



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARINDA
HEMOGLOBİN, DEMİR, FERRİTİN VE B12
DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Burcu GÜLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARINDA
HEMOGLOBİN, DEMİR, FERRİTİN VE B12
DEğERLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Burcu GÜLER

TEZ DANIşMANI
Doç. Dr. Tijen ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, mesleğimi icra ederken kendime rol model olarak belirlemekten gurur duyacağım, her başım sıkıştığında rahatlıkla iletişime geçebildiğim, desteğini hayatımın birçok noktasında hissettiğim, gerekli eğitimi alabilmem için elinden gelenin en iyisini yapmak için çabalayan, ilgisini, bilgisini, hoşgörü ve sabrını benden esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Tijen ACAR'a, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ'e,

Aynı ortamı paylaştığım, beraber çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarıma,

Ailemden bildiğim, hayatımın her aşamasında yanımda olan, birlikte vakit geçirmekten mutlu olduğum arkadaşlarım Dr. Turceun AKDOĞAN ve Dr. Güzide ÜLGER'e,

Maddi manevi desteklerini her zaman hissettiğim, her daim yanımda olan, beni benden çok düşünen ve daha birçok sayılamayacak nedenden dolayı canım anne-babam İsa-Reyhan GÜLER'e, ablası olmaktan mutluluk duyduğum küçüğüm, canım kardeşim Enes GÜLER'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu GÜLER

ANKARA/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ TARİHÇESİ.....	3
2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	3
2.3. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	3
2.4. TİROİD HİSTOLOJİSİ	4
2.5. TİROİD BEZİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
2.5.1. Tiroid Hormonlarının Sentez ve Salgılanması.....	6
2.5.1.1. İyot alımı.....	8
2.5.1.2. Tiroglobulin sentezi	9
2.5.1.3. İyodinasyon ve birleştirme işlemleri	9
2.5.2. Tiroid Hormonu Depolama ve Sekresyonu.....	9
2.5.3. Tiroid Hormonlarının Vücutta Taşınması	10
2.5.4. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etki Mekanizması.....	11
2.5.4.1. Tiroid hormonlarının hedef hücreye girişi.....	11
2.5.4.2. Deiyonidazlar.....	11
2.5.5. Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Eliminasyonu.....	11
2.5.6. Tiroid Hormon Regülasyonu (Hpt Aksı)	11
2.5.7. Tiroid Hormonlarının Periferel Metabolizması.....	12
2.5.8. İyot Metabolizması.....	13
2.6. TİROİD HORMONLARININ ORGANİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ..	16
2.6.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	16
2.6.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	17

2.6.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	17
2.6.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	17
2.6.5. Kas ve İskelet Sistemi Üzerine Etkisi	17
2.6.6. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi	18
2.6.7. Endokrin Bezler Üzerine Etkisi.....	19
2.6.8. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	19
2.6.9. Uyku Üzerindeki Etkisi.....	20
2.6.10. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri	20
2.7. TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİSİ.....	20
2.7.1. Bazal Metabolizma ve Vücut Ağırlığına Etkisi	20
2.7.2. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkisi.....	21
2.7.3. Vitamin Metabolizması Üzerine Etkisi	22
2.7.4. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması Üzerine Etkisi	22
2.7.5. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi.....	23
2.7.6. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi	23
2.7.7. Yağ Metabolizması Üzerine Etkisi	23
2.8. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	25
2.8.1. Serum TSH.....	26
2.8.2. Tiroid Hormon Ölçümü.....	27
2.8.3. Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümleri	28
2.8.4. Tiroid Otoantikorları	29
2.9. HİPOTİROİDİ.....	29
2.9.1. Hipotiroidi Tanımı	29
2.9.2. Hipotiroidi Epidemiyolojisi	30
2.9.3. Hipotiroidi Patofizyolojisi.....	31
2.9.4. Hipotiroidi Etyolojisi	31
2.9.5. Endemik Guatr	33
2.9.6. Hipotiroidi Kliniği.....	34
2.9.7. Hipotiroidinin Klinik Bulguları.....	36
2.9.7.1. Hipotiroidizmin hematolojik bulguları	36
2.9.7.2. Hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem bulguları	36
2.9.7.3. Hipotiroidizmin solunum sistemi bulguları	37

2.9.7.4. Hipotiroidizmin gastrointestinal sistem bulguları	38
2.9.7.5. Hipotiroidizmin dermatolojik bulguları.....	38
2.9.7.6. Hipotiroidizmin genitoüriner sistem bulguları	38
2.9.7.7. Hipotiroidizmin kas iskelet sistemi bulguları	39
2.9.7.8. Hipotiroidizmin nörolojik sistem bulguları	39
2.9.8. Hipotiroidi Taraması	39
2.9.9. Hipotiroidi Tanısı	41
2.9.10. Hipotiroidi Tedavisi	43
2.9.11. Yaşlı Hastalarda Hipotiroidi ve Tedavisi	49
2.9.12. Gebelerde Hipotiroidi ve Tedavisi	50
2.9.13. Tedaviye Dirençli (Refrakter) Hipotiroidi	51
2.9.14. Hipotiroidizmin Aile Hekimliğindeki Yeri	52
2.10. İyot Eksikliğinin Değerlendirilmesi Ve Gerekli Günlük İyot Alımı.....	53
2.11. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	55
2.11.1. Eritrosit ve Hemoglobin	55
2.11.2. Rbc (Red Blood Cell Count) Eritrosit Sayısı	56
2.11.3. MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	57
2.11.4. Kırmızı Kan Hücrelerinin Üretimi	57
2.11.5. Kan Hücrelerinin Oluşumu	58
2.11.6. Demir.....	59
2.11.7. Demir Bağlama Kapasitesi ve Ferritin	60
2.11.8. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı ve Etyolojisi.....	60
2.11.9. Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı ve Epidemiyolojisi.....	62
2.11.10. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi	62
2.11.11. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulgular	63
2.11.12. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı ve Ayırıcı Tanısı.....	63
2.11.13. Demir Eksikliğinde Tedavi	65
2.11.14. Gebelikte Demir Eksikliği.....	66
2.11.15. Demir Eksikliğinin Aile Hekimliğindeki Yeri	67
2.12. B12 VİTAMİNİ.....	67
2.12.1. B12 Emilimi ve Metabolizması.....	68
2.12.2. B12 Eksikliği Nedenleri	69

2.12.3. B12 Eksikliği Klinik Bulguları	69
2.12.4. B12 Eksikliği Tanısı.....	70
2.12.5. B12 Eksikliği Tedavisi	71
2.12.6. B12 Eksikliğinin Aile Hekimliğindeki Yeri	72
3. GEREÇ VE YÖNTEM	73
3.1. Araştırma Projesi	73
3.2. Araştırmanın Süresi	73
3.3. Araştırmanın Tipi	73
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	73
3.5. Veri Toplama.....	73
3.6. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	74
3.7. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	74
3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	75
4. BULGULAR.....	76
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ	89
7. KAYNAKLAR	90
8. ÖZGEÇMİŞ	101
9. EKLER.....	102
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	102
EK-2. HASTA TAKİP FORMU	105

KISALTMALAR

CRP	: C-reaktif protein
DİT	: Diiodotironin
Fe	: Demir
DE	: Demir eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DIO I	: Deiyodinaz I
DIO II	: Deiyodinaz II
DIO III	: Deiyodinaz II
DPG	: Difosfogliserat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DUOX	: Dual Oksidaz Geni
GH	: Growth Hormon
Fe+3	: Ferrik Demir
Fe+2	: Ferröz Demir
H2O2	: Hidrojen Peroksit
Hb	: Hemoglobin
Hcg	: Human Koryonik Gonadotropin
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPT aksı	: Hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı
IRMA	: İmmünoradyometrik
ICMA	: İmmünokemiluminisans
KLF9	: Krüppel-like faktör 9
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LT4	: Levotiron
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MİT	: Monoiodotironin
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NHANES-III	: National Health and Nutrition Examination Survey
NIS	: Sodyum-İyot Simporter
PTU	: Propiltiourasil
RBC	: Red Blood Cell
rT3	: Reverse T3
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T2	: Deiyotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRab	: Tiroid Reseptör Antikoru
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü
TTR	: Transtiretin
O₂	: Oksijen
VWF	: Von Willebrand faktör
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Endodermal Faringeal Poş (10)	3
Şekil 2.2.	Tiroid Bezi Anatomisi ve Komşulukları (10).....	4
Şekil 2.3.	Tiroid Histolojisi (15).....	5
Şekil 2.4.	Tiroid Hücresi.....	5
Şekil 2.5.	Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi (17)	7
Şekil 2.6.	İyot Taşınması, Tiroksin ve Triiyodotironin Oluşumu ve Tiroksin ve Triiyodotironinin Kana Salınması İçin Tiroid Hücrel Mekanizmaları (19)	8
Şekil 2.7.	Tiroid Hormonunun Düzenlenmesi (19)	12
Şekil 2.8.	Dünyada İyot Durumu (WHO ve Uluslararası İyot Eksikliği Hastalıkları Kontrol (17)	15
Şekil 2.9.	Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Etkileri (32)	16
Şekil 2.10.	Tiroid Hormonu-KLF9 Geni-Hematopoezi İlişkisi (35).....	19
Şekil 2.11.	Günlük Tiroid Hormonu (T4 Ve T3) Salgılanma Hızının Bazal Metabolik Hız ile İlişkisi (19)	21
Şekil 2.12.	Hedef Hücrelerin Tiroid Hormonu Aktivasyonu (19).....	22
Şekil 2.13.	Serum TSH Düzeylerine Göre Ayırıcı Tanı (1)	29
Şekil 2.14.	Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	37
Şekil 2.15.	Hipotiroidizmde Görülen Kaba Yüz Görünümü (19)	38
Şekil 2.16.	Hipotiroidiye Tanısal Yaklaşım	42
Şekil 2.17.	Subklinik Hipotiroidi Tedavi Şeması (1).....	44
Şekil 2.18.	Eritrositler Diğer Kan Hücrelerinin Pluripotansiyel Hücreden Farklılaşması (19).....	58
Şekil 2.19.	Eritrositlerin Oluşumu (19)	59
Şekil 2.20.	Demir Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Ana Organ Ve Hücre Tiplerine Genel Bakış(BMP6, Kemik Morfojenetik Proteini 6; DMT1, Divalan Metal İyon Taşıyıcısı-1; FPN, Ferroportin; RBC, Kırmızı Kan Hücresi; TF, Transferin (94).....	60
Şekil 2.21.	B12 Vitamininin Emilimi (119)	69
Şekil 4.1.	Hipotiroidi ve kontrol grubunun bazı değişkenler açısından incelenmesi	76

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG) Düzeyini Etkileyen Durumlar	10
Tablo 2.2.	Önerilen Diyetle Günlük İyot Alımı	14
Tablo 2.3.	Okul Çağındaki Çocuklarda Orta Akım İdrar İyot Değerleri ve Beslenme Durumu	14
Tablo 2.4.	Hipotiroidide Lipit Değişimleri	24
Tablo 2.5.	Tiroid Hormonlarının Etkileri	24
Tablo 2.6.	Hipotiroidi Nedenleri	33
Tablo 2.7.	Hipotiroidizmde Görülen Belirti ve Bulgular	35
Tablo 2.8.	Hipotiroidizm Klinik ve Laboratuvar Bulguları	35
Tablo 2.9.	Hipotiroidizmde Lipit Değişiklikleri ve Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar	37
Tablo 2.10.	Hipotiroidizm Açısından Değerlendirilmesi Gereken Riskli Durumlar	40
Tablo 2.11.	Normal Aralıkta Tiroid Uyarıcı Hormon Düzeyleri Olan Hastalarda İnate Semptomların Alternatif Nedenleri	43
Tablo 2.12.	Farmakolojik Ajanların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri	46
Tablo 2.13.	Yetişkinlerde Hipotiroidizm Levotiroksin Dozları	51
Tablo 2.14.	Endokrinoloji Uzmanına Gönderilmesi Gereken Durumlar	52
Tablo 2.15.	WHO-ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen Yaşlara Göre Günlük İyot Alım Miktarları	53
Tablo 2.16.	WHO- ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen ve Taramalarda Toplumda İyot Miktarını Belirleyen, Medyan ÜİK ve Bu Değerlere Ulaşabilmek İçin Önerilen İyot Alımı	54
Tablo 2.17.	İyot Eksikliği Hastalıkları (İEH)	54
Tablo 2.18.	RBC'nin Arttığı ve Azaldığı Durumlar	56
Tablo 2.19.	MCV 'ye Göre Yapılmış Anemi Sınıflandırması	57
Tablo 2.20.	Demir Eksikliği Etiyolojik Nedenleri	61
Tablo 2.21.	Mikrositer Anemide Ayırıcı Tanı	64
Tablo 2.22.	Vitamin B12 Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi	72
Tablo 4.1.	Çalışmaya Katılanların Bazı Sosyodemografik Özellikleri	76

Tablo 4.2.	Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.3.	Katılımcıların Laboratuvar Değerlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi	79
Tablo 4.4.	Kronik Hastalık Olup Olmamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi	79
Tablo 4.5.	Kontrol, Çalışma Grubunda ve Tüm Katılımcılarda TSH, sT4 Ve Anti-TPO İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	80



ÖZET

PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARINDA HEMOGLOBİN, DEMİR, FERRİTİN VE B12 DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Tiroid hormonları birçok sistemi etkilediği gibi hematolojik sistemi de etkilemektedir. Bizde yaptığımız bu çalışmada toplumda sık görülen bir hastalık olan hipotiroidi hastalarında hemoglobin ve B12 vitamini başta olmak üzere ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi ve MCV değerlerini ve bu değerlerin TSH, sT4 ve anti-TPO ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel tipte yaptığımız bu çalışma etik kurul onayı ile 1 Eylül 2020 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası hastalardan TSH ve serbest T4 değerleri taranarak 200 klinik hipotiroidi hastası ve 200 tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubu birey olmak üzere toplam 400 kişi dahil edilerek yapılmıştır. Hastaların kayıtları ayrıntılı olarak incelenmiş, yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Hipotiroidi olan ve ötiroid hastalardan oluşan kontrol grubunun bu tarih aralığındaki kayıtlarında aynı anda bakılmış hemoglobin, B12 vitamini, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri, TSH, sT4 ve anti-TPO düzeyleri kaydedilmiştir ve hemoglobin, B12 vitamini, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi ve MCV değerlerinin TSH, sT4 ve anti-TPO ile ilişkisini incelenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 400 kişinin büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturuyordu (58 erkek ve 342 kadın). Katılımcıların yaş ortalaması $44,95 \pm 12,52$ yıl olarak bulundu. Kronik hastalığı olan 141 kişi vardı. Hipotiroidi hastalarında TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksek iken sT4, hemoglobin, MCV, demir, ferritin ve B12 daha düşüktü. Kadınlarda TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksek; erkeklerde ise sT4, hemoglobin, MCV, demir ve ferritin daha yüksekti. Kronik hastalığı olanların sT4, hemoglobin ve ferritin değerleri daha yüksek iken TSH değeri daha düşüktü. Hipotiroidi grubunda anti-TPO ile MCV arasında ters yönlü korelasyon bulundu. Kontrol

grubunda sT4 ile demir, ferritin, B12 arasında aynı yönlü korelasyon vardı. Tüm katılımcılarda ise TSH ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü, sT4 ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında aynı yönlü, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü korelasyon bulundu.

Sonuç: Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim yaptığımız çalışma da hipotiroidi hastalarında demir, ferritin, hemoglobin ve B12 vitamini değerleri daha düşük bulunmuştur. Hipotiroidi hastalarında anemi ve B12 eksikliği popülasyona göre daha fazladır. Hem demir hem de tiroid hormonları birbirlerinin metabolizmasını etkilediği için demir eksikliği ve hipotiroidizmin tedavisi eş zamanlı olarak yapılmalıdır. Sadece biri düzeltilirse ötiroidizme ulaşmak veya demir eksikliği anemisini düzeltmek daha zor olabilir. Her hasta bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Hipotiroidi hastalarının demir ve B12 eksikliği açısından takip edilmeleri gerektiği düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, Hemoglobin, B12 vitamini, Demir

ABSTRACT

EXAMINATION OF THE VALUES OF HEMOGLOBIN, IRON, FERRITIN AND B12 IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

Introduction and Purpose: Thyroid hormones affect the hematologic system as well as many other systems. In this study, we investigated the effects of hypothyroidism, a common disease in patients with hypothyroidism, on hemoglobin and vitamin B12, ferritin, iron, iron-binding capacity and we aimed to investigate MCV levels and their relationship with TSH, sT4, and anti-TPO.

Materials and Methods: This retrospective, descriptive and cross-sectional study was conducted by the ethics committee with the approval. A total of 400 individuals, including 200 patients with clinical hypothyroidism and 200 control group individuals without thyroid dysfunction, were included by screening TSH and free T4 values from patients aged 18-65 years who applied to the Family Medicine Polyclinic at T.R. Ministry of Health Ankara Health Directorate of Health Sciences University Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital between September 1, 2020 - September 1, 2022. The records of the patients were examined in detail, and age, gender, and comorbid diseases were recorded. Hemoglobin, vitamin B12, MCV, iron, iron binding capacity, ferritin values, TSH, sT4, and anti-TPO levels were simultaneously recorded in the records of the control group, which consisted of hypothyroid and euthyroid patients, and the relationship between hemoglobin, vitamin B12, ferritin, iron, iron-binding capacity, and MCV values and TSH, sT4 and anti-TPO levels were examined. Statistical analyses were performed with the SPSS version 25.0 program.

Results: The majority of the 400 individuals involved in the study were women (58 men and 342 women). The mean age of the participants was 44.95 ± 12.52 years. 141 subjects had a chronic disease. TSH, anti-TPO, and iron binding capacity of hypothyroid patients were higher, while sT4, hemoglobin, MCV, iron, ferritin, and B12 were lower. TSH, anti-TPO, and iron binding capacity were higher in women; sT4, hemoglobin, MCV, iron, and ferritin were higher in men. While sT4, hemoglobin, and ferritin levels were higher in patients with chronic diseases, TSH levels were lower. In the hypothyroid group, there was an inverse correlation between anti-TPO and MCV. In the control group, there

was an inverse correlation between sT4 and iron, ferritin, and B12. In all participants TSH was inversely correlated with hemoglobin, MCV, iron, iron-binding capacity, ferritin, and B12; sT4 was correlated with hemoglobin, MCV, iron, iron-binding capacity, ferritin, and B12; anti-TPO was correlated with hemoglobin, MCV, iron, iron-binding capacity, ferritin, B12 correlation was found.

Conclusion: As in many studies, lower iron, ferritin, hemoglobin, and vitamin B12 levels were found in hypothyroid patients in our study. Anemia and B12 deficiency are more common in hypothyroid patients than in the general population. Since both iron and thyroid hormones affect each other's metabolism, iron deficiency and the treatment of hypothyroidism should be done simultaneously. Achieving euthyroidism or correcting iron deficiency anemia may be more difficult if only one of the two problems is corrected. Each patient should be evaluated holistically. We believe that hypothyroid patients should be monitored for iron and B12 deficiency.

Keywords: Hypothyroidism, Hemoglobin, Vitamin B12, Iron

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormon bozuklukları toplumda sıkça karşımıza çıkmaktadır. Tiroid hormonları metabolizma işleyişinde önemli yere sahiptir ve tüm vücut hücrelerinin büyüme ve gelişmesinde rol oynar. Tiroid hormonların etkisi ile dokuların enerji metabolizması düzenlenir. Tiroid fonksiyon bozuklukları laboratuvar testleriyle değerlendirilebilmektedir (1).

Hipotiroidi, metabolik yavaşlama ile giden doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği ile ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır. Nadiren tiroid hormonunun dokularda etkisizliğine bağlı olarak da gelişebilir (2). Hipotiroidi de belirti ve bulgular spesifik olmadığı için, tanı tamamen biyokimyasal testlere dayanılarak konulur. Hipotiroidinin primer, sekonder ve tersiyer alt tipleri vardır (3). Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye santral hipotiroidi adı da verilmektedir. Primer klinik hipotiroidi de serum TSH yüksek, serum sT4 ise düşüktür. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşüktür ama serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir (1). Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000’de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotiroidi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir (1).

Hemoglobin (Hb), yapısında hem ve polipeptid yapıdaki globin zincirleri bulunmaktadır. Hemoglobin yapısında bulunan ferröz demir atomları sayesinde oksijen (O_2) dokulara taşınır. Demir eksikliği (DE), vücut demiri eksiktir ancak henüz Hb miktarını etkileyecek boyutta değildir. Demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliği sonucu Hb miktarının azalmasıdır. Demir eksikliğinde düşük Hb ve hematokrit (Hct), düşük eritrosit sayısı, düşük mutlak retikülosit sayısı izlenir. DE’nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE’yi gösteren en güçlü testtir. Ülkemizde değişik yaş gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, DEA’nın %30-78 gibi çok yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (4).

B12 vitamini, DNA sentezinde rol alır ve eritrositlerin oluşumunda etkilidir. Eksikliğinde makrositik anemi ortaya çıkabilir (5).

Bu çalışmanın amacı hipotiroidi hastalarında Hemoglobin, B12 vitamini başta olmak üzere MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin sonuçlarının araştırılması ve bu değeriin TSH, sT4 ve anti-TPO ile ilişkisinin değeriendirilmesidir.



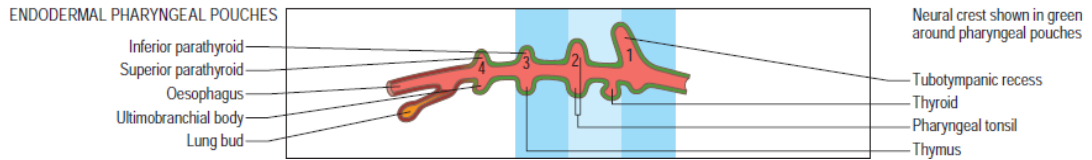
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ TARİHÇESİ

Tiroid ile ilgili yazıtlara ilk kez MÖ 4000 yıllarında Mısır Uygarlığı döneminde rastlanmıştır. Tiroid; Antik Yunanca'da "kalkan şeklinde" anlamına gelen "thyreoides" kelimesinden türemiştir. Guatr; Latince " boğaz anlamına" gelmektedir. İlk kez Heironymus Fabricius adlı bir İtalyan anatomist tarafından kullanılmıştır ve "guttur" kelimesinden köken almıştır. "Tiroid bezi" terimi olarak ilk kez Adenographia isimli eserde Thomas Warton tarafından kullanılmıştır (6). Hipotiroidi tanımını Curling (1850) ve Gull (1875), hipertiroid-egzoftalmik guatr tanımlarını ise Parry (1786), Graves (1835) ve Basedow (1840) tarafından kullanılmıştır (7). Emil Theodore Kocher, tiroid bezi cerrahisindeki çalışmaları nedeniyle 1909'da Nobel Tıp Ödülü almıştır (8).

2.2. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik hayatta ilk gelişen endokrin organ tiroid bezidir. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlamaktadır. Tiroid bezi, embriyoda foramen çekumda faringeal tabanda mezodermal bir invajinasyon olarak başlar ve buradan trakeanın önüne iner iki tiroid lobu oluşur (9).



Şekil 2.1. Endodermal Faringeal Poş (10)

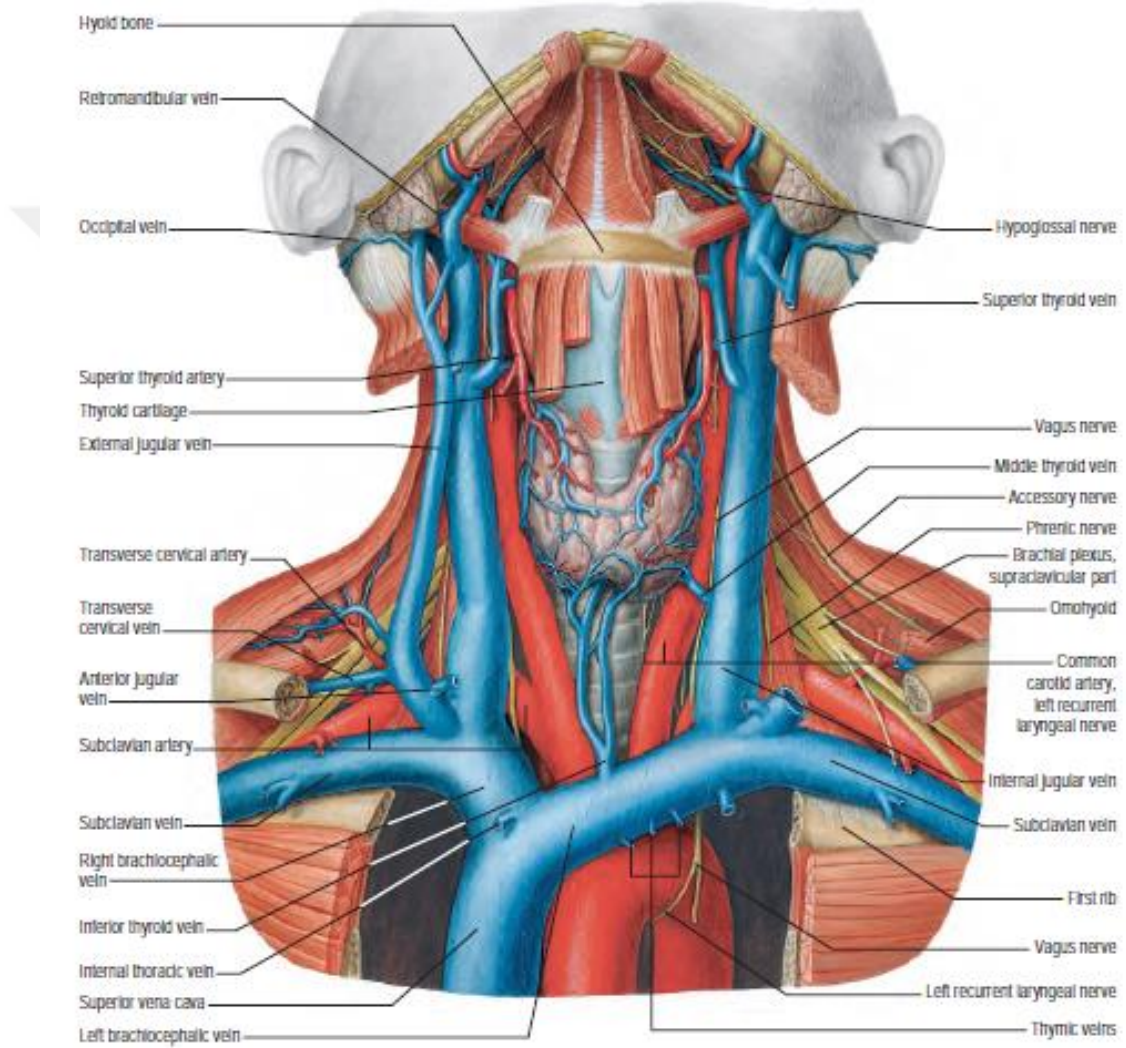
Gebeliğin on birinci haftasında folikül oluşumu ile tiroid hormon sentezi başlar. Ancak 18-20. haftaya kadar tiroid hormon üretimi sınırlıdır. Fetus tamamen plasenta ile annenin tiroid hormonlarına bağımlıdır. Otuz beşinci haftada hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olgunlaşır, TSH ve sT4 en yüksek düzeye ulaşır (11).

2.3. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi yaklaşık 15-20 gr ağırlığında, vaskülaritesi yüksek, sert yapıda bir bezdir. Tiroid bezi trakeanın hemen önünde bulunan sağ lob ve sol lobdan oluşur. Sağ

ve sol lob orta hatta isthmus ile birbirine bağlanır (12). Bazen tiroglossal kanalın bir kalıntısı olan piramidal lobu da içerebilir (13).

Tiroid bezi süperior tiroid arter ve inferior tiroid arter tarafından beslenir. İnferior tiroid arter rekürren laringeal sinire yakın seyrederek zedelenmesi durumunda vokal kord paralizi gelişebileceğinden cerrahi sırasında dikkatli olunması gerekir. 4 adet parathormon üreten paratiroid bezi tiroid bezinin arkasına yerleşmiştir (12).



Şekil 2.2. Tiroid Bezi Anatomisi ve Komşulukları (10)

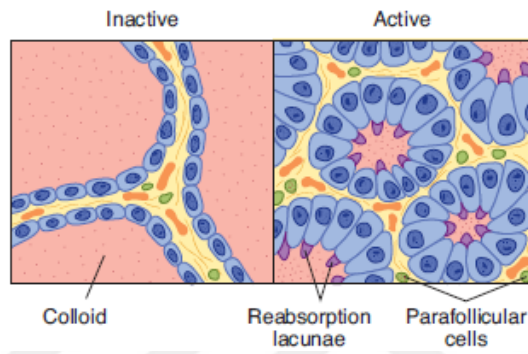
2.4. TİROİD HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezinin fonksiyonel ve yapısal birimini tiroid folikülleri oluşturur. Tiroid folikülü duvarı tek katlı kübik epitelden oluşan küre şeklinde bir yapıdır. Bu yapıya folikül epiteli denir. Foliküllerin içi jelimsi bir madde olan kolloid ile doludur.

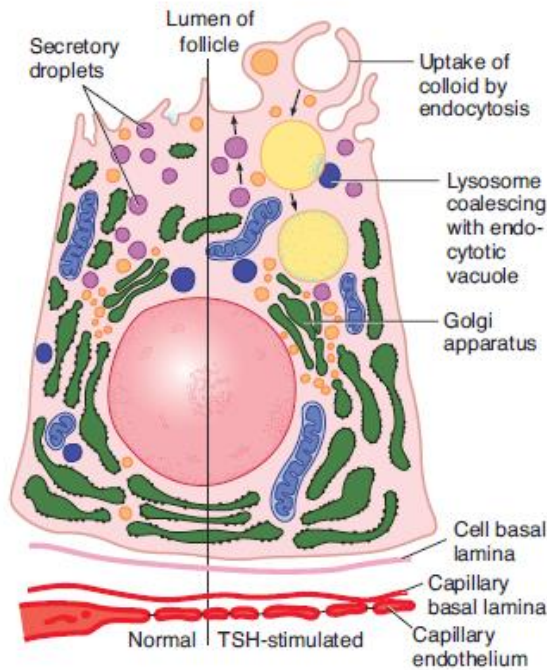
Tiroid bezi parankimi foliküler ve parafoliküler olmak üzere iki tip hücre içeren epitelden oluşmaktadır:

1.Foliküler hücreler: Esas hücreler olarak da bilinir. Tiroid hormonlarının üretiminden sorumlu hücrelerdir. Hücrelerin büyük çoğunluğunu oluştururlar.

2. Parafoliküler hücreler: C hücreleri olarak da bilinir ve folikül epiteli ile folikül bazal lamina arasında bulunurlar. Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin hormonunu salgırlar. Kolloidin ana bileşeni tiroglobulindir. Tiroglobulin iyotlu bir glikoproteindir ve tiroid hormonlarının inaktif bir depo formudur (14).



Şekil 2.3.Tiroid Histolojisi (15)



Şekil 2.4. Tiroid Hücresi

Sol: Normal hücre.

