0,832
FCM 1500 mg	18,32±18,79	16,44±15,87	18,78±13,81	-0,46±9,5(-1,33)	0,451	0,839	0,086
P*	0,458	0,270	0,231	0,629			

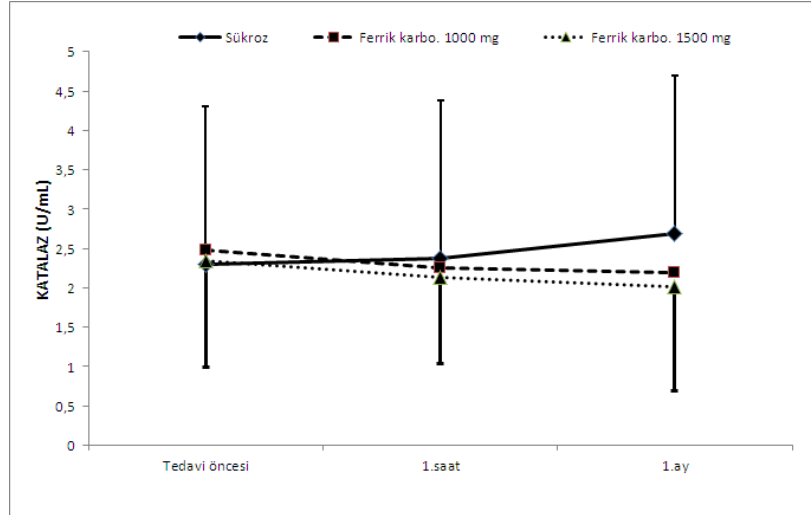
* : Gruplar arası karşılaştırma sonuçları , ^Ω : Tedavi öncesi-1. Saat karşılaştırma sonuçları, [£] : Tedavi öncesi- 1. Ay karşılaştırma sonuçları, [¥] : 1. Saat – 1.ay karşılaştırma sonuçları. IS: demir sükröz FCM: ferrik karboksimaltoz

Serum süperoksit dismutaz düzeyi her 3 grupta da 1. saat ve 1. Ay kontrolde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. SOD değişimi grafik olarak Şekil 6’da gösterilmiştir.



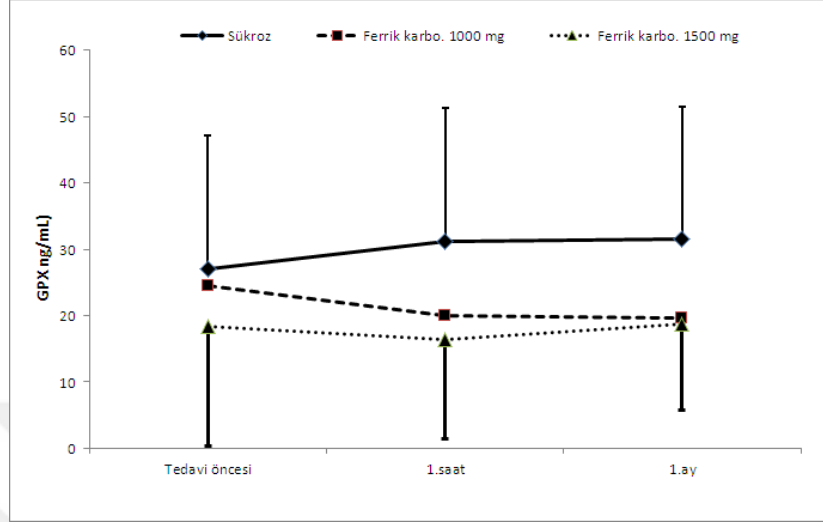
Şekil 6 : SOD düzeylerinin gruptaki zamana bağlı değişimi

Serum katalaz düzeyi her 3 grupta da 1. saat ve 1. Ay kontrolde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. CAT değişimi grafik olarak Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7 : Katalaz düzeylerinin gruptaki zamana bağlı değişimi

Serum glutatyon peroksidaz düzeyi her 3 grupta da 1. saat ve 1. Ay kontrolde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. GPx değişimi grafik olarak Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8 : Glutatyon peroksidaz düzeylerinin gruptaki zamana bağlı değişimi

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BAKILAN ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİNİN DEMİR SÜKROZ VE FERRİK KARBOKSİMALTOZ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Demir sükroz alan (n=19) hastalar ile ferrik karboksimaltoz alan (n=39) hastaların oksidatif stres değerlendirilmesi için antioksidan enzim düzeylerinin kendi içlerinde ve iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 15’de verilmiştir. Gerek demir sükroz alan hastalar gerekse ferrik karboksimaltoz alan hastalar arasında , gerekse zamana bağlı karşılaştırmalarda tedavi öncesi, 1. Saat, 1. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi öncesine göre 1. Aydaki katalaz düzeyindeki değişimler sükroz grubunda artma yönünde saptandı (p=0,052).

Tablo 15 : Demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz alan hastalarda antioksidan enzim parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.SAAT	1.AY	FARK (Tedavi Öncesi – 1. ay)	P ^Ω	P [£]	P [¥]
	ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS				
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (U/mL)							
IS	1,24±1,63	1,56±2,14	1,24±1,47	0,00±1,44(-0,11)	0,352	1,000	0,240
FCM	1,02±0,94	0,95±0,78	0,92±0,60	0,09±0,58(0,00)	0,432	0,318	0,770
p	0,509	0,113	0,247	0,172			
KATALAZ (U/mL)							
IS	2,30±3,40	2,38±3,21	2,69±3,71	-0,39±1,91(-0,2)	0,745	0,390	0,438
FCM	2,41±1,50	2,21±1,61	2,11±1,38	0,30±1,01(0,28)	0,119	0,071	0,528
p	0,864	0,787	0,392	0,052			
GLUTATYON PEROKSİDAZ (ng/mL)							
IS	27,12±23,28	31,22±42,55	31,57±38,77	-4,45±32,6(0,29)	0,651	0,559	0,894
FCM	21,70±21,07	18,33±18,83	19,22±15,04	2,47±14,1(-1,28)	0,123	0,281	0,406
p	0,378	0,114	0,086	0,590			

* : Gruplar arası karşılaştırma sonuçları , ^Ω : Tedavi öncesi-1. Saat karşılaştırma sonuçları, [£] : Tedavi öncesi- 1. Ay karşılaştırma sonuçları, [¥] : 1. Saat – 1.ay karşılaştırma sonuçları IS: demir sükroz FCM: ferrik karboksimaltoz

4.3. ÇALIŞMA GRUPLARINDAKİ ANEMİ PAREMETRELERİNİN 3 GRUPTA KARŞILAŞTIRILMASI

Üç gruba ait kan değerlerinin gruplar arası ile demir sükroz (n=19), FCM 1000 mg (n=20) ve FCM 1500 mg (n=19) grupta tedavi öncesi ile 1. ay kontrol değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 16’da verilmiştir.

Tedavi öncesine göre karşılaştırmalar yapıldığında Hb, HCT, MCV, MCH ve MCHC’nin FCM 1500 mg grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu; platelet düzeylerinin IS grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Zamana göre karşılaştırmalar incelendiğinde ise; her üç grupta da demir, TSAT, ferritin, Hb, hematokrit, MCV, MCHC ve RDW için 1.ayda anlamlı artış , TDBK ve MCH için anlamlı azalmalar mevcut idi. Diğer karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Demir , lenfosit, MPV, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, PCT, PDW, RBC düzeyleri gerek tedavi öncesi gerek 1. ay üç grupta da fark göstermemiştir. 3 grup arasında tedavi öncesi ve 1. ay fark değerleri açısından anlamlı farklılık yoktur.

1. ay değerleri incelendiğinde ; TDBK ve plateletin IS grubunda yüksek olduğu görülmüştür. TSAT, ferritin ve RDW'nin FCM 1500 mg grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Tedavi öncesine göre 1.aydaki değişimler incelendiğinde ise; demir, Hb, MCV, lenfosit, MCH, MCHC, MPV, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, PCT, PDW, platelet, RBC ve RDW için üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Ancak TDBK'deki azalma IS grubunda daha düşük; TSAT'daki , ferritindeki ve hematokritteki artış FCM 1500 mg grubunda daha yüksek idi. WBC'deki azalma IS grubunda diğer iki gruptan anlamlı derecede fazla idi. Diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

Tablo 16 : Gruplardaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

	GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.AY	FARK (Tedavi öncesi-1.ay)	p**
		ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS(MEDYAN)	
Demir (ug/dL)	IS	23,16±10,89	78,58±29,32	-55,42±26,68(-52,0)	0,001
	FCM 1000 mg	24,38±12,70	84,43±22,94	-60,05±23,11(-59,0)	0,001
	FCM 1500 mg	22,17±16,86	100,39±68,61	-78,22±67,53(-61,0)	0,001
	p*	0,879	0,303	0,482	
TDBK (ug/dL)	IS	403,95±60,43	308,16±62,77	95,79±76,99(79,0)	0,001
	FCM 1000 mg	400,57±45,45	276,38±33,69	124,19±58,13(143,0)	0,001
	FCM 1500 mg	406,61±65,77	264,94±56,19	141,67±37,50(147,5)	0,001
	p*	0,947	0,037	0,002	
TSAT (%)	IS	6,11±3,78	25,00±10,29	-18,89±9,13(-19,0)	0,001
	FCM 1000 mg	6,24±3,87	31,04±10,69	-24,80±11,06(-24,0)	0,001
	FCM 1500 mg	6,16±7,41	38,44±20,26	-32,29±18,53(-29,0)	0,001
	p	0,996	0,021	0,019	
Ferritin (µg/L)	IS	2,61±2,17	46,21±30,45	-45,33±28,98(-48,0)	0,001
	FCM 1000 mg	3,55±4,04	71,85±44,51	-71,65±43,90(-70,75)	0,001
	FCM 1500 mg	1,78±1,29	127,22±91,17	-125,44±90,28(-122,7)	0,001
	p	0,161	0,001	0,006	
Hb (g/dL)	IS	10,05±1,43	12,89±1,02	-2,85±1,17(-2,60)	0,001
	FCM 1000 mg	10,17±1,45	12,90±0,72	-2,73±1,06(-2,40)	0,001
	FCM 1500 mg	8,76±1,25	12,42±0,97	-3,65±1,52(-3,40)	0,001
	p	0,005	0,180	0,103	
HCT (%)	IS	33,63±4,14	40,54±3,17	-6,91±4,32(-6,00)	0,001
	FCM 1000 mg	33,74±3,08	40,62±2,47	-6,87±3,16(-7,00)	0,001
	FCM 1500 mg	29,26±3,28	40,03±2,77	-10,76±4,27(-10,50)	0,001
	p	0,001	0,786	0,008	
MCV (fL)	IS	71,17±6,55	80,99±5,11	-9,82±4,92(-9,00)	0,001
	FCM 1000 mg	75,02±5,74	84,76±5,18	-9,73±6,11(-9,30)	0,001
	FCM 1500 mg	69,83±7,74	82,42±4,11	-12,60±6,55(-12,45)	0,001
	p	0,047	0,054	0,177	

* : gruplar arası karşılaştırma sonuçları. **: grup içi karşılaştırma sonuçları.

