

## Reproduktif dönemdeki kadınlarda demir eksikliği anemisinin oksidatif strese etkisi

### *The effect of iron deficiency anemia on oxidative stress in reproductive-age women*

✉ Selim Yalçın<sup>1</sup>, ✉ Aydın Çifci<sup>2</sup>, ✉ Şenay Durmaz Ceylan<sup>3</sup>, ✉ Kübra Öklü<sup>2</sup>, ✉ Murat Doğan<sup>2</sup>, ✉ Turgut Kültür<sup>4</sup>, ✉ Hasan Demirtaş<sup>5</sup>, ✉ Aşkın Güngüneş<sup>3</sup>, ✉ Salim Neşelioğlu<sup>6</sup>, ✉ Özcan Erel<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>4</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>5</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>6</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, demir eksikliği anemisinin kanser, diyabet ve vasküler hastalıklarda önemli bir aktör olduğu düşünülen oksidatif stres üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya üreme çağına ve 18-45 yaş arasında 78 kadın katılımcı dahil edildi. 39 IDA hastası ve 39 sağlıklı kontrol vardı. İki grup arasında tiol-disülfid homeostazi parametreleri ve iskemi modifiye albumin düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunda total tiol, nativ tiol daha düşük iken iskemi modifiye albumin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti.

**Sonuç:** Tiol / disülfid parametreleri ve iskemi modifiye edilmiş albumin testi; ucuz ve ulaşılması kolay testlerdir. Bu çalışma demir eksikliği anemisinin oksidatif hasara yol açabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, demir eksikliği, tiol/disülfid dengesi

#### ABSTRACT

**Aim:** The study purposes to investigate the effect of iron deficiency anemia on oxidative stress that is thought as an important actor in cancer, diabetes and vascular diseases.

**Material and Method:** The study includes 78 women on reproductive ages and between 18-45 year-old. There were 39 IDA patients and 39 healthy controls. Between two groups, the parameters of thiol-disulphide homeostasis and ischemia-modified albumin levels were compared.

**Results:** In patient group, total thiol, nativ thiol were lower, while ischemia-modified albumin levels were higher than control group.

**Conclusion:** Thiol/disulphide balance tests and ischemia-modified albumin are cheap and easy-to-reach tests. The present study showed that IDA might lead to oxidative damage.

**Keywords:** Anemia, iron deficiency, thiol/disulphide balance

**Corresponding Author:** Aydın Çifci, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 71450, Yenışehir, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

**E-posta:** dr.aydin.71@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 11.02.2020 **Kabul Tarihi:** 17.03.2020 **Makale ID:** 687618

*Cite this article as: Yalçın S, Çifci A, Durmaz Ceylan Ş ve ark. Reproduktif dönemdeki kadınlarda demir eksikliği anemisinin oksidatif strese etkisi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2020; 2(2): 38-41.*

## GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA), sık görülen ve sağlık sistemlerine yük oluşturan bir sorundur. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle genç kadınlarda yaygın görülmektedir. Demir, hücrelerin bölünmesi, oksijenasyonu, tamiri gibi birçok konuda gereklidir. DEA, doku düzeyinde oksijenasyonu bozarak kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilemektedir (1,2) myoglobin, and cytochromes, and, beyond erythropoiesis, is involved in oxidative metabolism and cellular energetics. Hence, iron deficiency (ID).

Oksidatif hasar; serbest radikaller veya reaktif oksijen türleriyle, antioksidan sistem arasındaki denge bozulmasıyla oluşmaktadır. Dinamik thiol/disülfid homeostazi; oksidan ve antioksidan kapasiteyi göstermesi bakımından önemlidir (3). Diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve daha birçok patolojik durumda anormal dinamik thiol/disülfid homeostazi gösterilmiştir (4-6) similarly to the phosphorylation cascade. Cellular redox biology requires both compartmentalisation and communication of redox systems: the thermodynamic disequilibrium of the major redox switches allows rapid and sensitive responses to perturbations in redox environments. The many oxidation states of sulphur are found in numerous sulphur species with distinct functional groups (thiols, disulphides, polysulphides, sulphenic, sulphinic and sulphonic acids, etc..

Bu çalışmada demir eksikliği anemisinin thiol/disülfid homeostazi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Polikliniği'ne müracaat eden ve demir eksikliği anemisi tanısı konulan, başka herhangi bir sistemik hastalığı veya o an için aktif bir enfeksiyonu olmayan reproduktif dönemdeki 39 kadın ve kontrol grubu olarak anemisi olmayan sağlıklı 39 kadın olmak üzere toplam 78 kadın dahil edildi. Bütün katılımcılardan 5 cc kan alındı. Tüm alınan kanlar 8 saatlik açlıktan sonra alındı ve bekletilmeden 1500 rpm/dk 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Kan örneklerinde tüm parametreler 8 saatlik açlık sonrası bakıldı. Plazma ve serum ayrıldı ve serumlar -80 °C de çalışılncaya kadar saklandı. Tüm parametreler ayrı serum örneklerinde çalışıldı. Bu çalışma için thiol/disülfid dengesi ve IMA konsantrasyonu yeni geliştirilen (Erel&Neseliolu) bir yöntemle bakıldı (3).