Sağ: TSH stimülasyonundan sonra. Sağdaki oklar tiroglobulinin kolloide salgılanmasını gösterir. Sağda, kolloidin endositozu ve kolloid içeren bir vakuolün bir lizozom ile birleşmesi de gösterilmiştir.

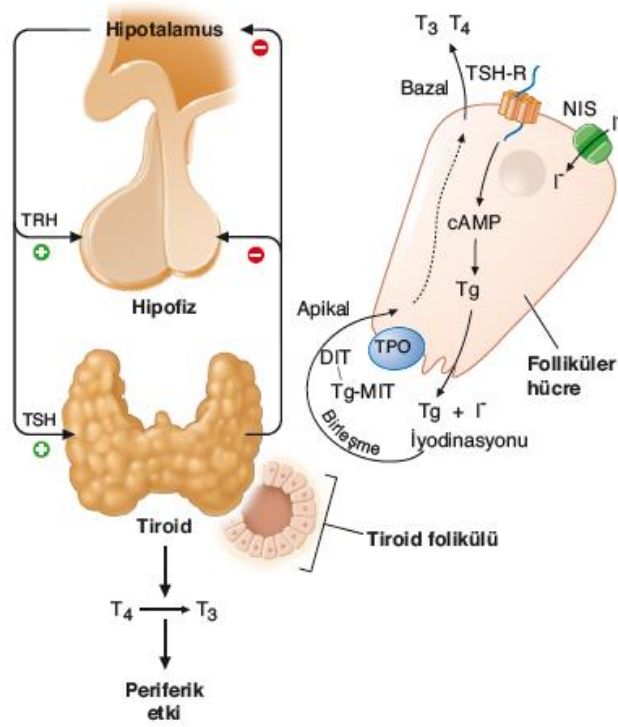
Hücre, endotel duvarında boşlukları olan bir kılcal damar üzerinde durur (15).

2.5. TİROID BEZİN PATOFİZYOLOJİSİ

2.5.1. Tiroid Hormonlarının Sentez ve Salgılanması

Tiroid hormonunun düzenlenmesi ilk olarak hipotalamusta başlar. Hipotalamus salgıladığı tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile hipotalamik- hipofiz portal sistemi üzerinden ön hipofizi uyarak tiotropin hücrelerinde tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salınmasını uyarır. TRH, peptid yapıda bir hormondur. Periventriküler çekirdekteki hücreler tarafından üretilir. TRH ön hipofizdeki TRH reseptörüne bağlanır G-proteinin aracılık ettiği bir dizi sinyal yolağını başlatır. Gq aktivasyonu fosfolipaz C'nin aktivasyonunu sağlar. Fosfolipaz C ikincil haberci olan inositol trifosfat ve diaçilgliserolü hidrolize eder. İkincil haberciler hücre içi kalsiyum depolarını ve protein kinaz C'yi aktifler. Protein kinaz C ise gen aktivasyonu ile TSH transkripsiyonuna yol açar (16).

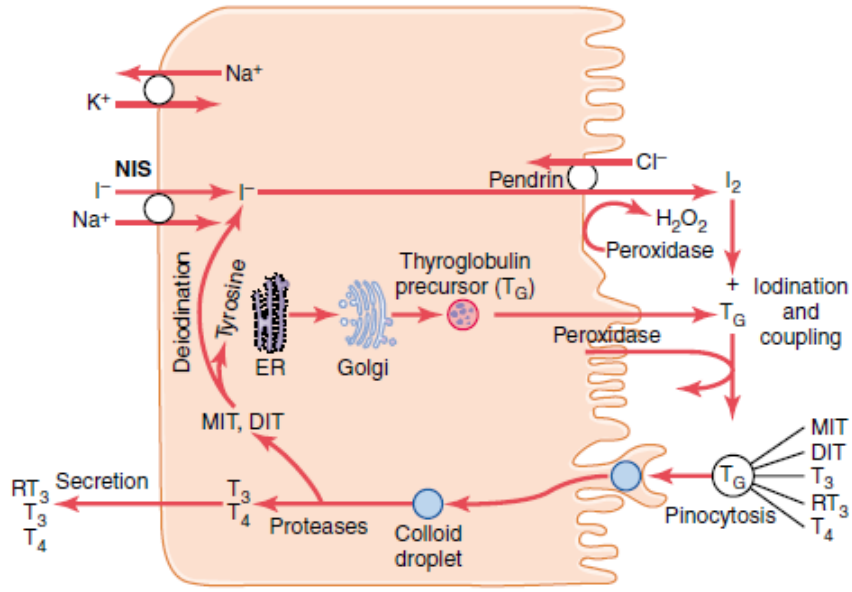
TSH salgılandıktan sonra tiroid folikül hücresinin bazolateral tarafında bulunan Tirotropin reseptörüne (TSH-R) bağlanarak bu reseptörü aktive eder. Bu aktivasyon adenilat siklaz ve hücre içi cAMP düzeylerini yükseltir. Yükselen cAMP düzeyi tiroid bezindeki foliküler hücreleri aktifler; kandan iyot alınması tiroid peroksidaz (TPO) enzim aktivasyonu ve tiroglobulin sentezi gerçekleşir (16).



Şekil 2.5. Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi (17)

Tiroid hormon sentezi 6 basamakta gerçekleşir:

1. Bazal membrandan iyot hücre içine alınır.
2. İyot okside edilir ve tiroglobulin molekülündeki tirozin uçlarına bağlanır.
3. Tiroglobulin üzerinde iyodotirozin molekülleri triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) oluşturmak için çiftler halinde bağlanır.
4. Tiroglobulin proteolizi sonrası T₃ ve T₄ 'ler dolaşıma salınır.
5. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu sonrası serbest kalan iyot korunur ve tekrar kullanılır.
6. T₄; tiroid bezi içinde 5'-deiyodinaz enzimi ile T₃'e dönüştürülür (18).



Şekil 2.6. İyot Taşınması, Tiroksin ve Triiyodotironin Oluşumu ve Tiroksin ve Triiyodotironinin Kana Salınması İçin Tiroid Hücresel Mekanizmaları (19)

2.5.1.1. İyot alımı

Tiroid hormon sentezinin gerçekleşebilmesi için öncelikle ortamda yeterli iyot bulunması ve tiroid bezinin bu iyotu alabiliyor olması gerekir. İyot tiroid hücresi içine sodyum-iyot simporter (NIS) aracılığıyla alınır. NIS tiroid epitel hücresinin bazolateral membranında bulunan sekonder aktif transport yapan bir pompadır. NIS bir iyot iyonuna karşılık iki sodyum iyonunun değişimini sağlar. Bu pompa sistemi enerjisini Na/K ATPaz'dan alır. Bu aktif transport sayesinde tiroid içinde plazmadan 30-40 kat fazla iyot tutulması sağlanır. (20) NIS aktivitesi TSH tarafından uyarılmaz. NIS gen ekspresyonu tiroid situmulan hormon (TSH) ve tiroid reseptör antikoru (TRab) ile uyarırken perklorat ve tiyosiyanat ile inhibe olur. Düşük iyot varlığında otoregülasyon ile NIS aktivitesi %80 kadar artarken yüksek iyot varlığında NIS aktivitesi azalır. NIS tiroid bezi dışında tükrük bezleri, mide, meme ve plesentada da bulunur. Ancak bu dokularda tiroid hormon sentezi olmaz (18).

2.5.1.2. Tiroglobulin sentezi

Tiroglobulin foliküler hücrelerin lümeninde bulunan tiroid hormon üretimi için gerekli olan tirozin aminoasit kalıntıları içeren bir glikoproteindir. Tiroglobulin iyot içermez (21).

2.5.1.3. İyodinasyon ve birleştirme işlemleri

Apikal membranda bulunan SLX26A4 geni tarafından kodlanan iyot- klor değişimi yapan ‘pendrin’ tarafından apikal membrandan iyot alımı gerçekleşir. İyot folikül lümeni içine girdikten sonra hidrojen peroksitin tarafından tiroid folikül hücresinin apikal membranında bulunan tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği bir dizi reaksiyonla iyotun oksidasyonu, organifikasyonu ve birleşme reaksiyonu gerçekleşir (22).

Oksitlenmiş iyot lümene salındıktan sonra tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin moleküllerine bağlanır bu işleme ‘organifikasyon’ denir (22). Tirozine tek bir iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MIT), tirozine iki iyot bağlanırsa diiyodotirozin (DIT) oluşur. İyodinizasyondan sonra bir MIT ve bir DIT birleşerek triiyodotironini (T3’ü) oluşturur. İki DIT birleşerek tiroksini (T4’ü) oluşturur. Bu reaksiyon apikal membranda bulunan tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla gerçekleşir. İyot alımı azaldığında üretim metabolik cevaba daha güçlü yanıt veren T3 tarafına kayar. T3’ün vücutta bulunan tiroid hormon reseptörlerine afinitesi T4’den 3 kat daha fazladır (18).

2.5.2. Tiroid Hormonu Depolama ve Sekresyonu

Tiroglobulin molekülü kolloid lümende depolanır. Depolanan tiroglobulinin sekresyonu için apikal membrandan mikro ve makropinositoz ile hücre içine alınması gerekir. Oluşan pinositik veziküller lizozom ile birleşerek lizise uğrar. Tiroglobulin indirgenerek T4, T3, aminoasitler, proteinler, inaktif iyodotirozinler salınır. Eşleşmemiş DIT ve MIT hücre içindeki iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile deiyodinize edilir ve iyotları tekrar kullanılır. T4 ve T3 kana geçer. Yıkımdan kaçan az bir miktardaki tiroglobulin kana karışır. Tiroidit, Graves hastalığı ve nodüler guatrda kana geçen tiroglobulin miktarı artar. Papiller ve foliküler tiroid kanserinde tiroglobulin

sentezi artar ve dolaşımdaki miktarı yükselir bundan dolayı tümör markerı olarak kullanılır (18).

2.5.3. Tiroid Hormonlarının Vücutta Taşınması

Tiroid hormonları lipofiliktir. Kanda tiroid hormonlarının büyük kısmı proteinlerine bağlı olarak taşınırlar. Tiroid hormonlarının sadece çok küçük bir kısmı serbest ve aktif haldedir. T4'ün yalnızca %0.03'ü, T3'ün ise % 0.3'ü serbest haldedir. Tiroid hormonu taşıyan proteinler; tiroksin bağlayan globülin (TBG), transtretin, albümin ve lipoproteinlerdir. Dolaşımda en çok tiroid hormonu taşıyan protein TBG'dir. TBG, karaciğerde sentezlenir. Bir molekül TBG bir molekül T4 veya bir molekül T3 taşır. Dolaşımdaki T4 ve T3'ün % 70'ini TBG, %15'ini tiroid spesifik bağlayıcı protein olan transtiretin (TTR) taşır. Kalan hormonun % 20'sini albümin tarafından %3'ü ise lipoproteinler ile taşınır. Transtiretin beyin omurilik sıvısında T4 taşıyarak merkezi sinir sisteminin hormon ihtiyacını karşılar (18,21).

Taşıyıcı proteinler serbest T4 ve T3'ün konsantrasyonlarının dar bir aralıkta kalmasını sağlarlar böylece dokular ihtiyaç duyduklarında hızlı ve sürekli bir şekilde T4 ve T3'e ulaşabilir (23).

Gebelerde, östrojen tedavisi alan bireylerde ve bazı ilaç kullanımları TBG düzeylerini arttırır. Glukokortikoidler, androjenler, danazol ve L-asparaginaz TBG seviyelerini düşürür. Salisilat, fenitoin gibi bazı antikonvülzan ilaçlar ise T3 ve T4'ün TBG'ye bağlanmasını engelleyerek TBG seviyesini azalması ile benzer etki oluşturur (24).

Tablo 2.1. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG) Düzeyini Etkileyen Durumlar

TBG azalmasına bağlı ötiroid hipotiroksinemi	TBG artmasına bağlı ötiroid hipertiroksinemi
Konjenital	Hereditör (X-linked)
Androjen	Östrojen, gebelik, tamoksifen, raloksifen
İlaçlar (fenitoin, L-asparaginaz, nikotinik asit)	Eroin
Glukokortikoid	Klofibrat, fenotiazin, 5-florourasil
Hipoproteinemi, malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettirici enteropati, ağır kronik hastalıklar	Östrojen salgılayan tümörler Hepatit (akut, kronik, aktif)
Renal diyaliz, siroz	HIV

(1)

2.5.4. Tiroid Hormonlarının Dokulardaki Etki Mekanizması

T4 prohormon olarak görev yapar. Aktif olarak görev yapan T3'tür. Dolaşımdaki T3'ün %80'i T4'ün T3'e dönüşümü ile olmaktadır (21).

2.5.4.1. Tiroid hormonlarının hedef hücreye girişi

T3 ve T4 hedef bölgesine ulaştığında, difüzyon veya taşıyıcı aracılı taşıma yoluyla hücrelere girmek için bağlayıcı proteinlerinden ayrılabilir. T3 veya T4 daha sonra ilgili dokudaki nükleer alfa veya beta reseptörlerine bağlanırlar. T3, T4'den daha yüksek bir afiniteyle reseptörlere bağlanır. Reseptöre bağlandıktan sonra hücreye özgü tepkilere yol açan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur (21).

2.5.4.2. Deiyonidazlar

Deiyodinazlar T4'ü aktif T3'e veya aktif olmayan ters T3'e (rT3) dönüştürür. Üç tip deiyodinaz vardır: tip I, II ve III. Tip I (DIO1) ve II (DIO2) karaciğerde, böbreklerde, kaslarda ve tiroid bezlerinde bulunur. Tip III (DIO3) deiyodinaz, santral sinir sistemi ve plasentada bulunur. DIO1 ve DIO2, T4'ü etkin form olan T3'e dönüştürür. DIO3, T4'ü etkin olmayan form rT3'e dönüştürür (21).

2.5.5. Tiroid Hormonlarının Yıkımı ve Eliminasyonu

Tiroid hormonları yüksek oranda karaciğer olmak üzere böbrekler ve iskelet kaslarında yıkıma uğramaktadır. Tiroid hormonları karaciğerde iyot yitirme (deiyodinasyon), amin gruplarının ayrılması (deaminasyon), sülfasyon ve konjugasyon yoluyla parçalanır ve safraya atılır (21).

2.5.6. Tiroid Hormon Regülasyonu (Hpt Aksı)

Hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamik-hipofizer-tiroid aks üzerinden hipofiz bezinde yerleşim gösteren tirotrop hücreleri uyarır. TSH sentez ve salgısını artırır (25).

TSH, tiroid bezi tarafından tiroid hormonu üretimini modüle eden bir ön hipofiz glikoprotein hormonudur. TSH ve iki alt birimi, TSH beta ve alfa alt birimi, tiroid hormonları ve hipotalamus tarafından üretilen çeşitli uyarıcı ve inhibe edici faktörler tarafından düzenlenir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve dopamin gibi

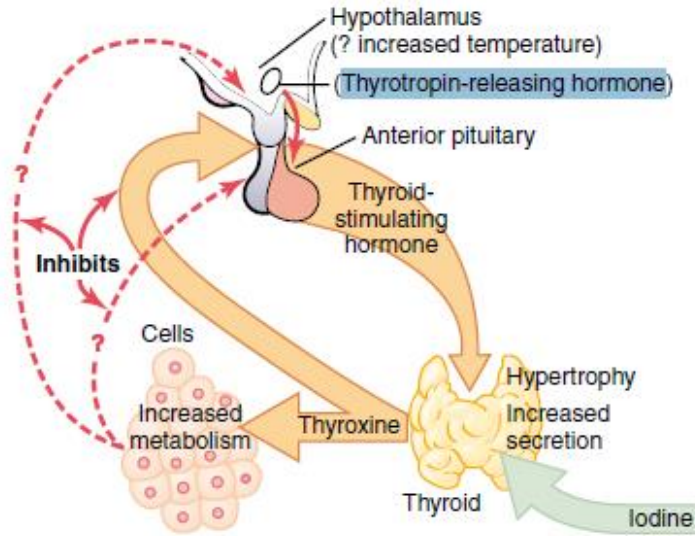
hipotalamik hormonlar, TSH salgılanması üzerinde güçlü etkilere sahiptir ve ayrıca TSH sentezini düzenlerler (26).

Hipotalamik-hipofizer-tiroid aksı (HPT aksı) tiroid bezinin hormon salgılamasında en önemli mekanizmadır. TSH tiroid bezinden hormon salgılanmasındaki her basamakta etkilidir. Tiroid epitelinde kısa, orta ve uzun etkilere sahiptir.

Kısa dönem etkisi ile epitel hücre içine kolloidin pinositozu sağlanır.

Orta dönem etkisi ile tiroglobulin proteolizi sağlanır. T3 ve T4 hormonlarını salgılatır. TPO aktivitesini artırır. İyot alımı artırır. NADPH sentezini sağlar. NIS, TPO ve tiroglobulin üretimi dahil olmak üzere birçok protein sentezi ve gen ekspresyonu gerçekleşir.

Uzun vadede anjiyogenez, tiroid epitel hücrelerinin hiperplazisi ve hipertrofisi gerçekleşir (18).



Şekil 2.7. Tiroid Hormonunun Düzenlenmesi (19)

2.5.7. Tiroid Hormonlarının Periferik Metabolizması

Günlük 100 µcg T4 ve 5 µcg T3 üretilir. T3'ü reseptöre bağlanma ve etki gücü T4'e göre 8 kat daha fazladır. T3 ihtiyacının %80'i tip 1 deiyodinaz aktivitesi ile T4'ün dış halka deiyodinasyonu ile karaciğer, iskelet kası ve böbrekte sağlanır. T4 iç halka deiyodinasyonu ile inaktif form olan rT3 oluşur. Tip 1 deiyodinaz aktivitesi

selenyum eksikliği, glukokortikoid kullanımı, iyot içeren radyokontrast ajanlar, amiodaron kullanımı ve bazı sistemik hastalıklar ile inhibe olur. Antitiroid ilaç olan Propiltiourasil (PTU) de tip1 deiyodinaz aktivitesini inhibe eder ancak metimazol tip 1 deiyodinaz aktivitesini etkilemez (18).

Beyin ve pitüiter bez de ise tip 2 deiyodinaz bulunur. Tip 2 deiyodinaz T4 hormonuna çok duyarlıdır bu sayede düşük ve yüksek T4 seviyelerine karşı beyni korur (18).

Tip 3 deiyodinaz beyin glial hücrelerinde ve plasenta koryonik membranlarında bulunur. Hipertiroidizmde aktivitesi artar. Hipotiroidizmde aktivitesi azalır. T4'ü inaktif form olan rT3'e dönüştürür. T3'ü ise inaktif deiyotironine (T2) dönüştürür. Böylece hem beyin hem de fetüsü düşük ve yüksek T4 seviyelerinden korur (18).

2.5.8. İyot Metabolizması

İyot doğada, toprakta, havada ve suda bulunabilen bir eser elementtir. İyodun en büyük kaynağı diyetimizdeki besinlerdir. İyot gereksinimi %90'ı besinlerle, %10'u su ile sağlanır. İyotlu tuz, süt ürünleri, deniz ürünleri, patates, tahıllar diyetle aldığımız iyotun major kaynağıdır (27).

Alınan iyotun %50'si mide ve barsaklardan emilir. Tiroid bezinde 8000 µcg iyot bulunurken periferde 250 µcg, ekstrasellüler sıvıda 10-15 µcg /L iyot bulunur. Özelleşmiş bir iyot pompası olan NIS ile tiroid bezi ekstrasellüler matrikse göre 30-40 kat fazla iyot bulundurur. NIS pompası ile hücre içine bir iyot alınır iki sodyum hücre dışına atılır. Laktasyon sırasında da NIS sütte iyot tutarak yenidoğanın hormon sentezlemesini destekler. Absorbe edilen iyotun %80'i idrarla atılır, %20'si ise tiroid hücrelerine hormon sentezi için geri alınır. Çok az bir miktarı ise gaita ile atılır. Bu nedenle iyot alımının en iyi göstergesi idrar iyot konsantrasyonudur (18).

Normal tiroit fonksiyonlarının karşılanması için günlük yeterli miktarda iyot alımı gereklidir. T4 ve T3'ün yapısında iyot bulunur. Günlük önerilen iyot miktarı bebeklerde 90 µcg /gün, 6-12 yaş çocuklarda 90- 120 µcg /gün, yetişkinlerde 150 µcg /gün, gebe ve emzirenlerde ise 250 µcg /gündür. Gelişmiş ülkelerde sofraya tuzuna iyot eklenerek günlük alınan iyot miktarı 500 µcg'a kadar çıkarılmaya çalışılmıştır. Diyet

dışında iyotun başka bir kaynağı ise periferel dokularda tiroit hormonlarının deiyodinizasyonu sonucu açığa çıkan iyottur (15).

Tablo 2.2. Önerilen Diyetle Günlük İyot Alımı

Yaş Grupları	Alınması Gereken Günlük İyot Miktarı
6 yaş altı	90 µcg /gün
6-12 yaş	90-120 µcg /gün
Erişkinlerde (12 yaş üstü)	150 µcg /gün
Gebe ve emzirenlerde	250 µcg /gün

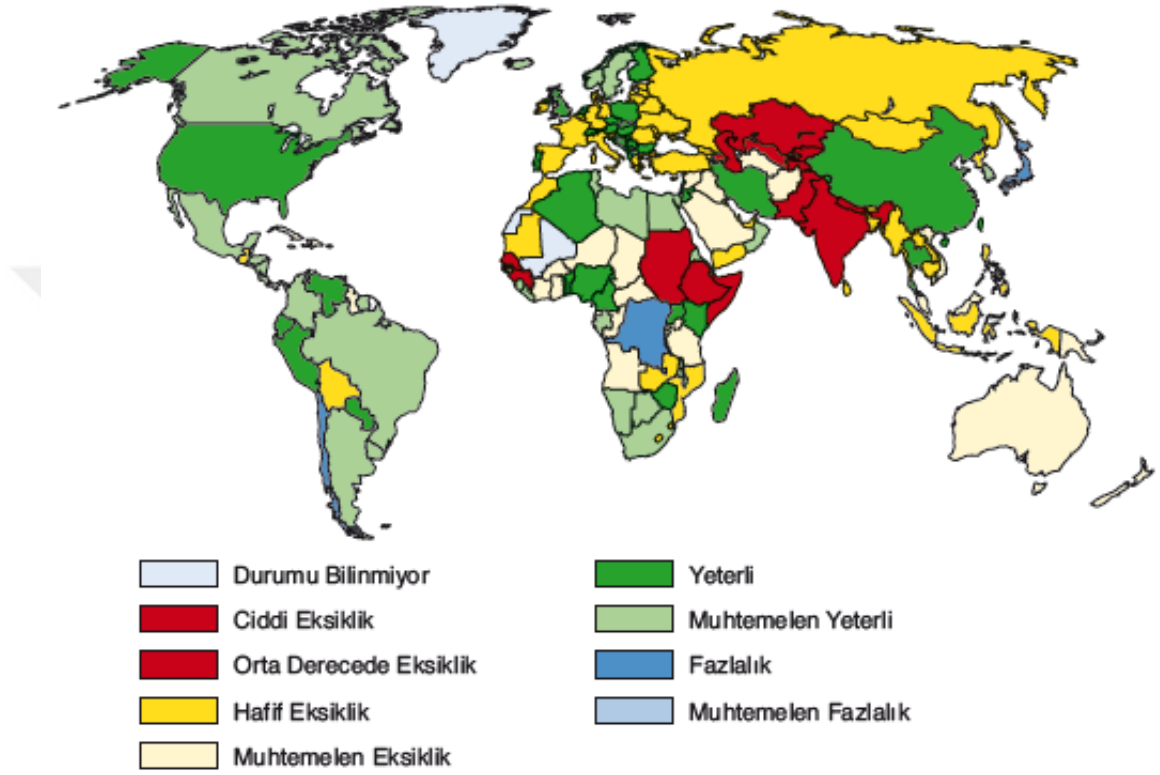
Kandaki inorganik iyot miktarı 0,8-6 µcg/L'dir. İdrardaki iyot miktarı da plazma ile paraleldir. Ancak yeterli miktarda iyot olup olmadığının anlaşılması için en iyi sonucu orta akım idrarda bakılan iyot konsantrasyonu vermektedir. Diyetle alınan iyotun yaklaşık %90'ı idrarla atılır (28). İdrardaki normal iyot miktarı; 5-10 yaş: 32,5 µcg/g kreatinin, genç: 50 µcg/g kreatinin ve yetişkinde: 75 µcg/g kreatinindir (29). DSÖ çeşitli nedenlerle kreatinin atılımı düşük olduğunda, idrar iyot/kreatinin oranı etkileneceğinden, idrar iyot konsantrasyonunun µcg/L cinsinden incelenmesini önerir (28). İdrar iyot atılımına göre iyot eksikliği sınıflandırılır. İdrar iyot konsantrasyonu; hafif iyot eksikliğinde 50-99 µcg/L, orta iyot eksikliğinde 20-49 µcg/L ve şiddetli iyot eksikliğinde <20 µcg/L'nin altındadır (30).

Tablo 2.3. Okul Çağındaki Çocuklarda Orta Akım İdrar İyot Değerleri ve Beslenme Durumu

Orta Akım İdrar İyotu (mcg/L)	İyot Durumu	İyot Alımı
>500	İyoda bağlı hipertiroidi riski, otoimmün tiroid hastalık riskinde artış	Kesin olarak fazla
>300	Artmış otoimmünite riski	Çok Fazla
200-299	5-10 yıl için iyoda bağlı tirotoksikoz	Fazla
100-199	Optimal	Yeterli
50-99	Hafif iyot eksikliği	Yetersiz
20-49	Kısmi iyot eksikliği	Yetersiz
<20	Ciddi iyot eksikliği	Yetersiz

(31)

Dünyadaki popülasyonun %29'u iyot eksikliğinden etkilenmektedir. Eğer gebelik sırasında yeterli miktarda iyot alınmazsa mental retardasyonla seyreden endemik kretenizm gelişir. Türkiye, orta derece iyot eksikliği bölgeleri arasındadır (18).



Şekil 2.8. Dünyada İyot Durumu (WHO ve Uluslararası İyot Eksikliği Hastalıkları Kontrol (17)

Gebelikle artan human koryonik gonadotropin (hcg) tirotrofik etkiye sahiptir. Gebelikle birlikte artan östrojende TBG düzeyini artırır. Bu durumda total tiroid hormon miktarı artarken rölatif olarak serbest tiroid hormon miktarı azalır. Serbest tiroid hormon miktarı rölatif olarak azalması TSH'ı uyarır. Gebelikte periferik hormon katabolizmasında artış olur. T4'ün plesental deiyodinizasyonu da TSH miktarını arttırıcı etkide bulunur. Bütün bu uyarılara tiroid bezi tiroid hormon artışı ile cevap verdiği için iyot ihtiyacı artar (18).

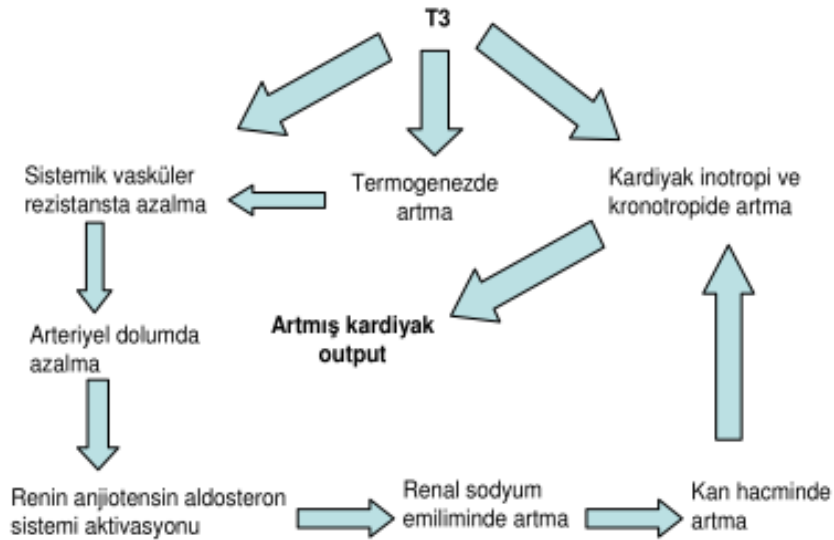
2.6. TİROİD HORMONLARININ ORGANİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

2.6.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırır. Artan katekolamin reseptörleri dokunun katekolamin hassasiyetini ve katekolaminlerin oluşturacağı etki gücünü artırır. Bu durumda kalbin kontraktilite kuvvetini ve hızını artırır. Bu nedenle tiroid hormonunun kalbin uyarılabilirliği üzerine doğrudan etkilidir. Kalp atış hızı bir hastanın tiroid hormon düzeyini tahmin etmede kullanılan hassas fiziksel belirtilerden biridir. Tiroid hormonları nabız basıncını artırır (15,19).

Dokularda artan metabolizma, oksijenin normalden daha hızlı kullanılmasına ve dokulardan normalden daha fazla miktarda metabolik son ürünün salınmasına neden olur. Bu etkiyle dokularda vazodilatasyona neden olarak kan akışını artırır. Özellikle ciltteki kan akım hızı artırılarak vücuttaki ısı azaltılmaya çalışılır. Artan kan akışının bir sonucu olarak, kalp debisi artar. Tiroid hormonunun fazla olduğu bazı durumlarda kalp debisi normalin % 60'ına veya daha fazlasına yükselir fakat şiddetli hipotiroidizmde normalin sadece % 50'sine düşer (19).

Tiroid hormonu uzun süreli yüksek kaldığında protein katabolizması nedeniyle kalp kası fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (19).



Şekil 2.9. Tiroid Hormonlarının Kardiyovasküler Etkileri (32)

2.6.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları genel olarak merkezi sinir sisteminin uyarılma hızını artırır. Hipertiroid bireyler aşırı sinirlilik, anksiyete bozuklukları, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilime sahip olabilirler. Hipotiroidili bireylerde ise somnolans(uyku hali) ve depresyon eğilimi bulunabilir (15,19).

2.6.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları metabolizma hızını artırarak, oksijen kullanımını ve karbondioksit üretimini artırır. Solunum hızını ve derinliğini artırır (19).

2.6.4. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları iştah arttırdığı gibi hem sindirim salgılarını hem de gastrointestinal sistemin motilitesini artırır. Bu nedenle hipertiroidizm sıklıkla diyareye neden olurken, hipotiroidi de ise kabızlık sık olarak rastladığımız bulgulardan biridir (19).

2.6.5. Kas ve İskelet Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonundaki hafif artış kasların daha aktif olmasına neden olur. Ancak aşırı miktarda artmış tiroid hormonu protein katabolizmasına neden olarak kasları zayıflatır. Hipertiroidili (tirotoksik miyopati) hastaların çoğunda kas güçsüzlüğü görülür. Hipertiroidizm şiddetli ve uzun süreli olursa miyopati daha şiddetli olabilir. Tiroid hormonu eksikliği ile giden hipotiroidi durumlarında ise kasılmadan sonra kasların hem daha yavaş gevşemesine hem de daha yavaş kontraksiyonuna neden olarak kas güçsüzlüğüne neden olur. Hipotiroidizm ayrıca kramplar ile de ilişkilidir (15,19).