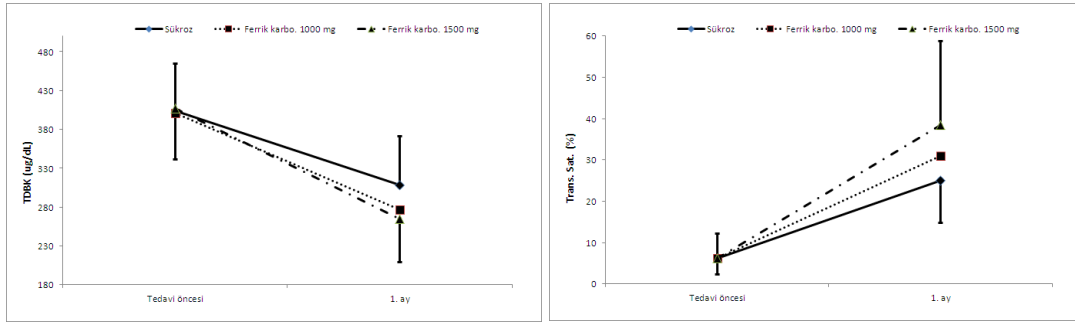
Tablo 16 : Gruplardaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları (devamı)

	GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.AY	FARK (Tedavi öncesi-1.ay)	p**
		ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS(MEDYAN)	
Lenfosit (x10 ⁶ /L)	IS	1940,5±562,1	1923,7±472,5	16,84±495,94(90,00)	0,884
	FCM 1000 mg	1899,5±523,3	1735,2±497,6	164,29±400,24(190,00)	0,075
	FCM 1500 mg	2195,9±908,2	1941,1±593,1	231,77±637,76(230,00)	0,154
	p	0,364	0,389	0,591	
MCH (pg/hücre)	IS	21,31±2,99	25,73±2,17	3,88±2,04(4,00)	0,001
	FCM 1000 mg	22,88±2,79	27,15±1,60	3,24±1,83(3,60)	0,001
	FCM 1500 mg	20,52±2,82	26,11±1,30	2,85±1,67(3,30)	0,001
	p	0,040	0,033	0,304	
MCHC (g/dL)	IS	29,61±1,69	31,66±1,41	-2,05±1,70(-2,60)	0,001
	FCM 1000 mg	30,39±1,72	31,75±1,19	-1,36±1,63(-1,10)	0,001
	FCM 1500 mg	28,96±1,52	30,99±1,17	-1,98±1,56(-2,20)	0,001
	p	0,037	0,142	0,258	
MPV (fL)	IS	8,96±0,77	8,68±1,44	0,27±1,64(0,40)	0,476
	FCM 1000 mg	8,95±1,28	8,96±0,95	-0,44±2,48(0,10)	0,970
	FCM 1500 mg	9,29±1,57	9,26±0,93	-0,01±1,42(-0,30)	0,987
	p*	0,642	0,305	0,693	
Nötrofil (x10 ⁶ /L)	IS	4509,5±2122,4	3780,0±1173,9	729,47±1767,8(250,0)	0,089
	FCM 1000 mg	3472,4±984,9	3176,7±714,2	295,71±893,6(380,0)	0,145
	FCM 1500 mg	4237,1±1975,2	3849,4±1236,8	411,77±1834,8(-40,0)	0,369
	p	0,156	0,094	0,778	
Nötrofil/ Lenfosit	IS	2,50±2,21	1,95±0,57	0,56±2,26(0,10)	0,311
	FCM 1000 mg	2,01±0,92	1,97±0,66	0,04±0,65(-0,03)	0,801
	FCM 1500 mg	1,96±0,63	2,06±0,78	-0,06±0,71(-0,09)	0,725
	p	0,447	0,865	0,679	
PCT (%)	IS	0,57±1,08	0,42±0,71	0,15±0,38(0,07)	0,102
	FCM 1000 mg	1,35±4,85	1,15±4,20	0,21±6,77(0,06)	0,894
	FCM 1500 mg	1,23±3,67	0,20±0,05	9,21±3,71(0,03)	0,320
	p	0,771	0,480	0,793	
PDW (%)	IS	40,35±13,47	45,91±9,93	-5,56±15,08(-7,00)	0,126
	FCM 1000 mg	42,05±12,47	48,66±7,28	-6,44±12,57(-6,90)	0,039
	FCM 1500 mg	42,49±13,72	47,32±11,54	-5,84±13,43(-7,40)	0,128

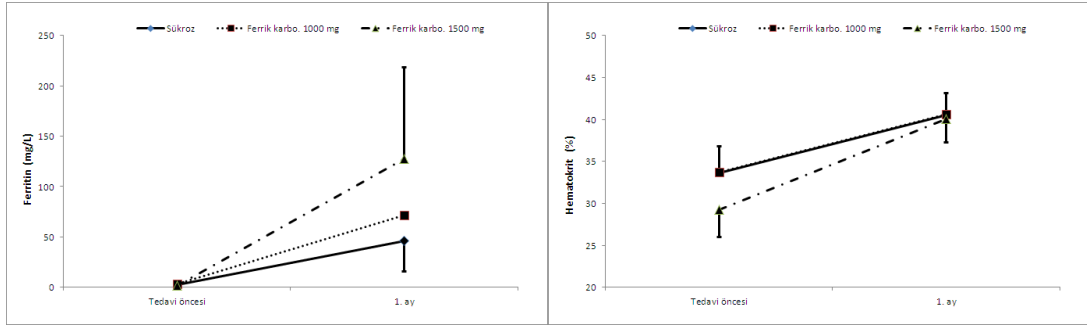
	p	0,882	0,677	0,992	
PLT ($\times 10^6/L$)	IS	361,63 $\pm$ 113,32	288,92,36	73,30 $\pm$ 87,95(52,0)	0,002
	FCM 1000 mg	299,24 $\pm$ 60,47	235,57 $\pm$ 41,18	63,67 $\pm$ 56,62(57,0)	0,001
	FCM 1500 mg	275,82 $\pm$ 82,07	221,17 $\pm$ 54,00	53,82 $\pm$ 50,18(54,0)	0,001
	p	0,013	0,007	0,969	
RBC ($\times 10^9/L$)	IS	4732,1 $\pm$ 487,7	5024,2 $\pm$ 386,1	-292,1 $\pm$ 322,9(-400,0)	0,001
	FCM 1000 mg	4421 $\pm$ 436,96	4767,62 $\pm$ 347,12	-346,2 $\pm$ 308,6(-280,0)	0,001
	FCM 1500 mg	4453,5 $\pm$ 385,1	4870,6 $\pm$ 329,4	-40,1,8 $\pm$ 379,6(-440,0)	0,001
	p	0,064	0,082	0,593	
RDW (%)	IS	16,36 $\pm$ 2,03	19,93 $\pm$ 3,67	-3,56 $\pm$ 3,58(-4,10)	0,001
	FCM 1000 mg	16,69 $\pm$ 2,46	19,89 $\pm$ 2,64	-3,20 $\pm$ 2,62(-3,50)	0,001
	FCM 1500 mg	17,96 $\pm$ 3,34	23,61 $\pm$ 3,59	-5,90 $\pm$ 4,60(-5,60)	0,001
	p	0,168	0,001	0,312	
WBC ($\times 10^6/L$)	IS	7135,3 $\pm$ 2496,9	6322,1 $\pm$ 1536,1	813,2 $\pm$ 1967,0(-40,0)	0,088
	FCM 1000 mg	5779,5 $\pm$ 1610,5	5456,7 $\pm$ 1068,7	322,9 $\pm$ 1683,9(680,0)	0,390
	FCM 1500 mg	6784,1 $\pm$ 2420,6	6305,0 $\pm$ 1688,1	481,7 $\pm$ 1966,8(500,0)	0,328
	p	0,135	0,102	0,022	

* : gruplar arası karşılaştırma sonuçları. **: grup içi karşılaştırma sonuçları.

Hastaların tedavi öncesi ve kontrol 1.ayda demir, TDBK, Transferrin satürasyonu, ferritin, hemoglobin ve hemotokrit değişimleri şekil 'de de gösterilmiştir.



Şekil 9 : Total demir bağlama kapasitesi ve Transferrin satürasyonunun gruplardaki zamana bağlı değişimi



Şekil 10 : Ferritin ve hematokritin gruplardaki zamana bağlı değişimi.

4.4. ÇALIŞMA GRUPLARINDAKİ ANEMİ PAREMETRELERİNİN DEMİR SÜKROZ VE FERRİK KARBOKSİMALTOZ GRUPLARINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi öncesi değerler FCM (n=39) ve IS (n=19) grupları arasında ayrıca karşılaştırıldığında ; Hb, platelet ve RBC'nin FCM hasta gruplarında daha düşük olduğu saptandı.

Tedavi sonrası 1. ay karşılaştırmalarında FCM grubunda TSAT, ferritin ve MCV düzeyleri anlamlı yüksekken; IS grubunda ise RBC, TDBK, platelet ve RBC düzeyleri anlamlı yüksek saptandı.

İki grup arası tedavi öncesi ve sonrası fark değerlendirildiğinde ise total demir bağlama kapasitesindeki azalma, transferrin satürasyonundaki ve ferritin düzeylerindeki artış FCM grubunda anlamlı derecede yüksek idi.

Zamana göre karşılaştırmalar incelendiğinde ise; her iki grupta da demir, TSAT ferritin, Hb, hematokrit, MCV, MCHC, RBC, RDW, RBC için 1.ayda anlamlı artış mevcuttu. TDBK ve MCH içinse anlamlı azalmalar mevcut idi. Lenfosit düzeyindeki azalma yalnız FCM grubunda anlamlı idi. Diğer karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma gruplarındaki anemi parametrelerinin IS ve FCM grubunda karşılaştırılması Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17 : Demir sükröz ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları

DEĞİŞKEN	GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.AY	FARK (TEDAVİ ÖNCESİ- 1.AY)	P
		ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS(MEDYAN)	
Demir (ug/dL)	IS	23,16±10,89	78,58±29,32	-55,42±26,68(-52,0)	0,001
	FCM	23,35±14, 60	91,79±49,47	-68,44±49,04(-60,0)	0,001
	p	0,958	0,288	0,308	
TDBK (ug/dL)	IS	403,95±60,43	308,16±62,77	95,79±76,99(79,0)	0,001
	FCM	403,36±55,06	271,10±45,20	132,326±49,86(144,0)	0,001
	p	0,971	0,013	0,001	
TSAT (%)	IS	6,11±3,78	25,00±10,29	-18,89±9,13(-19,0)	0,001
	FCM	6,20±5,70	34,46±16,06	-28,26±15,24(-25,0)	0,001
	p	0,947	0,023	0,012	
Ferritin (µg/L)	IS	2,61±2,17	46,21±30,45	-45,33±28,98(-48,0)	0,001
	FCM	2,71±3,16	97,46±74,43	-97,13±74,00(-74,75)	0,001
	p	0,904	0,006	0,006	
Hb (g/dL)	IS	10,05±1,43	12,89±1,02	-2,85±1,17(-2,60)	0,001
	FCM	9,52±1,52	12,68±0,87	-3,16±1,36(-2,90)	0,001
	p	0,213	0,407	0,562	
HCT (%)	IS	33,63±4,14	40,54±3,17	-6,91±4,32(-6,00)	0,001
	FCM	31,68±3,86	40,35±2,59	-8,67±4,16(-8,30)	0,001
	p	0,083	0,805	0,142	
MCV (fL)	IS	71,17±6,55	80,99±5,11	-9,82±4,92(-9,00)	0,001
	FCM	72,62±7,14	83,68±4,80	-11,06±6,40(-11,00)	0,001
	p	0,457	0,055	0,340	
Lenfosit (x10 ⁶ /L)	IS	1940,5±562,1	1923,7±472,5	16,84±495,94(90,00)	0,884
	FCM	2032,1±727,1	1830,3±546,3	194,47±513,45(190,0)	0,025
	p	0,632	0,526	0,306	
MCH (pg/hücre)	IS	21,31±2,99	25,73±2,17	3,88±2,04(4,00)	0,001
	FCM	21,83±3,01	26,67±1,54	3,07±1,75(3,45)	0,001
	p	0,544	0,064	0,155	
MCHC (g/dL)	IS	29,61±1,69	31,66±1,41	-2,05±1,70(-2,60)	0,001
	FCM	29,75±1,77	31,40±1,23	-1,64±1,61(-1,55)	0,001
	p	0,777	0,474	0,374	

Tablo 17 : Demir sükröz ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki anemi parametrelerine ilişkin tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları (devamı)

DEĞİŞKEN	GRUP	TEDAVİ ÖNCESİ	1.AY	FARK (TED. ÖNCESİ- 1.AY)	P
		ORT.±SS	ORT.±SS	ORT.±SS(MEDYAN)	
MPV (fL)	IS	8,96±0,77	8,68±1,44	0,27±1,64(0,40)	0,476
	FCM	8,96±0,77	9,10±0,94	0,27±1,64(0,40)	0,969
	p	0,673	0,191	0,498	
Nötrofil (x10 ⁶ /L)	IS	4509,5±2122,4	3780,0±1173,9	729,47±1767,8(250,0)	0,089
	FCM	3814,5±1536,2	3487,2±1033,5	347,63±1375,0(205,0)	0,128
	p	0,163	0,337	0,623	
Nötrofil/ Lenfosit	IS	2,50±2,21	1,95±0,57	0,56±2,26(0,10)	0,311
	FCM	1,99±0,71	2,01±0,71	-0,01±0,67(-0,06)	0,944
	p	0,204	0,730	0,430	
PCT (%)	IS	0,57±1,08	0,42±0,71	0,15±0,38(0,07)	0,102
	FCM	1,31±4,34	0,70±3,05	0,56±5,61(0,03)	0,574
	p	0,473	0,690	0,523	
PDW (%)	IS	40,35±13,47	45,91±9,93	-5,56±15,08(-7,00)	0,126
	FCM	42,20±12,80	48,02±9,43	-6,18±12,74(-6,90)	0,009
	p	0,622	0,437	0,977	
PLT (x10 ⁶ /L)	IS	361,63±113,32	288,92,36	-1,16±87,95(52,0)	0,002
	FCM	288,76±70,91	228,92±47,43	59,26±53,35(55,50)	0,001
	p	0,004	0,002	0,966	
RBC (x10 ⁹ /L)	IS	4732,1±487,7	5024,2±386,1	-292,1±322,9(-400,0)	0,001
	FCM	4435,8±409,4	4815,1±338,6	-371,1±338,5(-360,3)	0,001
	p	0,019	0,040	0,672	
RDW (%)	IS	16,36±2,03	19,93±3,67	-3,56±3,58(-4,10)	0,001
	FCM	17,26±2,92	21,60±3,60	-4,41±3,84(-4,30)	0,001
	p	0,237	0,104	0,520	
WBC (x10 ⁶ /L)	IS	7135,3±2496,9	6322,1±1536,1	813,2±1967,0(-40,0)	0,088
	FCM	6228,9±2047,4	5848,2±1435,1	393,9±1792,2(660,0)	0,184
	p	0,149	0,254	0,748	