## Çalışmaya Alınma Kriterleri

Demir eksikliği anemisi olan 18-45 yaş arası ve Gönüllü Onam Formu'na onay veren kadınlar dahil edildi. Kontrol grubuna ise demir eksikliği anemisi olmayan, herhangi bir sistemik rahatsızlığı veya aktif enfeksiyonu olmayan, laboratuvar parametreleri normal olan benzer demografik özelliklere sahip kadınlar dahil edildi.

## Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Bilinen romatolojik hastalığı (romatoid artrit, anki-lozan spondilit vb.), gebeliği, yerleşik osteoporozu, oksidatif strese neden olabilecek kronik ve/veya sistemik hastalığı (malignite, tiroid disfonksiyonu, obezite, hipertansiyon, DM gibi), steroid, nonsteroid antiinflamatuvar, immünsüpresif ilaç kullanımı, kan örnekleri alınırken aktif enfeksiyon veya akut inflamasyonu, düzenli vitamin desteği alma öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## İstatistik Analizi

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 25 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılımlar için ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (minimum-maksimum) verilerek yapıldı. Dağılımı normal olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0.05 alındı.

## Etik Durum

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrası başladı (Tarih: 03.01.2017, Karar No: 01/11). Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki İlkeler Deklarasyonu'nun Etik Standartlarını karşılamaktadır.

## BULGULAR

Hastaların yaşları ortanca 27 (20-40), kontrol grubunun yaşları ortancası 30 (20-44) yıl olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak benzerdi (p=0.87). Hasta grubunda kontrollere göre hemoglobin düzeyleri ve demir parametreleri anlamlı olarak farklıydı (p<0,001). Hasta grubunda kontrol grubuna göre total thiol, nativ thiol düzeyleri anlamlı yüksekken; kontrol grubunda IMA daha yüksek saptandı (p<0,05). Disülfid/nativ thiol, disülfid/total thiol ve nativ thiol/total thiol oranları benzerdi. Bu değerler ayrıntılı olarak **Tablo**'da gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu n=39	Kontrol grubu n=39	Anlamlılık düzeyi
Yaş, yıl	27 (20-40)	30 (20-44)	p=0,87
Hemoglobin, g/dl	11,1 (8,4-11,9)	13,5 (12,1-15,3)	p<0,001
Beyaz küre sayısı	6,94 (4,4-10,74)	7,77 (4,35-10,8)	p=0,06
Trombosit sayısı	315 (190-474)	268 (170-441)	p=0,014
Transferrin saturasyonu, %	0,08 (0,02-0,38)	0,25 (0,07-0,99)	p<0,001
Albumin, g/dl	4,6 (3,8-4,9)	4,7 (4,4-4,9)	p=0,001
Total thiol, µmol/L	383,7 (272,2-493,9)	423,2 (343,1-493,9)	p=0,003
Nativ thiol, µmol/L	352,9 (246,1-470)	390 (314,2-457,5)	p=0,002
Disülfid SS, µmol/L	17,4 (9,8-29,4)	18,9 (8,7-24,3)	p=0,42
SS/SH	5,33 (2,5-8,5)	4,7 (2,5-7,1)	p=0,18
SS/total thiol	4,82 (2,42-7,29)	4,28 (2,43-5,51)	p=0,18
SH/total thiol	90,3 (85,4-95,1)	91,4 (88,9-95,1)	p=0,18
IMA, ABSU	0,79 (0,63-1,17)	0,75 (0,6-0,95)	p=0,04

## TARTIŞMA

Bu çalışmada DEA hastalarında kontrol grubuna göre antioksidan kapasitenin bozulduğu, thiol/disülfid dengesinin oksidan tarafa doğru kaydığı ve oksidatif hasara gidişatin olabileceği gösterilmiştir. Çalışmanın reproduktif çağıdaki kadın hastalarda yapılmış olması, erkeklerde anemin genelde başka bir patolojiyle ilişkili olup bu patolojinin etkilerinden kurtulmak amacıyla.

Demir eksikliği, eritrosit yarı ömürlerinin kısalmasına ve dolaşımdan daha hızlı kaldırılmalarına yol açabilmektedir. Özellikle hücre membranının sertlik derecesi ve deformabilitedeki azalma buna neden olabilmektedir. Demir eksikliğinde görülen bu sertlik, şekil değişimlerine uygun tepki verememe ve sitozolik kalsiyum artışı gibi programlı ölüm mekanizmaları oksidatif strese neden olabilmektedir (7-9) membrane blebbing, activation of proteases, and phosphatidylerine exposure at the outer membrane leaflet. Exposed phosphatidylerine is recognized by macrophages that engulf and degrade the affected cells. Eryptosis is triggered by erythrocyte injury after several stressors, including oxidative stress. Besides caspase activation after oxidative stress, two signaling pathways converge to trigger eryptosis: (a. Özellikle lipid peroksidasyonu da bu yolağa katkıda bulunmaktadır. Oksidan stres, artarken glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin etkinliği düşmektedir (10-12).