Hipertiroidizmde görülen en karakteristik belirtilerinden biride ince tremordur. İnce tremor muayenesi için uzatılmış parmakların üzerine bir sayfa kağıt yerleştirilir ve kağıdın titreşimine bakılarak kolayca gözlemlenebilir. Bu titremenin kasların uyarılmasındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (15,19).

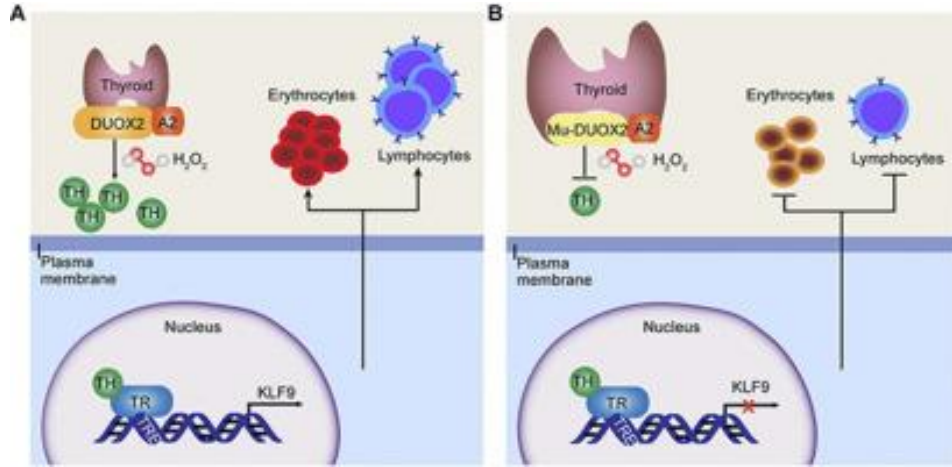
2.6.6. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları hematopoezde önemli rol oynar. Tiroid hastalarında hematolojik hastalıklar sık gözlenir. Tiroid hormonları eritrositler ve diğer kan hücrelerinin metabolizması ve çoğalmasından sorumludur ve eritropoezde çok önemli rol oynarlar. Olgunlaşmamış eritroid progenitör hücrelerin çoğalmasını sağlarlar, eritropoetin gen üretimini uyarırlar ve eritropoetin sekresyonunu artırırlar. Tiroid hormonları, dokulardaki oksijen kullanımından direkt sorumludur. Dokulardaki oksijen azlığına bağlı olarak renal eritropoetin yapımında artış olur. Tiroid hormonları 2-3 difosfosfogliseratı artırarak oksijen satürasyon eğrilerinde kaymaya neden olur (33).

Hipotiroidi myeloid hücre serisinde hipoplaziye sebep olur. Hipertiroidi de ise hiperplazi görülür. Tiroid hormonları, kemik iliğindeki B hücre oluşumunda öncüdür. Bu nedenle tiroid hormonları çeşitli kan hücrelerini etkiler. Hipotiroidili bireylerde olgunlaşmamış eritroid progenitör hücrelerin hiperproliferasyonu görülür. Hipotiroidizm de görülen anemi genellikle makrositik hipokromik anemidir. Hipertiroidi de ise anemi görülmez. Hipotiroidizmde nötropeni ve trombositopenide görülebilir (34).

DUOX (Dual Oksidaz Geni), tiroid hormon sentezi için oksidatif bir ajan olan hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimi için gerekmektedir. Tiroid dokusundaki H_2O_2 , dual oksidaz 2 tarafından üretilmektedir. Tiroid hormon reseptörü KLF9 (Krüppel-like faktör 9) genini uyarır ve böylece hematopoetik hücrelerin uyarımı sağlanır (35).

DUOX gen mutasyonunda ise tiroid hormon sentezini inhibe edildiği için KLF9 da inhibe edilir. Bu durumda hematopoetik disfonksiyona neden olur. KLF-9 geni, tiroid hormon reseptör tarafından düzenlenir ve hematopoetik hücrelerin fonksiyonundan sorumludur (35).



Şekil 2.10. Tiroid Hormonu-KLF9 Geni-Hematopoezi İlişkisi (35)

2.6.7. Endokrin Bezler Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları diğer endokrin bezlerin salgısını artırır. Aynı zamanda dokuların hormonlara olan ihtiyacını da artırır. Mesela artan tiroid hormonu vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını artırır ve bu nedenle gerekli olan insülin miktarı da artar. Tiroid hormonları kemik oluşumunu ile ilgili birçok metabolik aktiviteyi artırır ve sonuç olarak paratiroid hormonuna olan ihtiyacı artırır. Tiroid hormonları adrenal glukokortikoidlerin yapım ve yıkımını artırır böylece glukokortikoid seviyeleri aynı kalır (19).

2.6.8. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Normal cinsel işlev için tiroid sekresyonunun normal olması gerekir. Erkeklerde tiroid hormonu eksikliğinin libido kaybına neden olması muhtemeldir. Ancak tiroid hormonun fazlalığı bazen erektik disfonksiyona da neden olabilir. Kadınlarda tiroid hormonu eksikliği sıklıkla menoraji (aşırı menstrual kanama) ve polimenoreye (sık menstrual kanama) neden olur hatta amenore (hiç menstrual kanama olmaması) görülebilir. Fertilite azalmıştır. Gebe kalındında ise düşük ile sonuçlanma insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerinde artış görülebilir. Hipertiroid kadınlarda ise oligomenore (seyrek menstrual kanama) yaygındır ve bazen amenore (hiç menstrual kanama olmaması) de görülebilir (19).

2.6.9. Uyku Üzerindeki Etkisi

Hipotiroidili bireylerde uyarılmışlık azaldığı için günde 12-14 saat uyku görülebilir. Hipertiroidili bireylerde ise yorgunluk gözlenir ancak uyarılmışlık arttığı için uyumaları daha zordur (19).

2.6.10. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri

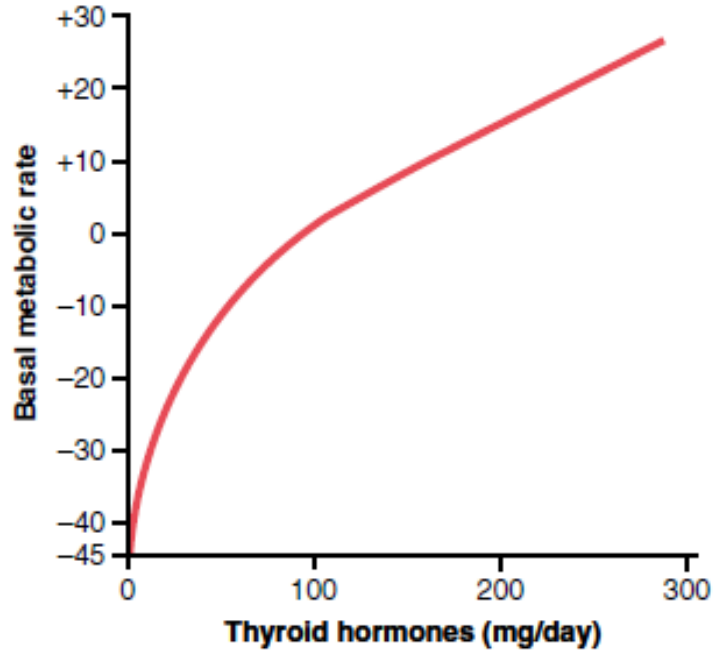
Tiroid hormonları kas iskelet sisteminin normal gelişmesi için gereklidir. Hipotiroidili çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar ve epifiz kapanması gecikir. Tiroid hormonları azaldığında büyüme hormonu (GH) salgılanması da baskılanır. Ayrıca tiroid hormonları GH' nun dokular üzerindeki etkisini güçlendirir. Tiroid hormonu azaldığında hem GH yapımı azalır hem de doku üzerindeki etkisi azalır (15).

Tiroid hormonları nöronların ve nöroglial hücrelerin gelişmesinde ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca tiroid hormonları mikroglial hücrelerin fagositoz ve migrasyonunda da önemli bir rol oynar. Yeterli tiroid hormonunun bulunmaması nöronal ve glial hücrelerin fonksiyonlarını bozar (36)

2.7. TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİSİ

2.7.1. Bazal Metabolizma ve Vücut Ağırlığına Etkisi

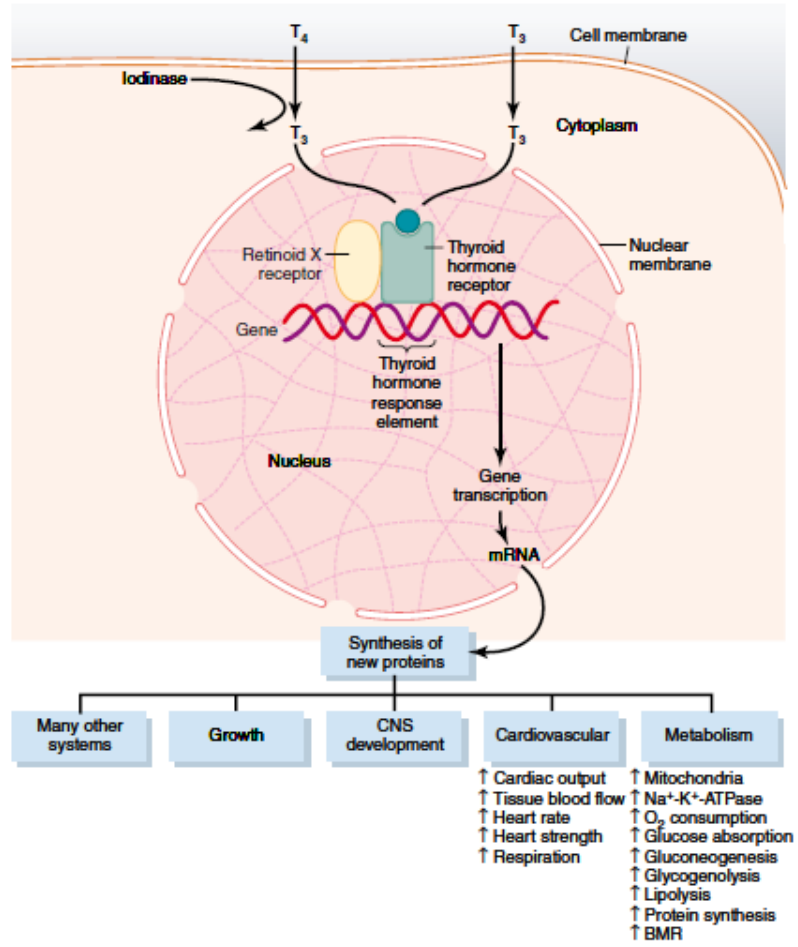
Hipertiroidili bireylerde bazal metabolik hız artar. Genellikle kalori alımı artan enerji tüketimini karşılayamadığı için kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır (37). Hipotiroidili bireylerde bazal metabolizma hızı yaklaşık olarak normal metabolizma hızının yarısına kadar düşer, iştah azalır, kilo artar. Ayrıca kilo alınması miksödematöz dokulardaki sıvı birikmesiyle de bağlantılıdır (19).



Şekil 2.11. Günlük Tiroid Hormonu (T4 Ve T3) Salgılanma Hızının Bazal Metabolik Hız ile İlişkisi (19)

2.7.2. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkisi

Tiroid hormonları hücreye pasif taşıma ile girer. Ancak zar üzerindeki reseptörler üzerinden aktif taşıma ile de hücre içine girdiği gözlemlenmiştir. Hücre zarından geçtikten sonra çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanırlar. T3, T4'e göre daha kuvvetli bir şekilde bağlanır. Oluşan tiroid hormon reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve mRNA transkripsiyonu yapılır. Üretilen mRNA protein yapımını uyarır. Oluşan protein golgi ve endoplazmik retikulumda işlenerek aktif hale getirilir (15).



Şekil 2.12. Hedef Hücrelerin Tiroid Hormonu Aktivasyonu (19)

2.7.3. Vitamin Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları metabolizmadaki birçok enzim aktivitesini artırır. Hipertiroidizmde kofaktör olarak görev yapan vitaminlere gereksinim artar (19).

2.7.4. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları kalsiyumun emilimini azaltır, atılımını hızlandırır. Tiroid hormonları kemiklerde osteoblastik aktiviteyi uyararak kemik yapımını uyarır diğer bir yandan da kemik rezorbsiyonunda artışa sebep olur. Fakat rezorbsiyon hızı osteoblastik aktivite hızından daha fazladır. Bu sebeple hipertiroidizm gibi uzun süreli tiroit hormon fazlalıklarında kemikte demineralizasyon gelişir (38,39)

2.7.5. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, karbonhidratların gastrointestinal sistemden emilim oranını arttırır. Glikoliz, glikojenoliz ve hücrelerin glukoz kullanımı artar. İnsülin seviyesi yükselir. Bu nedenle hipertiroidizmde, karbonhidratlı bir yemekten sonra plazma glukoz seviyesi hızla yükselir ve hızla düşer. Hipotiroidili kişilerde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlar. İnsülin seviyesi azalır. Glukozun depolanması artar (15,24,40).

2.7.6. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları pozitif azot dengesi oluşturarak protein sentezini arttırmaktadırlar. Bu durum mRNA'daki artışla ilgilidir. T3 hormonu glukagon, adrenalin, noradrenalin, kortizol ve büyüme hormonlarının; lipoliz, glukoneogenez, ketogenez ve proteoliz üzerindeki uyarıcı etkisini arttırır. Hipotiroidili bireylerde tiroid hormonları yetersiz olduğu için katabolik etki oluşur ve negatif azot döngüsüne neden olur. Kaslarda protein yıkımı, aminoasit salınımı hızlanır. Hipertiroidili bireylerde protein sentezinin önlendiği, katabolizmanın hızlandığı, nitrojen atılımını arttığı ve kilo kaybının olduğu görülür. Hipotiroidili bireylerde albumin ve globulin oranı artarken hipertiroidide ise azalır. Hipertiroidizmde protein yıkımı, yapımından çok olduğu için negatif azot dengesi ve kas kitlesinde azalma olur (41-43).

2.7.7. Yağ Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları dolaşımdaki kolesterol seviyelerini düşürür. Tiroid hormonları karaciğerde LDL reseptörü miktarını arttırarak kan kolesterol düzeyini düşürür. Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda bulunan serbest yağ asitlerini arttırırlar ancak hücrelerin yağ asitlerini kullanmasını da arttırırlar. Kan fosfolipit ve trigliserit düzeylerini de azaltırlar. Hipotiroidili bireylerde ise kolesterol, fosfolipid ve trigliserit düzeyleri artarak karaciğer yağlanmasına neden olur (15,24,40).

Tablo 2.4. Hipotiroidide Lipit Değişimleri

Hipotiroidin Lipid Profili Üzerine Etkileri	Dislipidemideki Mekanizma
Total Kolesterolde artış	LDL Reseptör Sayısında Azalma
LDL'de artış	LDL Reseptör Aktivitesindeki Azalma
Apolipoprotein B'de artış	LDL Klirensinde Azalma
CRP'de artış	
Homosisteinde artış	

(43)

Tablo 2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

FONKSİYON	ETKİ	ETKİDEN SORUMLU GENLER
Termogenez	Glikoliz, oksijen üretim ve tüketimi, kahverengi yağ dokusundaki UCP artar.	↑ UCP1, 2 ve 3; Na / K ATPaz (α ve β alt birimleri)
Vitaminler	A vitamini sentezine katılır. ↑Diğer B kompleks bileşenlerinin gereksinimi ↓Tiamin fosforilasyonu	-
Büyüme ve Hücrel Farklılaşma	↑ somatik büyüme, sinir sisteminin olgunlaşması ve kemikleşme	↑GH
Merkezi Sinir Sistemi	Nöronal büyüme ve gelişme için önemli. Uyarı, ileti ve davranış modellerinin hızını ayarlama da önemli	↑ β 5-tubulin, NGF, TrkA, ROR α , CAMK-IV, PCP-2, COX-1, laminin, RC3
Karbonhidratlar	Glikoz oksidasyonu, Emilimi, glikojenoliz arttırır.	↑ PEPCK, G6P, GLUT4
Kardiyovasküler Sistem	Pozitif inotropik ve kronotropik etki, katekolaminlerin etkisini arttırır.	↑ α -miyozin, SERCA, β adrenerjik reseptörler ↓ β -myosin
Lipidler	Kolesterol ve safra asitlerinin sentezini ve atılımını arttırır. Katekolaminlerin yanıtını değiştirir	↑ Malik enzim, S14 protein, karbonil redüktaz, FATP
Proteinler	Anabolizma / Katabolizma	-

Tablo 2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri(devamı)

Kas	↓ Kreatinin fosfokreatine dönüşümü	↑ MBP
Hematopoez	Hemoglobinin sentezine katılır	↑ Globin zinciri (α ve β alt birimleri)
Hidroeletrolitik Mekanizma	↑ Glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum ekstraselüler diürez	↑ Na / K ATPaz (α ve β alt birimleri), Na + / H + değiştirici
Hipotalamus /Hipofiz	TRH, TSH, GH, FSH, LH, PRL sentezini ve sekresyonunu düzenler	↑ GH ↓ TRH, TSH (α ve β alt birimleri), PRL
Genitoüriner Sistem	Gonadların farklılaşma için gerekli	-
Gastrointestinal Sistem	Gastrointestinal geçiş hızını ayarlar Vitamin B12 ve folat emilimini artırır	↑ Na/K ATPaz (α ve β alt birimleri), alkalın fosfataz ↓ Laktaz
Meme Bezi	Galaktopoietik komplekse katılır, glandüler primordiumun fonksiyonel farklılaşması için önemlidir.	-

↑: artırma veya uyarma, ↓: azaltma veya engelleme, TSH: tiroid uyarıcı hormon, TRH: tiroid salgılayıcı hormon, GH: büyüme hormonu, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinleştirici hormon, PRL: prolaktin, UCP: ayırıcı protein, NGF: nöral büyüme faktörü, TrkA: tropomiyozin reseptör kinaz-A, ROR α : nükleer reseptör-alfa, CAMK-IV: kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz-IV, PCP-2: Purkinje hücreleri tip-2 protein, COX-1: siklooksijenaz tip-1, RC3: nörogranin, NCAM: nöral hücre adezyon molekülü, SWAP: ekleme regülatörü supresörü, p75LNGFR: düşük afiniteli sinir büyüme faktörü reseptörü, TOM M70A: dış mitokondriyal zarın translokazı, SERCA: sarko/endoplazmik retikulum Ca²⁺/ATPaz, PEPCK: fosfoenolpiruvat karboksikinas, GLUT4: glukoz taşıyıcı tip-4, G6P: glukoz-6 fosfataz, MBP: miyozin bağlayıcı protein, FATP: yağ asidi transport proteini. (44)

2.8.TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEğERLENDİRİLMESİ

Ülkemizde tiroid fonksiyon bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Ayrıca sağ dökülmesi, kabızlık, çarpıntı, duygu durum değişiklikleri, yorgunluk, obezite gibi sorunlarda da akla ilk gelen parametrelerden biri tiroid fonksiyon bozukluklarıdır. Bir kişinin tiroid hormonlarının durumu hakkında karar vermek için klinik ve laboratuvar testlerini birlikte değerlendirmek gerekir.

TEMĐ tiroid fonksiyon testlerini (TFT'yi) değerlendirmek için;

-TSH

-sT3

-sT4 kullanılması önermektedir.

Sistemik bir hastalığı olmayan bireylerde TSH düzeyinin normal değerlerde olması primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi ekarte etmekte %99 negatif prediktif değere sahiptir. TSH ile serum tiroid hormonları arasında ters log-lineer bir ilişki vardır. Bu durumdan dolayı tiroid hormonlarındaki çok küçük bir oynama TSH’de büyük değişikliklere yol açar. Hassas immünometrik yöntemle yapılan TSH ölçümü tarama testi olarak tiroid fonksiyon bozukluklarını değerlendirmede kullanılabilir (1).

2.8.1. Serum TSH

TSH ölçümleri günümüzde genellikle immünoradyometrik (IRMA) yöntem ve immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. TSH salınımı sirkadiyen ritim ile uyum halindedir. TSH değeri sabah erken saatlerde en yüksek düzeydeyken, gece saatlerinde TSH konsantrasyonu azalma eğilimindedir. Gün içerisindeki TSH değeri 0.95-2 mU/mL değişiklik gösterebilir ve bu durum normaldir. Hatta aynı kişide TSH normal sınırlarda olmak şartı ile farklı günlerde ölçülen TSH değerlerinde %40-50’ye varan değişkenlik görülebilir. Yani bireyin farklı zamanlardaki TSH düzeyleri arasında 0.2-1.6mU/mL değişikliklerin olmasını normal kabul etmek gerekir (1).

TSH için normal değerlerin sınırları tartışmalı da olsa genel olarak laboratuvarlar 0.35-4.5 mU/mL arasında vermektedir. Ancak TSH sınırları yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaşla birlikte TSH fizyolojik olarak yükselir. Genç erişkin ve orta yaş birey için normal TSH düzeyleri 0.5-2.5 mU/L arasındadır. TSH’ın normal laboratuvar sınırları kavramı ile, hipotiroidi tanısı konulup replasman tedavisi başlama sınırı birbirinden farklı kavramlardır. Gebelik durumunda ise durum çok daha farklıdır (1).

Yaş gruplarına göre TSH’nin üst sınırları bilinmelidir.

NHANES-III verilerine göre TSH üst sınırı (97.5’uncu persantil);

-20-29 yaş arasında 3.5 mU/mL,

-50-70 yaş arası 4.5 mU/mL,

-80 yaş üzeri 7.5 mU/mL’dir.

Yaş ile birlikte TSH artmasının nedeninin adaptif bir mekanizmadan dolayı olabileceği düşünülmektedir. Tanıda bu kadar çok önemli bir değer olan TSH'nın laboratuvarından kaynaklanan bazı sebeplerle yanlış ölçülebileceğini unutmamak gerekir. Bu sebeple hastalık tanısı koyarken acele etmeden önce bu sebepleri gözden geçirmek daha doğru bir yaklaşım olur. Ayrıca kanda bazı antikorların varlığında TSH düzeyinde yalancı bir yükseklik görülebilir (1).

TSH'nın kanda bulunan bir Ig ile birleşmesine makroTSH denilir ve bu kompleks böbreklerden atılamayacak kadar büyüktür. Bu kompleksin serumdaki miktarı artar. Biyoaktif değil, immunoaktif bir komplekstir. Bu tip durumlarda aslında ötiroid olan kişi TSH yüksekliği nedeniyle subklinik hipotrioidi tanısı alabilir. Heterofil antikorların kanda bulunması da yalancı bir TSH yüksekliğine neden olabilir. Hastanın trigliserit düzeyi 700 mg/dl'nin üzerinde yani serumu lipemik ise TSH düzeyi ölçümleri olduğundan daha düşük çıkar. Serum bilirubin düzeyleri 10 mg /dl üstüne çıkmadığı sürece TSH ölçümleri etkilenmez (1).

Tiroid fonksiyon testlerini değerlendirmede sadece TSH kullanılırsa;

-Santral hipotiroidi

-Hipertiroidi sebebi ile TSH'sı süprese olan hastalar (Tedavi altında ötiroid hale geldiklerinde bile, TSH bir süre daha düşük kalabilir.)

- TSH salgılayan adenom (TSHoma)

- Tiroid hormon direnci (THD)

- Ötiroid hasta sendromuna bağlı ağır hastalıklarda görülen tiroid hormon değişiklikleri atlanabilir (1).

2.8.2. Tiroid Hormon Ölçümü

En çok kullanılan ve doğru sonuç veren yöntem immünometrik yöntemlerdir. Taşıyıcı protein farklılıkları, çeşitli antikorların varlığı, kan yağlarının konsantrasyonları ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak tiroid hormon ölçümleri farklı sonuçlar verebilmektedir. Kronik hastalıklar, gebelik ve genetik sorunlarda taşıyıcı protein konsantrasyonunu değiştirerek tiroid hormonlarının farklı sonuç vermesine neden olabilmektedir (1).

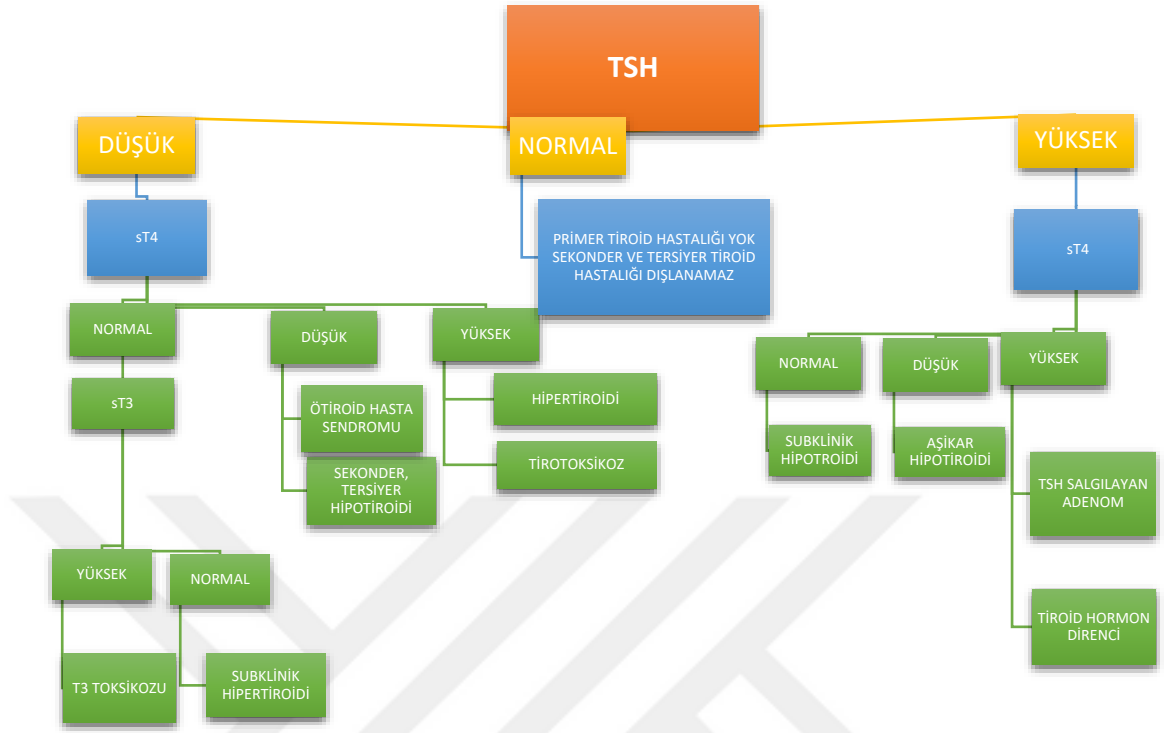
2.8.3. Serbest T4 ve Serbest T3 Ölçümleri

Bazı hastalıklar ve ilaçlara bağlı olarak tiroid hormonlarını taşıyan proteinlerin miktarları değişebildiği için veya tiroid hormonlarının taşıyıcı proteinlere bağlanma afiniteleri azalıp artabileceğinden total T4 ve total T3 ölçümleri yanıltıcı olabilir. Bundan dolayı pratikte genellikle immünometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri kullanılmaktadır. Fakat sT4 ölçümünde kullanılan direkt analog immünometrik yöntemler çok iyi standardize edilmediğinden kullanılan ticari malzemeye bağlı olarak sT4 ölçümleri değişkenlik gösterebilir (1).

Yoğun bakım servislerinde yatan kritik durumdaki hastalarda, uzun süreli açlıkta, heparin, furosemid gibi ilaçlar kullananlarda, gebeliğin özellikle ilerleyen trimesterlerinde sT4 ölçümü yanıltıcı sonuçlar verebilir. Yüksek doz biyotin kullananlarda sT4 değerleri yalancı olarak yüksek ölçülür ve buna ek olarak TSH düşük olarak saptanmaktadır. Yani yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konulabilmektedir. TSH yüksekliğinin biyotin kaynaklı olup olmadığını anlamak için en az iki gün biyotin alımı kesildikten sonra testler tekrarlanmalıdır (1).

T3 ölçümünün yararlı olabileceği durumlar; sT3 toksikozu, hipertiroidi-tirotoksikoz ayırımı, bazı Graves hastalarında tedaviyi değerlendirmek amaçlı, amiodaron, propranolol gibi T4'ün T3'e dönüşümünde blokaj yapan ilaçların kullanımında, ötiroid hasta sendromunu düşünüldüğünde, amiodarona bağlı tirotoksikoz düşünüldüğünde ve ciddi iyot eksiliğinde T3 bakılması yararlı olabilir (1).

Total T4 ölçümünün yararlı olabileceği durumlar ise; gebelik, ötiroid hasta sendromu, yüksek dozda heparin, furasemid gibi tiroid hormon taşıyıcı proteinlerle yarışmaya giren ilaçların kullanıldığı durumlarda, çocuklardaki anormal TFT varlığında, klinik ile uyumlu olmayan TFT düzeylerinin varlığında, T4 ve T3 uyumsuzluğunda total T4 ölçümleri yararlı olabilir (1).



Şekil 2.13. Serum TSH Düzeylerine Göre Ayırıcı Tanı (1)

2.8.4. Tiroid Otoantikorları

Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), antitiroglobulin (anti-TG) ve TSH reseptör otoantikorları otoimmün tiroiditlerin araştırılmasında kullanılır. Anti-TPO, Hashimoto tiroiditinin tanısında değerlidir. Ayrıca Graves hastalığı ve postpartum tiroiditte de yüksek saptanır. Otoimmün tiroid hastalıklarında anti-TG rutin bakılması önerilmez. Hashimoto tiroiditinde hastalarda anti-TPO %85-90 oranında pozitifken Graves hastalığında ise %60 oranında pozitifdir. Hashimoto tiroiditi ve subklinik hipotiroidide otoantikorların yüksek pozitifliği tedavi açısından önemlidir (1,46).

2.9. HİPOTİROİDİ

2.9.1. Hipotiroidi Tanımı

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya normal düzeyde olan tiroid hormonlarının etki edememesinden dolayı ortaya çıkan metabolik yavaşlamanın görüldüğü bir hastalıktır. Eğer tedavi edilmezse ciddi mortalite ve

morbitide sebebidir. Primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidi olmak üzere 3 ana başlıkta toplanabilir (1).

Primer hipotiroidi, tiroid bezinin yetersizliğine bağılı olarak oluşur. Primer hipotiroidiye iyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalıkları, tiroidektomi, bazı ilaçlar, atrofik tiroidit, radyoaktif iyot tedavisi, boyun bölgesine alınan radyasyon, radyoaktif iyot kullanılması veya konjenital bozukluklar neden olabilir (13).

Sekonder hipotiroidi, TSH yetersizliğine bağılı oluşurken; tersiyer hipotiroidi ise TRH yetersizliğine bağılı gelişir ve nadir görülür. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi ikisinin de oluşum mekanizması santral sinir sistemi ile ilgili olduğu için santral hipotiroidi de denilir. Sekonder hipotiroidiye hipofiz cerrahisi, hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vs.), inflamatuvar (lenfositik, granüloamatöz), radyoterapi, Sheehan sendromu (hemorajik nekroz) neden olabilir (13).

En sık hipotiroidi yapan sebepler arasında iyot eksikliği ve Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroid hastalığı) bulunur (13).