5. TARTIŞMA

Bir avantaj olarak görülmesine rağmen intravenöz demir tedavisiyle yüksek doz demirin kısa sürede hastaya verilmesi, serbest demirin plazmada hızla artması ve oksidatif hasar oluşturması gibi potansiyel olumsuz etkilerini gündeme getirmektedir (228). Farklı demir preparatlarının serbest demir, transferrin, TSAT ve ferritin ile farklı kinetiğe yol açtığı gösterilmiştir (229). Çalışmamızı da demir eksikliği anemisi tedavisinde kullanılan, literatürde çok sayıda çalışması olan demir sükroz ile klinik pratikte kullanmaya alışık olduğumuz ancak literatür bilgisi daha yetersiz olan ferrik karboksimaltozun yüksek dozlarının, tedavi öncesi-sonrası ve birbirleriyle karşılaştırılarak intravenöz demir tedavisinin oksidan duruma etkisini saptamak üzere tasarladık.

Çalışmamızda intravenöz uygulanan toplam dozları demir sükroz için 1000 mg, ferrik karboksimaltoz içinse 1000 ve 1500 mg olan 3 grup hasta değerlendirildi. Hastaların demir ilişkili oksidan-antioksidan durumunu değerlendirmek için infüzyon öncesi, ilk infüzyon sonrası 1. saat ve kontrol 1. ayda SOD, CAT, GPx düzeyleri çalışıldı. Her 3 grupta da demir infüzyonu ile 1. saatte ve 1. ay kontrolde antioksidan enzim düzeyleri değişiklik göstermedi. 3 hasta grubu birbiriyle karşılaştırıldığında da, ferrik karboksimaltoz ve demir sükroz iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında da enzim düzeyleri birbirinden farklılık göstermedi.

Intravenöz olarak uygulanan demir, metabolize edildiği ve depolandığı retiküloendotelyal sistem tarafından alınır, daha sonra yavaş yavaş dolaşıma salınır ve burada kemik iliğine taşınmak için transferrin ile birleşir (230). Bununla birlikte, parenteral demir ajanları, hücresel alımdan önce biyolojik bir etki gösterebilen, toplam demirin %2-6'sı olarak tahmin edilen ve forma göre değişen küçük bir kararsız demir fraksiyonu içerir. Transferrin bu kararsız demirin çoğunu süpürür, ancak bazıları serum albümini, sitrat ve diğer tanımlanmamış, negatif yüklü ligandlara bağlıdır (231). Bu transferrine bağlı olmayan demir (NTBI, non-transferrin-bonding iron) transferrin demirinin aksine dokular tarafından alımının sıkı bir şekilde düzenlenmiş Tf reseptör sistemi tarafından aracılık edilmez, bu sayede bu kararsız plazma demiri redoks aktif hale gelme potansiyeline sahiptir (232).

Demir sümkroz infüzyonu ile NTBI artıp potansiyel toksik etkisi olabileceğini savunan birçok çalışma mevcuttur. Parkien ve arkadaşlarının 100 mg demir sümkroz alan hemodiyalize giren hastaları değerlendirdiği çalışmada 3.5 saat sonra transferrin aşırı doğgunluğu ve katalitik aktif demirin varlığı saptanmıştır (233). Kooistra ve arkadaşlarının aynı şekilde 100 mg demir sümkroz alan hemodiyalize giren hasta grubuyla yaptığı çalışmada 6 dakikalık ve 60 dakikalık uygulamanın ikisinde de NTBI düzeyinde artış ve transferrinde aşırı doğgunluk gösterilmiştir (234). Van Wyck ve arkadaşlarının yine diyaliz hastalarında 100 mg demir sümkroz ile yaptığı çalışmada demir tedavisiyle malondialdehit (MDA) ve NTBI düzeylerinin arttığı, E vitamini replasmanı ile ise MDA düzeylerinin tekrar düştüğü gösterilmiştir (235). Stefansson ve arkadaşları da 100 mg demir sümkroz verdikleri hemodiyaliz alan hastalarla yaptığı çalışmada 10. 30. ve 60. dakikada oksidatif markerler ve NTBI artışını değerlendirmiş, korale olarak arttığını belirterek aralarındaki ilişkiye değinmiştir (236). Çalışmamızda total doz 1000 mg olsa da literatür karşılaştırması yapmak adına hastalara verilen ilk doz demir sümkroz 100 mg olarak verilmiş olup başlangıç ve 1. Saatteki antioksidan düzeylerinde değişim saptanmadığı gözlenmiştir.

Literatürdeki belirttiğimiz çalışmalara karşıt olarak sağlıklı gönüllülerde Rooyackers ve arkadaşlarının 100 mg demir sümkroz alan hastalar ile yaptığı çalışmada da demir infüzyonu sonrası NTBI'da 4 saatlik süre boyunca istikrarlı bir şekilde artış görülmüştür. Ancak Rooyackers ve arkadaşlarının çalışmasında önceki bahsedilen çalışmalardan farklı şekilde saatlerce artan NTBI düzeylerine rağmen, oksijen radikali oluşumu ve endotel hasarı 10. Dakikadan itibaren azalma eğilimine girip 4. Saatte hala artan NTBI düzeyine rağmen başlangıç seviyesine düşmüştür (237). Bizim çalışmamızda 10. dakikada antioksidan enzim düzeyleri değerlendirilmedi ancak 1. Saatte üç antioksidan enzimin de başlangıç seviyesine göre değişmediği görüldü. Bu durum NTBI'nin oksidan radikal formasyonunda asıl suçlanması gereken etken olmadığını düşündürmektedir. Çalışmalar arası farklılıklar Rooyackers ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde hemodiyaliz alan veya kronik böbrek hastalığı gibi oksidasyon durumunu arttıracak hasta popülasyonu dahilinde yapılmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bilindiği şekilde kronik böbrek hastalığı, inflamasyon ve renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu içeren çeşitli nedenlerden dolayı pro-oksidan bir durumdur (238).

Scheiber-Mojdehkar ve arkadaşlarının 100 mg demir sükroz uygulanan hemodiyaliz alan hastalar ve demir tedavisi almayan hemodiyaliz hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada ise hastaları diyaliz öncesi, demir uygulanan grupta tedavinin 1. Saatinde ve bir sonraki hemodiyaliz seansından hemen önce değerlendirmiştir. NTBI, intravenöz demir tedavisi sonrası yükselmiş ancak bir sonraki diyaliz seansı öncesi bakılan kontrolde gerilediği görülmüş, buna karşın transferrinde aşırı doygunluk gözlenmemiş. Peroksit seviyeleri hemodiyaliz uygulamasının 1. saatinde başlangıca göre artmış, bir sonraki seanstan önceki değerlendirmede ise normal düzeye gerilediği görülmüştür. Aynı şekilde intravenöz demir uygulanan grupta da aynı doğrultuda izlenip daha fazla bir peroksit artışına neden olmamıştır. Bu durumun artan oksidatif stresin demir tedavisi ilişkisiz olup daha çok hemodiyaliz ve kronik böbrek hastalığı ile ilgili diğer oksidatif stres nedenleri ile ilişkili olduğunu savunulmuştur (239). İntravenöz demir tedavisinin oksidatif stres ilişkisini değerlendiren çalışmaların çoğunun hemodiyaliz hastalarında yapıldığı görülmektedir. Böbrek hastalığının kendisi ve üremi dışında, kendi başına antioksidan ve mobil serbest radikal süpürücü kapasitesinde genel olarak belirgin bir azalmaya yol açan renal anemi de dahil olmak üzere oksidatif strese katkıda bulunan çok sayıda başka faktör bulunmaktadır (240). Çalışmamızda da aynı doz demir sükrozla 1. saatte değişmeyen antioksidan enzim seviyelerinin oluşu bu çalışmadaki artışın nedeninin demir ilişkili olmayabileceği fikrini desteklemektedir.

Pai ve arkadaşları hemoglobin düzeyleri 11.3 g/dl üzerinde olan transferrin saturasyonu %20'nin üzerinde olup ferritin değerleri 100-800 ng/ml olan hemodiyaliz hastaları ile yaptıkları çalışmada 100 mg demir dekstran, demir glukonat, demir sükrozu karşılaştırmış; 30, 60, 120, 360. dakika ve 2 hafta sonra kanları alınmış ve bakılan örneklerde demir sükroz kolunda hiçbir oksidatif markerda anlamlı yükselme bulunmamıştır (241). Çalışmada kullanılan demir sükroz dozu çalışmamızla benzer olmakla birlikte hasta popülasyonuna bakıldığında çalışmamızdan farklı olacak şekilde demir eksikliği anemisi olmayan demir depoları dolu hastalar seçilmiş olması önemlidir. Çalışmada NTBI seviyesinin demir sükroz ve ferrik glukonat kolunda artmış olduğu saptanmış olup, bu durum demir sükroz için oksidatif stress markerlarında anlamlı bir artışa neden olacak düzeyde değildir (241). Bu durum transferrine bağlı olamayan demirin oksidatif stress gelişim etkisinin tekrar gözden

geçirilmesini gerektiren düşüncüyü desteklemektedir. Çalışmamızda benzer şekilde aynı demir sükroz dozuyla tedavi öncesi ve 1. saatinde değişmeyen antioksidan enzim düzeyleri elde ettik.

Tiwari ve arkadaşları tarafından gebe anemik kadınlarda oksidatif durum değerlendirmesini sağlıklı kontroller ve anemi şiddetine göre karşılaştırılarak ortaya koymak istenmiş; kontrollerle karşılaştırıldığında şiddet fark etmeksizin tüm anemik hastalarda SOD, CAT ve GPx'in de içinde bulunduğu antioksidan enzimler düşük saptanmıştır. Bu sayede aneminin olduğu hastalarda oksidatif stres etkisinden bahsedilmiştir. Azalan SOD aktivitesi ROS'un özellikle H₂O₂'in SOD aktivitesini inhibe ederek düzeyini azalttığı düşünülmektedir. Benzer şekilde CAT aktivitesinin de azalan aktivitesi gösterilmiştir (242). Acharya ve arkadaşları da demir eksikliği anemisinde azalan CAT aktivitesinden bahseder ve nedeni olarak SOD ve CAT'ın metaloproteinler olup, CAT'ın demir bağımlı özelliği nedeniyle demir eksikliğinde azalacağı savunulmaktadır (243). Aynı zamanda demir eksikliği anemisindeki azalmış GPx aktivitesi bozulmuş pentoz fosfat yolundan kaynaklanıyor olabilir, çünkü demir eksikliği GPx işlevi için bir ko-faktör olan NADPH'nin mevcudiyetini kısıtlamış olabilir (242). Kumerova ve arkadaşları ve Yetgin ve arkadaşları da demir eksikliği anemisinde azalmış GPx aktivitesiyle bu görüşü desteklemektedirler (244,245). SOD, CAT, GPx enzim değerlerinin düşük olmasının oksidatif stresle ilişkisini ortaya koyan yayınlar göz önüne alındığında çalışmamızda antioksidan enzim değerlerinin değişmemesi anlam kazanmaktadır.