Demir homestazında önemli hücrelerden biri de makrofajlardır. Yapılan çalışmalarda makrofaj içi demirin azalmasının interleukin-6 ve tumor necrosis factor- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu önlediği; indüklenbilir nitrik oksit sentazı azalttığı gösterilmiştir (13,14). Bu durum DEA'nın oksidan ve proinflamatuvar etkiye sahip olduğunun göstergesi olabilir.

Bilgili ve ark.(15) DEA'lı hastalarda kontrol grubuna göre IMA değerlerini yüksek bulmuştur. Bu veri bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Ayrıca bahsi geçen çalışmada IMA düzeyi ile hemoglobin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış ve aneminin şiddetinin önemli bir etmen olabileceğini düşündürmüştür. Araştırmacılar bu makalede, DEA'nın hipoksik etkilerine bağlı IMA'nın yükseldiğini düşünmüşlerdir.

Pediyatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada, DEA'lı çocuklarda; oksidan kapasiteyi ölçen disülfid, disülfid/total thiol, disülfid/nativ thiol oranları yüksek bulunmuş; serum ferrokسيدaz düzeyi hasta grubunda düşük bulunmuş, IMA düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (16). Tasarım olarak çalışmamıza benzer olan bu araştırmada, parametrelerin anlamlılıkları çalışmamızdakilerden farklıdır. Bu durum katılımcıların yaş gruplarının ve hasta özelliklerinin farklı olmasıyla açıklanabilir.

Konuyla ilgili hayvan modelleri de bulunmaktadır. Nagababu ve ark. (17) yaptığı hayvan çalışmasında, demirden fakir diyetle beslenerek demir eksikliği anemisi oluşturulan farelerde methemoglobin düzeylerinin yükseldiği gösterilerek eritrositlerin oksidatif hasara maruz kaldığı saptanmıştır.

Çalışmanın kısıtlı yanları; örneklemin sadece kadın cinsiyetten oluşması, örneklem sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olmasıdır. Başka yöntemlerle oksidatif hasarın mekanizmasının aydınlatılması için daha büyük çaplı, prospektif takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

## MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur ve yazarlar arasında çıkar ilişkisi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med 2015; 372: 1832-43.
2. Jankowska EA, Rozenyrt P, Witkowska A, et al. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure. J Card Fail 2011; 17: 899-906.

3. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326–32.
4. Matteucci E, Giampietro O. Thiol Signalling Network with an Eye to Diabetes. *Molecules* 2010; 15: 8890–903.
5. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 495–509.
6. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, et al. Cysteine catabolism: A novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res* 2014; 74: 787–96.
7. Lang F, Lang KS, Lang PA, Huber SM, Wieder T. Mechanisms and significance of eryptosis. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1183–92.
8. Pfafferoth C, Meiselman HJ, Hochstein P. The effect of malonyldialdehyde on erythrocyte deformability. *Blood* 1982; 59: 12–5.
9. Damonte G, Guida L, Sdrassa A, et al. Mechanisms of perturbation of erythrocyte calcium homeostasis in favism. *Cell Calcium* 1992; 13: 649–58.
10. Rodvien R, Gillum A, Weintraub LR. Decreased glutathione peroxidase activity secondary to severe iron deficiency: a possible mechanism responsible for the shortened life span of the iron-deficient red cell. *Blood* 1974; 43: 281–9.
11. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol* 1998; 30: 12-5.
12. Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol* 1976; 17: 111–6.
13. Johnson EE, Sandgren A, Cherayil BJ, Murray M, Wessling-Resnick M. Role of ferroportin in macrophage-mediated immunity. *Infect Immun* 2010; 78: 5099–106.
14. Wang L, Harrington L, Trebicka E, et al. Selective modulation of TLR4-activated inflammatory responses by altered iron homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3322–8.
15. Bilgili S, Bozkaya G, Tütüncüler FK, Akşit M, Yavuz M. Demir eksikliği anemisinde iskemi modifiye albumin değerlerinin araştırılması. *Turkish J Biochem* 2017; 42: 259–63.
16. Topal I, Mertoglu C, Sürücü Kara I, Gok G, Erel O. Thiol-disulfide homeostasis, serum ferroxidase activity, and serum ischemia modified albumin levels in childhood iron deficiency anemia. *Fetal Pediatr Pathol* 2019; 38: 484–9.
17. Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, Cutler R, Mattson M, Rifkind J. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free Radic Res* 2008; 42: 824–9.