Hipotiroidiye özgü semptom ve bulgular olmadığı için tanı laboratuvar testleri ile konulur. Primer aşikar hipotiroidi hastalarında sT4 düşük, TSH yüksektir. Subklinik hipotiroidide ise sT4 normal, TSH yüksektir. Santral hipotiroidili hastalarda serum TSH düzeyi düşük, normal, nadiren de hafifçe yüksek olabilir ancak serum sT4 düzeyi düşüklüğünün bulunması önemlidir (1,47).

Hipotiroidili hastaların önemli bir kısmına otoimmünite hakim olduğu için söz konusu olduğu için otoimmün kökenli bazı hastalıklar, mesela; Pernisiyöz anemi, Tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, Addison hastalığı, myastenia gravis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus hipotiroidiye eşlik edebilir (1).

2.9.2. Hipotiroidi Epidemiyolojisi

ABD’de yapılan “NHANES III” çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı primer hipotiroidi için %0,3 iken subklinik hipotiroidi de %4,3’tür. Hipotiroidi insidansı; kadınlarda 1000’de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak belirtilmektedir. Hipotiroidi diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir.(47) Dokuz Avrupa ülkesinde yapılan çalışmaların bir meta-

analizinde (hem aşıkâr hipotiroidili hem de subklinik hipotiroidisi olan bireyler dahil edilerek) teşhis edilmemiş hipotiroidizmin prevalansını yaklaşık %5 olarak tahmin etmiştir (48).

2.9.3. Hipotiroidi Patofizyolojisi

Hipotiroidizm, genellikle tiroid bezine karşı bir otoimmünite (Hashimoto hastalığı) ile başlar, ancak bu bezi uyarmak yerine hasar verir. Genellikle ilk önce tiroid iltihabı anlamına gelen ve otoimmün bir mekanizmanın oluşturduğu “tiroidit” ile başlar. Bu durum, tiroid hormonu salgılanmasının azalması ve hatta tamamen yok olması ile seyredebilir. Tiroid bezi ileri düzeyde hasarlanır ve fibrozise neden olur (19).

2.9.4. Hipotiroidi Etyolojisi

Hipotiroidi hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki herhangi bir nedenden kaynaklanabilir. Ancak %99’unda sebep tiroid bezinden kaynaklanır. Hipotiroidi bazen geçici olabileceği gibi kalıcıda olabilir. Bir ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkabilir veya santral bir olayın ilk bulgusu olabilir. Bu sebeple hipotiroidili bireylerde etyoloji araştırılmalıdır (49).

İyot eksikliği olan endemik bölgelerde en sık hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. İyotun hem eksikliği hem fazlalığı hipotiroidiye neden olabilir. İyot fazlalığının hipotiroidiye neden olmasına Wolf-Chaikoff etkisi denir. Wolf-Chaikoff etkisi eğer zeminde tiroid patolojisi varsa görülür. RAI tedavisi almış olanlar, kronik otoimmün tiroiditi olanlar, parsiyel tiroidektomi olmuş olanlar, postpartum tiroidit, subakut granülatöz tiroidit veya sessiz tiroiditi olanlar Wolf- Chaikoff etkisi için risk altındaki kişilerdir (49).

İyotun yeterli olduğu bölgelerde ise en sık neden otoimmün zeminde gelişen kronik otoimmün tiroidittir (13). Genel popülasyonun %11’inde TPO antikorları yüksek düzeyde bulunur. Otoimmün tiroiditli (Hashimoto tiroiditi) hastaların çoğunda tiroid antikorları (anti-TPO ve anti-TG) yüksek düzeyde bulunur (47). Hashimoto tiroidi reproduktif çağda bulunan kadınların en sık endokrin otoimmün hastalığıdır (50).

Hipotiroidi nedenleri arasında tiroid cerrahisi, baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, RAİ öyküsü ve tiroiditler sayılabilir (51). Antitiroid ilaçlar, lityum, tiyonamidler, perklorat, iyot ve amiodaron, kontrast maddeler, ekspektoranlar (ör.guaifenesin), potasyum iyot solüsyonları, topikal antiseptikler gibi iyot içeren maddeler tiroid hormonogenezini bozarak hipotiroidiye neden olabilirler. Ayrıca immün disregülasyona neden olan interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab ve destrüktif tiroidite neden olan sunitinib, sorafenib gibi bazı tirozin kinaz inhibitörleri hipotiroidiye neden olabilir (49).

Hipotiroidinin nadir sebepleri arasında hipotalamustan TRH salınmasındaki ve hipofizden TSH salınmasındaki defekt sayılabilir. Tiroid bezinin normal bir şekilde çalışabilmesi için hem TSH'ın hem de TRH'nın sorunsuz salınması gerekir. TRH eksikliğinde tersiyer hipotiroididen, TSH eksikliğinde ise sekonder hipotiroididen bahsedilir. İkisine birlikte santral hipotiroidi de denilir. Santral hipotiroidi, hipotiroidinin nadir sebeplerinden biridir ve genel popülasyonda 1:20,000/1:80,000 oranında görülür. Hipofiz bezindeki kitle lezyonları özellikle hipofiz adenomları hem bulundukları bölge itibariyle hem de tedavilerinin neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle santral hipotiroidinin en sık nedenini oluşturur. Bu bölgedeki tümörler, infiltratif hastalıklar, travma, vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, konjenital defektler santral hipotiroidiye sebep olabilir (13,53).

Nadir de olsa hedef dokuların tiroid hormonlarına karşı duyarlılığının azalmasıyla ortaya çıkan tiroid hormon direnci de hipotiroidi nedenlerinden biridir. Genellikle otozomal dominant kalıtım gösterir. Yalnızca hipofiz bezinde direnç olabileceği gibi hem perifer dokularda hem de hipofiz bezinde tiroid hormon direnci olabilir. Yalnızca hipofiz bezinde direnç olduğunda tiroid hormonları TSH'yı baskılayamaz ve kişi hipertirodi kliniğinde olur. Periferik dokulardaki tiroid hormon direnci de bu duruma eşlik ettiğinde kişi hipotiroid veya ötiroid olabilir. TSH'nın tiroid hormonlardaki artışına rağmen baskılanmamış olması tipiktir (53).

Tablo 2.6. Hipotiroidi Nedenleri

Primer hipotiroidi	Santral hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)	Tiroid hormon direnci
Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)	Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.)	
Tiroid cerrahisi	İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülamatöz)	
RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası	İnfiltratif hastalıklar	
Ciddi iyot eksikliği veya iyot fazlalığı	Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)	
Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IF- α , IL-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)	Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması	
Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis		
Postpartum tiroidit		
Sessiz (ağrısız) tiroidit		
Subakut (granülamatöz) tiroidit		
Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar		

(1)

2.9.5. Endemik Guatr

“Guatr” terimi büyümüş tiroid bezi anlamına gelir. Yeterli miktarda tiroid hormonu sentezlenmesi için her yıl yaklaşık 50 miligram iyot gerekir. Dünyanın belirli bölgelerinde toprakta yetersiz miktarda iyot bulunur. Bu nedenle bu bölgelerde yaşayan birçok insanda endemik guatr gelişmiştir. Endemik guatrı önlemek amaçlı sofr tuzları iyotlu hale getirilmiştir (19).

İyot eksikliği hem tiroksin hem de triiyodotironin üretimini engeller ancak ön hipofiz tarafından TSH üretimini engelleyecek hiçbir hormon mevcut değildir. Bu durumda tiroid bezini uyarmak için hipofiz aşırı miktarda TSH salgılar. TSH daha sonra tiroid hücrelerini foliküllere daha fazla miktarda tiroglobulin kolloidi salgılaması için uyarır ve bez giderek büyür. Ancak iyot eksikliği nedeniyle tiroglobulin

molekülünde tiroksin ve triiyodotironin üretilemez ve bu sebeple TSH baskılanamaz. Tiroid bezi normalin 10-20 katına kadar büyüyebilir (19).

2.9.6. Hipotiroidi Kliniği

Hipotiroidide belirti ve bulgular hipotiroidiye özgü değildir. Tiroid hormonları birçok önemli fizyolojik süreci düzenler. Sonuç olarak, hipotiroidizm sayısız klinik belirti ve semptomu neden olabilir. Tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolizmada yavaşlama ve dokularda glukozaminoglikanların interstisyel dokularda birikimine bağlı olarak bazı belirti ve bulgular gözlenir. Bu belirti ve bulgular tiroid hormonunun ne kadar eksik olduğuna ve bu eksikliğin ne kadar bir sürede ortaya çıktığına bağlı olarak değişkenlik gösterir (1).

Santral hipotiroidide de belirti ve bulgular primer hipotiroidide görülen belirti ve bulgulara benzerdir. Ancak bunlara ek olarak hipogonadizm veya adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik durumlar eşlik edebilir hatta bu belirti ve bulgular hipotiroidi belirtilerini gizleyebilir (1).

En sık olarak hipotiroidizm ile ilişkili semptomlar; kilo artışı, yorgunluk, halsizlik, soğuk intoleransı, konsantrasyon bozukluğu, hafıza problemleri, depresyon, miyalji, kas krampları, artralji ve menorajidir. Hipotiroidizm için yüksek özgülüğe sahip semptomlar ise kabızlık, soğuğa tahammülsüzlük, kuru cilt, proksimal kas güçsüzlüğü ve saçta incelme veya saç kaybıdır. Nadir de olsa uyku apnesi, karpal tünel sendromu görülebilir (54). Hipotiroidizm semptomları yaşa ve cinsiyete göre değişebilir. Bebekler ve çocuklarda daha sık büyüme ve gelişme geriliği veya letarji ön plandadır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda menoraji ve infertilite ile başvurabilirler. Yaşlı hastalarda kognitif gerileme hipotiroidinin tek bulgusu olabilir (54).

Hipotiroidizm ile ilişkili muayene bulgularında en sık görülenler; guatr, derin tendon reflekslerinin gecikmiş gevşeme fazı, kırılgan veya incelmış saçlar, kuru cilt ve periferik ödemdir. Bradikardi, basık T dalgaları ve düşük voltaj ise yaygın görülen elektrokardiyografi bulgularıdır (54).

Özellikle uzun süre tedavisiz kalmış hastalar genel durum bozukluğu, letarji, yaygın ödemle giden (perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, megakolon)

hemodinamik instabilitenin görüldüğü bir durum olan miksödem koması ile başvurabilirler ve bu tablo sıklıkla septik şok ile karıştırılır. Çok nadirdir, ancak hipotiroidili hastalarda akılda tutulması gereken acil tedavi gerektiren %20-65 kadarı mortal bir klinik tablodur (54).

Hiponatremi, hiperkapni, hipoksi, normositer anemi, yüksek kreatin kinaz, hiperprolaktinemi ve hiperlipidemi ise hipotiroidizmdeki bazı laboratuvar bulguları arasında sayılabilir (54).

Tablo 2.7. Hipotiroidizmde Görülen Belirti ve Bulgular

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik olaylarda yavaşlama	Hâlsizlik, yorgunluk, kolay üşüme, efor dispnesi, kilo alma, algılama zorluğu, unutkanlık, kabızlık, büyüme gecikmesi, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama, bradikardi, karotenemi
İnterstisiyel dokuda madde birikimi	Cilt kuruluğu, Ses kısıklığı, Ödem	Kalın kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, dilde büyüme
Diğerleri	İşitmede azalma, kas ağrıları, kramplar, uyuşmalar, depresyon, menoraji, eklem ağrısı, puberte gecikmesi	Diastolik hipertansiyon, plevral ve perikardiyal efüzyon, asit, galaktore

(1)

Tablo 2.8. Hipotiroidizm Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hipotiroidizmin Klinik Bulguları	Hipotiroidizmin Laboratuvar Bulguları
Bradikardi	CRP yüksekliği
Kaba yüz	Hiperprolaktinemi
Kognitif bozukluk	Hiponatremi
Derin tendon reflekslerinin gecikmiş gevşeme evresi	CK düşüklüğü
Diastolik hipertansiyon	HDL kolesterol düşüklüğü
Ödem	Normositik Anemi
Guatr	Proteinüri
Hipotermi	
Kaşların lateral kısımlarında incelme	

(54)

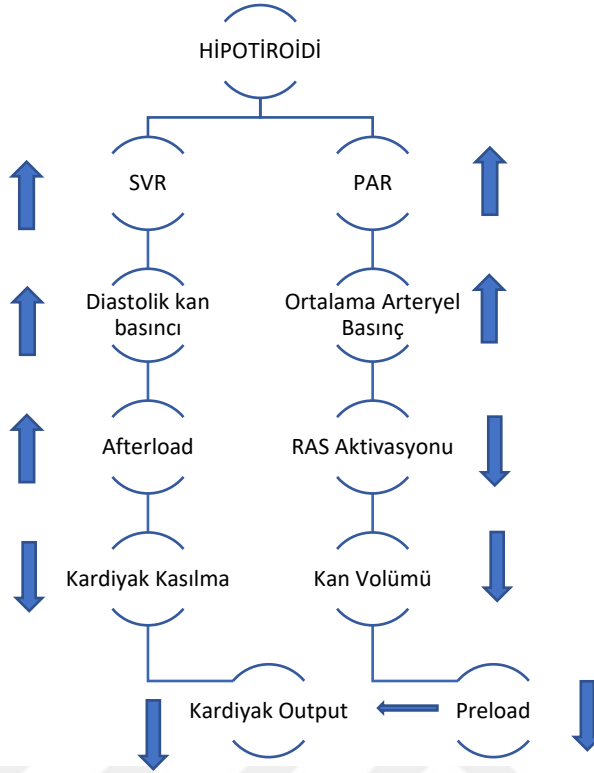
2.9.7. Hipotiroidinin Klinik Bulguları

2.9.7.1. Hipotiroidizmin hematolojik bulguları

Tiroid hormonları eritropoezde önemli rol oynarlar. Ayrıca tiroid hormonları oksijenin dokulara taşınmasını kolaylaştırarak 2-3 DPG (difosfogliserat) seviyelerini yükseltir. Tiroid hormon eksikliğine kemik iliği duyarsızlaşır ve azalan metabolizma hızından dolayı oksijen ihtiyacının azalmasına bağlı olarak eritropoetin üretimi azalır. Eritrosit yaşam döngüsü normaldir. Hipoproliferatif eritropoez vardır (55). Hipotiroidizmde sıklıkla normokrom normositik anemi görülür. Kemik iliği duyarsızlaştığı için platelet sayısı azalabilir (56). Nadirde olsa von Willebrand faktör (VWF) ve faktör VIII üretimi azaldığı için edinilmiş von Willebrand Sendromuna neden olabilir (57).

2.9.7.2. Hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem bulguları

Bradikardi görülebilir. Nabız basıncı azalır. Atım hacmi, kalp debisi azalır. Kalp debisi azaldığı için egzersiz kapasitesi azalır. Sistemik vasküler direnç arttığı için diastolik hipertansiyon gözlenebilir. Glikozaminoglikanların neden olduğu periferik ödem, boyun venlerinde dolgunluk ve perikardda sıvı artışına bağlı olarak kalp yetmezliğini taklit edebilir. Kalpte dilatasyon görülebilir. Kalp hızı azalabilir. EKG’de ise düşük voltaj görülebilir. Buna rağmen bazen derin hipotiroidi olsa bile EKG normal olabilir. Kolesterol metabolizmasını azaltarak hiperlipidemiye neden olur. HDL’de ise düşüş izlenir (54).



Şekil 2.14. Hipotiroidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

SVR: sistemik vasküler direnç ; PAR: periferik arterial direnç ; RAS: renin -anjiotensin sistemi (43).

Tablo 2.9. Hipotiroidizmde Lipit Değişiklikleri ve Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar

Hipotiroidizmde görülen lipit değişiklikleri	Hipotiroidizmde görülen dislipidemide rol oynayan moleküler mekanizmalar
Total kolesterol yükselir	LDL reseptörlerinin sayısı azalır
LDL yükselir	LDL reseptör aktivitesi azalır
Apolipoprotein- B yükselir	LDL klirensi azalır
CRP yükselir	
Homosistein yükselir	

(43)

2.9.7.3. Hipotiroidizmin solunum sistemi bulguları

En yaygın olarak hipoksi, hiperkapni ve bradipne gözlenir. Solunum kasları güçsüzleştiği için hipoksi ve hiperkapniye pulmoner yanıt oluşamaz ve

hipoventilasyon görülür. Makroglossiden dolayı uyku apne sendromu görülebilir. Uyku apne sendromu hipotiroidi tedavisiyle sıklıkla düzelse de bazı hastaların pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanması gerekebilir (55,59).

2.9.7.4. Hipotiroidizmin gastrointestinal sistem bulguları

Kabızlık sık rastlanan bir bulgudur. Mide boşalma zamanı uzar, bağırsak peristaltizmi azalır. İştah azalır. Mide asit salgısı azalır. Tat duyusu azalır. Hipotiroidili bireylerin bir kısmında mide pariyetal hücrelerine karşı antikör gelişir bundan dolayı hastaların %10'unda pernisiyöz anemi vardır. Sıvı birikimine bağlı orta düzeyde kilo artışı gözlenir. Çölyak hastalığı normal popülasyona göre 4 kat daha sık görülür (59).

2.9.7.5. Hipotiroidizmin dermatolojik bulguları

Kan akışı azaldığı için cilt soluk ve soğuktur. Kaba yüz görünümü vardır. Epidermis hiperkeratozik durumdadır yani cilt kuru ve pürüzlüdür. Kaşların lateral kısımlarında incelme olabilir. Terleme azalır. Saçlarda dökülme, kabalaşma görülür. Tırnaklarda kırılma olabilir. Pretibial ödem görülebilir. Şiddetli hipotiroidizmde ciltte biriken glikozaminoglikanlar su tutarak miksödem ortaya çıkmasına neden olur (55,61).



Şekil 2.15. Hipotiroidizmde Görülen Kaba Yüz Görünümü (19)

2.9.7.6. Hipotiroidizmin genitoüriner sistem bulguları

Hipotiroidili kadınlarda görülen menstrüel siklus bozuklukları arasında; oligomenore, amenore veya hipermenore-menoraji sayılabilir. Hipotiroidi tedavisiyle T4 normal düzeylere ulaşsa bile menstrüel siklus bozuklukları devam eder. Menstrüel siklus bozuklukları fertilitiyi olumsuz etkiler. Gebelik oluşsa bile erken kürtaj olasılığı artar. Ayrıca feedback olarak TRH artması prolaktini uyarır ve hiperprolaktinemi

gelişebilir. Meydana gelen bu hiperprolaktinemi amenore ve galaktoreye neden olabilecek kadar şiddetlidir (62-64).

Erkeklerde libido kaybı, gecikmiş ejakülasyon, sperm morfolojisinde bozukluk ve erektil disfonksiyon görülebilir. Hipotiroidizmliler erkeklerin bir kısmında serbest testosteron seviyeleri düşüktür. T4 tedavisi ile serbest testosteron konsantrasyon seviyeleri yükselir (63).

2.9.7.7. Hipotiroidizmin kas iskelet sistemi bulguları

Hipotiroidi de kas tutulumu yaygındır. Miyalji, kas krampları ve kuvvetsizlik gözlenebilir. CK (kreatin kinaz) yüksek seyredebilir. Kas kasılma ve gevşeme süresi uzar. Mukopolisakkarit birikimi sonucu olarak kaslarda psödohipertrofi gözlenebilir (54,66).

2.9.7.8. Hipotiroidizmin nörolojik sistem bulguları

Özellikle konsantrasyon bozukluğu, hafıza kaybı görülebilir. Ayrıca depresyon insidansı artmıştır. Özellikle tedaviye dirençli depresyon görülür (65). Hipotiroidizmde sık görülen komplikasyonlardan olan karpal tünel sendromu T4 hormon tedavisi ile geri dönüşümlüdür (66).

2.9.8. Hipotiroidi Taraması

Hipotiroidi toplumda sık olarak görülür ve tanısı kolayca konulabilir. Tarama TSH ölçümü ile yapılır. Erken tedaviye başlanması tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Hipotiroidi belirti ve bulguları olan kişiler tiroid fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Ancak semptomu olmayan ve risk grubunda olmayan kişilere rutin olarak tarama yapılması tartışma konusu olsa da genelde önerilmemektedir (1).

The American Academy of Family Physicians ve The American College of Physicians gibi bazı kuruluşlar yalnızca ileri yaş kadınlarda taramayı önerirken, The American Thyroid Association ve The American of Association Clinical Endocrinologists gibi bazı kuruluşlar ise hipotiroidi için risk faktörü bulunan grupların taranmasını önermektedir (67). TEMD'e göre ise hipotiroidi açısından tarama kapsamına alınması gereken riskli durumlar; 60 yaş üzeri kadınlar, gebe veya gebelik planlayan kadınlar, tekrarlayan düşük ve ölü doğum hikâyesi olan kadınlar, RAI

tedavisi veya boyun bölgesine radyasyon alanlar, tiroid cerrahisi geçirenler, tip 1 diabetes mellituslu hastalar, otoimmün hastalığı olanlar (Vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit), Down sendromu, Turner sendromu, ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olanlar, guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği olanlar, lityum, amiodaron, IF- α , sunitinib, sorafenib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullananlar, açıklanamayan hiperprolaktinemi, açıklanamayan hiperkolesterolemi, açıklanamayan anemisi ve kalp yetmezliği olan kişilerdir. Yalnızca TSH ile tarama yapmak santral hipotiroidi, TSH salgılayan adenom, tiroid hormon direnci ve ötiroid hasta sendromu durumların taramasının yapılmasında yetersiz kalsa da bu durumlar toplumda oldukça nadiren görüldüğü için tarama testi olarak sadece TSH kullanılması yeterlidir. Bu nadir görülen hastalıklardan şüphe ediliyor veya TSH ile klinik bulgular arasında uyumsuzluk varsa ek tetkikler istenebilir (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın periyodik sağlık muayeneleri programına göre 35 yaşından itibaren her beş yılda bir TSH ile taranmalıdır. Ailede tiroid hastalığı olan kişiler ise ilk muayenede TSH ile taranmalıdır (68).

Tablo 2.10. Hipotiroidizm Açısından Değerlendirilmesi Gereken Riskli Durumlar

- 60 yaş üzeri kadınlar,
- Gebe veya gebelik planlayan kadınlar,
- Tekrarlayan düşük ve ölü doğum hikâyesi olan kadınlar,
- RAI tedavisi veya boyun bölgesine radyasyon alanlar,
- Tiroid cerrahisi geçirenler,
- Tip 1 diabetes mellituslu hastalar,
- Otoimmün hastalığı olanlar (Vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit),
- Down sendromu,
- Turner sendromu,
- Ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olanlar,
- Guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği olanlar,
- Lityum, amiodaron, IF- α , sunitinib, sorafenib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullananlar,
- Açıklanamayan hiperprolaktinemi,
- Açıklanamayan hiperkolesterolemi,
- Açıklanamayan anemisi ve
- Kalp yetmezliği

(1)

2.9.9. Hipotiroidi Tanısı

Primer hipotiroidi düşünölen hastalarda ilk olarak TSH bakılması gerekir. Serum TSH düzeyi yüksek saptanırsa, tekrar serum TSH'ı ile birlikte sT4 bakılmalıdır. Aşıkır hipotiroidide sT4 yüksek, TSH ise düşöktür. sT3 genelde normaldir ancak sT3 düzeyi de düşükse derin aşıkır hipotiroidi anlamına gelir (1).

TSH yüksekliğıyle birlikte, sT4'ün normal olarak saptanması subklinik hipotiroidi tanısını düşöndürür. sT4'ün düşük olmasıyla birlikte serum TSH düzeyi de düşük veya normal ise santral hipotiroidi düşönmelidir. Sekonder hipotiroidizm hastalarında, serum sT4 seviyesi serum TSH seviyesine göre tiroid hormonu üretiminin daha güvenilir belirteçidir. Çok nadir bir durum olan izole TSH düşöklüğü göröldüğünde diğır hipofiz bezi hormonları da ölçölmelidir (69).

Üçöncü kuşak IRMA yöntemi ile yapılan TSH ölçümü yüksek duyarlılık ve özöünlüğe sahiptir (1).

Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra etyoloji belirlenmelidir. Etiyolojide otoimmünite düşünölen olgularda tiroid antikorlarına özellikle anti-TPO'ya bakılmalıdır. Hashimoto tiroiditli hastaların büyük bir çoğunluğunda anti-TPO ve anti-TG pozitifdir. Ayrıca bu antikorlar subklinik hipotiroidizmli veya guatrılı hasta gruplarında otoimmün tiroidite ilerleme riskini değırlendirmede prognostik öneme sahiptir. Tiroid antikorları pozitif kişilerin hipotiroidizme yakalanma olasılığının çok daha yüksek olduğı gösterilmiştir. Tiroid antikorlarının pozitif olması kişilerin diğır otoimmün hastalıklar açısından da risk altında olduğunu gösterir (70).

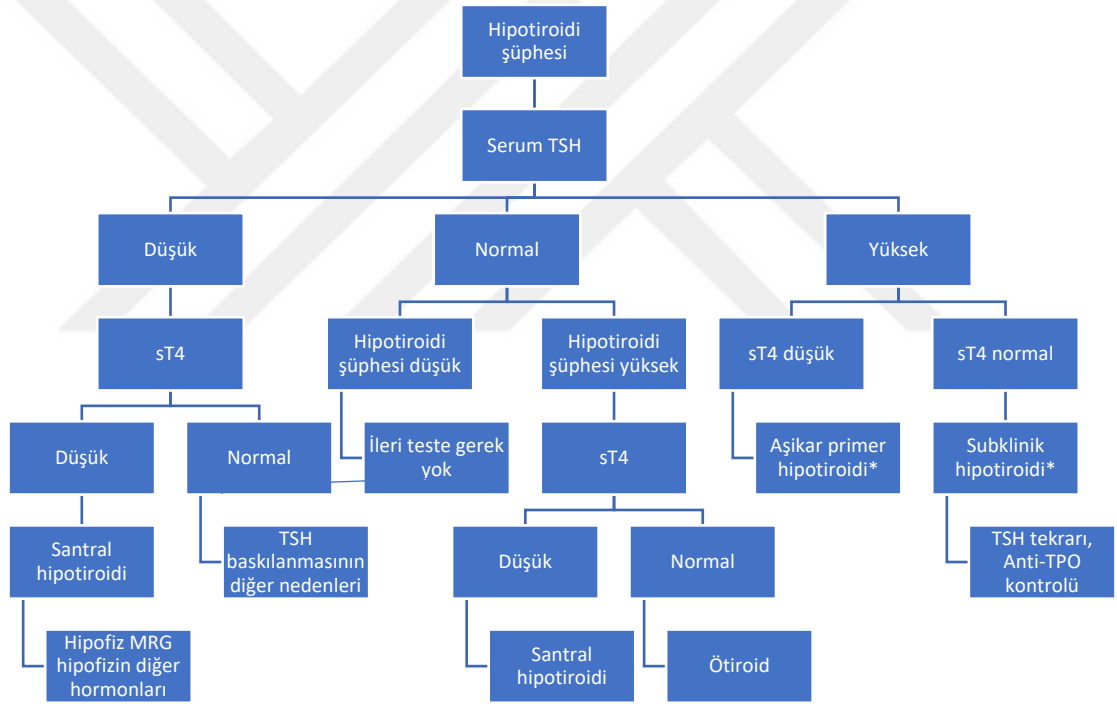
Hipertiroidi nedeniyle cerrahi olan vakalarda gelişen veya radyoaktif iyot tedavisi sonrası gelişen hipotiroidi de serum sT4 bakılması daha anlamlıdır çünkü TSH bir süre baskılanabilir (1).

TSH ve tiroid hormonuna direnç, TSH salgılayan hipofiz adenomları, primer adrenal yetmezlik ve ötiroid hasta sendromunda iyileşme döneminde serum TSH seviyeleri yüksektir ve primer hipotiroidi ayırıcı tanısında düşönmelidir (67).

Laboratuvar test parametrelerinde saptanan bazı anormallikler olası tespit edilmemiş hipotiroidizmi akla getirebilir. Şiddetli primer hipotiroidizm vakalarında artmış kreatin fosfokinaz seviyeleri ortaya çıkabilir (64).

Orta dereceli primer hipotiroidizm hastalarının %15'inde saptanabilir herhangi bir hemoglobinopati veya demir eksikliği nedeniyle olmayan hipokromik mikrositik anemi görülebilir.(71) Ayrıca primer hipotiroidizmlı kişilerde homosistein ve lipoprotein a seviyeleri yüksek olabilir ve bu durum aterosklerotik hastalık riskinde artışa neden olabilir (72).

Hashimoto tiroiditinde ultrasonografide sıklıkla heterojen bir patern izlenir ve bezin izlenen hipoekojenite derecesi ile hastalığın evresi birbiriyle paralel gibi görünmektedir. Ayrıca ultrasonografi bulguları tiroid antikor düzeyi ve otoimmünite ile ilişkilidir (73).



Şekil 2.16. Hipotiroidiye Tanısal Yaklaşım

*Primer aşıkâr veya subklinik hipotiroidi saptanan tüm hastalar en azından tedavi başında bir kez, ancak daha sonra gerekirse takipler sırasında ultrasonografi ile mutlaka değerlendirilmelidir (1).

Tablo 2.11. Normal Aralıkta Tiroid Uyarıcı Hormon Düzeyleri Olan Hastalarda İnateç Semptomların Alternatif Nedenleri

✓ Adrenal yetmezlik
✓ Anemi • B12 eksikliği • Demir eksikliği
✓ Kronik böbrek hastalığı
✓ Depresyon, anksiyete bozukluğu ve somatoform bozukluklar
✓ Karaciğer bozuklukları
✓ Obstrüktif uyku apnesi
✓ Viral enfeksiyonlar
✓ Vitamin D eksikliği

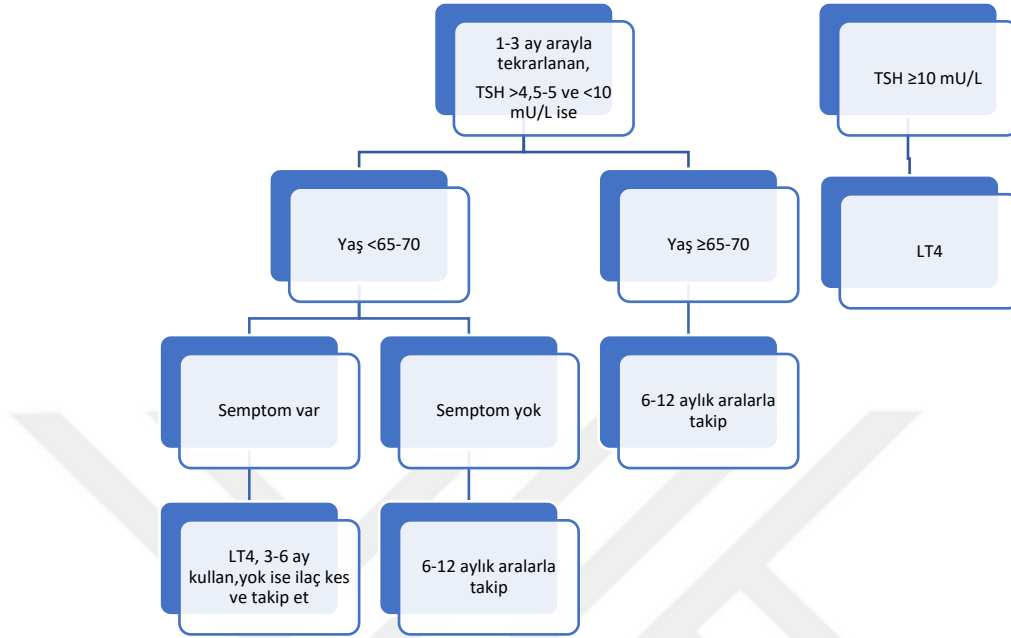
(54)

2.9.10. Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidizm, çoğu hastada ömür boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Subakut tiroiditten sonra olduğu gibi geçici değilse tedavi tiroid replasmanıdır. Tedavideki amacımız klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid durum oluşturmak, hipotiroidinin neden olduğu semptom ve bulguların azalmasını sağlamak ve hipotiroidi ile ilişkili olabilecek kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasını sağlamaktır (74).