Demirin ateroskleroz ve damar hasarı patogenezindeki rolü netleştirilemese de prooksidan, proinflamatuvar ve sitotoksik etkileri, hücre düzeyinde lipid peroksidasyonunu tetiklemesiyle ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) okside formunun aterogenezde rol oynayabildiği düşünülmektedir. Demirin bu etkisinin intravenöz demir tedavisinde oluşup oluşmadığını saptamak isteyen Özkurt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, haftalık 200 mg doz intravenöz demir sükroz alacak şekilde çalışmamıza benzer olarak toplam 1000 mg demir sükroz alan hastaları değerlendirilmiş, hemodiyaliz hastaları ve kronik hastalığı olmayan demir eksikliği anemisi mevcut hastalar karşılaştırılmıştır. Demirin oksidatif etkisi ile endotel disfonksiyonu ilişkisi değerlendirilmek istenmiş, başlangıçta kontrol gruba göre endotel disfonksiyonu hemodiyaliz hastalarında bozulmuş saptansa da infüzyondan 4

saat sonra akut dönemde ve 7 gün sonraki dönemde endotel disfonksiyonunu ölçmek için bakılan endotel bağımlı vazodilatasyon ve nitrogliserin kaynaklı vasodilatasyon ölçümlerinde değişiklik saptanmamıştır (246). Benzer olarak Borawski ve arkadaşlarının diyalize giren kronik böbrek hastalarında 200 mg'lık bölünmüş dozlarda ardarda 5 gün boyunca toplam 1000 mg demir sükroz tedavisi alan hastaları değerlendirdiği çalışmada, başlangıç ve son infüzyondan 24. Saat sonra yapılan değerlendirmede endotel disfonksiyonuna neden olan markerlarda artış görülmemiştir (247). Bu durum intravenöz demir tedavisinin oksidatif hasarı etkilemediğini savunan çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda da başlangıç ve total demir dozlarından sonra 1000 mg demir sükroz grubunda da her iki ferrik karboksimaltoz gruplarında da antioksidan enzim düzeyleri değişmemiştir.

Akarsu ve arkadaşları pediatrik hastalarında yaptıkları çalışmada kontrol grubu, DEA tanımlı oral demir, intramusküler ferro III hidroksi polimaltoz, intravenöz demir sükroz olan hastalarda oksidatif stresi total antioksidan kapasite ile değerlendirmek istenmiş; tedavi öncesi, 24. saat, 7. gün, 6. hafta, 13. hafta total antioksidan kapasite düzeyleri değerlendirilmiştir. Başlangıçta DEA gruplarında total antioksidan kapasite kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, tedavi sonlarında ise intravenöz tedavi alan gruptaki total antioksidan kapasite diğer gruplara nazaran daha da çok düşmesi nedeniyle pediatrik gruptaki parenteral demir tedavisindeki çekinceye değinilmiştir (248). Çalışmamızda da benzer olarak antioksidan enzimler değerlendirilmiş olup çalışmamızda enzimler ayrı ayrı değerlendirilmiş ve başlangıça göre demir tedavisiyle düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. Bu çelişki pediatrik yaş grubu ve erişkin yaş grubu arasındaki oksidatif strese yatkınlık açısından oluşabilecek potansiyel fark nedeniyle olabilir.

Garcia ve arkadaşlarının diyaliz hastalarını kapsayan çalışmasında demir sükroz 50 ve 100 mg dozlarında intravenöz tedavi alan hastalar N-asetil sistein alanlar ve almayanlar olarak randomize ederek değerlendirmiş, oksidatif stress markerları ve total antioksidan kapasite düzeyi bakılmıştır. Çalışmada hemodiyalizin yüksek derecede anlamlı olacak şekilde oksidatif stresi arttırdığı ve total antioksidan kapasiteyi azalttığı, demir tedavisinin oksidan stres markerlarından MDA ve interlökin-8 düzeyini arttırmasına rağmen antioksidan kapasiteyi değiştirmediği görülmüştür. Hemodiyaliz hastalarında hali hazırda olan endotel hasarının standart ve

düşük doz demir tedavisi ile değişmediği, ancak demir tedavisinin oksidatif hasar ve inflamasyon etkisi olduğu, bu bulguların ise düşük demir dozlarında N-asetil sistein ile gerilediği gösterilmiştir (249).

İşler ve arkadaşları oral demir, parenteral demir, parenteral demir ve E vitamini ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 4 grubu çalışmamıza benzer olarak SOD ve GPx enzimleri kullanılarak oksidatif stres değerlendirilmiş, parenteral demir olarak ferro III hidroksi polimaltoz intramuskuler olarak uygulanmıştır. Tedavi öncesi SOD anemik hasta grubunda daha düşük saptanmış ancak tedaviyle 3 grupta da düzeyleri yükselerek kontrolle aynı seviyeye ulaşmıştır. GPx düzeyleri ise kontrol ve anemi gruplarında aynı düzeyde saptanırken tedavi ile oral demir grubunda düzeylerinde düşme olmazken parenteral 2 grupta da azalmış ancak E vitamini ile birlikte olan grupta bu azalma daha az saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak intravenöz demirin tek başına uygulanmasındansa antioksidan enzim kapasitelerinin vitamin E desteğiyle kontrol gruba yaklaşabileceği varsayılmaktadır (250). Çalışmamızda antioksidan enzim düzeyleri akut ve kronik dönemde değişmemiştir. Bu farklılık uygulanan demir formülasyonlarının farklı olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda parenteral tedavi alan grubun kontrol kanları 2. ay sonunda alınarak değerlendirilmiştir. SOD düzeyinin tedaviyle artarak kontrol gruba benzer şekilde normal düzeylere geldiği belirtilmekte olup, parenteral demirden sonraki absorpsiyon süresinin ortalama 4 hafta olduğu düşünülmektedir (248) çalışmamızdaki kronik değerlendirme 1 ay olarak planlanmış olup süre uzadığında serbest radikallerin daha da azalarak antioksidan enzimlerin artma eğilimine gireceği öngörülebilmektedir.

Eritrositler oksijen taşıma fonksiyonunun bir sonucu olarak dolaşımdaki ömürleri boyunca oksidatif hasar açısından risk altında olup birçok antioksidan savunma mekanizması ile bu toksik durumdan kendisini korur (251). Hipoksi ve buna bağlı olarak eritrositteki hemoglobinin oksijenizasyonunun azalmasının hemoglobini destabilize ettiği, bunun sonucunda da hemoglobinin ootoksidasyonunun arttığı gösterilmiştir (252). Daha az eritrosit ve daha az mevcut hemoglobin ile dokular tarafından oksijen tüketimi kısmi oksijen basıncını düşürür ve eritrositler oksijeninin daha büyük bir kısmı dokulara aktarılır. Kısmen oksijenli hemoglobindeki artış, methemoglobin ve süperoksit üreten ootoksidasyonu artırır. Hipoksi ve eritrosit oksidatif stresi arasındaki bu ilişki, aneminin eritrositlerde oksidatif stresini nasıl

ürettiğini açıklar (253). Ek olarak, aneminin neden olduğu hipoksik durum, değişen hücre metabolizma, artan katekolamin metabolizması ve lökosit aktivasyonu dahil olmak üzere pro-oksidan değişiklikler yoluyla oksidatif stresi kötüleştirebilir ve böylece artan serbest radikal üretimine ve oksidatif strese yol açabilir (254).

Demir eksikliğindeki oksidatif stres, artan ROS üretiminden ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalmış aktivitesinden kaynaklanabilir ve muhtemelen programlı eritrosit ölümü olan eritroza ve dolayısıyla anemiye katkıda bulunur (251). Oksidatif stres ilişkili birçok hastalık ve patolojik durum lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir ve yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisi olan hastalarda kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı gösterilmiştir (244). Demir eksikliği anemisinde eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin düştüğü ve lipid peroksidasyonunun hızlandığı gösterilmiştir. (244,255). Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olmayan kontrol grup ele alınıp karşılaştırılmamıştır, ancak hasta gruplarımızda antioksidan enzimlerin demir tedavisi ile düzeyinin değişmemesi demirin yaratabileceği olası oksidatif etkiden bizi uzaklaştırmaktadır.

Kurtoğlu ve arkadaşlarının DEA hasta grubu ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığında DEA hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük SOD, CAT, GPx düzeyleri görülmüş, oral demir tedavisi ile antioksidan enzim seviyelerinde anlamlı artış görülerek tedavi bitimine kadar aynı seviyede kalmıştır (256). Benzer şekilde Tiwari ve arkadaşları ve İşler ve arkadaşları da anemi tedavisi sonrası artan SOD seviyelerini göstererek demir eksikliği anemisi tedavisinin antioksidan etkiye fayda sağladığını savunmuşlardır (242,250). Benzer şekilde yine oral demir tedavisi değerlendirilmesi amaçlı Zaka ve arkadaşlarının pediatrik demir eksikliği anemisi hastalarında yaptıkları çalışmada da antioksidan enzimlerin demir eksikliği anemisi mevcut hastalarda daha düşük, MDA'nın ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Oral demir tedavisi sonrası Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde SOD, CAT, GPx düzeylerinde anlamlı artış, oksidatif marker olarak çalışılan MDA düzeyinde ise anlamlı azalma gösterilmiştir (257). Yapılan bu çalışmalar demir eksikliği anemisinde lipid peroksidasyonunun arttığı ancak demir tedavisi ile bu değişikliklerin geri döndürülebileceği görüşünü savunur.

Parantral demirden sonraki absorbsiyon süresinin ortalama 4 hafta olduğu düşünüldüğünde (248) 1 ay olan takip süremizin daha uzun tutulması halinde hasta serumlarındaki serbest demirin de etkisi ortadan kalkarak çalışmamızda 1. ayda değişmemiş olan antioksidan enzim düzeylerinin ilerleyen dönemde artabileceği öngörülebilir.

Mereño ve arkadaşları 300 mg intravenöz demir sükroz verilen DEA tanımlı kadın hastaları kontrol grubuna göre artmış MDA ile daha yüksek oksidan kapasite ; azalmış paroksijenaz 1 ve aril esteraz ile daha düşük antioksidan kapasite göstermiş. Tedavi sonrası 72. Saatte bakılan kontrol tetkiklerinde MDA'da azalma, antioksidan enzim seviyelerinde artış saptanmıştır (258). Bu durum çalışmamızdan ve literatürden farklı olacak şekilde yüksek doz demirin kısa zamanda verildiği intravenöz demir tedavisi uygulaması ile bile tedaviyle artan antioksidan kapasite ve azalan oksidan kapasiteyi göstermektedir. Bu çalışma kronik böbrek hastalığı hemodiyaliz veya gebelik gibi oksidatif durumu etkileyebilecek oksidan durumları içeren hasta popülasyonu ile yapılmaması açısından çalışmamıza benzerdir.

Malindretos ve arkadaşları hemodiyaliz alan hastalarda yavaş infüzyon ile demir uygulamasının oksidatif stres gelişimini azaltıp azaltmayacağını demir sükroz demir dekstran ve sadece hemodiyaliz alan hastalarda değerlendirmek istemiş ve oksidatif stres markerlarının hemodiyaliz seansı öncesi ve bitiminden 15 dakika sonra üç grupta da artış olmadığını göstermiştir (259).

Maruyama ve arkadaşları hemodiyaliz alan hastalarda demir sükroz uygulamasının oksidatif hasarı arttırdığını göstermiş ve bu değişiklikler ile ferritin düzeyleri arasında karşılaştırma yaptığından artan ferritin düzeyleri ile oksidatif stres etkisinin korale olduğunu saptamıştır (260). Sağlam ve arkadaşlarının hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında 100 mg demir sükroz tedavisi alan hastaları değerlendirilmiş; MDA düzeylerinin istatistiksel anlamsız olsa da infüzyon esnasında yükseldiği, bu yükselişin ferritini 400 ng/mL olan hasta grubunda anlamlı olduğunu saptanmış, hasta gruplarında çalışmamızda da değerlendirilen SOD, CAT, GPx düzeyleri değişmemiştir (261). Buna karşın Reddi ve arkadaşları hemodiyaliz alan hastalarda demir dekstranın oksidatif stres etkisi ve bu etkinin ferritin seviyeleri ile ilişkisi değerlendirmiş; hastanın ihtiyacına göre değişen dozlarda demir dekstran tedavisinden sonra hem ferritin seviyesi 325 ng/mL'nin altında olan grupta

hem de ferritin seviyesi 325 ng/mL'nin üzerinde olan grupta olumsuz bir etki bulunmamış; SOD, CAT, GPx ve MDA düzeyleri iki grup arasında da anlamlı bir farklılık göstermemiştir (262).

Bu çalışmalar karşılaştırıldığında, ferritin düzeyleri oksidatif stres ilişkisi arasındaki farklı sonuçlanmalar hemodiyaliz hastaları için oksidatif stres değerlendirmesinde demirin dışında daha önce de bahsedilen ek faktörlerin etkisi ile ilişkili olabilir. Çalışmamız da ferritin düzeyinden bağımsız olarak tüm gruplarda verilen intravenöz demir tedavileri sonrası değişmeyen antioksidan enzim düzeyleri ile sonuçlanmıştır.