Serum TSH düzeyi 10mU/L üzerinde olan tüm kişiler tedavi edilmelidir. Ancak serum TSH düzeyi 4,5-10 mU/L aralığında ise tedavinin yararı tartışma konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda serum TSH düzeyi 2,5-4,5 mU/L olan kişilerin tedavi edilmesinin ateroskleroz üzerine faydalı etkisi olacağını göstermesine rağmen bu veriler yeterli düzeyde değildir. Ancak gebeler bu durumun istisnasıdır. Gebelerde serum TSH düzeyi 2,5-5 mU/L aralığında olmasının ölü doğumları ve spontan düşükleri arttığı ve bu durumun hipotiroidi tedavisi ile azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle gebeler ile reproduktif çağda olan ve gebelik planlayan kadınlar gebe kalmadan önce tedavi edilmelidir. T4'ün dönüşümü ile biyolojik olarak aktif olan T3 hormonu oluştuğu için tedavinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. LT4'nin yarı ömrü

yaklaşık bir haftadır ve günde bir kez kullanımı yeterlidir. Kullanım kolaylığından dolayı LT4, T3 ile kombinasyon tedavisinin yerini almıştır (1).



Şekil 2.17. Subklinik Hipotiroidi Tedavi Şeması (1)

LT4 tedavisi alan %5-10'luk bir hipotiroidili hasta popülasyonunda TSH düzeyleri normal olmasına rağmen semptomlar devam edebilir. Bu tip hastalarda LT4+LT3 kombine tedavisi düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda T3+T4 kombine tedavisinin LT4 tedavisine üstün olduğuna yönelik yeterli çalışma yoktur. T3 ve tiroid ekstresi kullanılmamalıdır (1,77).

LT4 emilimi yiyeceklerle azaldığı için kahvaltıdan en az 30 dakika önce su ile alınması önerilir. Bazı durumlarda yemekten en az 3-4 saat sonra gece yatmadan önce boş mideye alınabilir. Tedaviye mümkünse ilk başlanan preparat ile devam edilmelidir. Çünkü preparatlar arasında %15'lik bir biyoyararlanım farklılığı olabilmektedir. Preparat değiştirilse de 6-8 hafta sonra TSH düzeyi ile kontrol sağlanmalıdır (1,52).

LT4'ün yiyeceklerle birlikte alınması kanda maksimum konsantrasyona ulaşma süresini (Tmax) geciktirir. Aç karnına alınması biyoyararlanımı artırır yemekle alınması ise biyoyararlanımı azaltır. Oral LT4'ün biyoyararlanımı yaklaşık olarak %60-80 civarındadır (76).

LT4'ün jejunum ve ileumdan emilir ve emilimi mide asidinden etkilenir. Mide asiditesinin azalması LT4 emilimini azaltır. Çölyak hastalığında, bazı malabsorbsiyon durumlarında, inflamatuvar barsak hastalıklarında, kısa barsak sendromunda, barsak rezeksiyonlarında ve bariyatrik cerrahi sonrasında LT4 emilimi azalır ve LT4 dozunu yükseltmek gerekir. Ayrıca son zamanlarda LT4'ün yumuşak jel kapsülleri ve likit formları özellikle bu tip hasta gruplarında denenmektedir (1,78).

LT4'ün günlük doz gereksinimi yaklaşık olarak 1.6 µg /kg olmakla birlikte yaş, cinsiyet, yağsız vücut kitlesi ve hipotiroidinin derinliğine göre değişmektedir. Kadın cinsiyet erkeklere göre, fazla kilolu kişiler ise zayıf kişilere göre daha fazla LT4'e ihtiyaç duyar. (51)Tiroid fonksiyon kısmi bozuk olanlarda, başlangıçta ihtiyaç yaklaşık 75-100 µg/gün'dür ancak tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekebilir (1,79). Subklinik hipotiroidili bireylerde günlük 25-75 µg'lık doz yeterli olabilir. Kontrollü bir çalışmada günlük LT4 dozu; TSH düzeyi 4-8 mU/L ise 25 µg, TSH 8-12 mU/L ise 50 µg, TSH >12 mU/L ise 75 µg olarak ayarlanabilir (1,80).

Hipotiroidili genç hasta grubunda direkt olarak tam dozla tedaviye başlanabilir. Fakat, genelde öncelikle yarım dozla başlanır bir hafta sonra ise tam doza geçilme şeklinde tedaviye devam edilir. 60 yaş üzeri bireylerde koroner kalp hastalığı varsa günlük doz 12,5-25 µg LT4 olarak ayarlanabilir. Ancak, 60 yaş üstü bireylerde koroner kalp hastalığı yoksa günlük doz 50 mg LT4 olarak ayarlanabilir. Tedaviye başlandıktan sonra doz ayarlanması için 6-8 hafta beklenmeli ve tekrar TSH ölçümü yapılmalıdır. Dozlarda artışlar 12,5-25 µg /gün şeklinde yapılmalıdır. Kontrol için tekrar 6-8 hafta sonra TSH ölçümü yapılması uygundur (1). Hipotiroidiye ait semptom ve bulguların normale dönmesi TSH normale döndükten sonra birkaç ayı bulabilmektedir. Hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Tedavide TSH düzeyi normale döndükten sonra 6-12 ay aralıklarla gene serum TSH'ı ölçülerek takip edilmelidir.

Bazı ilaçlar tiroid hormonunun emilimini, metabolizmasını ve proteinlere bağlanmasını etkiler. Hastanın bu ilaçları kullanması gerekirse gerekli LT4 ile arasında gerekli aralık bırakılmalı ve 6-8 hafta sonra TSH düzeyi ölçülerek doz ayarlaması yapılmalıdır (1).

Farmakolojik ajanlar tiroid hormon homeostazını birkaç farklı mekanizmada etkileyebilirler:

1. TSH sekresyonunun santral regülasyonunu hipotalamik ve hipofizer seviyede etkileyerek,
2. Tiroid bezinde sentez ve salgı aşamasında etkileyerek,
3. Tiroid hormon bağlayıcı protein afinitesini veya düzeyini değiştirerek,
4. Periferik tiroid hormon metabolizmasını ya da hücresele düzeyde tiroid hormon girişini etkileyerek,
5. Tiroid hormon replasman veya supresyon tedavisi alan hastalarda, gastrointestinal sistemden tiroid hormon absorpsiyonunu etkileyerek (1).

Tablo 2.12. Farmakolojik Ajanların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri

	Test				
Etki yeri ve ilaç	Total T4	sT4	Total T3	TSH	Yorumlar
Hipotalamik-pitüiter aks					
Dopamin	↓	↓	↓	↓	
Levodopa	N	N	N	↓	Normaller kişilerde klinik hipotiroidizm görülmez
Glukokortikoidler	↓	↓	↓	↓	
Amfetaminler	↑	↑	↑	↑ / N	Klinik etkiler minördür
Metoklopramid	N	N	N	↑	TSH yüksekliği geçicidir
Okreotid	N	N	N	↓	

Tablo 2.12: Farmakolojik Ajanların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri(devamı)

Tiroid hormon sentezi/salınımı					
Sulfonamidler, sulfonilüreler, PAS, fenilbütazon, aminoglutetimid, 6-merkaptopürin	↓	↓	↓	↑	Etkiler nadirdir, minördür ve genellikle altta yatan tiroid bozukluğu ile birlikte
Lityum karbonat	↓	↓	↓	↑	İyot ile birlikte sinerjistik etki
İyodürler	↓	↓	↓	↑	
Sunitinib	↓	↓	↓	↑	
Hormonların protein bağlanmasında değişiklik					
Östrojenler, perfenazin, Klofibrat, eroin, metadon	↑	N	↑	N	TBP konsantrasyonlarında artış; normal sT4, sT3
Androjenler, danazol, Glukokortikoidler, L-asparaginaz	↓	N	↓	N	TBP konsantrasyonlarında azalma; normal sT4 ve sT3
Fenitoin	↓	↓	N	N	T4, T3'ün TBG'ye bağlanmalarını inhibe eder, metabolizma üzerine ek etkiler
Salsalat, salisilatlar, fenklofenak	↓	N		N	T4, T3'ün TBP'ye bağlanmasını inhibe eder

Tablo 2.12: Farmakolojik Ajanların Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri(devamı)

Tiroid hormon metabolizmasında değişiklik					
Propranolol, propiltiourasil, Glukokortikoidler	N	N	↓	N	Periferal T4-T3 dönüşümünü inhibe eder
İopanoik asit, Amiodaron	↑	↑	↑	↓	İntrapitüiter ve periferik T4-T3 dönüşümünü inhibe eder, ayrıca amiodaronun iyodür etkileri
Fenitoin	↓	↓	N	N	T4'ün hücrel alım ve kullanımını hızlandırır; klinik değişiklikler T4 ile tedavi edilen hipotiroidizmli hastalarda gözlenir
Fenobarbitol	↓	↓		↑	Kullanımı hızlandırır; değişiklikler yalnızca T4 kullanan hastalarda dikkat çeker
Heparin	N	↑	N	N	T4'ün hücrel alımında azalma
İpodat	↑	↑	↓	↓	T4'ün hücrel alımında azalma
Tiroid hormonunun gastrointestinal emilimini inhibe eder					
Kolestiramin, kolestipol, ferröz sülfat, kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, sukralfat, proton pompa inhibitörleri	↓	↓	↓	↑	LT4'ten en az 4 saat sonra alınmalıdır.

sT3: Serbest triiyodotironin; sT4: Serbest tetraiyodotironin; N: Normal; TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin; TBP: Tiroid bağlayıcı protein; TSH: Tiroid uyarıcı hormon; T3: Triiyodotironin; T4: Tetraiyodotironin (1).

Santral hipotiroidide başlangıç dozu 1,2-1,6 µg/kg/gün olarak ayarlanabilir. Ancak, santral hipotiroidiye adrenal yetmezlik eşlik ediyorsa öncelikle glukokortikoid replasmanı yapılmalı daha sonra tiroid hormon replasmanı yapılmalıdır. Aksi durumda tiroid hormon ihtiyacı daha da artar. Santral hipotiroidi de doz ayarlanması ise sT4 ölçülerek yapılmalıdır (1).

Hipotiroidi tedavisinde TSH hedefi hastaya göre değişkenlik gösterir. Genç ve orta yaşı grubunda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/L aralığında olmalıdır. Yaşı hasta (65 yaşı ve üstü) grubunda ise TSH hedefi 3-6 mU/L aralığında olmalıdır. Çok yaşı dediğimiz 80 yaşı üzeri hastalarda TSH'ın 10 mU/L veya altında olması yeterlidir. Gebelik düşünen kadınlarda hedef 0,4-2,5 mU/L olmalıdır. Yaşı hasta grubunda öncelikle 12.5-25 µg/gün dozlarla başlayarak 7-10 günde bir 12.5 µg/gün olarak doz arttırılabilir ve hasta mutlaka olası göğüs ağrısı açısından uyarılmalıdır (1,55).

Tiroid hormonu ile birlikte emilimini etkileyecek demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. H. pylori gastriti, atrofik gastrit, Çölyak hastalığı gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında doz arttırmak gerekli olabilir (54).

Genç hasta popülasyonunda planlanan dozun tamamı veya yarısı ile başlanıp doz hızla arttırılabilir. Hedef doza ulaştıktan sonra ise 8-10 hafta sonra TSH değerlendirilmeli ve gerekirse 12.5-25 µg/gün dozlar şeklinde doz ayarlanmalıdır (1,55).

Eğer hasta 200 µg LT4 tedavisi almasına rağmen TSH istediğimiz aralıklarda değilse emilim bozuklukları ve hasta uyumsuzluğu düşünölmelidir. Ayrıca LT4 tedavisi alan kişilerde %20 oranında aşırı doz kullanımı bildirilmiştir. Çarpıntı, taşikardi, egzersiz intoleransı, efor dispnesi, genişlemiş nabız basıncı, atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler sistem yan etkileri, iskelet sistemi ve psikiyatrik yan etkileri gibi birçok yan etkisi göz önünde bulundurularak aşırı dozdan kaçınılmalıdır (1).

2.9.11. Yaşı Hastalarda Hipotiroidi ve Tedavisi

Yaşı hastalarda hipotiroidi nispeten sık görölen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görölr. En sık nedenleri; otoimmün tiroid hastalığına bağlı tiroid hasarı, tiroid cerrahisi, RAI tedavisi ve bazı ilaçlardır. Hipotiroidiye özğü klinik belirti ve bulgu olmadığı için gerekli görölen olgularda tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. TSH düzeyi yüksek olan kişilerde tercihen 1-2 ay sonra bir kez daha TSH, sT4 ve anti-TPO antikorları bakılmalı ve tanı doğrulanmalıdır.

NHANES III çalışmasına göre; yaşla birlikte TSH düzeyi artmaktadır, bu sebeple yaşlı kişilerde hipotiroidi tanısı için, o yaş için referans değerlerin üst sınırı kullanılmalıdır. NHANES III çalışmasına göre; yaşlı kişilerin %70'inde TSH düzeyi 4,5 mU/L'nin üzerinde bulunmuştur. 80 yaş üzerindeki sağlıklı kişilerde, TSH üst sınırı 6-8 mU/L olabilir. Serum TSH düzeyi >10 mU/L'nin üzerinde olan kişilerde ise tedavi başlanmalıdır. Başlangıç dozu 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Yaşlı hasta grubunda ise tedaviye 12,5-25 µg/gün dozlarla başlanır ve 7-10 günde bir 12,5 µg/gün olarak doz arttırılır. Yaşlı bireylerde (≥65-70 yaş) TSH hedefi 3- 6 mU/L iken, çok yaşlılar bireylerde (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/L hedef olarak belirlenmelidir (1,71).

Tiroid hormonu kalp atış hızını ve kasılma gücünü artırır ve dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Sonuç olarak, daha yüksek dozlarda başlamak akut koroner sendrom veya aritmiyi tetikleyebilir. Bununla birlikte, daha düşük başlangıç dozlarının ve yavaş titrasyonun, yaşlı hastalarda ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda tam doz levotiroksin replasmanından daha az yan etkiye yol açtığını gösteren hiçbir yüksek kaliteli çalışma yoktur (54).

2.9.12. Gebelerde Hipotiroidi ve Tedavisi

Gebelerde görülen en sık hipotiroidi nedeni toplumda olduğu gibi Hashimoto tiroitidir. Hipotiroidisi olan bir kişi gebe kalmışsa ilaç kesinlikle kesilmemelidir. Hatta hamilelik sırasında oluşan fizyolojik değişikliklerden dolayı LT4 gereksinimi daha fazlaşmaktadır. Gebe kaldıklarında doz yaklaşık olarak %20-30 arttırılmalıdır. Gebelerde hedef serum TSH düzeyi; ilk trimester için 0.1- 2.5 mIU/L, ikinci trimester için 0.2-3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0.3-3 mIU/L aralığındadır. İlk iki trimester boyunca gebeler ötiroid bile olsa 4 hafta aralıklarla izlenmelidir. 24 haftadan sonra ise gebe ötiroid ise doz ihtiyacı değişmiyorsa doğuma kadar bir kez daha kontrol edilmesi yeterlidir. Doğumdan sonra LT4 dozu gebelik öncesindeki gibi ayarlanıp 6 hafta sonra kontrol edilmelidir (1,13).

Tablo 2.13. Yetişkinlerde Hipotiroidizm Levotiroksin Dozları

Popülasyon	Doz
Genç hastalar	1,6 µg /kg/gün doz başlangıç dozu
Yaşlı hastalar (bilinen veya şüphelenilen kalp hastalığı olan hastalar)	25-50 µg/gün başma dozu; tam doza ulaşılan kadar her üç ila dört haftada bir 25 µg arttırılır
Gebe hastalar	Endokrinolojiye yönlendirin.
Subklinik hipotiroidili hastalar	TSH<10mU/l ise günlük 50 µg LT4 başlanır, TSH=0.35-5.5mU/l aralığına gelene kadar her 6 haftada bir 35mcg doz arttırılır. TSH 10mU/l ve üzerinde ise 1,6 µg/kg/gün doz başlanır.

(54)

2.9.13. Tedaviye Dirençli (Refrakter) Hipotiroidi

Hipotiroidili hastaların yaklaşık %15-20'sinde LT4>1,9 µg /kg/gün dozundan daha fazla kullanılmasına rağmen TSH düzeyi istenilen hedefe ulaşamaz, klinik olarak semptomları devam eder veya hipotiroidi bulguları görülür bu duruma dirençli hipotiroidi denilir. Dirençli hipotiroidinin en sık nedeni hasta uyumsuzluğudur. Gastrointestinal bozukluklar, etkileşime giren ilaçlarla birlikte kullanılması, ilacın doğru koşullarda saklanmaması, ilacın yemeklerle birlikte kullanılması, beslenme alışkanlığı, tiroid heterofil antikorlarının varlığı, makro-TSH ve benzeri birçok nedenden dolayı dirençli hipotiroidi gözlenebilir. TSH normal aralıkta iken ilaç dozu değiştirilmediği halde anormal TSH sonuçları görülmesinin en sık nedeni de gene hasta uyumsuzluğu, LT4 emilimi veya metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımlarıdır (81,82).

Sabit LT4 kullanılmasına rağmen anormal TSH sonuçlarının yaygın sebepleri şu şekilde sıralanabilir;

- Tiroid hormonunun düzenli ve olması gerektiği dozda kullanılmaması (eksik doz)
- Tiroid hormonunun emiliminde azalma
 - Tiroid hormonunu yemekle birlikte almak
 - Tiroid hormonunu 4 saat ara bırakmadan kalsiyum, demir, soya ürünleri veya alüminyum içeren antasit vs. ile almak

- Tiroid hormon emilimini azaltan kolestiramin, kolestipol, orlistat veya sukralfat gibi ilaçlar almak
- Hastanın gebe kalması, östrojen içeren oral kontraseptif veya hormon tedavisine yeni başlaması veya bu tedaviyi yeni sonlandırmış olması
- LT4 içeren farklı preparata geçmek
- Hastanın serotonin geri alım inhibitörü veya trisiklik antidepresan ilaca başlaması
- Hastanın karbamazepin veya fenitoin kullanmaya başlaması (55,82).

Dirençli hipotiroidi tedavisinde amaç altta yatan sebepleri ortadan kaldırmaktır. Ancak altta yatan sebep bulunamıyor veya ortadan kaldırılamıyor ise alternatif LT4 preparatları denenebilir (54,82).

2.9.14. Hipotiroidizmin Aile Hekimliğindeki Yeri

Primer hipotiroidi ülkemizde oldukça sık rastlanan endokrin hastalıklarından biridir. Birinci ve ikinci sağlık kuruluşlarında tedavi ve takibi yapılabilir. Aile sağlığı merkezinde alınan iyi bir anamnez ve yapılacak olan dikkatli bir fizik muayene ile hipotiroidizmden şüphelenilebilir. Bakılabiliyorsa serum TSH'ı bakılarak tiroid bezi değerlendirilebilir. Sonrasında gerekli görülürse ek tetkikler istenebilir. Hipotiroidi büyük çoğunlukla kalıcıdır ve ömür boyu takip ve tedavi gerektirir. Bazı gerekli durumlarda hasta endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir (13).

Tablo 2.14. Endokrinoloji Uzmanına Gönderilmesi Gereken Durumlar

✓	Hipotiroidi şüphesi olan bebekler ve çocuklar
✓	Tedavi dozunun ayarlanamadığı olgularda
✓	Gebelik
✓	Gebelik planlayanlar
✓	Kalp hastalığı olanlar
✓	Tiroid bezinde nodül bulunması
✓	Hipofizer hastalık veya adrenal yetmezlik gibi endokrinolojik hastalıkların olması
✓	Tiroid testlerinde uyumsuzluk
✓	İlaçlarla oluşan hipotiroidiler

(1)

2.10. İyot Eksikliğinin Değerlendirilmesi Ve Gerekli Günlük İyot Alımı

İyot hem tiroid bezinin hem de vücuttaki diğer mekanizmaların düzgün çalışması için gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) ve IGN (Iodine Global Network) tarafından 2007 yılında yayınlanan kılavuzda, toplumda iyot durumunu belirlemek için toplum taramalarında üriner iyot konsantrasyonu ölçümü önerilmektedir. Toplum taramaları için en az 500 kişiden alınan tek bir idrar örneği yeterli olurken, kişisel olarak bireyin iyot durumu hakkında bilgi almak için birden fazla (farklı günlerde alınan 12 veya daha fazla) idrar iyot örneğine gereksinim vardır. Toplumun iyot durumuna bakılarak ve toplum genelinde iyot profilaksisi yapılabilir ve bu profilaksi genelliklere sofraya tuzlarına iyot eklenerek ve gebeler gibi risk grubuna sahip kişilerde ayrıca iyot desteği verilerek yapılabilir. Tiroid hacmini güvenilir bir göstergesi olan tiroglobulin ölçümleri son zamanlarda tarama amaçlı kullanılabilmektedir (1,81).

DSÖ'ye göre;12 yaş üzerindeki çocuk ve yetişkinler için alınması gereken iyot miktarı 150 µg/gün, gebe ve laktasyondaki kadınlar için ise 250 µg/gün'dür (82).

Tablo 2.15. WHO-ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen Yaşlara Göre Günlük İyot Alım Miktarları

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">■ 90 µg/gün (0-59 ay)■ 120 µg/gün (6-12 yaş)■ 150 µg /gün (Yetişkin >12 yaş)■ >250 µg/gün (Gebede ve laktasyonda) |
|--|

(1)

Diyetteki temel iyot kaynakları; karides, sardalya, morina, somon, ton balığı gibi deniz ürünleri; süt, yoğurt, yumurta gibi hayvansal ürünler ve kızcılık, yaban mersini, çilek gibi meyvelerdir (83).

Tablo 2.16. WHO- ICCIDD-IGN Tarafından Önerilen ve Taramalarda Toplumda İyot Miktarını Belirleyen, Medyan ÜİK ve Bu Değerlere Ulaşabilmek İçin Önerilen İyot Alımı

Medyan ÜİK (µg/L)	Gerekli iyot alımı (µg/gün)	İyot durumu
100-199	150-299	İdeal iyot alımı
200-299	300-449	Normalden fazla
>299	>449	Belirgin olarak fazla
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta derece iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Uygun iyot durumu
200-299	Yeterinden fazla	5-10 yıl için artmış iyoda bağlı tirotoksikoz riski
>300	Fazla	Otoimmün tiroid hastalığı riskinde artış
>500	Kesin olarak fazla	İyoda bağlı hipertiroidi riski, otoimmün tiroid hastalığı riskinde artış riski

(1)

Dünyada önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedeni iyot eksikliğidir.

Tablo 2.17. İyot Eksikliği Hastalıkları (İEH)

Fetüs	Düşük, ölü doğum
	Konjenital anomaliler
	Artmış perinatal mortalite/morbidite
	Artmış bebek ölüm hızı
	Nörolojik/miksödemli kretenizm
	Psikomotor defektler
Yenidoğan	Neonatal guatr
	Neonatal hipotiroidizm
	Endemik mental retardasyon
	Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Çocuk ve Adölesan	Guatr (subklinik hipotiroidizm)
	Mental ve fiziksel gelişme geriliği
	Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış
Erişkin	Guatr
	Hipotiroidizm
	Mental fonksiyon bozukluğu
	Erişkinlikte spontan hipertiroidi riski
	İyoda bağlı hipertiroidi riski
	Nükleer radyasyona maruziyet riskinde artış

(1)

İyotun aşırı alımı (>1 mg/gün) Wolff-Chaikoff etkisinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Wolff-Chaikoff etkisi alınan yüksek miktarda iyota yanıt olarak, tiroid fonksiyonundaki geçici yavaşlama olarak tanımlanabilir genelde tiroid hormonları normal sentezine geri dönse de bazı hastalarda tiroid bezi hasarlanırsa kalıcı hipotiroidizm de oluşabilmektedir (84,87).

2.11. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.11.1. Eritrosit ve Hemoglobin

Kırmızı kan hücreleri (eritrositler) kanda en çok bulunan hücredir. Lipit ve proteinden oluşan membranı vardır. Eritrosit iki konkav diskten oluşur ve bu şekilde olması yüzey alanını sabit tutarak belirgin bir deformasyona uğramasını engeller ve bu durum hücrenin daha uzun süre hayatta kalmasını sağlar (86).

En önemli görevi oksijeni akciğerlerden dokulara taşıyan hemoglobini taşımaktır. Bazı hayvan türlerinde hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde bulunmayan plazmada serbest protein olarak dolaşır. İnsan plazmasında serbest kaldığında, kan kılcal damarlardan her geçtiğinde yaklaşık %3'ü kılcal damardan doku boşluklarına veya böbreğin glomerüler zarından glomerüler süzüntüye sızar. Bu nedenle hemoglobin, insanlardaki işlevlerini etkin bir şekilde yerine getirebilmesi için kırmızı kan hücrelerinin içinde kalmalıdır. (19) Hemoglobin, α ve β zincirlerinden meydana gelir. α zinciri 141 aminoasitten oluşurken, β zinciri 146 aminoasitten oluşmaktadır. Hemoglobin hem ve globulinden oluşur. Hemoglobin dört globin zinciri ($2\alpha 2\beta$) içeren bir tetramerdir ve her bir globine bir hem molekülü eşlik eder. Her bir hem grubunda bir molekül oksijen bulunur. Hem in yapısındaki ferröz demir oksijene bağlıdır ve oksijenin transportunu sağlar. Ferröz demir ile oksijen arasındaki bağlantının geri dönüşümlü olmasından dolayı oksijen gerekli bölgelere verilebilir. Yetişkinlerde Hb A %97 oranında bulunurken Hb A2 %3 kadardır (19).

Kırmızı kan hücrelerinin hemoglobin taşınmasının yanı sıra başka işlevleri de vardır. Örneğin, karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere karbondioksit (CO_2) ve su arasındaki geri dönüşümlü reaksiyonu katalize eden ve bu reaksiyonun hızını birkaç bin kat artıran bir enzim olan karbonik anhidraz enzimini içerirler. Bu reaksiyon bikarbonat iyonu (HCO_3^-) şeklinde CO_2 'yi dokulardan akciğerlere katalizler, burada

oluşan CO₂ atmosfere atılır. Hücrelerdeki hemoglobin mükemmel bir asit-baz tamponudur (çoğu protein için olduğu gibi), bu nedenle kırmızı kan hücreleri, kanın asit baz tamponlama gücünün çoğundan sorumludur (19).

Geleneksel olarak hemoglobin değerleri gr/dL olarak kullanılsa da uluslararası birimi gr/L'dir. Yetişkin erkekde hemoglobin normal aralığı 13.2-16.6 gr/dL, kadınlarda ise 11.6-15.0 gr/dL'dir. Bu değerlerin altında ise anemi üstünde ise polisitemi olarak kabul edilir (87).

2.11.2. Rbc (Red Blood Cell Count) Eritrosit Sayısı

RBC, eritrosit sayısını gösterir. Normal aralığı erişkin erkek bireyde 4.35-5.65* M/ μ L, erikin kadında ise 3.92-5.13* M/ μ L'dir (87).

Tablo 2.18. RBC'nin Arttığı ve Azaldığı Durumlar

RBC'nin arttığı durumlar		RBC'nin azaldığı durumlar	
Primer Nedenler	Polisitemi vera	Anemiler	Demir eksikliği
	Ailesel eritrositoz		B12 eksikliği
Sekonder Nedenler	Sigara içimi		Folik asit eksikliği
	Yüksek rakımda yaşamak		Kronik hastalık anemisi
	Akciğer ve kalp hastalıkları gibi hipoksemi oluşturan durumlar	Kemik İliğinin Baskılandığı Durumlarda	Sistemik kemoterapi
	Eritropoetin salgılayan tümörler		Aplastik anemi
Rölatif Nedenler	Dehidratasyon		Myelodisplastik sendrom
	Aşırı kusma	Enfeksiyonlar	
	Yanık gibi hemokonsantrasyon oluşturan durumlar	Hemodülasyon	Gebelik
			Aşırı hidrasyon
		Eritropoetin yapımının azaldığı kronik böbrek yetmezliği gibi Durumlarda	
		Hemoraji- hemoliz gibi kan kaybı ve yıkım durumlarında	

(87)

2.11.3. MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)

Kırmızı kan hücresinin normal hacmi 80-100 fl'dir. MCV 100'ün üzerinde makrositik olarak, 80'in altında ise mikrositik olarak kabul edilir (87).