Mimić-Oka ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırdığı tekrarlayan infüzyonlarla totalde 625 mg intravenöz demir glukonat ile yapılan çalışmada demir tedavisi SOD ve GPx seviyelerini etkilememiş ancak oksidatif stress markerlarından MDA ve karbonil reaktif radikallerinde artış saptanmıştır. Mevcut var olan oksidatif hasarın tedavi ile gerilememekte olduğu görülmüş ve demirin potansiyel oksidatif etkisine ve kronik böbrek hastalarında antioksidan savunma mekanizmalarının demirle ilişkisiz olarak bozulduğuna değinilmiştir (240).

Literatüre bakıldığında ferrik karboksimaltoz ile ilgili oksidatif stres çalışmalarının yeterli sayıda olmadığı görülmektedir, bu nedenle çalışmamızda literatür karşılaştırmasına daha uygun olan demir sükroz koluna da yer verilmiştir. Hayvan çalışmaları değerlendirildiğinde Toblli ve arkadaşlarının 2011'de yayınladığı bir çalışmada ferrik karboksimaltoz, demir sükroz, demir dekstran ve ferumoksitol karşılaştırılmış, demir sükroz ve demir sükrozun diğer formülasyonlara göre daha düşük oksidatif ve inflamatuvar hasar, proteinüri ve artan karaciğer enzim yüksekliği ile ilişkili olduğu görülmüştür (263). 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise ferrik karboksimaltozun demir sükroza göre oksidatif ve nitrojenik stresi ve inflamasyonu daha fazla arttırdığı ve daha az güvenli olduğunu öne sürmüştür (264). Bailie ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyinde de benzer olarak demir sükroz, ferrik karboksimaltoz, demir dekstran ve ferumoksitol karşılaştırılmış ve demir sükroz oksidatif stresi en az arttıran formülasyon olarak gösterilmiştir (265).

Pektaş ve arkadaşlarının 500 mg ferrik karboksimaltoz alan anemik kadın hastalar ile yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde başlangıç, 1. saat

ve 1. Ayda kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucu demir infüzyonunun 1. Saatinde artan oksidan strese rağmen 1. ayda kısmen gerilediğini savunmaktadır. Çalışmada nitrit, nitrat, nirtik oksit, thiol, ferroksidaz da çalışılmış ve çalışmamızın aksine olacak şekilde CAT aktivitesi 1. Saatte ve 1. ayda düşme eğiliminde olarak sonuçlanmıştır. Total antioksidan durum (TAS) ise infüzyon sonrası 1. saatte tedavi öncesi değerden düşük, 1. ayda ise başlangıçtan daha yüksek düzeyde olacak şekilde yüksektir (266). Çalışmamızda ferrik karboksimaltoz alan hastaların iki kolda da bakılan antioksidan enzimler 1. saat ve 1. ayda değişmemiştir.

Anemi parametreleri değerlendirildiğinde çalışmamızda 1. ayda ferrik karboksimaltoz grupları ve demir sükroz grubunda Hb, hemotokrit, ferritin, MCV, TSAT artışı ve TDBK düşüşü anlamlı; ancak 3 grup arasında da düzeylerde anlamlı fark sonuçlanmadı. Aynı zamanda 1. ay kontrol değerlendirmede ferritin ve TSAT düzeylerinin ferrik karboksimaltoz 1500 mg alan hasta grubunda diğer gruplara göre daha anlamlı olacak şekilde yüksek, TDBK'deki azalmanın demir sükrz grubunda FCM'nin iki grubuna göre de anlamlı derecede daha düşük düzeyde olduğunu gördük.

Ferrik karboksimaltozun hasta bazlı dozlama yapılarak 500 ila 1000 mg arası değişen dozlarıyla demir sükrozun aynı şekilde hasta ihtiyacına göre 600 ile 1600 mg dozların anemi parametrelerine etkisinin karşılaştırıldığı Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ferrik karboksimaltozun demir sükroz kadar efektif hemoglobin artışına neden olduğunu ortaya koymuştur (267). Pfenniger ve arkadaşları ve Laso-Morales ve arkadaşları da postpartum anemik hastalarda ferrik karboksimaltoz ve demir sükrozu karşılaştırarak iki formülasyonun da benzer hemoglobin artışı sağladıklarını ortaya koymuştur (228,268). Çalışmamızda da demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz 1000 ve 1500 mg dozları ayrı ayrı karşılatırıldıklarında da, demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz iki ana grup olarak alınarak karşılaştırıldıklarında da Hb artışı arasında fark bulunmamış, benzer olduğu saptanmıştır.

Jose ve arkadaşları ferrik karboksimaltoz ve demir sükrozun gebelerde anemi parametrelerine etkisini kıyasladıkları çalışmada hemoglobinde 12 haftalık artışın ferrik karboksimaltoz kolunda 2.9 g/dl demir sükroz kolunda 2.2 g/dl olarak sonuçlandığını ortaya koymuş ve ferrik karboksimaltoz kounun anlamlı olarak daha fazla hemoglobin artışı ve aynı zamanda hastaların yorgunluk puanlamasında daha fazla iyileşme ile ilişkilendirmiştir (269). Çalışmamızda 1 aylık Hb artış düzeyi IS

grubunda 2,85 g/dl FCM gruplarında ise 3,16 g/dl'dir, FCM kolundaki artış daha yüksek görülse de iki formulasyonun birbirlerine istatistiksel olarak üstünlükleri yoktur.

Naqash ve arkadaşlarının ferrik karboksimaltoz ve demir sü krozu karşılaştırdığı çalışmalarında FCM kolu 4 haftada Hb'de 4.92 g/dl, IS kolu 3.9 g/dl artış göstermiş, ferritin düzeyleri FCM kolunda 18.28 µg/L'den 119.02 µg/L'ye yükselmiştir (270). Çalışmamızda ferritin düzeyleri IS kolunda 2.61 µg/L'den 1. ay sonunda 46.21 µg/L'e , FCM kolunda ise 2.71 µg/L'den 97.46 µg/L'e yükselmiştir. Çalışmamızda ferritinde FCM kolundaki yükselme demir sü kroz grubuna göre daha anlamlı sonuçlanmıştır.

Çalışmamızdaki maddi imkansızlıklar nedeniyle hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılıklardandır. Çalıştığımız hasta grubunu sadece premenaozal kadın hastaları kapsadığı için tüm popülasyonu yansıtamamaktadır. Oksidan ve antioksidan dengeyi göstermek için birçok parametre bulunmakta olup, daha çok oksidan marker veya antioksidan enzim eklenebilirdi ancak elimizdeki imkanlar dahilinde literatür tarandığında en çok çalışılmış ve kabul görülmüş enzimleri kullanmayı tercih ettik. Parenteral demirden sonraki emilim sürecinin yaklaşık 4 hafta sürebildiği ve bu nedenle serbest radikal oluşumu uzayabildiği (248) bilindiğinden hasta takip süresinin daha uzun tutulması oksidan etkinin araştırılması açısından daha aydınlatıcı olabilir ancak süre uzadıkça araya girmekte olan oksidan stres nedenlerinden hastanın kaçıp kaçamayacağı bilinmediğinden takibin zorlaşacağı düşünülmüştür. Hastaların fiziki ve sosyal koşullarının daha standardize olduğu, uzun süreli takibin yapılabilirdi , daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği ve daha fazla parametrenin çalışıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte çalışmamızın literatüre göre daha yüksek demir dozları ile tedavi edilen hastalarını ele alması ve çalışmadaki hasta grubunun oksidatif stres yaratabilecek ek hastalıklara sahip olmayan görece homojen bir grup arasından seçilmesi nedeniyle literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda intravenöz demir tedavisinin oksidan etkisini antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz kullanarak gözlemlemeyi planladık. Demirin hem serbest radikallerle ilişkili katalitik mekanizmalarla hem de kendi başına serbest halde dokuya zarar verebilecek toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Tedavi olarak uyguladığımız intravenöz demir ile kısa zamanda yüksek hastaya vererek toksik oksidan bir etki olup olmayacağını belirlemek istedik.

Çalışmamızda 1000 mg intravenöz demir sükroz, 1000 mg ferrik karboksimaltoz, 1500 mg ferrik karboksimaltoz tedavisi alan toplam 58 hasta değerlendirilmiş olup sonucunda 3 grupta da başlangıç, infüzyon sonrası 1. saat ve kontrol 1. Ayda antioksidan enzim düzeyleri anlamlı değişim göstermedi. Demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz iki ana grup olarak da birbirleriyle ve zamana göre karşılaştırıldığında antioksidan enzim düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ferrik karboksimaltoz ve demir sükroz grubunun hemogloblin artışı da birbirine benzerdi, ancak ferrik karboksimaltoz 1500 mg uygulanan hasta grubunda ferritin artışı diğer 2 gruba göre anlamlı şekilde yüksek saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda literatürde daha çok çalışması olan demir sükroz ve klinik pratikte sık kullandığımız ancak oksidatif etki açısından yeterli bilgi sahibi olmadığımız ferrik karboksimaltozun birbiriyle benzer etki göstererek, literatüre göre daha yüksek uygulanan demir dozlarına rağmen demirin antioksidan enzim değişimini tetikleyecek oksidan etkisi olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamız hasta sayısı açısından ve oksidatif stres parametrelerinin sadece bir kısmını değerlendirebilmemiz açısından eksik olup, hasta sayısının daha fazla olduğu, hastaların fiziki ve sosyal koşullarının daha standardize edilerek uzun süreli takibin yapılabilirdiği ve daha fazla parametrenin çalışıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte çalışmamızın literatüre göre daha yüksek demir dozları ile tedavi edilen hastalarını ele alması ve çalışmadaki hasta grubunun oksidatif stres yaratabilecek ek hastalıklara sahip olmayan görece homojen bir grup arasından seçilmesi nedeniyle literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Chifman J, Laubenbacher R, Torti S v. A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. In 2014. p. 201–25.
2. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, et al. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Mol Biosyst.* 2009;5(5):422.
3. Fairbanks VF, Beutler E, William's Hematology, New York, 5th Ed: Mc Graw-Hill. 1995; 369–380.
4. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6493.
5. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood.* 2015 May 7;125(19):2893–7.
6. Morgan EH, Walters MNI. Iron storage in human disease: Fractionation of hepatic and splenic iron into ferritin and haemosiderin with histochemical correlations. *J Clin Pathol.* 1963 Mar 1;16(2):101–7.
7. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of MEDical Physiolgy. 14th Edition. 2021. 439–447 p.
8. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood.* 1994 Sep 15;84(6):1697–702.
9. Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron Absorption. 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28846259.
10. Leong WI, Lönnerdal B. Iron Nutrition. In: Iron Physiology and Pathophysiology in Humans. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 81–99.
11. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012 Mar;156(5):588–600.
12. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992 Jan;31(4):333–67.
13. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD, Smith A. Mechanisms of Haem and Non-Haem Iron Absorption: Lessons from Inherited Disorders of Iron Metabolism. *BioMetals.* 2005 Aug;18(4):339–48.
14. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr.* 2010 May 1;91(5):1461S-1467S.
15. Hallberg L, Hulthén L. Perspectives on Iron Absorption. *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Nov;29(3):562–73.
16. Bolaman Z. Demir Eksikliği Anemisi. In: 6" Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Program ve Bildiri Özetleri Kitabı . 2004. p. 50–7.
17. Garrick MD, Dolan KG, Horbinski C, Ghio AJ, Higgins D, Porubcin M, et al. DMT1: A mammalian transporter for multiple metals. *BioMetals.* 2003;16(1):41–54.

18. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1999 Dec 23;341(26):1986–95.
19. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: Expression and regulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2012 Sep;1823(9):1426–33.
20. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet*. 1999 Feb;21(2):195–9.
21. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2006 Jul;1763(7):690–9.
22. Collins J, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *Physiology of the gastrointestinal tract 5th ed* New York: Elsevier. 2012;1921–47.
23. Kikuchi G, Yoshida T, Noguchi M. Heme oxygenase and heme degradation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Dec;338(1):558–67.
24. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr*. 1991 Dec 1;54(6):1047–58.
25. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2012 Jun;26(2–3):115–9.
26. Richardson DR, Ponka P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*. 1997 Mar;1331(1):1–40.
27. van Weert AW, Dunn KW, Gueze HJ, Maxfield FR, Stoorvogel W. Transport from late endosomes to lysosomes, but not sorting of integral membrane proteins in endosomes, depends on the vacuolar proton pump. *Journal of Cell Biology*. 1995 Aug 15;130(4):821–34.
28. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet*. 2005 Nov 16;37(11):1264–9.
29. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med*. 2019 Mar;133:55–63.
30. Özkan M, Çiftçi A. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *J Health Sci Med*. 2018;1(2):40–4.
31. Nemeth E, Ganz T. The Role of Hcpidin in Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2–3):78–86.
32. Rajagopal A, Rao AU, Amigo J, Tian M, Upadhyay SK, Hall C, et al. Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. *Nature*. 2008 Jun 16;453(7198):1127–31.
33. Yanatori I, Tabuchi M, Kawai Y, Yasui Y, Akagi R, Kishi F. Heme and non-heme iron transporters in non-polarized and polarized cells. *BMC Cell Biol*. 2010 Dec 4;11(1):39.
34. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem*. 1966 Jun 25;241(12):2746–51.