Tablo 2.19. MCV 'ye Göre Yapılmış Anemi Sınıflandırması

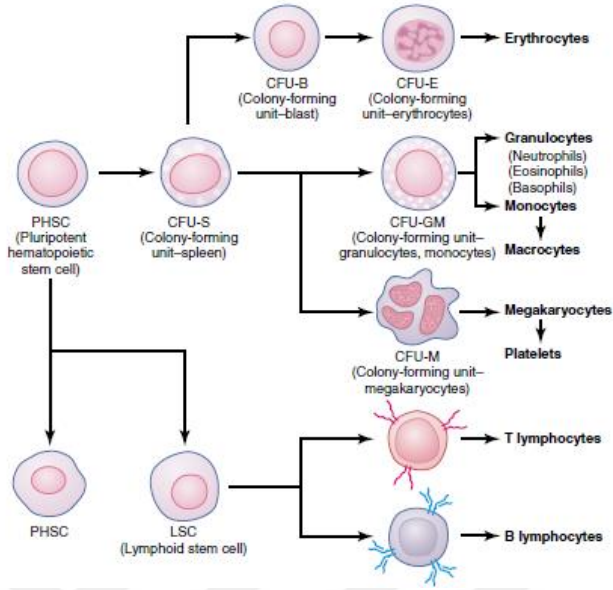
Mikrositer (MCV<80)	Normositer (MCV 80-100)	Makrositer MCV >100)
Demir eksikliği anemisi	Tüm anemilerin erken dönemi	B12 eksikliği
Talasemi	Kronik hastalık anemisi	Folat eksikliği
Kronik hastalık anemisi	Hipopituaturizm	Aplastik anemi
Sideroblastik anemi	Akut kan kaybı	Hemolitik anemi
Bakır eksikliği anemisi	Hemolitik anemi	Karaciğer hastalığı
Piridoksin eksikliği		Hipotiroidizm
Kurşun zehirlenmesi		Myelodisplastik sendrom
		Alkol kullanımı

(87)

2.11.4. Kırmızı Kan Hücrelerinin Üretimi

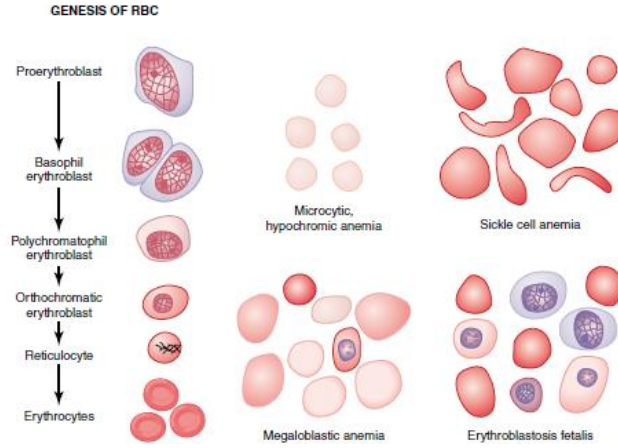
Embriyonik yaşamın ilk haftalarında, çekirdekli kırmızı kan hücreleri üretilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde karaciğer, kırmızı kan hücrelerinin üretimi için ana organdır, ancak dalak ve lenf düğümlerinde de üretilir. Daha sonra, gebeliğin son ayı boyunca ve doğumdan sonra, kırmızı kan hücreleri yalnızca kemik iliğinde üretilir. 5 yaşına kadar kırmızı kan hücreleri tüm kemiklerin kemik iliğinde üretilir. 5 yaşından sonra ise humerus ve tibia'nın proksimal kısımları hariç uzun kemiklerin iliğinde üretilir. 20 yaşından sonra ise kırmızı kan hücreleri, omurlar, sternum, kaburgalar ve ilium gibi membranöz kemiklerin iliğinde üretilmeye devam eder (19).

2.11.5. Kan Hücrelerinin Oluşumu



Şekil 2.18. Eritrositler Diğer Kan Hücrelerinin Pluripotansiyel Hücreden Farklılaşması (19)

Proeritroblast oluşuktan sonra, birden çok kez bölünerek sonunda birçok olgun kırmızı kan hücresi oluşturur. Bazofilik eritroblastlar çok az hemoglobin içerirler. Çekirdek giderek küçülür, hemoglobin miktarı artar, bazofilik boyanma giderek azalır ve retikülositler oluşur. Retikülosit aşamasında hücreler, diyapedez yoluyla kemik iliğinden kan kılcal damarlarına geçer. Retikülositte kalan bazofilik materyal normalde 1 ila 2 gün içinde kaybolur ve hücre daha sonra olgun bir eritrosittir. Retikülositlerin kısa ömrü nedeniyle, kanın tüm kırmızı hücreleri arasındaki konsantrasyonları normalde yüzde 1'den biraz daha azdır (19).



Şekil 2.19. Eritrositlerin Oluşumu (19)

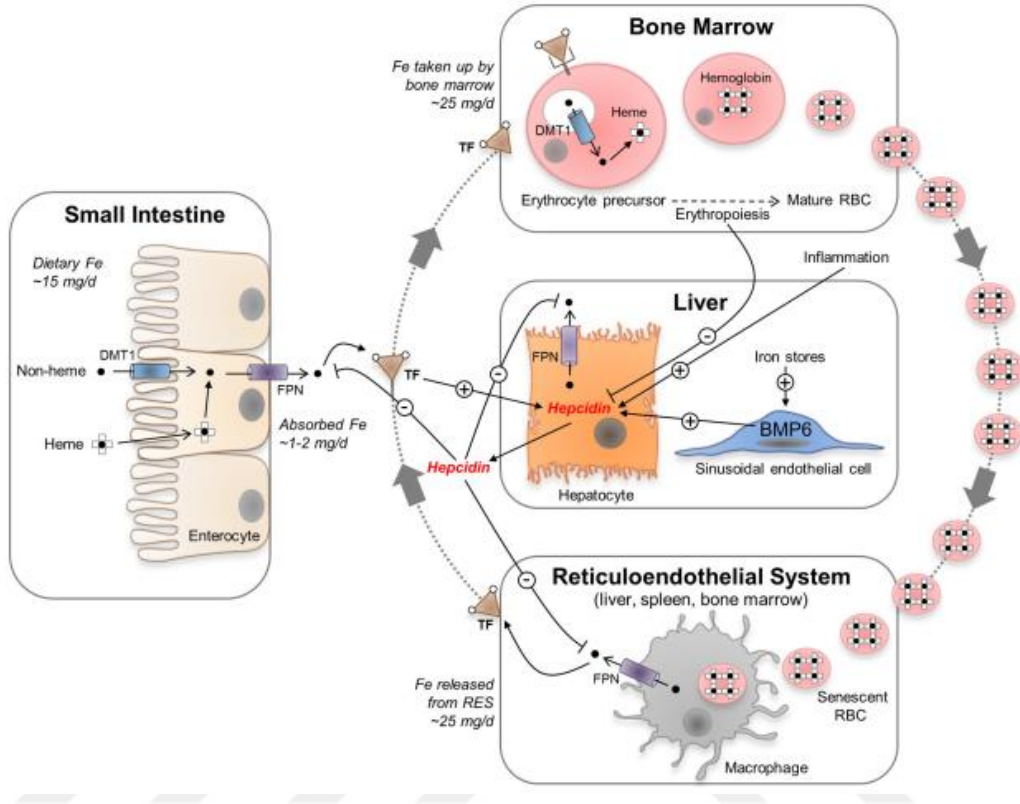
2.11.6. Demir

Demirin vücutta %60'ı eritrosit içinde taşınan hemoglobin ve kas hücresinde bulunan miyoglobin içerisinde bulunur. (88) Demir genelde hem (et türevi) olarak vücuda alınsa da non-hem (sebze türevi) formlarda vücuda alınabilir. Hem yapısında bulunan demir ferröz (Fe^{+2}) formdadır. Non-hem yapısında bulunan demir ferrik (Fe^{+3}) şeklindedir. Ancak hem formu vücut tarafından daha kolay emilir. Vejetaryenlerde olduğu gibi diyetle alınan demir miktarının az olması veya emiliminin azalmasına bağlı olarak demir eksikliği oluşabilir. Demir metabolizmada oksijenin taşınması, enerji üretimi gibi birçok sistemin çalışmasında önemli bir yere sahiptir (89).

Normal erişkin bir kişide toplam vücut demiri yaklaşık olarak 4 gr civarındadır. Erkeklerde 50-55mg/kg, kadında 35-40 mg/kg'dır. (90)(91) Yetişkinlerdeki depolanmış demir miktarı erkek bireylerde yaklaşık olarak 1000 mg, kadın bireylerde ise 10-500 mg arasında bulunur. Plazmada bulunan toplam demir miktarı ise yaklaşık olarak 3 mg'dır (92).

Demir emilimi duodenumda gerçekleşir. Emilimini barsak hücrelerindeki +2 değerlikli demir metal taşıyıcı (DMT1) tarafından düzenlenir. Ferroportin aracılığıyla kana geçer. Kanda transferrin ile taşınır. Eritrosit (RBC) üretimi ve depolanması için kemik iliğine ve karaciğere taşınır. Demirin depo formları ferritin ve hemosiderindir. Depolanmış olan hücre içi demir, serbest radikallerin neden olacağı hücresel hasarı önlemek için ferritine bağlanır. Demir fazlalığında veya inflamasyon gibi durumlarda,

karaciğerden salgılanan hepsidin miktarı artar, artan hepsidin ferroportin yoluyla demir emilimini azaltır ve depolardan demir salınımını engeller (93).



Şekil 2.20. Demir Metabolizmasının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Ana Organ Ve Hücre Tiplerine Genel Bakış(BMP6, Kemik Morfojenetik Proteini 6; DMT1, Divalan Metal İyon Taşıyıcısı-1; FPN, Ferroportin; RBC, Kırmızı Kan Hücresi; TF, Transferrin (94)

2.11.7. Demir Bağlama Kapasitesi ve Ferritin

Demir bağlama kapasitesi aslında transferrinin indirekt bir ölçüm şeklidir. Transferrin kanda demirin taşınmasını sağlar. Ferritin demirin depo formudur. Ferritin ihtiyaç duyulduğunda demir ihtiyacını karşılar. Ferritin akut faz reaksiyonu olduğu için inflamatuvar durumlarda da artış gösterebilir (95,98).

2.11.8. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı ve Etyolojisi

Demir eksikliği, hemoglobinde düşme olmadan birey için gerekli olan demirin yeterli olmaması durumudur. Demir eksikliği anemisinde ise azalan demir miktarı hemoglobin üretiminin azalması ve normal değerlerin altına inmesi şeklinde tanımlanır (97). DSÖ'ye göre hemoglobin değerlerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda

12 g/dL'nin altında, gebelerde ise 11 g/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlanır (98).

2015 yılında yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre toplam nüfusunun %10'dan fazlasında demir eksikliği vardır. Demir eksikliği kronik hastalıkların oluşum nedenleri arasında 4. Sıradadır (99). Demir eksikliği anemisi ayrıca dünya çapında en yaygın ve tedavi edilebilir anemi formudur (97). DSÖ verilerine göre 2005 yılı itibari ile tüm dünyada 1.6 milyar kişide demir eksikliği anemisi mevcuttur. Bu sayıya prelatent ve latent demir eksikliği eklendiğinde sayı 3 milyona çıkmaktadır (91).

Demir eksikliği düzeltilemez ise kemik iliğı ve retiküloendotelyal sistemdeki depo demiri azalmakta (pre-latent demir eksikliği) ve tükenmektedir. Aneminin olmadığı ancak depo demirin tükendiğı bu döneme ise latent demir eksikliği denilir. Riskli bireyler bu dönemde profilaktik olarak tedavi edilirse anemi oluşumunun önüne geçilir. Eğer önüne geçilemeyip klinik tablo düzelmezse mikrositer hipokrom anemi yani aşikar demir eksikliği anemisi oluşur (91).

Tablo 2.20. Demir Eksikliği Etiyolojik Nedenleri

Yetersiz alım	✓ Diyet (vegan diyeti, vejetaryenizm, yetersiz hayvansal gıda alımı) ✓ Gastrointestinal sistemden yetersiz emilim (Çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu, atrofik gastrit, gastropласти, uzamış ishal)
Demir kaybı	✓ Menstrüasyon düzensizlikleri (hipermenore, menometroraji, myoma uteri, endometrit, koagülasyon bozukluklarına bağı aşırı kanama, antiagregan ve antikoagülan kullanımı) ✓ Gastrointestinal sistem kayıpları (peptik ülser, gastrik ülser, anji displazi, özefagus varisleri, gastrit, hemoroid, anal fissür, divertiküller, gastrointestinal sistem kanserleri) ✓ Hemoglobinüri, hemosidenüri ✓ Pulmoner hemosiderozis, bronşektazik kronik hemoptizi ✓ İyotrojenik (sık kan bağıışı, flebotomi, hemodializ)
Gereksinim artışı	✓ Ergenlik ✓ Gebelik ✓ Laktasyon
Genetik	✓ Divalan metal transporter 1'i kodlayan genlerde mutasyon ✓ Hipotransferrinemi, atransferrinemi ✓ Seruloplazmin yetmezliği

(91)

2.11.9. Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı ve Epidemiyolojisi

Demir eksikliği anemisi gelişmiş batı toplumlarında oldukça nadir görülürken gelişmemiş/ gelişmekte olan Afrika ve Asya ülkelerinde en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Özellikle çocuklarda mental, motor ve kognitif fonksiyonları etkiler. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavi edilmediği veya yetersiz tedavi edildiği takdirde gelişimsel basamaklarında ve zeka puanlarında kalıcı düşmeye sebep olur (100). Ülkemizdeki demir eksikliği prevalansı Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan ve riskli grupları hedef alan çeşitli politikalar ile son iki dekat içerisinde belirgin düzelme sağlamıştır (91). DEA ile yapılmış ülkemizdeki en geniş kapsamlı çalışma sağlık bakanlığı tarafından yapılan 12-23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırma formudur. Bu çalışmaya göre ülkemizde DEA sıklığı %7.8 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ‘Demir Gibi Türkiye’ programı kapsamında 6-12 aylık çocuklara profilaktik olarak demir tedavisi başlanmıştır (100).

2.11.10. Demir Eksikliği Anemisi Patogenezi

Hemoglobinin biyosentezi için demir, protoporfirin ve globin gereklidir. Demir yeterli olmadığında hemoglobinin sentezinde aksaklıklar olur. Bu durum hem demir eksikliği anemisini oluşturur hem de bu eksiklik oluşan eritrositlerin tanısız özelliklerini taşıyan normalden daha küçük "mikrositik" ve hemoglobinin azalmış hemoglobinin miktarından dolayı “hipokromik" görüntüye neden olmaktadır (101).

Diyet ile alınan demirin yetersiz emilmesi, kan kayıpları ve gebelik gibi demir ihtiyacının arttığı durumlarda oluşan demir eksikliği düzeltilemezse önce kemik iliği ve retiküloendotelial sistem demiri azalır ve durum prelatent demir eksikliği olarak tanımlanır. Depolardaki demirin tükenmesi ise latent demir eksikliği olarak tanımlanır (91).

Demir eksikliğinde (DE) iki basamak mevcuttur:

- a) Demir eksikliğinde vücuttaki toplam demirin azalmıştır ancak henüz anemi yoktur.
- b) DE anemisi (DEA); demir eksikliğinin eritropoezi etkilemesine bağlı olarak anemi gelişmiştir (4).

2.11.11. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulgular

Demir eksikliğini anemisinin kendine özgü herhangi bir semptom ve bulgusu yoktur. Oluşan semptomların şiddeti ile demir eksikliğinin ne kadar kısa sürede ortaya çıktığı arasında bir korelasyon görülebilir. Uzun sürede gelişen anemilerde kişi anemiye uyum sağlayabilir ve hemoglobinin düşük olsa bile semptomlar çok silik görülebilir. İrritabilite, dikkat eksikliği, çevreye olan ilginin azalması, çalışma performansının düşmesi toprak, buz, cam, kurşun boya gibi besin değeri olmayan maddelerin tüketimi (Pika), halsizlik, dispne, cilt ve konjonktivada solukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, çabuk yorulma, eforla oluşan ve istirahatle hafifleyen çarpıntı, menstürel bozukluklar, saçlarda kırılma ve dökülme, dilde yanma hissi, dudak çevresinde çatlaklar(chelitis), tat duyusunda azalma(glossit), kaşık tırnak, atrofik gastrit, artmış enfeksiyon riski, huzursuz bacak sendromu görülebilir (93,103,104).

2.11.12. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

Tanıda anamnez ve muayenede dikkat edilmesi gereken noktalar etyolojik nedenlerin araştırılmasına yönelik olmalıdır (4). Anamnezde diyet, pika öyküsü, Aspirin ve NSAİ ilaç kullanımı, kan bağışlama öyküsü, aile öyküsü, hematokezya ve melena öyküsü, menstürel bozukluklar, postmenapozal kadınlarda vajinal kanama sorgulanmalıdır (91). Fizik muayenede; batında kitle saptanması, deri muayenesi (Peutz-Jeghers sendromu, herediter telanjiektazi), idrarda kan aranması (DEA hastaların %1’inde idrar yolu tümörleri görülür) etyolojisi açısından önemlidir (4).

Postmenapozal dönemdeki kadınlar ve erkeklerde mutlaka etyoloji araştırılmalıdır. Bu hasta grubunda gastrointestinal kan kaybı nedenlerin %30’unu oluşturmaktadır (91). Erkek ve postmenapozal dönemdeki kadın hastalarda aşık bir GİS dışı kanama yok ise bazı incelemeler yapılmalıdır.

- Çölyak hastalığı araştırılmalıdır.
- Özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi yapılabilir.
- Kan transfüzyonuna bağımlı hastalarda enteroskopi gerekebilir.
- Dışkıda kan aranması (ancak negatif sonuç gastrointestinal sistem kanamalarını dışlamaz.)

- ° Fekal transferrin.
- ° Dışkıda insan Hb (kolon karsinomu taranmasında önemli yeri vardır) bakılabilir (4).

Tanıda altın standart hipokrom mikrositer anemisi olan bireylerde depo demirini gösteren en spesifik biyokimsyasal test olan ferritin düzeyinin düşük olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre anemi hemoglobin değerinin 15 yaş üstündeki erkekte 13 g/dl, 15 yaş altı erkek ve 15 yaş üstü gebe olmayan kadında 12 g/dl, 15 yaş altındaki kadın ve gebelerde 11 g/dl'nin altında olması olarak tanımlanır. Demir eksikliği ise ferritin değerinin erkeklerde 30 µg/l'nin, kadınlarda ise 15 µg/l'nin altında olması olarak tanımlanır. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu için eşlik eden ek bir hastalık olmaması halinde bu değerler geçerlidir. Eşlik eden kronik hastalık durumunda demir eksikliği anemisi için sınır ferritin değeri 50 µg/l'ye kadar çıkabilir (4,93,99).

Demir eksikliğinde Hb, hematokrit, RBC, MCH, MCHC, retikülosit sayısı normal değerlerin altındadır. MCV ise 80 fL'nin altındadır. RBC talasemilerde artar ama demir eksikliğinde düşüktür. Artan eritropoetinin platelet öncüllerini aktive etmesine bağlı olarak trombosit sayısı artabilir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz izlenebilir. Demir eksikliğinin serumdaki göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini DE'ni gösteren en güçlü testtir (4,93).

Tablo 2.21. Mikrositer Anemide Ayırıcı Tanı

	Demir Eksikliği Anemisi	Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi	Sideroblastik Anemi
Hemoglobin	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
MCV, MCH, MCHC	Azalmış	Azalmış veya normal		Azalmış veya normal
Serum demiri	Azalmış	Azalmış	Normal	Artmış
Serum demir bağlama kapasitesi	Azalmış	Azalmış	Normal	Normal
Serum ferritini	Azalmış	Normal veya artmış	Normal	Artmış
Hb elektroforezi	Normal	Normal	Hb A2	Normal

(105)

2.11.13. Demir Eksikliğinde Tedavi

Tedavi de öncelikle aneminin nedeni belirlenmelidir. Tedavideki amacımız hemoglobin düzeylerini ve eritrosit indekslerini normalleştirmek ve demir depolarını yerine koymaktır. Altta yatan hastalığa göre de bireysel tedaviler uygulanmalıdır (106). Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde semptom olup olmasına bakılmaksızın ileri doku organ disfonksiyonunu önlemek için tedavi mutlaka başlanmalıdır (107).

Tedaviye genel olarak Fe+2 değerlikli oral demir preparatları ile (demir sülfat, demir fumarat, demir glukonat) ile başlanmalıdır. Yetişkinlerde günlük doz 180mg elementer demire eşdeğer dozlarda başlanmalıdır. Tedavide doz ayarlaması semptomların şiddetine, ferritin düzeyine, hastanın yaşına ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişebilir.

Oral demir gastrik iritan olabildiğinden bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya sebep olabilir. Yan etkileri azaltmak için demir preparatı düşük dozla başlanır ve 4-5 gün içinde giderek dozu arttırılır, bölünmüş dozlarda, en düşük dozda veya gıdalarla kullanılması önerilir. Ayrıca bol hidrasyon önerilir (91,110).

Demir emilimini kullanılan diğer ilaçlar azaltabileceği için her iki ilaç arasında en az 2 saat boşluk bulunmalıdır. Mide boşken emilimi daha fazla olduğu için aç karına (yemeklerden 1,5-2 saat sonra) alınmalıdır. C vitamini ve asitli meyve suları emilimi arttırır. Antiasitler ve proton pompa inhibitörleri kullananlarda ise emilim azalır. Diğer multivitaminler ve kalsiyum da emilimi azaltır (91,108).

Oral demir tedavisi ile hemoglobin değerlerinde 2-4 hafta içinde 1-2 g/dL artış beklenir. Bundan dolayı tedaviye başlandıktan 2-4 hafta sonra kontrol bir kan sayımı istenmelidir. Altta yatan nedenlerin düzeltildiği ve uygun dozda demir ile tedavi edilen bir bireyde anemi 2-4 ay içinde düzelecektir. Hb istenilen değere geldikten sonra demir depolarını doldurmak için 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir (4). Eğer hastanın oral demir tedavisine uyumu ya da tahammülü yoksa, anemi derinse, kan kaybı devam ediyorsa, ülseratif kolit gibi gastrointestinal bir hastalık alevlenmişse, demir emilim bozukluğu varsa, hemodiyaliz hastası ise ve işlevsel demir eksikliği (eritropoetin tedavisinde alan böbrek hastası, kanser hastası, otolog kan transfüzyonu

adayı) varsa parenteral demir tedavisi önerilebilir (4). Parenteral demir tedavisinde intramusküler (uygulama ağırlı olabilir) veya intravenöz (demir sükroz, demir glukonat, demir dekstran) yolla yapılabilir. Her iki uygulamada da özellikle ilk dozda allerjik yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır ve hasta bilgilendirilmelidir. Parenteral demir tedavisi ile erken dönemde; hipotansiyon, kas krampları, diyare, ürtiker, ateş, bulantı, kusma, hipertansiyon, göğüs ağrısı, anafilaksi geç dönemde ise; lenfadenopati, miyalji, artralji ve ateş görülebilir. Parenteral demir tedavisi ekstrevasasyon riskine karşı akımın iyi olduğu bir damardan verilmelidir. Toplam doz günlere bölünerek ya da bir defada verilebilir. Demir sükroz uygulamalarında günlük doz 200 mg'ı geçmemelidir.

Verilecek toplam demir dozu (mg)=ağırlık (kg) x normal- hasta Hb farkı x 2,4 + 500

Anemi düzeldikten sonra ek demir ihtiyacı devam ediyorsa düşük dozda demir idamesi verilebilir. Demir eksikliği olup anemisi olmayan hastalara da demir tedavisi uygulaması düşünülebilir. Eritrosit transfüzyonu aktif kanaması olup hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ya da ağır demir eksikliği anemisine bağlı organ iskemisi bulunan hastalarda eritrosit transfüzyonu hayat kurtarıcı olabilir (106,111).

Eğer demir tedavisine rağmen yanıt yetersiz ise; yanlış tanı, komplike hastalık (kronik hastalık, dimorfik anemi), hastanın tedaviye uyumsuzluğu, uygun olmayan reçete (doz veya preparat), emilim bozuklukları ve aktif bir kanama olduğu düşünülmelidir (4,93).

2.11.14. Gebelikte Demir Eksikliği

Gebelik, doğum ve emzirme dönemlerinde demir ihtiyacında artış olur. Bu dönemdeki toplam demir kaybı 1000 mg civarındadır. Gebede anemi yoksa günde 15-30 mg elementer demir yeterlidir ve bu miktar demir prenatal vitaminlerin formülünde genellikle bulunur. Eğer gebede demir eksikliği anemisi varsa erişkin tedavisiyle aynı şekilde yapılır.

Gebelikte anemi tanımı şu şekildedir:

- 1. trimester - Hb <11 g/dL
- 2. trimester - Hb <10,4 g/dL
- 3. trimester - Hb <11g/dL

Lüzum halinde ikinci ve üçüncü trimesterde intravenöz demir güvenle verilebilir (4,112).

2.11.15. Demir Eksikliğinin Aile Hekimliğindeki Yeri

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda infantlarda, çocukluk çağında ve 15-49 yaş arası kadınlarda demir eksikliğinin daha sık olduğu tespit edilmiştir (105).

Demir eksikliği organ disfonksiyonlarına ve zeka puanı kaybına neden olabileceğinden birinci basamağa ve aile hekimliklerine bu durumun engellenmesinde büyük görev düşmektedir. En büyük risk grubunu oluşturan infantlardır. Bebeklerin ilk 6 ay mutlaka anne sütü alması sağlanmalı ve altıncı ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besine geçilerek anne sütü alımı sürdürülmelidir. Bütün bebekler demir yetersizliği yönünden taranmalıdır. 4-12 ay arası anemisi olmayan bebeklere profilaksi amaçlı demir desteği, 4-24 ay arası anemisi olan bebeklere ise demir tedavisi başlanmalıdır. Nisan 2004’de “Demir Gibi Türkiye” programı başlatılmıştır ve bu konuda aile hekimliklerine büyük bir görev ve sorumluluk verilmiştir (100).

Gebeler ve reproduktif çağıdaki kadınlarda riskli gruba girdiği için aile hekimliklerince yapılan izlemlerde demir eksikliği açısından değerlendirilmelidir. Gebede eğer anemi yoksa 16. haftada 40-60 mg demir desteği başlanmalıdır. Anemisi olan gebede ise anemi tespit edilir edilmez günlük 150-200 mg demir tedavisi başlanmalıdır. Aile hekiminin demirin önemini vurgulaması ve bu konuda danışmanlık yapması gebelerde, infantlarda ve çocuklarda görülen demir eksikliğinin takip, tedavi ve korunmasında çok önemli bir rol oynar (111).

2.12. B12 VİTAMİNİ

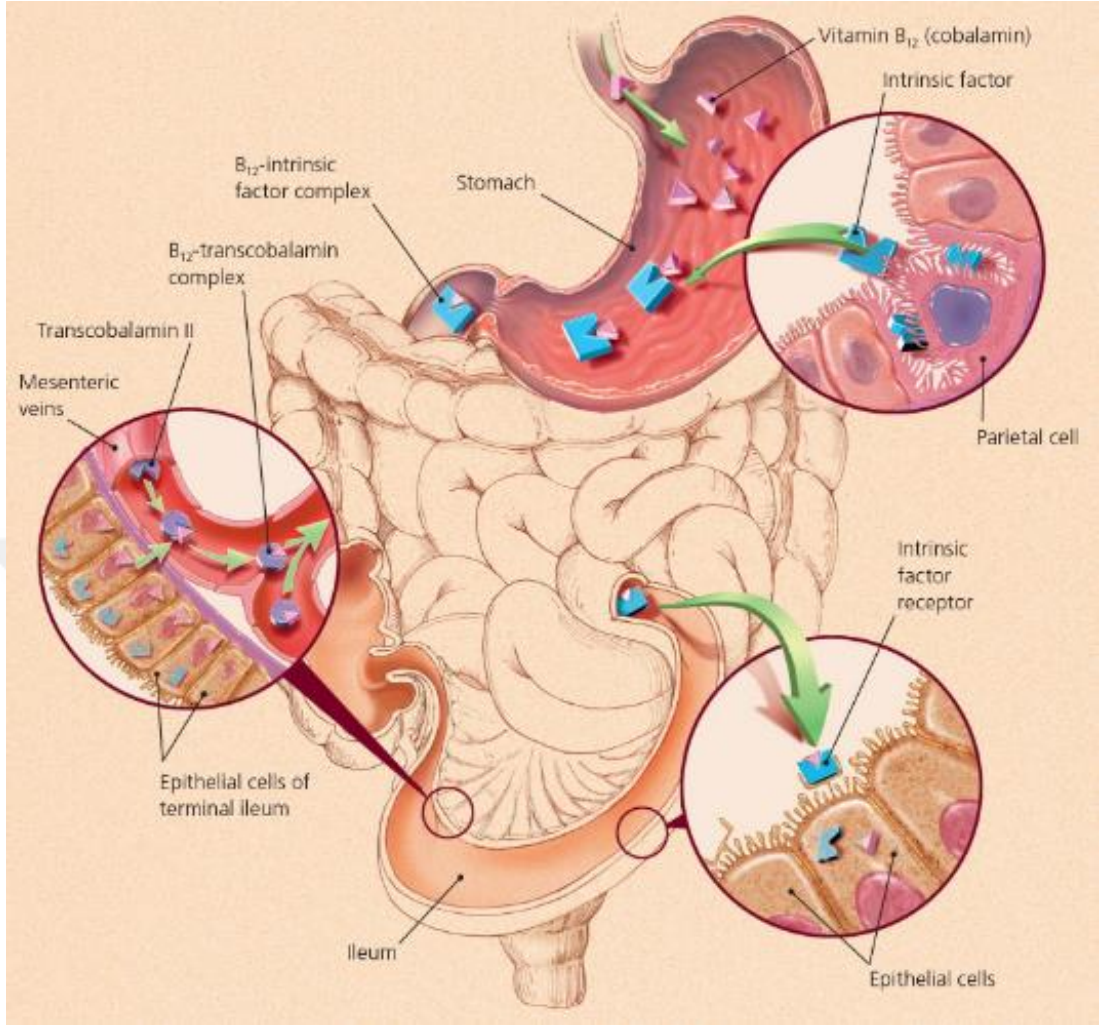
Yapısında kobalt bulundurduğu için B12 vitaminine kobalamin de denilmektedir. B12 vitamini aminoasit metabolizmasında görev alır. B12 vitamini insan vücudunda sentezlenemediği için gıdalarla alınmalıdır (112). B12 vitaminin esas

kaynağı hayvansal gıdalardır. B12 vitamini DNA sentezinde rol oynayarak eritrositlerin gelişmesini ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yapabilmesini sağlar (5). B12 eksikliğinde gecikmiş DNA sentezi sonucunda makrositik anemi oluşabilir (113). Bir kişinin günlük B12 vitamini ihtiyacı 2,5 mikrogramdır. Vücudumuzda 2-4 miligram B12 vitamini depolanabilmektedir ve ihtiyaç halinde bu depolar 3-5 yıl süreyle eksikliği karşılamaktadır (114).

Primer hipotiroidili hastaların 1/3'ünde gastrik parietal antikorlar gözlenir (115). Hashimoto (Primer Otoimmün Tiroidit) hastalarının %12'sinde B12 eksikliği görülmektedir (116).

2.12.1. B12 Emilimi ve Metabolizması

Aslında günlük ihtiyaca göre normal bir diyet çok fazla B12 vitamini içerir. Gıdalarla alınan B12 vitamini proteine bağlıdır. Midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır. Proteinden ayrılan B12 vitamini tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlar sayesinde serbestleşir. Proksimal ileumda, paryetal hücrelerden salınan intrinsek faktör (IF) ile birleşerek ileumdan emilir. Oluşan B12-intrinsek faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanır ve hücre içine alınır. Portal dolaşımda ise transkobalamine bağlanır. Dokularda adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür (4,119,120,121).



Şekil 2.21. B12 Vitamininin Emilimi (119)

2.12.2. B12 Eksikliği Nedenleri

Gastrointestinal sistem bozukluklarında B12 vitamini emilimi azalarak B12 vitamini eksikliğine neden olabilir. Özellikle hayvansal gıdalardan yetersiz beslenenlerde de B12 eksikliği görülebilir. Ayrıca malarbsobsiyon durumları, instestinal hastalıklar, atrofik gastrit, proton pompa inhibitörü ile tedavi, metformin kullanımı, ağır pankreatit, gluten enteropatisi, HIV enfeksiyonu da B12 eksikliğine neden olabilir (120).

2.12.3. B12 Eksikliği Klinik Bulguları

Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulgularına ek olarak açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz

yürüme, ataksi, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları vb. gibi nörolojik belirti ve bulgular tabloya eşlik edebilir. Omurilikte posterolateral kolon tutulumu olursa alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon hissi kaybı görülebilir. Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir. Çocukluk döneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir (4,123,124).

2.12.4. B12 Eksikliği Tanısı

Bakılan tam kan sayımında anemi ile birlikte makrositoz var ise B12 eksikliğinden şüphe edilebilir fakat tam kan sayımı tek başına tanısal bir anlam taşımaz. B12 eksikliğiyle birlikte talasemi taşıyıcılığı, demir eksikliği anemisi veya enflamatuvar hastalıklar eşlik ediyorsa anemi normositer hatta mikrositer olarak gözlenebilir. Çok derin B12 eksikliklerinde trombosit ve lökosit sayısının azaldığı görülebilir. LDH ve indirekt bilirubin artmıştır. Periferik yayma yapıldığında ise eritrositler karakteristik olarak makrositer ve ovaldır. Poikilositoz, anizositoz, şistositler ve genç miyeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon görülebilir. Kemik iliği hipersellülerdir.

Serum B12 vitamin düzeyi B12 eksikliğini saptamada standart testtir. Yaygın olarak <200 pg/mL alt düzey olarak kabul edilir. Ancak aktif formunu ölçmez. Klinik ile paralel olmayabilir. Serum holotranskobalamin düzeyi; B12 vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçer ancak yeni kullanıma giren bir test olduğu için, kullanımı henüz çok yaygın değildir. Serum homosistein düzeyi B12 vitamini eksikliğinde düzeyi yükselebilir ancak normal olması tanıyı dışlamaz. Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir. Bazı edinsel ve genetik hastalıklarda da düzeyin artabileceği bilinmelidir. Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi B12 vitamini eksikliğinde yükselebilir. Normal olması tanıyı dışlamaz. Özellikle B12 vitamini eksikliği düşünülen, ancak serum B12 düzeyi normal bulunan hastalarda metilmalonik asit düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir.

Nedeni saptamak için yapılan tetkikler; Tam idrar tetkiki, Schilling testi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi yapılır. Pernisiyöz anemi tanısı

konulan hastalarda diğ er otoimm  n hastalıklar da araştırılır. İmerslund-Grasbeck sendromundan ş  pheleniyorsa cubilin ve amnionless reseptör genlerinin mutasyonlarına bakılabilir (4,122,125,126).

2.12.5. B12 Eksikliğı Tedavisi

Ülkemizde bulunan B12 vitamin preparatları 1000 mcg'lık ampuller halindedir. Sadece hidroskobalamin ya da diğ er B vitaminleri ile kompleks halinde bulunur. Bunlar intravenöz veya intramüsküler uygulanabilmektedir.

Hidroskobalaminin hastada malabsorpsiyon varsa kobalamin metabolizma bozukluklarında ve parenteral olarak verilmesi tercih edilebilir;

- 100-1000 µg/gün intramusküler veya subkutan, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir. Yüksek dozda (1000 µg/ gün) haftada bir verilir.
- Erişkin ve adölesanlarda 1000 mcg kobalamin parenteral olarak başlanır. K    k  ocuklarda 50-100 mcg dozlar yeterlidir. Başlangıç dozunda ve haftada bir kez olarak eksiklik düzelene kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.
- Siyankobalamin 100 mcg/gün 1 hafta, 100 mcg/gün gün aşır 1 hafta, daha sonra 15 gün haftada 2 gün ve takibinde aylık idame dozlara geçilir.

Hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliğı olan yaşlılarda ve çocuklarda kullanım kolaylığı açısından oral B12 prepratları tercih edilebilir. 250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi olarak verilir (4,115).

Tablo 2.22. Vitamin B12 Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi

1.Gün	İnefektif hematopoez düzelir (serum demiri ve bilirubin düzeyleri düşer, kemik iliğindeki demir depoları azalmaya başlar). Hasta kendini daha iyi hissetmeye başlar.
2.Gün	Retikülosit yükselmeye başlar. Başlangıçta düşükse lökosit sayısı ve trombosit sayılarında yükselme başlar. Eritropoez normoblastik olur. Dilde ağrı yakınmaları olan hastalarda bu şikayet ortadan kaybolur.
3.Gün	Serum LDH düzeyleri düşer.
5.Gün	Retikülositoz olur. Eritrosit sayısı artmaya, MCV düşmeye başlar. Lökosit ve trombosit sayıları normale gelir. Metilmalonik asit ve homositein düzeyleri düşmeye başlar.
2. Hafta	Dil ve gastrointestinal bulgular düzelir. Nörolojik bulgular düzelmeye başlar. Nötrofillerdeki hipersegmentasyon kaybolur.
6-8.Hafta	Kan sayımı ve eritrosit indeksleri tamamen normale gelir.

(4)

2.12.6. B12 Eksikliğinin Aile Hekimliğindeki Yeri

Ülkemizde B12 eksikliği açısından taramaya ilişkin yayınlanmış bir kılavuz yoktur. Kronik hastalık takibinde uzun süreli ilaç kullanımından kaynaklanan potansiyel etkileşimler nedeniyle, aile hekimleri bütüncül yaklaşımlarıyla, 12 aydan uzun süredir proton pompası inhibitörleri veya H2 blokerleri veya 4 aydan uzun süredir metformin kullanan hastaları B12 vitamini eksikliği açısından taramayı düşünmelidir. Ayrıca vejetaryen beslenenlerinde B12 eksikliği açısından risk altında olduğu akılda tutulmalıdır. Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği, bariatrik cerrahi geçiren hastaların süresiz olarak günde 1 mg oral B 12 vitamini almasını önermektedir (119). Atrofik gastrit, Crohn gibi gastrointestinal hastalıkları olan kişilerde B12 emilimi bozulabileceği için B12 eksikliği oluşabileceği akılda tutulmalıdır (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Projesi

“Primer Hipotiroidi Hastalarında Hemoglobin, Demir, Ferritin ve B12 Değerlerinin İncelenmesi” isimli bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.12.2022 tarihindeki toplantıda 2601 karar numarası (Ek-1) ile uygun görülmüştür ve bu çalışma Helsinki Deklarasyonu’na uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Süresi

Araştırmamıza 01.07.2022 tarihi ile literatür araştırması yapılarak başlanmış olup, etik kurul onayı ve hastane başhekimlik izni ile 20.12.2022 – 30.01.2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif şekilde yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamızın 1 Eylül 2020 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası klinik hipotiroidi hastaları ve tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubu bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Veri Toplama

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine 1 Eylül 2020 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında başvurmuş olan 200 hipotiroidi hastası ve 200 kontrol grubu alınmıştır. Kişilerin kayıtları ayrıntılı olarak incelenmiş olup yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları kaydedilmiştir. Hipotiroidi olan ve kontrol grubu hastaların bu tarih aralığındaki

kayıtlarında aynı anda bakılmış Hemoglobini, B12 vitamini, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri, TSH, sT4 ve anti-TPO düzeyleri kaydedilmiştir.

3.6. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1-Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniğine 1 Eylül 2020 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında başvurmuş olmak
- 2-Araştırmaya katılmayı kabul etmek
- 3- 18-65 yaş aralığında olmak
- 4-Çalışma grubu için hipotiroidi hastası olmak
- 5-Kontrol grubu için ötiroid olmak

3.7. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- 1- Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniğine 1 Eylül 2020 – 1 Eylül 2022 tarihleri arasında başvurmamış olmak
- 2-18 yaşından küçük olmak
- 3-65 yaşından büyük olmak
- 4-Kronik böbrek yetmezliği hastası olmak
- 5-Koroner arter hastası olmak
- 6-Diyabetes mellitus hastası olmak
- 7-Talasemi veya diğer hemoglobinopati hastası olmak
- 8-Pernisyöz anemi hastası olmak
- 9-Hemolitik anemi hastası olmak
- 10-Akut veya kronik gastrointestinal, respiratuvar veya üriner kanama saptanmış olmak
- 11-Aktif ve/veya son 6 ay içerisinde B12 ilacı kullanmak
- 12-Aktif ve/veya son 6 ay içerisinde demir preparatı kullanmak
- 13- Gebelik durumu ve laktasyon

3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



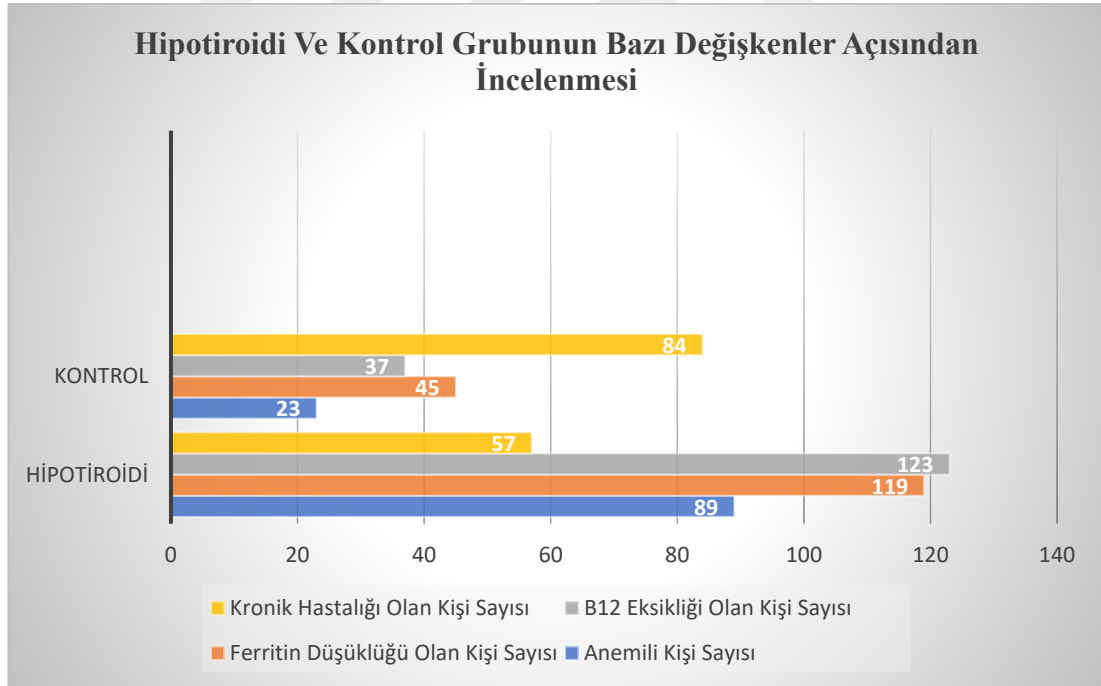
4. BULGULAR

Çalışmaya 58 erkek ve 342 kadın olmak üzere toplam 400 kişi alınmıştır. Bunların 200'ü hasta grubunda 200'ü sağlıklı kontrol grubundadır. Yaşları 18-64 arası olan katılımcıların yaş ortalaması $44,95 \pm 12,52$ yıldır. Kronik hastalığı olan 141 kişi vardır.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılanların Bazı Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta		Kontrol		Total	
		n	%	n	%	n	%
Yaş*		44,7 $\pm$ 12,15	45 (18-64)	45,2 $\pm$ 12,90	49 (18-64)	44,95 $\pm$ 12,52	47 (18-64)
Cinsiyet	Erkek	13	(6,50)	45	(22,50)	58	(14,50)
	Kadın	187	(93,50)	155	(77,50)	342	(85,50)
Kronik hastalık	Yok	143	(71,50)	116	(58,00)	259	(64,75)
	Var	57	(28,50)	84	(42,00)	141	(35,25)

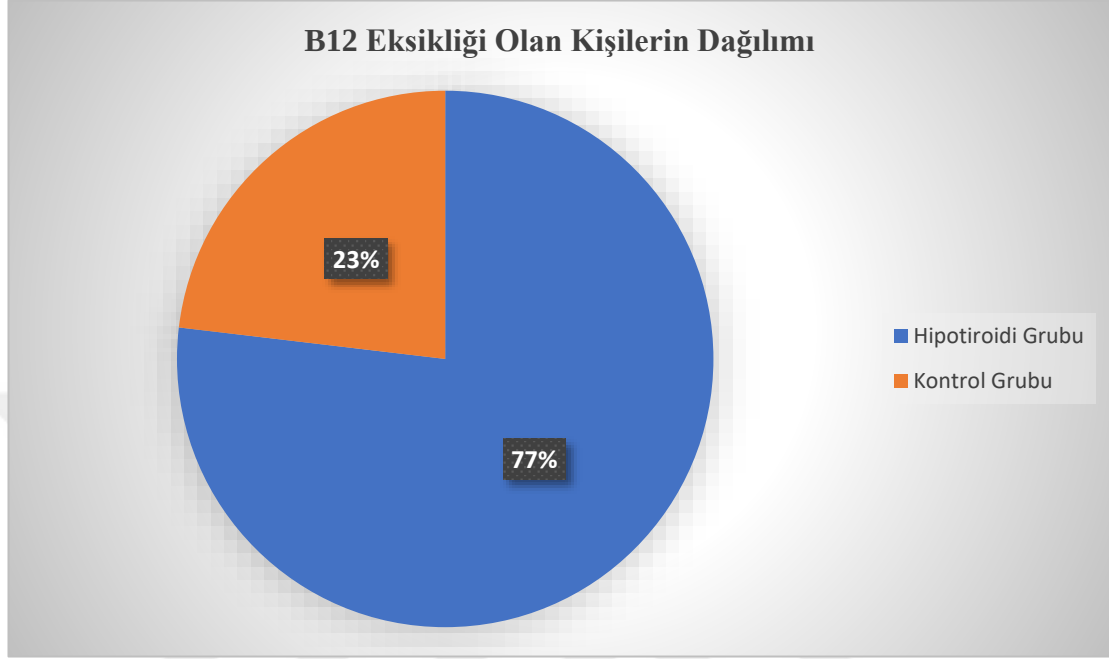
*n yerine ort $\pm$ s.s. % yerine medyan (min-max) verildi.



Şekil 4.1. Hipotiroidi ve kontrol grubunun bazı değişkenler açısından incelenmesi

Kontrol grubunda 84 kişinin kronik hastalığı vardır, 37 kişide B12 eksikliği bulunmaktadır, 45 kişide ferritin düşük olarak bulunmuştur ve 23 kişide anemi vardır.

Hasta grubumuzda ise 57 kişinin kronik hastalığı vardır, 123 kişide B12 eksikliği bulunmaktadır, 119 kişide ferritin düşük olarak bulunmuştur ve 89 kişide anemi vardır.



Şekil 4.2. B12 Eksikliği Olan Kişilerin Dağılımı

B12 eksikliği hipotiroidi grubunda %77 oranında görülürken, kontrol grubunda %23 oranında bulunmuştur.

Gruplar arasında TSH, sT4, anti-TPO, hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve B12 değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre hastalarda TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksek iken sT4, hemoglobin, MCV, demir, ferritin ve B12 daha düşüktür.

Tablo 4.2. Çalışma Ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	Total	p
TSH	Ort±s.s.	23,94±28,57	1,88±,75	12,91±23,00	<0,001
	Medyan (Min-Max)	10,6 (4,7-124)	1,79 (0,5-4,44)	4,57 (0,5-124)	
ST4	Ort±s.s.	0,56±,19	1,1±,23	0,83±,34	<0,001
	Medyan (Min-Max)	0,63 (0,03-0,79)	1,07 (0,7-2,1)	0,76 (0,03-2,1)	
Anti-TPO	Ort±s.s.	343,51±489,89	11,8±44,00	178,07±385,40	<0,001
	Medyan (Min-Max)	64 (0-3665)	0,3 (0-520)	9 (0-3665)	
Hemoglobin	Ort±s.s.	11,91±1,49	13,76±1,45	12,83±1,74	<0,001
	Medyan (Min-Max)	12 (6-16)	13,9 (10-17)	13 (6-17)	
MCV	Ort±s.s.	82,3±6,83	86,06±7,27	84,18±7,29	<0,001
	Medyan (Min-Max)	83 (55-98)	87 (54-111,5)	85 (54-111,5)	
Demir	Ort±s.s.	56,23±30,88	77,1±35,14	66,66±34,65	<0,001
	Medyan (Min-Max)	51 (8-214)	74,5 (14-200)	62 (8-214)	
Demir bağlama kapasitesi	Ort±s.s.	357,77±79,19	329,25±72,94	343,51±77,36	<0,001
	Medyan (Min-Max)	356 (36-683)	333 (45-550)	343,5 (36-683)	
Ferritin	Ort±s.s.	19,96±24,12	50,81±48,27	35,19±40,98	<0,001
	Medyan (Min-Max)	10,5 (1,7-176)	35 (2-260)	20 (1,7-260)	
B12	Ort±s.s.	192,33±67,34	305,89±125,42	249,11±115,49	<0,001
	Medyan (Min-Max)	184,5 (50-453)	286,5 (20-875)	224 (20-875)	

Mann Whitney U Testi

Ölçülen değerler cinsiyete göre karşılaştırılmıştır. Buna göre erkeklerde sT4, hemoglobin, MCV, demir ve ferritin daha yüksek iken kadınlarda TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksektir.

Tablo 4.3. Katılımcıların Laboratuvar Değerlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

	Erkek		Kadın		p
	Ort±s.s.	Medyan (IQR)	Ort±s.s.	Medyan (IQR)	
TSH	7,54±14,37	1,89 (1,3-4,11)	13,82±24,06	5,75 (1,9-11)	<0,001
ST4	1±,30	1,07 (0,8-1,2)	0,8±,34	0,71 (0,6-1,01)	<0,001
ANTİ-TPO	68,73±169,12	3 (0-28)	196,3±407,84	10 (0,16-118)	0,047
Hemoglobin	14,59±1,48	14,8 (14-16)	12,54±1,60	12,7 (11,6-13,7)	<0,001
MCV	85,62±7,58	87 (84-90)	83,94±7,23	84,4 (80-88,5)	0,011
Demir	86,71±39,12	81,5 (60-116)	63,27±32,70	59,5 (39-80)	<0,001
Demir bağlama kapasitesi	303,76±73,74	307 (241-341)	350,25±76,02	352,5 (311-390)	<0,001
Ferritin	80,07±56,50	63 (35-123)	27,62±32,17	16 (7-37)	<0,001
B12	277,78±124,04	257 (177-316)	244,25±113,46	219 (167-305)	0,058

Mann Whitney U Testi

Ölçülen değerler kronik hastalık varlığına göre karşılaştırılmıştır. Buna göre kronik hastalığı olanların sT4, hemoglobin ve ferritin değerleri daha yüksek iken TSH değeri daha düşüktür.

Tablo 4.4. Kronik Hastalık Olup Olmamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

	Kronik Hastalık				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s.	Medyan (IQR)	Ort±s.s.	Medyan (IQR)	
TSH	13,84±23,44	5,7 (1,81-11)	11,2±22,15	2,61 (1,6-8,8)	0,032
ST4	0,8±,34	0,71 (0,6-1,01)	0,88±,34	0,88 (0,66-1,1)	0,009
ANTİ-TPO	198,77±420,69	11 (0,05-121)	140,2±308,46	6 (0,2-50)	0,427
Hemoglobin	12,69±1,79	12,8 (11,6-14)	13,11±1,59	13 (12,15-14)	0,010
MCV	83,58±7,63	85 (80-88)	85,28±6,52	85 (82-89)	0,080
Demir	66,31±37,05	60 (38-84)	67,32±29,86	65 (46-81)	0,330
Demir bağlama kapasitesi	346,32±80,71	345 (300-395)	338,35±70,80	341 (304-375)	0,356
Ferritin	31,3±39,82	15 (6,3-40)	42,29±42,24	27,5 (15-58)	<0,001
B12	237,83±108,22	217 (163-290)	269,82±125,57	238 (179-331)	0,014

Mann Whitney U Testi

Hastalarda TSH, sT4, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre hastalarda anti-TPO ile MCV arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Kontrol grubunda TSH, sT4, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre sağlıklı kontrollerde sT4 ile demir, ferritin, B12 arasında aynı yönlü korelasyon vardır.

Tüm katılımcılarda TSH, sT4, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre TSH ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü, sT4 ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında aynı yönlü, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Tablo 4.5. Kontrol, Çalışma Grubunda ve Tüm Katılımcılarda TSH, sT4 Ve Anti-TPO İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Hasta			Kontrol			Total		
		TSH	ST4	ANTI-TPO	TSH	ST4	ANTI-TPO	TSH	ST4	ANTI-TPO
Hemoglobin	r	-0,132	-0,051	-0,116	-0,114	0,124	0,028	-0,528	0,491	-0,388
	p	0,063	0,474	0,101	0,111	0,083	0,696	<0,001	<0,001	<0,001
MCV	r	-0,056	0,005	-0,143	-0,065	0,074	-0,035	-0,294	0,289	-0,263
	p	0,433	0,940	0,043	0,357	0,296	0,619	<0,001	<0,001	<0,001
Demir	r	-0,037	-0,039	-0,041	-0,097	0,172	-0,012	-0,311	0,308	-0,236
	p	0,605	0,581	0,564	0,170	0,015	0,870	<0,001	<0,001	<0,001
Demir bağlama kapasitesi	r	0,009	0,078	-0,026	0,003	-0,096	0,058	0,160	-0,160	0,133
	p	0,903	0,271	0,711	0,970	0,177	0,419	0,001	0,001	0,008
Ferritin	r	0,109	-0,008	-0,086	-0,124	0,250	0,013	-0,382	0,439	-0,312
	p	0,123	0,916	0,228	0,084	<0,001	0,856	<0,001	<0,001	<0,001
B12	r	0,049	0,049	-0,049	0,044	0,197	-0,122	-0,444	0,513	-0,387
	p	0,490	0,489	0,495	0,533	0,005	0,087	<0,001	<0,001	<0,001

Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Primer hipotiroidi, aile hekimlerinin sıklıkla karşılaştığı endokrin bir hastalıktır. Tiroid hormonları vücutta çoğu sistem üzerinde etkileri olan ve birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan hormonlardır. (54).

Anemi ise WHO verilerine göre çok önemli bir diğer halk sağlığı sorunudur. Tiroid hormonlarının birçok sistemi etkilediği gibi hematolojik sistemi de etkilediği gösterilmiştir (126).

Hipotiroidi hastalarında yapılan bazı çalışmalarda anemi gösterilmiştir. Tiroid hormonları eritropoetin üzerinden etki göstererek eritrositlerin gelişimini sağlar (126). Tiroid hormonlarının yokluğunda eritroprotein seviyesinin azalır ve anemi gelişebilir (127). Ayrıca tiroid hormonlarının üretiminden sorumlu enzim olan tiroid peroksidaz (TPO), sadece demire bağlandıktan sonra tiroisitlerin apikal yüzeyinde aktif hale gelen bir enzimdir (128). Yapılan çalışmalarda da demir eksikliğinin TPO'nun aktivitesini azaltarak ve tiroid hormonlarının sentezini azalttığı, tiroid metabolizmasını bozduğu böylece plazma T4 ve T3 konsantrasyonunu azalttığını ve hatta T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (129).

Hipotiroidisi olan anemik kişilerin demirle tedavisi tiroid hormonu konsantrasyonlarını iyileştirmeye yardımcı olurken, tiroksin ve demir ile birlikte tedavi edildiğinde demir miktarı daha hızlı bir şekilde iyileşme gösterir (128). Hipotiroidili hastaların %20-60'ında anemi mevcuttur. Hipotiroidizmde düşük plazma hacmi nedeniyle kanda yanlış yüksek hemoglobin seviyelerine neden olabildiği için radyoizotopik analizle anemi düzeyinin gerçek değerleri tahmin edilebilir. Anemi genellikle hipotiroidizmin ilk belirtisidir. Anemi tedavisinin düzgün bir şekilde yapılabilmesi için etyolojik neden belirlenebilmelidir. Etiyolojisi belirsiz her anemi vakasında hipotiroidizm teşhisi düşünülmelidir. Hipotiroidizm de mikrositik, makrositik ve normositer anemi görülebilir (130).

Bazı çalışmalarda hipotiroidili bireylerde B12 vitamin seviyelerinin azaldığı gösterilse de bazı çalışmalarda anlamlı farklılık bulunamamıştır. Birçok çalışmada ise özellikle otoimmün tiroiditi bulunan kişilerde B12 vitamini eksikliği saptanmıştır (131).

Bizde bu çalışmamızda hipotiroidi olan ve olmayan kişilerin hemoglobin, B12 vitamini, ferritin başta olmak üzere MCV, demir, demir bağlama kapasitesi değerlerinin araştırılması, karşılaştırılması ve bu değerlerin TSH, sT4 ve anti-TPO ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlandık.

Yaptığımız çalışmamıza 58 erkek ve 342 kadın olmak üzere toplam 400 kişi alınmıştır. 200 kişilik hasta grubumuzu 13 erkek ve 184 kadın hasta oluştururken, 200 kişilik kontrol grubumuzu ise 45 erkek ve 155 kadın hasta oluşturmaktadır. Kadınların büyük çoğunluğu oluşturmalarının sebebi aile hekimliğine başvuran kişilerin büyük çoğunluğunun kadınlardan oluşması ve hipotiroidinin kadınlarda çok daha fazla görülmesi olarak düşünmekteyiz. Yılmaz ve arkadaşlarının, 1 Haziran-31 Aralık 2012 tarihleri arasında bir aile hekimliğine başvuran toplam 5690 hastanın kayıtlarındaki bazı özelliklerine göre dağılımı inceledikleri çalışmada başvuran erkek oranı %41,7'iken, kadın oranı ise %58,3 olarak bulunmuştur.(132) Benzer şekilde Fidancı ve arkadaşlarının, 2011-2014 yılları arasında aile hekimliği polikliniğine başvuran hastaları inceledikleri çalışmada da başvuran kadın oranı %58, erkek oranı %42 olarak bulunmuştur (133).

Çalışmamızda yaşları 18-64 arası olan katılımcıların yaş ortalaması 44,95 yıl olarak hesaplanmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde aile hekimliğine başvuran hasta yaş ortalaması 42,8 olarak hesaplanmıştır (132).

Yaptığımız çalışmada hipotiroidi hastalarında ek kronik hastalığı olan 57 kişi, kontrol grubunda ise kronik hastalığı olan 84 kişi bulunmaktadır. Toplamda kronik hastalığı olan 141 kişi vardır. Bunun sebebi ise dışlama kriteriyle birçok hastalığı olan kişinin çalışmaya alınmaması ile açıklanabilir. Kronik hastalığı olanlarda sT4, hemoglobin ve ferritin daha yüksek iken TSH daha düşük olarak bulunmuştur. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu için kronik hastalık durumunda yüksek olması literatürle uyumludur. Kronik hastalığı olanlarda sT4 ve hemoglobinin yüksek TSH'ın ise düşük olmasını literatür ile açıklayamıyoruz. Ancak ek kronik hastalığı olan kişi sayısının kontrol grubumuzda daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Yaptığımız çalışmayı cinsiyete göre değerlendirdiğimizde erkeklerde sT4, hemoglobin, MCV, demir ve ferritin daha yüksek iken kadınlarda TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu durum literatüre göre

beklenen bir durumdur. Yapılan bir meta-analizde hipotiroidi prevalansı ile ilgili olarak, kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla %5,1 ve %0,92 bulunmuştur (48). Kadınlarda demir eksikliğini gösteren parametrelerin erkeklerden daha yüksek olması ise literatürde sıkça karşılaşılan ve bilinen bir durumdur.

Kore’de ötiroid hastalarda yapılan bir çalışmada tiroid fonksiyonu ile anemi arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuç olarak sT4 düşük normal seviyelerinde olan kişilerde daha düşük serum hemoglobin seviyesi bulunmuştur. Yapılan çalışmanın diğer sonuçları ise katılımcılardan %6.1’nde anemi bulunmaktadır ve bu kişilerin büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. Hem erkeklerde hem kadınlarda sT4 ile hemoglobin değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TSH ile hemoglobin arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır (134). Bizim yaptığımız çalışmada ise benzer şekilde ötiroid olan kontrol grubumuzda sT4 ile demir, ferritin, B12 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre TSH, anti-TPO, demir bağlama kapasitesi daha yüksek iken sT4, hemoglobin, MCV, demir, ferritin ve B12 daha düşüktür. Ayrıca hipotiroidi hastalarından oluşan grupta anti-TPO ile MCV arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Genel olarak tüm katılımcılara baktığımızda TSH ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü, sT4 ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında aynı yönlü, anti-TPO ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise 15 yaşından büyük 6534 kadın hastanın hemoglobin, MCV ve serum TSH seviyeleri değerlendirilmiştir. Anormal TSH değerleri olan kişilerde (azalmış veya artmış), ötiroid olanlara göre ortalama hemoglobin değeri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (135).

Yapılan bir çalışmada, yeni tanı almış 20 hipotiroidili kadın hasta sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile ferritin ve hemoglobin düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Hipotiroidili kadınlarda hemoglobin ve ferritin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. TSH ve hemoglobin arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu verilere paralellik göstermiştir (136).

Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşikar hipotiroidili bireylerde anemi prevalansı %43, subklinik hipotiroidili grupta %39 ve kontrol grubunda ise %26 olarak bulunmuştur. Aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre anemi prevalansı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ancak subklinik hipotiroidi ile aşikar hipotiroidi arasında anemi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında B12 vitamini, demir ve folik asit değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (127). Bizim yaptığımız çalışmada ise hipotiroidili bireylerde anemi prevalansı %44,5, kontrol grubunda ise %11.5 olarak hesaplanmıştır.

Shetty ve arkadaşları hashimoto tiroiditi bireylerde hematolojik değerleri incelemek için hastaları klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroid hastalar olarak gruplandırmışlardır. Her grupta ortalama hemoglobin düzeyi düşük olarak gözlemlenmiştir. Ancak klinik olarak hipotiroidi görülen hastalarda, subklinik ve ötiroid hastalara göre hemoglobin değerlerinde daha fazla düşüş olduğu izlenmiştir (137).

70 primer hipotiroidi (50 kadın ve 20 erkek) tanılı hastada yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi prevalansının % 20, demir eksikliği prevalansı ise % 34.2 olarak bulunmuştur. Primer hipotiroidizmde demir eksikliği prevalansı nispeten demir eksikliği anemisine göre daha yüksek sıklıkta olduğunu gösterilmiştir (138).

Das ve arkadaşları, hem primer hipotiroidisi hem de tedavi edilmemiş anemisi olan 60 hastada anemi nedenini araştırmak için çeşitli tetkikler yapmıştır. 31 hastada (%51,6) normositer, normokrom anemi bulunurken, 26 hastada (%43,3) mikrositer anemi izlenmiştir. 3 tanesi pernisiyöz anemi olmak üzere toplam 6 hastada (%10) B12 vitamini eksikliği ile megaloblastik anemi saptanmıştır. İki hastada ise kombine demir ve B12 vitamini eksikliği bulunmuştur (139).

Gökdeniz ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi ve demir tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırmak için 42 demir eksikliği anemi hastası ve 38 sağlıklı bireyi incelemiştir. Hasta grubunda tedavi öncesi ve 2 aylık demir tedavisi sonrası kan örneklerinde serbest triiyodotironin, serbest tiroksin, total triiyodotironin, total tiroksin, tiroid uyarıcı hormon ve kortizol düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunda

demir tedavisi öncesi sekonder hipotiroidi (%35.7) ve subklinik hipotiroidi (%16.6) saptanmıştır. Tedavi öncesi hasta grubundaki TSH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. sT3 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir. Tedavi öncesi sT4 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve tedavi sonrası sT4 değerleri anlamlı olarak artış göstermiştir. Ayrıca tedavi öncesi kortizol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken hasta grubunda demir tedavisi sonrası kortizol düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır (140).