35. Quigley JG, Yang Z, Worthington MT, Phillips JD, Sabo KM, Sabath DE, et al. Identification of a Human Heme Exporter that Is Essential for Erythropoiesis. *Cell*. 2004 Sep;118(6):757–66.
36. Pantopoulos K. Iron Metabolism and the IRE/IRP Regulatory System: An Update. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Mar;1012(1):1–13.
37. Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis - an update. *Front Pharmacol*. 2014 Jun 13;5.
38. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell*. 2010 Jul;142(1):24–38.
39. Ma J, Haldar S, Khan MA, Sharma S das, Merrick WC, Theil EC, et al. Fe²⁺ binds iron responsive element-RNA, selectively changing protein-binding affinities and regulating mRNA repression and activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012 May 29;109(22):8417–22.
40. Tüzün Y, Yakut M. Demir Metabolizması ve Hereditör Hemokromatozis. *Güncel Gastroenteroloji*. 2009;13(2):94–101.
41. Park CH, Valore E v., Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Mar;276(11):7806–10.
42. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A New Mouse Liver-specific Gene, Encoding a Protein Homologous to Human Antimicrobial Peptide Hepcidin, Is Overexpressed during Iron Overload. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Mar;276(11):7811–9.
43. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* (1979). 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
44. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2012 Sep;1823(9):1434–43.
45. Ramos E, Kautz L, Rodriguez R, Hansen M, Gabayan V, Ginzburg Y, et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*. 2011 Apr;53(4):1333–41.
46. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006 Dec 1;108(12):3730–5.
47. Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal Hypoxia-Inducible Transcription Factors Are Essential for Iron Absorption following Iron Deficiency. *Cell Metab*. 2009 Feb;9(2):152–64.
48. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 Cotransporter Is Down-regulated by Hepcidin via Proteasome Internalization and Degradation. *Gastroenterology*. 2011 Apr;140(4):1261-1271.e1.
49. Sangkhue V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2017 Jan 17;8(1):126–36.

50. Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, Bjorkman PJ, Andrews NC. The Transferrin Receptor Modulates Hfe-Dependent Regulation of Hepcidin Expression. *Cell Metab.* 2008 Mar;7(3):205–14.
51. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang AS, Enns CA. Interaction of the Hereditary Hemochromatosis Protein HFE with Transferrin Receptor 2 Is Required for Transferrin-Induced Hepcidin Expression. *Cell Metab.* 2009 Mar;9(3):217–27.
52. Feder JN. The hereditary hemochromatosis gene (HFE). *Immunol Res.* 1999 Dec;20(3):175–85.
53. Ramey G, Deschemin JC, Vaulont S. Cross-talk between the mitogen activated protein kinase and bone morphogenetic protein/hemojuvelin pathways is required for the induction of hepcidin by holotransferrin in primary mouse hepatocytes. *Haematologica.* 2009 Jun 1;94(6):765–72.
54. Salazar VS, Gamer LW, Rosen V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr 19;12(4):203–21.
55. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev.* 2005 Dec 1;19(23):2783–810.
56. Knutson MD. Iron-Sensing Proteins that Regulate Hepcidin and Enteric Iron Absorption. *Annu Rev Nutr.* 2010 Jul 1;30(1):149–71.
57. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald MLE, Franchini PL, Dubé MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 2004 Jan 30;36(1):77–82.
58. Silvestri L, Pagani A, Nai A, de Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The Serine Protease Matriptase-2 (TMPRSS6) Inhibits Hepcidin Activation by Cleaving Membrane Hemojuvelin. *Cell Metab.* 2008 Dec;8(6):502–11.
59. Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, Xie JX, Jung JU, Liu Y, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood.* 2010 Apr 15;115(15):3136–45.
60. Adamsky K, Weizer O, Amariglio N, Breda L, Harmelin A, Rivella S, et al. Decreased hepcidin mRNA expression in thalassemic mice. *Br J Haematol.* 2004 Jan;124(1):123–4.
61. Kautz L, Jung G, Valore E v, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet.* 2014 Jul 1;46(7):678–84.
62. Goodnough JB, Ramos E, Nemeth E, Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology.* 2012 Jul;56(1):291–9.
63. Guo W, Bachman E, Li M, Roy CN, Blusztajn J, Wong S, et al. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell.* 2013 Apr;12(2):280–91.
64. Guo W, Schmidt PJ, Fleming MD, Bhasin S. Effects of Testosterone on Erythropoiesis in a Female Mouse Model of Anemia of Inflammation. *Endocrinology.* 2016;157(7):2937–46.

65. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Apr 22;nyas.14092.
66. Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37.
67. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747–50.
68. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615–24.
69. Prevalence of anaemia in women of reproductive age (aged 15-49) (%) [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-(-))
70. Prevalence of anaemia in children aged 6–59 months (%) [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-))
71. Prevalence of anaemia in pregnant women (aged 15-49) (%) [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-(-))
72. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr* [Internet]. 2008 Jan 14 [cited 2022 Jul 18];8(1):1–8. Available from: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-8-1>
73. Kassebaum NJ. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Apr;30(2):247–308.
74. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2017 Sep;390(10100):1211–59.
75. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 : WHO global database on anaemia. / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>
76. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):30–9.
77. Powell DJ, Achebe MO. Anemia for the Primary Care Physician. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016 Dec;43(4):527–42.
78. Bracho FJ, Osorio IA. Evaluation of the Reticulocyte Production Index in the Pediatric Population. *Am J Clin Pathol*. 2020 Jun 8;154(1):70–7.
79. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10116):155–67.
80. DeLoughery TG. Microcytic Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 2;371(14):1324–31.

81. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4627.
82. Tran PN, Tran MH. Cobalamin deficiency presenting with thrombotic microangiopathy (TMA) features: A systematic review. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018 Feb;57(1):102–6.
83. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
84. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10021):907–16.
85. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020 Mar 26;104(3):153–61.
86. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020 Feb 12;287(2):153–70.
87. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr 23;12(04):444.
88. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010 Dec 25;9(1):4.
89. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018 Sep 2;11(9):727–36.
90. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG*. 2011 Mar;118:1–203.
91. Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J, et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1990 Apr;4(2):196–204.
92. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron Deficiency in Infancy is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years. *J Pediatr*. 2012 Jun;160(6):1027–33.
93. Andro M, le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013 Sep;20(9):1234–40.
94. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841–6.
95. Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2016 Aug 1;1(5):539.

96. Finkelstein FO, Story K, Firaneek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-Related Quality of Life and Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Jan;4(1):33–8.
97. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):560–4.
98. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2009 Mar;14(2):240–6.
99. Wells CW, Lewis S, Barton RJ, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Feb;12(2):123–30.
100. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017 Feb;72(2):233–47.
101. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015 Sep 9;102(11):1314–24.
102. Ferraris VA. Surgical Outcomes and Transfusion of Minimal Amounts of Blood in the Operating Room. *Archives of Surgery*. 2012 Jan 1;147(1):49.
103. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018 Nov 31;73(11):1418–31.
104. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. Vol. 20. 2015.
105. Türk Hematoloji Derneği. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu. Vol. 1. 2019. 23 p.
106. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068–78.
107. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505–14.
108. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017 May;66(5):863–71.
109. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016 Jan;89(1):28–39.

110. Steenackers N, van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018 Nov 5;77(4):445–55.
111. Fourn L, Salami L. Valeur diagnostique de la pâleur des téguments dans l'anémie chez les femmes enceintes au Bénin. *Sante Publique (Paris)*. 2004 Mar 1;Vol. 16(1):123–32.
112. Bager P. Fatigue and acute/chronic anaemia. *Dan Med J*. 2014 Apr;61(4):B4824.
113. Bergsjø P, Evjen-Olsen B, Hinderaker SG, OleKing'ori N, Klepp KI. Validity of non-invasive assessment of anaemia in pregnancy. *Tropical Medicine & International Health*. 2008 Feb 26;13(2):272–7.
114. Aydingöz IE, Ferhanoglu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999 Jul;13(1):65–7.
115. Wu YC, Wang YP, Chang JYF, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014 Feb;113(2):83–7.
116. Haas JD, Brownlie T. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J Nutr*. 2001 Feb 1;131(2):676S–690S.
117. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7.
118. Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013 Dec;25(4):411–26.
119. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth J Med*. 2020;78(3):104–10.
120. WHO U. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization;2001. WHO/NHD/013. 2015;
121. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Medical Clinics of North America*. 2017 Mar;101(2):319–32.
122. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *British Journal of Nutrition*. 1999 Apr 9;81(4):289–95.
123. WHO. Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: Interim consensus statement. 2009;
124. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jan 31;2020(5).
125. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011 Oct 1;60(10):1309–16.
126. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1142–7.

127. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2):e0117383.
128. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized Treatment for Iron-deficiency Anemia in Adults. *Am J Med*. 2008 Nov;121(11):943–8.
129. Cook J. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):319–32.
130. Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol*. 2014 Apr 7;5(2):48–60.
131. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015 May 7;372(19):1832–43.
132. Reinisch W, Chowers Y, Danese S, Dignass A, Gomollón F, Haagen Nielsen O, et al. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease - an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38(9):1109–18.
133. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 Oct 1;28(10):2570–9.
134. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):225–33.
135. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodialysis International*. 2017 Apr;21:S83–92.
136. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8–12.
137. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014 Nov 1;99(11):1671–6.
138. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafer-Gvili A. The Safety of Intravenous Iron Preparations. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jan;90(1):12–23.
139. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):125–33.
140. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of Intravenous Iron in Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Mar 7;13(3):457–67.
141. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):31–8.
142. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. *Anemia*. 2015;2015:1–10.

143. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):2S-13S.
144. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987 Oct;107(4):526–45.
145. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004 Nov;266(1–2):37–56.
146. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc.* 1998;75(2):199–212.
147. Wang J, Wang S. Reactive species in advanced oxidation processes: Formation, identification and reaction mechanism. *Chemical Engineering Journal.* 2020 Dec;401:126158.
148. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008 Jun;4(2):89–96.
149. Miller D. Transition metals as catalysts of “autoxidation” reactions. *Free Radic Biol Med.* 1990;8(1):95–108.
150. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, Shangari N, O’Brien PJ. Mechanism of Mitochondrial Uncouplers, Inhibitors, and Toxins: Focus on Electron Transfer, Free Radicals, and Structure - Activity Relationships. *Curr Med Chem.* 2005 Oct 1;12(22):2601–23.
151. Muller FL, Liu Y, van Remmen H. Complex III Releases Superoxide to Both Sides of the Inner Mitochondrial Membrane. *Journal of Biological Chemistry.* 2004 Nov;279(47):49064–73.
152. ASLANKOÇ R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2020 Mar 1;
153. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 30(6):620–50.
154. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett.* 2000 Dec 1;486(1):10–3.
155. Hampton MB, Orrenius S. Dual regulation of caspase activity by hydrogen peroxide: implications for apoptosis. *FEBS Lett.* 1997 Sep 15;414(3):552–6.
156. Karabulut H, Günay MŞ. Serbest Radikaller. *MAKÜ Sag Bil Enst Derg.* 2016;4(1):50–9.
157. Young IS, Woodside J v. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001 Mar;54(3):176–86.
158. Al-Omar M, Beedham C, Alsarra I. Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi Pharm J.* 2004;1–18.
159. DEMIRAL T, TURKAN I. Comparative lipid peroxidation, antioxidant defense systems and proline content in roots of two rice cultivars differing in salt tolerance. *Environ Exp Bot.* 2005 Jun;53(3):247–57.

160. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 2002 Jan 1;82(1):47–95.
161. Bienert GP, Schjoerring JK, Jahn TP. Membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 2006 Aug;1758(8):994–1003.
162. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med.* 2003 Aug;35(3):236–56.
163. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem.* 1991 Nov 15;266(32):22028–34.
164. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact.* 1994 Jun;91(2–3):133–40.
165. Kohen R, Nyska A. Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicol Pathol.* 2002 Oct 2;30(6):620–50.
166. Halliwell B, Adhikary A, Dingfelder M, Dizdaroglu M. Hydroxyl radical is a significant player in oxidative DNA damage in vivo. *Chem Soc Rev.* 2021;50(15):8355–60.
167. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford University Press; 2015.
168. di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Apr 24;2020:1–32.
169. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007 Nov 1;35(5):1147–50.
170. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences.* 1985 Dec 17;311(1152):617–31.
171. Lushchak VI. Glutathione Homeostasis and Functions: Potential Targets for Medical Interventions. *J Amino Acids.* 2012 Feb 28;2012:1–26.
172. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014 Dec;224:164–75.
173. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine.* 2018 Dec 1;54(4):287–93.
174. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007 Jan;39(1):44–84.
175. López-Alarcón C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal Chim Acta.* 2013 Feb;763:1–10.
176. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015 Jun;97:55–74.
177. Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Res Rev.* 2020 Jan;57:100982.

178. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*. 1998;10:1–4.
179. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. In 2011. p. 1–37.
180. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2018;28(2):139–54.
181. Devasagayam TPA, Bolloor KK, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian J Biochem Biophys*. 2003 Oct;40(5):300–8.
182. Marí M, Colell A, Morales A, von Montfort C, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Redox Control of Liver Function in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Jun;12(11):1295–331.
183. Haines DD, Juhasz B, Tosaki A. Management of multicellular senescence and oxidative stress. *J Cell Mol Med*. 2013 Aug 22;17(8):936–57.
184. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. In 2012. p. 229–317.
185. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Sep 30;20(9):689–709.
186. SOUTHRN PA, POWIS G. Free Radicals in Medicine. II. Involvement in Human Disease. *Mayo Clin Proc*. 1988 Apr;63(4):390–408.
187. Fridovich I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutases. *Annu Rev Biochem*. 1995 Jun;64(1):97–112.
188. Kumarappan V, Holmegaard L, Martiny C, Madsen CB, Kjeldsen TK, Viftrup SS, et al. Multiphoton electron angular distributions from laser-aligned CS₂ molecules. *Phys Rev Lett*. 2008 Mar 7;100(9):093006.
189. Gill SS, Tuteja N. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiology and Biochemistry*. 2010 Dec;48(12):909–30.
190. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993 Mar 4;362(6415):59–62.
191. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Sep 15;15(6):1583–606.
192. Papa L, Manfredi G, Germain D. SOD1, an unexpected novel target for cancer therapy. *Genes Cancer*. 2014 Apr 22;5(1–2):15–21.
193. Muscogiuri G, Salmon AB, Aguayo-Mazzucato C, Li M, Balas B, Guardado-Mendoza R, et al. Genetic Disruption of SOD1 Gene Causes Glucose Intolerance and Impairs β -Cell Function. *Diabetes*. 2013 Dec 1;62(12):4201–7.
194. Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:1–10.

195. Trist BG, Davies KM, Cottam V, Genoud S, Ortega R, Roudeau S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-like superoxide dismutase 1 proteinopathy is associated with neuronal loss in Parkinson's disease brain. *Acta Neuropathol.* 2017 Jul 19;134(1):113–27.
196. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2000 May 16;101(19):2264–70.
197. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of Extracellular Superoxide Dismutase Expression by Angiotensin II and Hypertension. *Circ Res.* 1999 Jul 9;85(1):23–8.
198. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, et al. Serum Extracellular Superoxide Dismutase in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Apr 1;26(4):1246–50.
199. Schneider MP, Sullivan JC, Wach PF, Boesen EI, Yamamoto T, Fukai T, et al. Protective role of extracellular superoxide dismutase in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(4):374–81.
200. Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H, Cartwright J, Dionne L, Lu N, et al. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Sep 3;93(18):9782–7.
201. Dayal S, Baumbach GL, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Lentz SR. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175732.
202. Thénard L. Observations sur des nouvelles combinaisons entre l'oxygène et divers acides. *Ann Chim Phys.* 1818;8:306–12.
203. Loew O. A New Enzyme of General Occurrence in Organisms. *Science* (1979). 1900 May 4;11(279):701–2.
204. Limón-Pacheco J, Gonsébat ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009 Mar 31;674(1–2):137–47.
205. Sutton HC, Winterbourn CC. On the participation of higher oxidation states of iron and copper in fenton reactions. *Free Radic Biol Med.* 1989 Jan;6(1):53–60.
206. Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. The Fenton reagents. *Free Radic Biol Med.* 1993 Oct;15(4):435–45.
207. Lloyd R v., Hanna PM, Mason RP. The Origin of the Hydroxyl Radical Oxygen in the Fenton Reaction. *Free Radic Biol Med.* 1997 Jan;22(5):885–8.
208. Cheung CC, Zheng GJ, Li AM, Richardson BJ, Lam PK. Relationships between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquat Toxicol.* 2001 May;52(3–4):189–203.
209. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF. The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem.* 1987 Jan 15;262(2):660–6.

210. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004 Jan 1;61(2):192–208.
211. Zámocký M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 1999 Jun;72(1):19–66.
212. Asaduzzaman Khan Md, Tania M, Zhang D zheng, Chen H chun. Antioxidant enzymes and cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2010 Jun 22;22(2):87–92.
213. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase Enzyme Mutations and their Association with Diseases. *Molecular Diagnosis*. 2004;8(3):141–9.
214. Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem*. 1957 Nov;229(1):189–97.
215. Munoz U, Castilla-Cortazar I. Protection Against Oxidative Stress and “IGF-I Deficiency Conditions.” In: *Antioxidant Enzyme*. InTech; 2012.
216. Drevet J. Glutathione peroxidases expression in the mammalian epididymis and vas deferens. *Int J Androl Suppl*. 2000;12.
217. Drevet JR. The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: A complex story. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 May;250(1–2):70–9.
218. Baek IJ, Seo DS, Yon JM, Lee SR, Jin Y, Nahm SS, et al. Tissue expression and cellular localization of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx) mRNA in male mice. *J Mol Histol*. 2007 Jun 15;38(3):237–44.
219. Burk RF, Olson GE, Winfrey VP, Hill KE, Yin D. Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the gastrointestinal tract and in other tissues. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011 Jul;301(1):G32–8.
220. Liang H, Ran Q, Jang YC, Holstein D, Lechleiter J, McDonald-Marsh T, et al. Glutathione peroxidase 4 differentially regulates the release of apoptogenic proteins from mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2009 Aug;47(3):312–20.
221. Noblanc A, Kocer A, Chabory E, Vernet P, Saez F, Cadet R, et al. Glutathione Peroxidases at Work on Epididymal Spermatozoa: An Example of the Dual Effect of Reactive Oxygen Species on Mammalian Male Fertilizing Ability. *J Androl*. 2011 Nov 1;32(6):641–50.
222. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, et al. Dual Function of the Selenoprotein PHGPx During Sperm Maturation. *Science (1979)*. 1999 Aug 27;285(5432):1393–6.
223. Kryukov G v., Castellano S, Novoselov S v., Lobanov A v., Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of Mammalian Selenoproteomes. *Science (1979)*. 2003 May 30;300(5624):1439–43.
224. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1–11.

225. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, et al. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003 Oct 23;349(17):1605–13.
226. Forgione MA, Weiss N, Heydrick S, Cap A, Klings ES, Bierl C, et al. Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002 Apr 1;282(4):H1255–61.
227. Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2009 Jun 22;
228. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, García-Erce JA, Muñoz M, Martínez-López F, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfus*. 2022;20(4):310–8.
229. Garbowski MW, Bansal S, Porter JB, Mori C, Burckhardt S, Hider RC. Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways. *Haematologica*. 2020 Sep 14;106(11):2885–96.
230. 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 Jan 8;40(9):1058–65.
231. Espósito BP, Breuer W, Slotki I, Cabantchik ZI. Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2002 Mar;32:42–9.
232. Hider RC. Nature of nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest*. 2002 Mar;32:50–4.
233. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, Grönhaugen-Riska C, Rosenlöf K. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron–saccharate administration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000 Nov 1;15(11):1827–34.
234. Kooistra MP, Kersting S, Gosriwatana I, Lu S, Nijhoff-Schutte J, Hider RC, et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest*. 2002 Mar;32 Suppl 1:36–41.
235. van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Mar 1;19(3):561–5.
236. Stefansson B, Haraldsson B, Nilsson U. Ascorbyl free radical reflects catalytically active iron after intravenous iron saccharate injection. *Free Radic Biol Med*. 2008 Nov 1;45(9):1302–7.
237. Rooyackers TM, Stroes ESG, Kooistra MP, van Faassen EE, Hider RC, Rabelink TJ, et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest*. 2002 Mar;32:9–16.

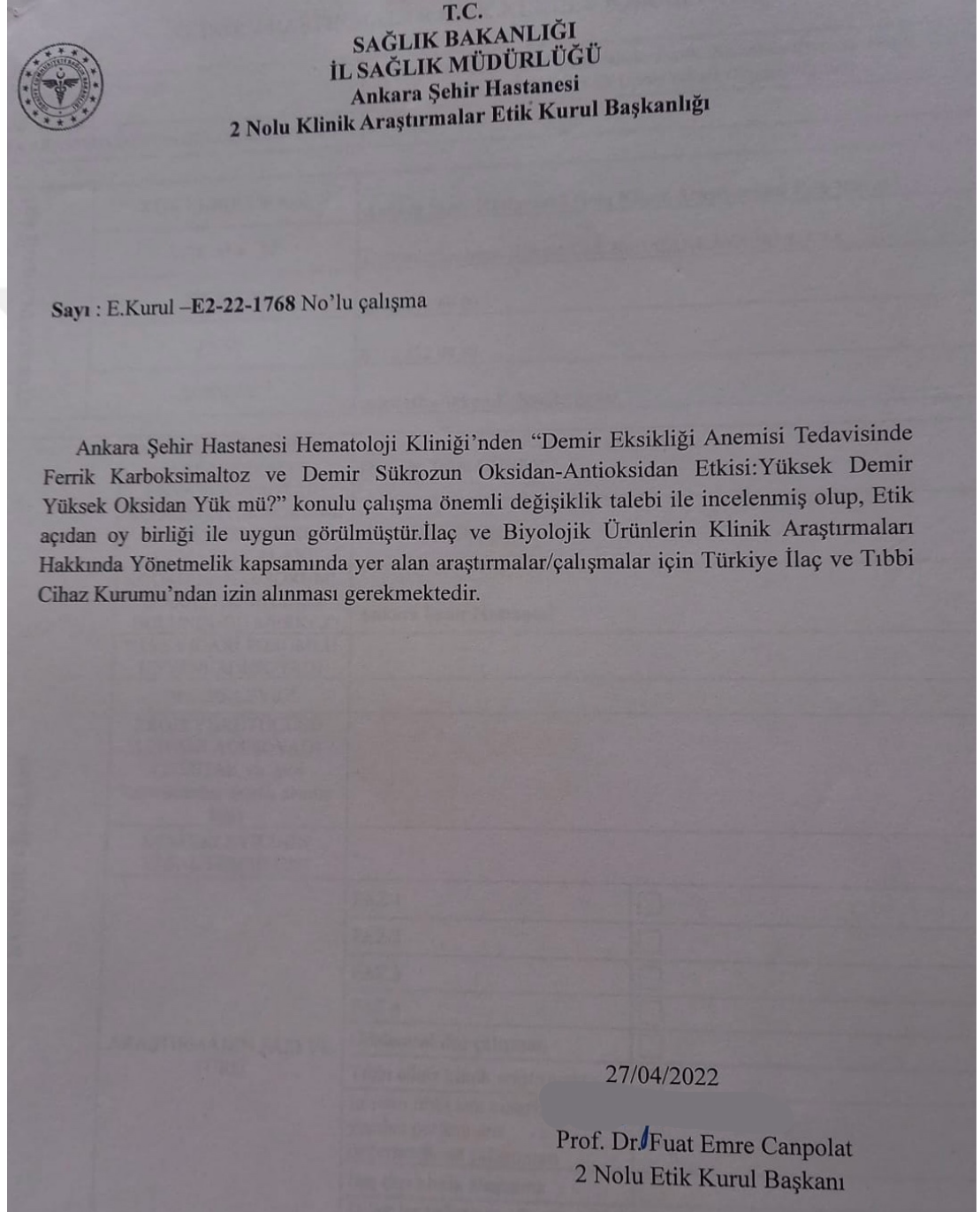
238. Agarwal R, Campbell RC, Warnock DG. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *This is a US government work. There are no restrictions on its use. Semin Nephrol.* 2004 Mar;24(2):101–14.
239. Scheiber-Mojdehkar B. Non-Transferrin-Bound Iron in the Serum of Hemodialysis Patients Who Receive Ferric Saccharate: No Correlation to Peroxide Generation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004 Jun 1;15(6):1648–55.
240. Mimić-Oka J, Savić-Radojević A, Plješa-Ercegovac M, Opačić M, Simić T, Dimković N, et al. Evaluation of Oxidative Stress after Repeated Intravenous Iron Supplementation. *Ren Fail.* 2005 Jan 7;27(3):345–51.
241. Pai AB, Boyd A v, McQuade CR, Harford A, Norenberg JP, Zager PG. Comparison of Oxidative Stress Markers After Intravenous Administration of Iron Dextran, Sodium Ferric Gluconate, and Iron Sucrose in Patients Undergoing Hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2007 Mar;27(3):343–50.
242. Tiwari AKM, Mahdi AA, Zahra F, Chandyan S, Srivastava VK, Negi MPS. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in pregnant anemic women. *Indian J Clin Biochem.* 2010 Oct;25(4):411–8.
243. Acharya J, Punchard NA, Taylor JA, Thompson RPH, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol.* 1991 Apr 24;47(4):287–91.
244. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol.* 1998;30(1–2):12–5.
245. Yetgin S, Hincal F, Baçaran N, Ciliv G. Serum Selenium Status in Children with Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol.* 1992;88(4):185–8.
246. Ozkurt S, Ozenc F, Degirmenci NA, Temiz G, Musmul A, Sahin G, et al. Acute and Subacute Effects of EV Iron Sucrose on Endothelial Functions in Hemodialysis Patients. *Ren Fail.* 2012 Feb 21;34(1):1–6.
247. Borawski J, Gozdzikiewicz J, Abramowicz P, Naumnik B, Mysliwiec M. Endothelial Injury Markers With High-dose Intravenous Iron Therapy in Renal Failure. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2004 Oct 30;10(4):403–6.
248. Akarsu S, Demir H, Selek S, Oguzoncul F. Iron deficiency anemia and levels of oxidative stress induced by treatment modality. *Pediatrics International.* 2013 Jun;55(3):289–95.
249. Garcia-Fernandez N, Echeverria A, Sanchez-Ibarrola A, Paramo JA, Coma-Canella I. Randomized clinical trial on acute effects of i.v. iron sucrose during haemodialysis. *Nephrology.* 2010 Mar;15(2):178–83.
250. Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, et al. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croat Med J.* 2002 Feb;43(1):16–9.
251. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019 Mar 18;286(5):826–54.

252. Balagopalakrishna C, Manoharan PT, Abugo OO, Rifkind JM. Production of superoxide from hemoglobin-bound oxygen under hypoxic conditions. *Biochemistry*. 1996 May 21;35(20):6393–8.
253. Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, Cutler RG, Mattson MP, Rifkind JM. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free Radic Res*. 2008 Sep;42(9):824–9.
254. Cassat JE, Skaar EP. Iron in Infection and Immunity. *Cell Host Microbe*. 2013 May;13(5):509–19.
255. Vives Corrons JL, Miguel-García A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazso S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol*. 1995 Nov;55(5):327–31.
256. 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(1–3):117–24.
257. Zaka-ur-Rab Z. Effect of Oral Iron on Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Children with Iron Deficiency Anaemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;
258. Meroño T, Dauteuille C, Tetzlaff W, Martín M, Botta E, Lhomme M, et al. Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. *Clinical Nutrition*. 2017 Apr;36(2):552–8.
259. Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, Raptis V, Makedou K, Makedou A, et al. Slow Intravenous Iron Administration Does Not Aggravate Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers during Hemodialysis: A Comparative Study between Iron Sucrose and Iron Dextran. *Am J Nephrol*. 2007;27(6):572–9.
260. Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, Nakano H, Yamamoto H, Yokoyama K, et al. Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007 Mar 8;22(5):1407–12.
261. Saglam F, Cavdar C, Uysal S, Cavdar Z, Camsari T. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients. *Ren Fail*. 2007 Jan 7;29(7):849–54.
262. Reddi AS, Bollineni JS, Baskin S, Nimmagadda VR, Baker H. Serum Ferritin and Oxidative Stress in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nephron*. 2000;86(2):202–3.
263. Toblli E, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the extent of oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung*. 2011 Nov 27;61(07):399–410.
264. Toblli JE. The Induction of Oxidative/Nitrosative Stress, Inflammation, and Apoptosis by a Ferric Carboxymaltose Copy Compared to Iron Sucrose in a Non-Clinical Model. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;FF08-FF12.
265. Bailie GR, Schuler C, Leggett RE, Li H, Li HD, Patadia H, et al. Oxidative effect of several intravenous iron complexes in the rat. *BioMetals*. 2013 Jun 17;26(3):473–8.

266. Pektaş G, Kırılı İ. Long-term Effect of Intravenous Iron Carboxymaltose Treatment on Oxidative Stress in Women with Iron Deficiency Anemia. *Health Sciences Quarterly*. 2021 Apr 30;3–10.
267. Lee S, Ryu K, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019 Apr;45(4):858–64.
268. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med*. 2012 Jan 1;40(4).
269. Jose A, Mahey R, Sharma JB, Bhatla N, Saxena R, Kalaivani M, et al. Comparison of ferric Carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy- randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec 4;19(1):54.
270. Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Womens Health*. 2018 Dec 5;18(1):6.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



(Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.12.2021 tarihinde E2-21-1155 karar numarası ile onaylanmış olup TITCK’nın yönergeleri doğrultusunda yapılan değişiklikler dolayısıyla tekrar etik kurula başvurularak güncel onay alınmıştır.)

Ek-2: Tez konusu onay formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Keziban Naz Yılmaz
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	03.12.2018
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	29.12.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. İhsan Ateş
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Tekin Güney
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Uzm. Dr. Enes Seyda Şahiner

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) “Demir eksikliği anemisi tedavisinde ferrik karboksimaltoz ve demir sükrozun oksidan-antioksidan etkisi: Yüksek demir yüksek oksidan yük mü?”
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Demir eksikliği anemisi tedavisinde sıklıkla uygulanan ferrik karboksimaltoz ve demir sükrozun oksidan-antioksidan etkisi nedir? Yüksek demir düzeyleri yüksek oksidan yük ile ilişkili mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Demir, neredeyse tüm canlı hücrelerin ve organizmaların temel bileşenidir. Çeşitli metaloproteinlerin bir bileşeni olarak, dokularda oksijen taşınması, mitokondride solunum sırasında elektron transfer reaksiyonları, DNA'nın sentezi ve onarımı, ksenobiyotiklerin metabolizması vb. gibi kritik biyokimyasal süreçlerde yer alır.

Demir eksikliği tedavisinde de Hb yapımında temel bileşen olarak yer alır. Son yıllarda i.v. formülasyonlar daha kısa sürede yüksek miktarda verilebilmektedir. Ancak; demir, redoks homeostazını bozar ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) yayılmasını katalize ederek oksidatif strese yol açar. ROS, fizyolojik sinyal yolları için kritiktir, ancak oksidatif stres, doku hasarı ve hastalığı ile ilişkilidir. Hücresel düzeyde, oksidatif stres, demire bağlı bir hücre ölümü şekli olan ferroptozaya yol açabilir. Bu nedenle hızlı yüksek miktarda verilebilen iv demir preparatlarının kısa ve uzun dönemde oksidan mekanizmalarla verdiği zararlar bilinmemekte ve literatürde verisi yeterince bulunmamaktadır. Çalışmamızda intravenöz yüksek dozda demir tedavisi alan hastalarda oksidan-antioksidan mekanizmaların kısa ve uzun dönem etkileri gösterilmeye çalışılacaktır.
3-Araştırma amacı (Objectives) Ferric karboksimaltoz demir eksikliği anemisi tedavisinde rutinde kolay ulaşılabilmesi, hızlı ve yüksek miktarda demir sağlaması ve göreceli az yan etki profili nedeni ile çok sık kullanılan bir ilaçtır. Bununla birlikte daha önce ve halihazırda kullanılan intravenöz demir formülasyonları ile karşılaştırıldığında daha kısa sürede daha yüksek miktarda demir yükünün hücresel düzeyde ve gelecekte kümülatif etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle bu araştırma mevcut kısa sürede verilen demir yükünün oluşturduğu kısa dönemde etkilerini araştırmak ve daha eski ve sık kullanılan bir demir formülasyonu olan demir sükroz ile karşılaştırılması temel hedef olacaktır.
4-Hipotez (Hypothesis) Ferric karboksimaltoz ve diğer iv demir formu olan demir sükrozun demir eksikliği anemisi olan hastalara uygulanması sonrası kısa sürede verilen demir yükünün oluşturduğu oksidan/antioksidan etki düzeylerine göre tedavinin kısa dönem etkilerinin değerlendirilmesi uygun tedavi seçimi yapmaya fayda sağlayacaktır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Tek merkezli, prospektif, gözlemsel çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Demir eksikliği anemisi tanısı ile endikasyonu olup intravasküler demir tedavisi olarak, İntravenöz ferrik karboksimaltoz 500 mg dozunda tek doz olarak verilmesi planlanmış olan, demir sükroz ise 100 mg dozunda haftada 3 gün olarak verilmesi planlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Araştırmanın birincil hedefi demir eksikliği anemisi tanısı ile endikasyonu olup intravasküler demir tedavisi uygulanan hastaların yüksek demir yükünün oksidan ve antioksidan parametrelere bakılarak etkisinin gözlenmesi hedeflenmektedir. İkincil hedefi demir eksikliği anemisi tanısı ile endikasyonu olup intravasküler demir tedavisi uygulanan hastalarda oluşabilecek oksidan stresin belirlenerek iv demir formları olan demir karboksimaltoz ve demir hidroksitin karşılaştırılarak hastaya daha az hasar verecek formun seçilmesi hedeflenmektedir, aynı zamanda hastaların başvuru ve 1. ay demir parametreleri düzeylerinin değişimi değerlendirilecektir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Araştırmamız prospektif, tek merkezli, gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran demir eksikliği anemisi tanısı alıp endikasyon sonucu intravasküler demir tedavisi uygulanacak olan hastalar alınacaktır. Hastaların planlanan demir tedavileri poliklinikte kendilerini değerlendiren hekim tarafından planlanacak olup hastalar 1000 mg ferrik karboksimaltoz, 1500 mg ferrikkarboksimaltoz ve 1000 mg demir sükroz olmak üzere 3 gruba ayrılacak, ferrik karboksimaltoz grubu başlangıçta ilk doz olarak 500 mg tedavi alıp ; bir hafta sonra ikinci doz olarak ilk grupta 500 mg, ikinci grupta 1000 mg olmak üzere tedavilerini tamamlayacak şekilde dahil edilecektir. Demir sükroz grubu ise ilk doz olarak 100 mg tedavisini almış, total 1000 mg demir dozu almış hastalardan seçilecektir. Hastaların tedavi başlangıcında; ferrik karboksimaltoz için ilk 500 mg intravenöz demir uygulamasının, demir sükroz içinse ilk 100 mg intravenöz demir uygulamasının 1. Saatinde ve kontrol 1. ayda kanları alınacaktır. Tam kan sayımı, demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi tedavi başlangıcında ve 1 ay takip süresi sonrası kontrol vizitinde

değerlendirilmek üzere rutin kanlarından çalışılacak, serum süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz enzim düzeyleri çalışmaya özel çalışılacaktır. Örnekler tedavi öncesi, tedavinin 1. Saati ve 1. Ay kontrol muayenesinde değerlendirilecektir. Hasta takip formlarının doldurulması Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji kliniğinde Dr. Keziban Naz Yılmaz tarafından yapılacaktır. Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayından sonra başlanacak olup hedeflenen hasta sayısı elde edilene kadar devam edilecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Demir eksikliği anemisi tanısı ile endikasyonu olup intravasküler demir tedavisi uygulanan 58 hasta olarak belirlenip istatistiksel güç %90 olarak hedeflendi.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) SPSS (Statistical Program for Social Sciences) versiyon 21.0 for Windows ile; Kolmogorov-Smirnov test Student T-test veya 3 ve daha fazla grup için ANOVA test Chi-square ve Fisher's Exact Chi-Square test Stepwise logistic regression ve multivariable linear regression analizi Repeated measure ANOVA ROC Curve analizi
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Demir eksikliği anemisi, ferrik karboksimaltoz, demir sükroz , oksidan stres

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

Tez danışmanı: Doç. Dr. Tekin Güney

Tez danışmanı: Uzm. Dr. Enes Seyda Şahiner

9. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Keziban Naz Yılmaz

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Bekar

Mail adresi :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Gazi Anadolu Lisesi (2007-2011)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2017)

III- Ünvanları

2018 - Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018-2019)

Ankara Şehir Hastanesi (2019-halen)