İspanya’da yapılan demir eksikliği ile hipotiroidi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan bireylerde TSH, sT4, sT3, demir, ferritin değerleri araştırılmıştır. Demir, ferritin değerlerinin TSH, sT4, sT3 düzeylerindeki değişimle olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Hipotiroidili hastalarda ferritin düzeyleri azaldıkça ortalama sT4, sT3 düzeylerinin de azaldığı görülmüştür. Ferritin düzeyleri ile TSH değerlerinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tiroid hormon düzeyleri ile demir düzeylerinin ilişkisinin bakıldığı bu çalışmada demir eksikliği ile tiroid hormonlarının azalması arasındaki bağlantı gösterilmiştir (141). Yaptığımız çalışmada ise TSH ile ferritin arasında negatif yönlü korelasyon görülürken, sT4 ile ferritin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Dahiya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hipotiroidili hastalar ve kontrol grubu arasında demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri karşılaştırılmıştır. Hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre demir ve ferritin değerleri daha düşük bulunmuştur (142). Yaptığımız çalışma ile uyumludur.

Yapılan başka bir çalışmada hipotiroidili bireylerde demir, demir bağlama kapasitesi ve B12 vitamini değerlendirilmiştir. Hipotiroidi hastalarında demir bağlama kapasitesi normal değerlerde bulunurken demir sadece bir hastada düşük seviyede ve diğer hastalarda normal olarak bulunmuştur. B12 vitamini 3 hastada düşük olarak bulunmuş diğer hastalarda normal olarak bulunmuştur (143).

202 hipotiroidi hastasında anemi ve B12 vitamini değerleri incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada 53 hastada tanı anında anemi tespit edilmiş. B12 vitamini ve demir değerleri normal olarak bulunmuştur. Hemogloblin düzeyleri hipotiroidi hastalarında daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca hipotiroidi hastalarına sadece

tiroksin tedavisi verildiğinde hemoglobin değerlerinde yükseliş olduğu gösterilmiştir (144).

Duntas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda demir eksikliği anemisi olan hastalar incelenmiştir. Hem subklinik hipotiroidi hastalarına hem de kontrol grubunda demir eksikliği bulunan hastalara demir tedavisi verilmiştir ve tedavisi sonrası her iki grubun tiroid hormon değerleri incelenmiştir. Tedavi sonrasında subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda olan hastalarda tiroid hormon düzeylerinde hafif artış görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde değildir. TSH düzeylerinde ise hafif düzeyde azalma saptanmıştır (145).

Chandel ve arkadaşları 118 subklinik hipotiroidili 40 sağlıklı ötiroid hastada hemoglobin, ferritin ve RBC değerleri karşılaştırmış. Subklinik hastalarda hemoglobin, RBC ve ferritin değerlerinin anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir (146).

Jabbar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 116 hipotiroidi hastası vitamin B12 eksikliği belirti ve bulguları açısından değerlendirilmiştir. Hemoglobin, MCV, B12 vitamini seviyeleri ve anti tiroid antikor varlığı gibi laboratuvar parametreleri analiz edilmiştir. 46 hasta da B12 eksikliği saptanmış erkek kadın arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. B12 eksikliği olan hastalarda anemi prevalansı daha yüksek olarak bulunmazken hastaların yarısında tiroid antikorları kontrol edildiğinde %67'sinde anti tiroid antikorları için pozitif titreler bulunmuştur. B12 vitamini eksikliği prevalansı, antikoru pozitif olan hastalarda (%43,2), negatif antikoru olanlar (%38,9) arasında herhangi bir fark bulunamamıştır ($p=0,759$). Hipotiroidili hastalarda daha yüksek (yaklaşık %40) B12 eksikliği prevalansı saptanmıştır. Tiroid antikor durumlarına bakılmaksızın tüm hipotiroidili hastalarda vitamin B12 seviyeleri için tarama yapılmalıdır sonucuna varılmıştır (147).

Aktaş ve arkadaşları otoimmün hipotiroidili hastalarda D vitamini ve B12 vitamini düzeylerini ve bunların TSH, T3, T4 ve anti-TPO ile ilişkisini incelemek için yaptıkları retrospektif çalışma için 130 otoimmün hipotiroidili bireyi çalışmaya dahil etmişlerdir. Sonuç olarak vitamin B12 eksikliği ve vitamin D eksikliğinin otoimmün hipotiroidizm ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca vitamin B12 ve

vitamin D değerleri ile anti-TPO arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (148). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde tüm katılımcılarda anti-TPO ile B12 arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

2022 yılında yapılmış çok yeni bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarla ötiroid durumundaki kişiler B12 eksikliği açısından karşılaştırılmıştır. Subklinik hipotiroidizm vakalarında anlamlı derecede düşük serum B12 vitamini seviyeleri bulunmuştur. B12 vitamini ile serum TSH seviyeleri ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir (149). Benzer şekilde yaptığımız çalışmada tüm katılımcılarda TSH ve anti-TPO ile B12 arasında korelasyon saptanırken sT4 ile B12 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Gebelerde tiroid disfonksiyonu ve gebelik anemisini değerlendiren bir meta analizde Kasım 2019 itibarıyla PubMed, Embase, MEDLINE ve Cochrane veri tabanlarındaki tedavi edilmemiş hipotiroidi veya anti-TPO pozitif hamile kadınlarda anemi riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak subklinik hipotiroidizm ve hipertiroidizm olan gebelerde benzer sonuçlar bulunmamıştır (150).

2022 yılında yapılan 445.482 Avrupalı katılımcının dahil edildiği bir çalışmada 1.860 kişi (%4.9) klinik hipotiroidizm tanısı; 3431 (%0.8) hipertiroidizm tanısı aldığı gösterilmiştir. Klinik hipotiroidizm tanısı alanlar daha yüksek anemi riski ile ilişkili bulunmuştur (151).

Chu ve arkadaşları, hipotiroidili çocuk ve ergenler ile yaptıkları çalışmada hipotiroidili çocuk ve ergenlerin %65'inde anemi bildirmiştir. Bu çocukların MCV'si genellikle makrositik veya normositik olarak bulunmuştur. Hemoglobin, serum tiroksin seviyesi arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca çalışmayla ilgili diğer bir önemli sonuç ise hipotiroidizme sekonder "komplike olmayan" anemi, tek başına tiroid replasman tedavisine yanıt vermiştir. Chu ve arkadaşları nedeni bilinmeyen hafif ila orta şiddette anemisi olan hastalarda, özellikle MCV'de artış olan hastalarda, aneminin ayırıcı tanısında hipotiroidizm düşünülmelidir sonucuna varmıştır (152).

Doğu Nepal'in dağlık bölgelerinde yaşayan 6-12 yaş arası 227 okul çocuğu arasında yürütülen kesitsel bir çalışmada; idrar iyot konsantrasyonu, sT3, sT4, TSH, hemoglobin, serum demiri ve toplam demir bağlama kapasitesi açısından analiz edilmiştir. Çalışmada sırasıyla ötiroid (%80,6, n = 183), aşikar hipotiroid (%1,3, n =

3), subklinik hipotiroid (%16,3, n = 37) ve subklinik hipertiroid (%1,8, n = 4) çocuklardan oluşmuştur. Çocukların yaklaşık %35,2'si (n =80) anemik, %43,6'sında (n =99) demir eksikliği ve %19,8'inde (n =45) idrarda iyot atılımı < 100 µg/L olarak bulunmuştur. Anemik ve demir eksikliği olan çocuklarda hipotiroidizm (açık ve subklinik) yaygın olarak gösterilmiştir. TSH ile hemoglobin arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak TSH ile hemoglobin, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır.

İran'ın güneyindeki Lar Eyaletinde gerçekleştirilen bir başka kesitsel çalışmada demir eksikliği bulunan 94 liseli kız öğrencinin hepsinden ve idrar iyotu, serum ferritini, demir, toplam demir bağlama kapasitesi, TSH, T4, T3, sT4, sT3 ve rT3 değerleri ölçülmüştür. sT4 ile serum ferritini arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Düşük serum ferritini olan kişilerde daha yüksek T3/T4 oranı bulunmuştur. Ferritinin rT3 konsantrasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunduğu bulunmuştur ve sonuç olarak demir eksikliğin tiroid hormon bozukluklarına yol açabileceği sonucuna varmışlardır (154).

6. SONUÇ

Hipotiroidi ülkemizde oldukça sık rastlanan endokrin bir hastalıktır. Aile hekimi özgün sorun çözme becerisi ile aile sağlığı merkezinde aldığı iyi bir anamnez ve yaptığı dikkatli bir fizik muayene ile hipotiroidizmden şüphelenebilir. Bakılabiliyorsa serum TSH'ı bakarak tiroid bezini değerlendirebilir. Hipotiroidi büyük çoğunlukla kalıcıdır ve ömür boyu takip ve tedavi gerektirmektedir. Aile hekimi hastayı tüm yaşam boyunca izleyerek bakımın sürekliliğini sağlayabilir. Ayrıca gerekli ise ikinci basamağa sevk ederek savunuculuk görevini yapabilir.

Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim yaptığımız çalışma da hipotiroidi hastalarında demir, ferritin, hemoglobin ve B12 değerleri daha düşük bulunmuştur.

Hipotiroidiye anemi eşlik ettiğinde hastanın semptomları daha da artabilmektedir. Anemi semptomları ile hipotiroidi semptomları karışabildikleri için aile hekimliğinin çekirdek yeterliliklerinden olan kapsamlı yaklaşım ile hastada hipotiroidiye ek olarak anemi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hem demir hem de tiroid hormonları birbirlerinin metabolizmasını etkilediği için demir eksikliği ve hipotiroidizmin tedavisi eş zamanlı olarak yapılmalıdır. Sadece biri düzeltilirse ötiroidizme ulaşmak veya demir eksikliği anemisini düzeltmek daha zor olacaktır. Ayrıca hipotiroidi hastalarının demir ve B12 eksikliği açısından takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuçlar bize göstermektedir ki; her hasta farklıdır ve bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Bu husus tam da aile hekimliği biriminin çekirdek yeterliliklerinden olan sürekli ve bütüncül yaklaşıma örnek teşkil etmekte olup bizlere kliniğimizde bu yaklaşım için rehber niteliğindedir.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In 2020. p. 1–245.
2. Weetman A. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec 1;23(6):693–702.
3. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1995 Jul 1 [cited 2022 Nov 23];43(1):55–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
4. Oymak Y, İlhan G. Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In: *Tedavi TVE. İSTANBUL*; 2019. p. www.thd.org.tr.
5. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2017 Feb 14 [cited 2022 Nov 23];114(7):E1205–14. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1612360114>
6. Schwartz SI, Shires GT SF. Principles of Surgery. In: Sadler G.P COH, editor. *Principles of Surgery*. 2005. p. 1395–470.
7. Gökmen F.G. *Sistematik Anatomi*. In *istanbul*; 2003.
8. Townsend C.M., Beauchamp R.D., Evers B.M. MKL. *Sabiston Textbook of Surgery E-Book*. In: *Sabiston Textbook of Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016.
9. Cooper DS, Greenspan FS LP. Greenspan’s Basic & Clinical Endocrinology. In: Gardner DG, Shoback D. (eds), *LangeMed. book, 8th ed.* McGrawHill Companies. In New York; 2007. p. 209–80.
10. Standring S. *Gray’s Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice* [Internet]. 41st ed. Standring S, editor. Londn,UK; 2016. 1451 p. Available from: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
11. Ameet V Khatawkar, Awati SM. Thyroid gland embryology, anatomy, and physiology. *Int Arch Integr Med.* 2015;2(9):165–71.
12. Akcakaya A, Koc B, Ferhatoglu F. Thyroid Anatomy and Surgical Approach. *Med J Okmeydani Train Res Hosp.* 2012;28(Supplement 1):1–9.
13. Sağlam F, Çakır B. Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım Clinical Approach To Thyroid Diseases In Primary. 2012;12(3):136–9.
14. Ross M; WP. *histoloji konu anlatımı ve atlas*. 2013. 755 p.

15. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 2010. p. 301–14.
16. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Dec 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
17. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition. Vol. 1, McGraw-Hill Education. 2018. 3790 p.
18. Tanas S. Tiroid Hormon Sentezi, İyot Eksikliği Ve Guatr. In: Çifçi A, editor. Birinci Basamakta Ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı Ve Tedavi. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. p. 601–2.
19. Guyton AC. Guyton And Hall Textbook of Medical Physiology. In: W.B. Saunders Company, editor. Textbook of Medical Physiology. 2001. p. 907–21.
20. Ferreira ACF, Lima LP, Araújo RL, Müller G, Rocha RP, Rosenthal D, et al. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. *J Endocrinol.* 2005;184(1):69–76.
21. Shahid MA, Sharma S, Ashraf MA. Physiology , Thyroid Hormone. 2022.
22. Peters C, Schoenmakers N. The thyroid gland. In: Dattani M, Brook C, editors. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 2019. p. 289–317.
23. Weisiger RA, Mendel C, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone- binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology.* 1987;120(5):1742–9.
24. Cooper D, Greenspan F, Ladenson P. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. In: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Appleton &. 2007. p. 209–80.
25. Benjamin I, Wing E, Fitz G. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 2010. 304 p.
26. Shupnik MA, Greenspan SL, Ridgway EC. Transcriptional regulation of thyrotropin subunit genes by thyrotropin-releasing hormone and dopamine in pituitary cell culture. *J Biol Chem.* 1986;261(27):12675–9.
27. Pennington JA, Young BE. Total diet study nutritional elements, 1982-1989. *J Am Diet Assoc.* 1991;91(2):179–183.
28. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. *World Hear Organ.* 2014;28(2):1–108.
29. Newsome S, Hickmen PE. Clinical Chemistry. In: Clinical Chemistry. Lawrence A. Elsevier; 2010. p. 948–60.
30. Delange F, De Benoist B, Bürgi H, Azizi F, Hajipour R, Benmiloud M, et al. Determining median

- urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull World Health Organ.* 2002;80(8):633–6.
31. Gürsoy A, Erdoğan M. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. İSTANBUL; 2012.
 32. Arınç H, Gündüz H, Uyan C. Tiroid Hormonu ve Kardiyovasküler Sistem. *Türkiye Klin.* 2006;
 33. Golde DW, Bersch N, Chopra IJ, Cline MJ. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol.* 1977 Oct;37(2):173–7.
 34. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani Node F, Saeedi Kia O, Alizadeh S, et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2013;3(2):73–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575274><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3915449>
 35. Zhang Y, Xue Y, Cao C, Huang J, Hong Q, Hai T, et al. Thyroid hormone regulates hematopoiesis via the TR-KLF9 axis. *Blood.* 2017 Nov 16;130(20):2161–70.
 36. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron–Glia Interaction. *Vitam Horm.* 2018 Jan 1;106:313–31.
 37. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev.* 1990 May;11(2):354–85.
 38. Noyan A. Yaşamda Ve Hekimlikte Fizyoloji. Ankara; 1993. 1007–1033 p.
 39. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 2. In: *Tıbbi Fizyoloji.* İstanbul; 1989.
 40. Bagdasarian N. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. *JAMA.* 2010 Oct 13;304:1615.
 41. Onat T, Emerk K, Sözman E. İnsan Biyokimyası. 2. Baskı. In: Palme Yayıncılık, editor. İnsan Biyokimyası. Onat T, Em. Ankara: 2.BASKI; 2006. p. 517–20.
 42. Adam B, Göker Z, Ardıçoğlu Y. Temel ve Klinik Biyokimya. Ankara; 2008. 1149–172 p.
 43. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Kardiolog Rev.* 2017;20(5):56.
 44. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, Sánchez-Tusie AA, Sáenz-Luna CE, Hernández-Montiel HL, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship. *Endokrynol Pol.* 2018;69(3):292–303.
 45. Kotani T. Anti-TPO autoantibodies. *Rinsho Byori.* 1998 Apr;46(4):324–30.
 46. Bianco AC, Chaker L, Jonklaas J, Peeters R. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550–1562.
 47. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum

- TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489–99.
48. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923–31.
 49. Douglass R. Güncel [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism?search=Douglas S Ross. Disorders That Cause Hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4](https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism?search=Douglas%20Ross.Disorders%20That%20Cause%20Hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4)
 50. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jan;10(1):37–50.
 51. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. *Endocr Pract [Internet].* 2012;18(6):988–1028. Available from: <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
 52. Douglass R. Central hypothyroidism - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 16]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/central-hypothyroidism?search=Douglas S Ross M. Central hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/central-hypothyroidism?search=Douglas%20Ross.M.Central%20hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=default&display_rank=1)
 53. Baran RT, Akçurin S, Akçurin G, Manguoğlu E, Özdem S. Santral Tiroid Hormon Direnci Saptanan Olgularda Tiroid Hormon Reseptör Gen Analizi ve Periferik Direnç Eşliğinin Araştırılması. *Turkish J Pediatr Dis.* 2020;1–8.
 54. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 2012 Aug;86(3):244–51.
 55. Mehmet E, Aybike K, Ganıdağlı S, Mustafa K. Subklinik ve aşikar hipotiroid hastalarında aneminin özellikleri. *Endocr J.* 2012;59(3):213–20.
 56. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997 Jan;136(1):1–7.
 57. Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001 Jun;14(2):401–36.
 58. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res.* 1998

Mar;7(1):3–11.

59. Surks M. Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism?search=Surks M. Clinical manifestations of hypothyroidism &source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism?search=Surks%20M.%20Clinical%20manifestations%20of%20hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
60. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017 Oct;6(4):300–12.
61. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 May;50(5):655–9.
62. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu chi Med J.* 2020;32(4):312–7.
63. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Feb;52(2):197–201.
64. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2005;31(3):171–5.
65. Pustorino S, Foti M, Calipari G, Pustorino E, Ferraro R, Guerrisi O, et al. [Thyroid-intestinal motility interactions summary]. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004 Dec;50(4):305–15.
66. Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(2):79–83.
67. Douglass R. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?search=Diagnosis of and Screening for Hypothyroidism in Nonpregnant Adults %5Bson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ran](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?search=Diagnosis%20of%20and%20Screening%20for%20Hypothyroidism%20in%20Nonpregnant%20Adults%5Bson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_ran)
68. Özdek A, Tunç B, Germiyanoglu C, Öztürk F, Atalay F. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri. 2015;42. Available from: <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/12286,201506-ah-uygulamasinda-onerilen-periyodik-saglik-muayeneleri-ve-tarama-testleripdf.pdf?0>
69. Kim MI. Hypothyroidism in Older Adults. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. South Dartmouth (MA); 2000.
70. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):581–7.
71. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017;88(1):119–27.
 72. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1163–6.
 73. Loy M, Cianchetti ME, Cardia F, Melis A, Boi F, Mariotti S. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 2004;32(3):136–40.
 74. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine.* 2019 Oct;66(1):18–26.
 75. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–751.
 76. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *Eur Endocrinol.* 2013;9(1):40–7.
 77. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):124–7.
 78. Teixeira PFS, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FAA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab.* 2008 Jan;40(1):50–5.
 79. Benvenga S, Papi G, Antonelli A. Refractory Hypothyroidism Due to Improper Storage of Levothyroxine Tablets. Vol. 8, *Frontiers in endocrinology.* Switzerland; 2017. p. 155.
 80. Topaloğlu O, Çakır B. Tedaviye Dirençli Hipotiroidi Therapy Resistant Hypothyroidism. *Ankara Med J.* 2018;18(2):235–76.
 81. Ihnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):184–93.
 82. Gietka-Czernel M. Iodine prophylaxis. *Postępy Nauk Med.* 2015 Nov 23;
 83. Article R, Liontiris MI. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017;51–6.
 84. Chung H. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):8–12.
 85. Sang Z, Wang PP, Yao Z, Shen J, Halfyard B, Tan L, et al. Exploration of the safe upper level

- of iodine intake in euthyroid Chinese adults: A randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):367–73.
86. Tse WT. Erythrocyte Membrane Disorders. eLS [Internet]. 2006 Jan 27 [cited 2022 Dec 22]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/npg.els.0006094>
87. Hacibekiroğlu T, Genç AC. Normal Hemogram Değerlerinin Yorumlanması. In: *Bütüncül Tıp Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı ve Tedavi*. 2020. p. 1190–5.
88. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* (London, England). 2016 Feb;387(10021):907–16.
89. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance-systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*. 2013;5(8):3034–61.
90. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr*. 1978 Jan;31(1):134–41.
91. Bilen Y, Bilen N. Demir Eksikliği Anemisi. In: *Bütüncül Tıp Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı ve Tedavi*. 2020. p. 1209–12.
92. Shi Z, Hu X, Yuan B, Pan X, Dai Y, Holmboe-Ottesen G. Association between dietary patterns and anaemia in adults from Jiangsu Province in Eastern China. *Br J Nutr*. 2006 Nov;96(5):906–12.
93. 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;104(3):153–61.
94. Knutson MD. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem*. 2017;292(31):12735–43.
95. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607> [Internet]. 1999 Feb 11 [cited 2022 Dec 23];340(6):448–54. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199902113400607>
96. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2001 May;25(5):639–45.
97. FAO, World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. World Heal Organ [Internet]. 1998;1–20. Available from: www.who.org
98. Gemici Aİ, Güneş AK. Erikin Hastalarda Anemiye Yaklaşım. In: *Bütüncül Tıp Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı ve Tedavi*. 2020. p. 1205–12.
99. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national

incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.

100. 12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu. 2009.
101. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. 2001;23–32.
102. Simpson E, Mull JD, Longley E, East J. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. *West J Med*. 2000;173(1):20–4.
103. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May;54(5):824–44.
104. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31–8.
105. Bolaman Z. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klin J Fam Med Spec Top*. 2016;7(3):34–7.
106. Yıldız A, Albayrak M. Erişkinlerde demir eksikliği anemisi tedavisi. *Türkiye Klin J İntern Med* [Internet]. 2017;2(2):12–106. Available from: https://scholar.google.com.tr/citations?view_op=view_citation&hl=tr&user=---cEz4AAAAJ&citation_for_view=---cEz4AAAAJ:qjMakFHDy7sC
107. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: A new paradigm. *Hematology*. 2016;2016(1):57–66.
108. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: A clinical overview. *Sci World J*. 2012;2012.
109. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations Todd. 2015;
110. Vural T, Özcan A, Sancı M. Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi : Demir Desteği Kime ? Ne Zaman ? Ne Kadar ? *Van Med J*. 2016;23(4):369–76.
111. Yıldız Y, Yapar GE. Gebelikte Annenin Anemisi. *J Gynecol Neonatol*. 2012;9(35):1456–9.
112. Erden BF, Tanyeri P. Ülkemizde Vitamin ve Mineral Eklentilerin Akılcı Kullanımı. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg*. 2004;13(11):411–4.
113. Arslan Ş, Arslan I, Tırnaksız F. Cobalamins and methylcobalamin: Coenzyme of Vitamin B12. *Fabad J Pharm Sci*. 2013;38(3):151–7.
114. Emen B, Kılıç Öztürk Y, Eren MA. B12 Vitamin Eksikliği Bulunan Hastalarda Etiyolojik Faktörler ile Laboratuvar Verileri Arasındaki İlişkinin Geriye Dönük Değerlendirilmesi. 2013;23(1):19–23.

115. Pfisterer KJ, Sharratt MT, Heckman GG, Keller HH. Vitamin B12 status in older adults living in Ontario long-term care homes: prevalence and incidence of deficiency with supplementation as a protective factor. *Appl Physiol Nutr Metab = Physiol Appl Nutr Metab*. 2016 Feb;41(2):219–22.
116. Değirmenci Y, Bozok Çetintaş V, Yılmaz Y, Özışık Karaman HI. B12 Vitamini Eksikliğinde Görsel Uyandırılmış Potansiyeller: Ön Çalışma Sonuçları. *J Inonu Univ Med Fac*. 2012;19(2):96–9.
117. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamzé M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. *Public Health Nutr*. 2006;9(2):194–203.
118. Seetharam B, Alpers DH. Absorption and transport of cobalamin (vitamin B12). *Annu Rev Nutr*. 1982;2:343–69.
119. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2022 Dec 28];96(6):384–9. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0915/p384.html>
120. İnce İ, Arslan E. Megaloblastik Anemi. In: *Bütüncül Tıp Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı ve Tedavi*. 2020. p. 1214–7.
121. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *C Can Med Assoc J*. 2004;171(3):251–9.
122. Özsoylu Ş. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji*. 2004;8(3):199–204.
123. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Relevance of vitamins, homocysteine and other metabolites in neuropsychiatric disorders. *Eur J Pediatr*. 1998 Apr;157 Suppl:S122–6.
124. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 Jun;318(26):1720–8.
125. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1425–30.
126. Golde DW, Bersch N, Chopra IJ, Cline MJ. Thyroid Hormones Stimulate Erythropoiesis in Vitro. *Br J Haematol* [Internet]. 1977 Oct 1 [cited 2023 Jan 1];37(2):173–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.1977.tb06833.x>
127. Erdoğan M, Kosenli A, Ganıdaglı S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*. 2012;59(3):213–20.
128. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jan 9];27(5):597–610. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2016.0635>

129. Zhang HY, Teng XC, Shan ZY, Wang ZJ, Li CY, Yu XH, et al. Association between iron deficiency and prevalence of thyroid autoimmunity in pregnant and non-pregnant women of childbearing age: A cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(18):2143–9.
130. Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R. [Anemia in hypothyroidism]. *Med Pregl* [Internet]. 1999;52(3–5):136–40. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/10518398>
131. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127 127(5 5):352–60.
132. Yılmaz M, Mayda AS, Yüksel C, Bolu F, Seval O, Bayındır K, et al. Bir Aile Hekimliği Merkezi'ne Başvuran Hastalara Konulan Tanılar. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* [Internet]. 2012;2(3):7–13. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/duzcesbed/issue/4841/66579>
133. Fidancı İ, Eren ŞÜ, Arslan İ, Tekin O. Aile Hekimliği Poliklinik Hastalarının Son 3 Yıl Retrospektif Değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Derg*. 2016;8(3):151–7.
134. Kim M, Kim BH, Lee H, Jang MH, Kim JM, Kim EH, et al. Association between serum free thyroxine and anemia in euthyroid adults: A nationwide study. *Endocrinol Metab*. 2020;35(1):106–14.
135. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Should Women With Abnormal Serum Thyroid Stimulating Hormone Undergo Screening for Anemia? *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2008 Mar 1;132(3):321–2. Available from: <https://doi.org/10.5858/2008-132-321-SWWAST>
136. Bashboosh NN. Correlation Between Hypothyroidism and Iron Deficiency Anemia in Female Patients. *World J Pharm Pharm Sci*. 2017;(January):80–9.
137. Shetty A, Chowdappa V. Cytomorphological Spectrum of Hashimoto's Thyroiditis and Its Correlation with Hormonal Profile and Hematological Parameters. *J Cytol*. 2019;36(3):137–41.
138. Banday T, Bhat S, Bhat S, Shah N, Bashir S. To study prevalence of incipient iron deficiency in primary hypothyroidism. *Int J Res Med Sci*. 2014;2(2):472.
139. Das C, Sahana P, Sengupta N, Giri D, Roy M, Mukhopadhyay P. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(8):361.
140. Gökdeniz E, Demir C, Dilek İ. The effects of iron deficiency anemia on the thyroid functions Demir eksikliği anemisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi. *J Clin Exp Investig*. 2010;1(3):156–60.
141. Maldonado-Araque C, Valdés S, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Iron deficiency is associated with Hypothyroxinemia and Hypotriiodothyroninemia in the Spanish general adult population: Di@bet.es study. *Sci Rep*.

2018;8(1):1–7.

142. Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, Ghalaut VS, Ghalaut PS, Sachdeva A, et al. Thyroid profile and iron metabolism: Mutual relationship in hypothyroidism. 2016 Jan 1;27.
143. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975 Feb;40(2):211–20.
144. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med*. 1976 Jan;45(177):101–23.
145. Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol diabetes Off journal, Ger Soc Endocrinol [and] Ger Diabetes Assoc*. 1999;107(6):356–60.
146. Chandel R, Chatterjee G, Abichandani L. Impact of subclinical hypothyroidism on iron status and hematological parameters. *Ann Pathol Lab Med Sci*. 2015;27(1):1212–5.
147. Jabbar A, Yawar A, Wasim S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(5):258–61.
148. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):364–70.
149. Verma S, Thakur RK, Beg A, Sahoo SS, Mishra J, Trisal M. Vitamin B12 Deficiency in Subclinical Hypothyroid: a Pilot Study. *J Pharm Negat Results*. 2022;13(7):2427–33.
150. Yang Y, Hou Y, Wang H, Gao X, Wang X, Li J, et al. Maternal Thyroid Dysfunction and Gestational Anemia Risk: Meta-Analysis and New Data. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(April):1–11.
151. Van Vliet NA, Kamphuis AEP, Den Elzen WPJ, Blauw GJ, Gussekloo J, Noordam R, et al. Thyroid Function and Risk of Anemia: A Multivariable-Adjusted and Mendelian Randomization Analysis in the UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan;107(2):e643–52.
152. Chu J-Y, Monteleone J, Peden V, Graviss E, Vernava A. Anemia in Children and Adolescents with Hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1981;20(11):696–9. Available from: doi:10.1177/000992288102001102
153. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Res* [Internet]. 2016;9(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13044-016-0031-0>
154. Eftekhari MH, Mozaffari-Khosravi H, Shidfar F. The relationship between BMI and iron status in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Public Health Nutr*. 2009;12(12):2377–81.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Burcu GÜLER

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekar

İletişim Adresi

Yabancı Dili : İngilizce

II. Eğitimi

2017 : Kırıkkale Tıp Fakültesi

2011 : Dr. Binnaz Ege - Dr. Rıdvan Ege Anadolu Lisesi

2007 : TEK İlköğretim Okulu

III. Mesleki Deneyimi

2020 – halen : Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Aile Hekimliği Uzmanlığı

Asistan Doktor

2017 – 2019 : AİBÜ İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma

Hastanesi

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2601
Konu: Etik Kurul Kararı

14.12.2022

**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

“Primer Hipotiroidi Hastalarında Hemoglobin, Demir, Ferritin ve B12 Değerlerinin İncelenmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI	Primer Hipotiroidi Hastalarında Hemoglobin, Demir, Ferritin ve B12 Değerlerinin İncelenmesi
ARAŞTIRMANIN KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No 25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	ataturksanatoryumetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI SOYADI	Dr Bureu GÜLER			
KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
YARSA İDARI SORUMLU UNVANI ADI SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒ Uzmanlık tezi		
	Diğer ise belirtiniz retrospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ÖLÇÜ RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

KİMLİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

EK-2. HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU

PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARINDA HEMOGLOBİN, DEMİR, FERRİTİN
VE B12 DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

Ad Soyad:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Ek Hastalıklar:

Aynı anda bakılmış değerler
Hemoglobin:
MCV:
Ferritin:
Demir:
Total Demir Bağlama Kapasitesi:
B12:
Tsh:
sT4:
Anti-TPO: