



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TİROİD HORMON SENTEZİ VE TİROİD HACMİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda ERBASAN

Antalya, 2002



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TİROİD HORMON SENTEZİ VE TİROİD HACMİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda ERBASAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ümit KARAYALÇIN

“ Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir ”

Antalya, 2002

Bu tezin hazırlanışı sırasındaki katkı ve yardımları için değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ümit Karayalçın'a ; asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu'na ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dr. Funda Erbasan

Antalya, 2002

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DEMİR METABOLİZMASI	3
2.2. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ	4
2.2.1. İyot Metabolizması	4
2.2.2. İyot Uptake	6
2.2.3. İyotun organifikasyonu ve tiroglobulinlerin iyodinasyonu	6
2.2.3.1. Hidrojen Peroksit	6
2.2.3.2. Tiroid Peroksidaz	7
2.2.3.3. Tiroglobulin	7
2.2.4. T3 ve T4 sentezi	8
2.2.5. Tiroid hormonlarının salınması	8
2.2.6. Tiroid hormonlarının taşınması	8
2.2.7. Tiroid hormonlarının bazal metabolizma üzerine etkileri	9
2.3. GUATR	9
2.3.1. Guatr patogenezi	10
2.3.2. Guatr tanısı	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	12
3.2. TAM KAN SAYIMI	12
3.3. SERUM DEMİR TAYİNİ	12
3.4. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ	13
3.5. TİROİD HACMİNİN HESAPLANMASI	13
3.6. İSTATİSTİK	13
4. SONUÇLAR	14
5. TARTIŞMA	17
6. ÖZET	20
7. KAYNAKLAR	21

1 . GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği, iyot eksikliği ve Vitamin A eksikliği gelişmekte olan ülkelerde karşılaşılan en önemli nutrisyonel sorunlardır(1).

Demir eksikliği, anemilerin dünya genelinde en yaygın ve en sık karşılaşılan nedeni olmakla birlikte dünya nüfusunun % 30'unu, diğer bir ifade ile de 2 milyarın üzerinde insanı etkilemektedir(2). Gelişmekte olan ülkelerde bayanların % 43'ünü, erkeklerin ise %34'ünü etkilemekte iken, gebelerde ve çocuklarda oldukça önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yaşanan diğer nutrisyonel bir sorun ise iyot eksikliği ve guatrdir. Basit diffüz guatr ve nodüler guatr oldukça sık görülen rahatsızlıklardır. Dünyadaki ortalama prevalansı %12 olarak kabul edilmektedir. Olguların bir kısmı sporadik olarak görülürlerse de büyük çoğunluğu endemiktir. Endeminin nedeni genellikle iyot eksikliğidir. Dünya genelinde yaklaşık olarak 200 milyon kişide guatr mevcut iken , 2 milyardan fazla kişi iyot eksikliği hastalığı riski altındadır. Türkiye'de ise guatr prevalansı 1987 yılında %30,5 ve 1995 yılında ise %30,3 (3) olarak bildirilmiş, sırası ile Trabzon (%68,5), Malatya (%46,5), Bayburt (%44,3) ve Kastamonu (%35,3) guatrın en sık rastlandığı iller olarak tespit edilmiştir.(3,4,5) Noduler guatr prevalansı ise %1.8 olarak saptanmıştır (3).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, demir eksikliği tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Ratlarda, demir eksikliğinin plazma tiroid hormon konsantrasyonunu, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azalttığı ve periferde

Tiroksin'in (T4) Triiyodotironin'e (T3) dönüşümünü bozduğu saptanmıştır. (6,7,8). Demir eksikliği bulunan kişilerin, sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında, serum T4 ve T3 düzeyleri daha düşük (8,9,10) ve TSH düzeyleri daha yüksek (10) bulunmuştur. Bu etkilerin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Tiroid hormon sentezinin başlangıç basamakları, Hem grubu içeren tiroid peroksidaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Teorik olarak, ciddi demir eksikliğinin tiroid peroksidaz aktivitesini azaltarak, tiroid hormon sentezine etki ettiği düşünülmektedir (11).

Demir eksikliği anemisi ve iyot eksikliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada majör halk sağlığı problemleri olmasına rağmen, demir eksikliği anemisi ile guatr arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı, demir eksikliği anemisi bulunan kişilerin tiroid hormon düzeylerinin ve tiroid hacimlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, demir eksikliği anemisinin tiroid hormon düzeylerine ve hacmine olan etkisini araştırmaktır.

2 . GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR METABOLİZMASI

Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerinin altında olmasına demir eksikliği adı verilmektedir. Demir eksikliğinde, demir depoları normal hematopoez için yeterli olamıyor ve anemi gelişiyor ise bu durumda demir eksikliği anemisi söz konusudur.

Normal erişkin bir insanda toplam vücut demiri 4 gr civarındadır. (Erkeklerde 50-55mg/kg, Kadında 35-40 mg/kg). Vücuttaki demirin en önemli kısmı Hemoglobin'in (Hb) yapısındadır. Demirin yapısına katıldığı diğer moleküller ise myoglobin, laktoferrin, peroksidaz - sitokrom c oksidaz - katalaz vs. gibi enzimler ve transferrindir. Transferrin, plazmada demir transportunu sağlamakla görevli bir moleküldür. Diğer önemli bir kısmı ise ferritin ve hemosiderin olmak üzere depo demiri halinde bulunmaktadır. Depo demiri, erişkin erkeklerde 1000 mg civarında iken, bu değer kadınlarda 0-500 mg arasında olmak üzere daha düşüktür. Depo demirinin önemli bir kısmını oluşturan ferritin suda çözünebilen bir protein olup 'Apo ferritin' adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde Fe^{3+} depolanan kristaloid bir kaviteden ibarettir. Hücre içerisinde demire ihtiyaç olduğu zaman, burada depolanan demir indirgenerek sitozole geçmektedir.

Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını, Hemoglobin (Hb) düzeyi ile birlikte eritrosit indekslerinin, serum demirinin, total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) ve transferrin saturasyonunun ölçümü oluşturur. TDBK, transferrinin indirekt bir ölçüm yoludur ve demirin bağlanacağı miktarı göstermektedir. Normal şartlarda plazmada bulunan toplam demir miktarı 3 mg'dır. Ölçülen serum demirinin

normal değerleri laboratuarlara göre farklılık göstersede sınırları 60-280 µg/dl arasında iken TDBK ise 300-360 µg/dl' dir.

Demir eksikliği anemisi olan kişilerde, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK) düşüktür. Red cell distribution width (RDW) ise artmıştır. Serum demir ve ferritin düzeyi düşük iken total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artmıştır. Transferrin satürasyonu ise düşük bulunmakla birlikte, genellikle %15'in altındadır.

2.2. TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ

Tiroid, folliküler ve parafollikler hücreler olmak üzere birbirinden bağımsız çalışan iki ayrı endokrin sistemden oluşmaktadır. Folliküler hücreler, *tiroksin (T4)* ve *triiodotironin (T3)* hormonlarını sentez ederek salgılamaktadırlar. T3 ve T4'n yapımı, salınması, taşınması ve düzenlenmesi *tiroid stimülan hormon (TSH)* , TSH'nın yapımı ve salınması ise *tirotropin salıcı hormon (TRH)* ile T3 – T4'n kontrolü altındadır. TRH hipotalamusdan, TSH ise hipofizden salınmaktadır. TSH, tiroid morfolojisi ve fonksiyonunu etkileyen primer hormondur. TSH, bir yandan tirositlerin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan tirositlerde tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg) yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulumunu ve organifikasyonunu , iyodotirozinlerin yapımını, T3 –T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol etmektedir.

2.2.1. İyot metabolizması

Tiroid hormonlarının yapımının ilk aşaması inorganik iyodun tirositler tarafından alınmasıdır. Normalde tiroid hormon yapımı için gereken günlük iyot miktarı 100-150µg'dır. İyodun ana kaynağı diyettir. Diyetteki iyot miktarı ise su ve toprağın iyot miktarına bağlıdır. Günlük iyot alınımı, ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde farklı yerleşim

birimlerinde bile değişiklik göstermektedir. Bu miktar ABD’de 250-700 µg, Japonya’da 1 mg, Asya ve Avrupa’nın bazı yerlerinde 50µg’dır (12). Türkiye’de durum Asya’da saptanan duruma paralellik göstermektedir. (5,12). İyot eksikliğinin en iyi göstergesi 24 saatlik idrar ile atılan iyot miktarıdır. WHO’na göre bu miktarın 150-300µg olması gerekmektedir.

Diyetteki inorganik iyot ve organik iyot ince bağırsaklara gelince organik iyot redüklenerek inorganik iyoda döner ve bağırsaklardan süratle emilerek kana geçer. Dokularda T3-T4’ün yıkılması sonucu açığa çıkan inorganik iyotla beraber extrasellüler sıvıdaki (Extracelluler fluid-ECF) havuza girer, böylece ECF’deki iyot konsantrasyonu 100-150 µg/dl’ye ulaşır. ECF havuzundaki tüm iyot böbreklerden filtre olur. Erişkin insanlarda iyodun böbrek klirensi yaklaşık 30-40 ml/dk’dır. Tiroidin iyot gereksinimine bağlı olarak, bu filtrasyonun büyük bir kısmı pasif olarak geri emilime uğrar ve ECF’ye geri döner. Küçük bir kısmı ise idrar tarafından atılır. Karaciğerde metabolize olan T3-T4’den açığa çıkan iyot ise safra ile bağırsaklara geçer ve organik iyot halinde feçesle atılırken, çok az miktarda ki iyot ise deri, tükrük, solunum yolu ve laktasyonla atılır.

Total vücut iyot miktarı 9000µg’dır. Bunun 8000µg’ı tiroide kolloid içinde depolanır. Geriye kalan kısım dolaşımdaki T3-T4 üzerinde (600µg) ve ekstrasellüler sıvı havuzundadır. ECF havuzundaki iyod ise; T3-T4 deiyodinasyonu sonucu açığa çıkan iyot (60-65 µg) ve gastrointestinal sistemden absorpsiyona uğradıktan sonra böbreklerden reabsorbe olan iyodtur.

2.2.2. İyot Uptake

Tiroid içi iyot miktarı ve konsantrasyonu, tiroid dışı interstisiyel kompartmandakinden çok daha fazla olduğu için, tiroide pasif diffüzyonla iyot akışı son derecede azdır. Bu sebeple de iyodun tiroide alınması, enerji sarfını gerektiren kompleks bir olaydır. İyot az yoğunluklu ortamdaki çok yoğunluklu ortama alınmaktadır. Bu da ancak enerji sarfıyla, yani aktif şekilde olmaktadır. Enerji bazında Qubaine duyarlı Na-K-ATPase aktivitesinin önemli olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan membranda yerleşik özel taşıyıcı proteinlerin (Na/I-simporter'lar) uptake'te önemli olduğu gösterilmiştir (13,14,15,16,17).

2.2.3. İyodun organifikasyonu ve tiroglobulinlerin iyodinasyonu

Apikal membrana gelen inorganik iyot, okside edilerek (organifikasyon) organik iyot halinde tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanır (iyodinasyon). Bunun sonucunda mono-iyodotironin (MIT) ve di-iyodotironin (DIT) ortaya çıkar. Bu aşamaların olabilmesi için tiroid peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gereksinim vardır. TPO'nun diğer görevi ise yine H_2O_2 aracılığı ile MIT ve DIT moleküllerini birleştirerek T3 ve T4 hormonlarının yapılmasını sağlamaktır.

2.2.3.1. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 , TPO'nun katalize ettiği iyodinasyon ve T3-T4 yapımında önemli rol oynamaktadır (18). Ancak H_2O_2 sentezi çok iyi bilinmemektedir. TSH-Gs ve TSH-Gq yollarının sentezde doğrudan veya dolaylı şekilde etkileri gösterilmiştir.

2.2.3.2. Tiroid Peroksidaz

Tiroid peroksidaz (TPO), hemoglikoprotein yapısında bir enzim olup folliküler lümenin apikal membranına bağlı olarak bulunmaktadır. Proteinin N-terminali tarafındaki büyük bölümü follikül havuzu içine uzanır. C-terminal tarafındaki daha kısa bölümü ise apikal membran mesafesi ve sitoplazmada yer alır.

TPO, %10 oranında karbonhidrat içermekte ve bu karbonhidrat takıları çoğunlukla follikül lümenine uzanan bölümlerde yer almaktadır. Yine follikül lümen bölümünde bir adet disülfid bağı sahiptirler. İmmünokimyasal boyalarla yapılan araştırmalarda TPO'nun büyük bölümünün apikal membrana bağlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca endoplazmik retikulum, golgi aparatı, apikal ve lateral veziküllerde de bulunduğu, ancak bunların sentez ve taşınmayla ilgili olduğu gösterilmiştir. Peroksidaz enziminin Hem bölümü ferriprotoporfirin IX içermektedir. Bu bölüm olmazsa enzimal etki kaybolmaktadır. TPO iyodu, tiroglobulinin yapısında bulunan tirozil köklerine bağlar. TPO'nun Hem bölümünde 2 adet reaksiyon bölgesi bulunmaktadır. Bunların birisine iyot, diğerine ise tiroglobulinin tirozil molekülü okside olarak bağlanmakta ve daha sonra bunlar birleşerek mono-iodotironin'i (MİT) oluşturmaktadırlar. (19,20,21)

2.2.3.3. Tiroglobulin

Tiroglobulin (Tg), tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynamaktadır. Tg, 2 adet polipeptid zincir içermektedir. İyodinasyon, tirozinlerde oluşmaktadır. Olgun tiroglobulin molekülünde 134 tirozin grubu olmasına rağmen, normal şartlar altında bunlardan 18 tanesi iyotlanmaktadır. Ancak bu iyotlanan kısımların ise sadece 4-5 tanesinde hormon sentez edilmektedir.(22)

2.2.4. T3 ve T4 sentezi

TPO, iyodinasyonda olduğu gibi H₂O₂ ile birlikte , iki DİT molekülünü birbiri ile reaksiyona girebilecek hale getirmektedir. İki DİT molekülü birbiri ile birleşerek T₄'ü oluştururken, MIT ve DİT molekülü birleşerek T₃'ü oluşturmaktadır.

2.2.5. Tiroid hormonlarının salınması

Tiroid hormonlarının yapım aşamalarında olduğu gibi, bu hormonların tiroidten salınmaları da TSH'nın kontrolü altındadır. Kolloidde depo edilmiş olan tiroglobulin-hormon kompleksi tiroisitlerin apikal membranındaki psödopotların içine alınır. Bu olaya endositoz denir (23). Hücre sitoplazmasında lizozomla kolloid damlalarının birleşmesi sonucunda lizozomlardaki peptidazlar tiroglobulin-enzim kompleksindeki disülfid bağlarını açarak T₃ ve T₄'ü Tg'den ayırmaktadır.. T₃ ve T₄ serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH'nın kontrolünde diffüzyonla kapillerlere geçmektedir.

2.2.6. Tiroid hormonlarının taşınması

Tiroid hormonları ve metabolitleri dolaşımında çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T₄'ün %0,03'ü, T₃'ün %0,3'ü dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunmaktadır. Hormonları taşıyan serum proteinleri sırası ile tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayıcı prealbumin (TTR veya TBPA), albumin ve lipoproteinlerdir (24,25,26).

Yapılan çalışmalara göre normalde tiroid hormonları taşıyan proteinlerin azalması veya artması tiroid hormonlarını ya da tiroid hormonlarının etkisini önemli ölçülerde değiştirmemektedir. Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece, serum bağlayıcı proteinlerdeki değişimler sadece total T₄-T₃ düzeylerini etkilemekte ve esas biyolojik olarak aktif olan FT₃-FT₄ normal düzeylerde kalmaktadır. Serum taşıyıcı proteinlerinin en

önemli görevi tiroid hormonlarının, tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenen bölgelere gitmesini temin etmektir.

2.2.7. Tiroid hormonlarının bazal metabolik hız üzerine etkileri

Bazal metabolik hız (BMH), oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı mitokondrilerde ATP şeklinde depo edilmektedir. Harcanan her molekül oksijen için belli sayıda ATP yapılmaktadır. Buna oksidatif fosforilasyonda "coupling" adı verilmektedir. Tiroid hormon fazlalığında, her molekül oksijen için yapılan ATP sayısının azaldığı bilinmesine karşın bu etkinin sadece yağ dokusunda katekolaminlerin T3 ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir(27,28). Tiroid hormon fazlalığında ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı olarak açığa çıkmaktadır.

Hipertiroidizm de bu mekanizmaların aşırı çalışması BMR'de artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma ile kendini göstermektedir (27). Hipotiroidizm de ise olaylar tam tersi olarak gelişmektedir.(29)

2.3. GUATR

Tiroidin büyüklüğü yaşa, cinsiyete ve alınan iyot miktarına göre değişmektedir. Dolayısıyla çeşitli toplumlarda ve yörelerdeki bireylerin normal tiroid kitleleri farklı olabilmektedir. Normal tiroid kitlesini belirlemek amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmış ve normlar belirlenmeye çalışılmıştır. Ülkemizde bu konuda yapılan tek çalışmada genç erişkin bireylerde tiroid hacmi belirlenmiş, ortalama volüm; kadınlar için 11.1 ml, erkekler için 13.7 ml bulunmuştur.

Tiroidin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denilmektedir. Bezin büyüklüğü objektif bir şekilde, hacim ya da boyut olarak ultrasonografi ile belirlenebilmektedir.

Guatr; epidemiyolojik açıdan endemik veya sporadik guatr olmak üzere iki şekilde gelişebilmektedir.

Endemik guatr, epidemiyolojik açıdan tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmasıdır. Herhangi bir yerleşim bölgesinde, çocuk yaştakilerin %5'inde tiroid büyüklüğü (guatr) varsa endemi söz konusudur. (30). Endemik guatr esas olarak iyot eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir. İyot eksikliği bulunan bölgelerde, başka birçok nutrisyonel ve çevresel faktörler iyot eksikliği hastalıklarının prevalansını ve şiddetini etkilemektedir(31). Malnutrisyon, su kaynaklı guatrojenler ve lahana-şalgam vs. gibi gıdasal guatrojenler guatrı agra ve edebilmektedirler(32,33). Selenyum (34,35) ve Vitamin A (16) eksiklikleri tiroid metabolizmasını etkileyebilmekte ve iyot eksikliği hastalığını potansiyel olarak şiddetlendirebilmektedir. İyot eksikliği hastalıklarına etki ettiği düşünülen diğer bir mikronutrient ise demirdir(11). Bununla birlikte kalsiyum-flor gibi bazı minerallerin yetersizliğinin de guatra neden olduğu, ancak bunların tek başlarına endemi nedeni olmadıkları kabul edilmektedir.

Sporadik guatr; her zaman nedeni saptanamayan , çeşitli hormonogenez ve etki defektlerine bağlı olarak da gelişebilen, endemik olmayıp tek tek olgular şeklinde görülen şeklidir

2.3.1. Guatr patogenezi

Difüz ve nodüler guatr patogenezinde, yeni follikül oluşumu için folliküler epitel hücrelerinin proliferasyonu esastır. Tiroid follikül hücrelerinin sayısı artınca yeni folliküller oluşur ve tiroid boyutu büyür. Bağ dokusu ve kolloid artışının büyüme üzerindeki etkinliği azdır. Neoplazik olmayan tiroid büyümesinde, TSH'nın ve tiroid büyüten immünglobulinlerin (TGIs) etkisi üzerinde durulmaktadır. İyot eksikliği, guatrojen varlığı veya enzim defekti gibi bir nedenle TSH yükselerek yeterli hormon

sentezini sağlarken tiroidi bytmektedir. Tiroidi büyüttüğü düşünülen diğer faktörler ise; İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve Epidermal büyüme faktör (EGF)'leridir (36,37).

2.3.2. Guatr tanısı

Tanı için tiroid fonksiyon testlerine mutlaka ihtiyaç vardır. Serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerinin ölçülerek belirlenmesi gereklidir. tiroid guatr olgularında bunların tümü normal seviyelerdedir. Tiroid bezinin büyüklüğü palpasyonla belirlenebileceği gibi, tiroid boyutlarının kesin olarak belirlenebilmesi veya tiroid hacminin hesaplanabilmesi amacı ile ultrasonografi yapılması gereklidir Ayrıca gerekli görüldüğü takdirde tiroid otoantikrları, tiroid ince iğne aspirasyonu yapılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya demir eksikliği anemisi saptanan 3'ü erkek ve 31'i bayan olmak üzere 34 hasta alındı. Yaşa göre uyumlu 16 sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanıldı. Tiroidektomi öyküsü olanlar, replasman veya supresyon tedavisi amacı ile tiroid hormon preparatı kullananlar, antitiroid veya demir tedavisi uygulanmakta olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

3.2. TAM KAN SAYIMI

Tam kan sayımı; EDTA(K3) tüpüne kan örneği alınarak, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda bulunan Cell-dyne 3700, Abbott otomatik tam kan sayım cihazı kullanılarak yapıldı.

3.3. SERUM DEMİRİNİN TAYİNİ

Serum demir düzeyi Otomatize End-point metodu (Deproteinizasyonlu indirekt) ve TDBK'i Goodwin metodu ile Roche Moduler cihazında ölçüldü. Ferritin düzeyi ise Immunoluminometric assay (Monoklonal antikor - sandviç prensibi) yöntemi ile Laison cihazında ölçüldü. Ölçülen parametrelerin alt ve üst sınırları; serum demiri için 40-158 µg/dl, TDBK için 225-450 µg/dl ve ferritin için 18-370 ng/ml olarak kabul edildi.

3. 4. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri chemiluminescence immunassay (ACS:180 Chiron Diagnostics) yöntemi ile ölçüldü. Ölçülen parametrelerin alt ve üst sınırları; FT3 için 1,8–4,2 pg/ml, FT4 için 0,8-1,9 ng/dl ve TSH için 0,4-4 µU/ml olarak kabul edildi.

3. 5. TİROİD HACMİNİN HESAPLANMASI

Tiroid boyutları, ultrasonografi ile aynı kişi tarafından ölçülerek tiroid hacmi hesaplandı. Tiroid hacminin hesaplanmasında kullanılan formül:

$$\text{Tiroid Hacmi (cm}^3\text{)} = T \times L \times AP \times \pi / 6$$

T : Transverse boyut

L : Longitudinal boyut

AP : Antero-posterior boyut

3. 6. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler SPSS hazır istatistik paket programı (SPSS for Windows, Version 10.0, SPSS inc., IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizler; normal dağılıma uyan değişkenlerde parametrik “ *independent sample t-test* ” , normal dağılıma uymayan değişkenlerde non-parametrik “ Mann-Whitney U testi ve Spearman’s correlation testi ” kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. Metin ve tablolarda ortalama değerler(SD) verildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Yaş - Hemoglobin ve eritrosit indexleri açısından değerlendirme:

Yaş ortalaması, demir eksikliği anemisi olan grupta ($35,2 \pm 11,4$) ve kontrol grubunda ($35,8 \pm 12,6$) olarak saptandı.(Tablo.1) Demir eksikliği anemisi olanlar ile kontrol grubunun tam kan sayımı değerlendirildiğinde sırası ile Hemoglobin (Hb)(g/dl) ($11,4 \pm 1,6 - 3,9 \pm 0,8$), ortalama eritrosit hacmi (OEH)(fl) ($73,7 \pm 6,6 - 88,9 \pm 6$) , red cell distribution width (RDW)(%) ($17 \pm 1,7 - 13,7 \pm 0,9$) olarak saptandı. Hb, OEH ve RDW, demir eksikliği anemisi bulunan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. (Tablo.2)

4.2. Serum demiri (Serum Fe), Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) , Ferritin açısından değerlendirme :

Yapılan değerlendirme sonucunda, demir eksikliği anemisi olanlar ve kontrol grubunda sırası ile Serum Fe ($\mu\text{g/dl}$) ($31,5 \pm 23,2 - 84,4 \pm 25,2$), TDBK($\mu\text{g/dl}$) ($499,2 \pm 56,2 - 375,6 \pm 43,2$), Ferritin (ng/ml) ($4,2 \pm 3,4 - 34,4 \pm 15,5$) olarak saptanmıştır. Her üç parametre de, demir eksikliği anemisi bulunan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (Tablo.3)

4.3. Tiroid hormon düzeyleri açısından değerlendirme:

Tiroid hormon düzeyleri değerlendirildiğinde, demir eksikliği anemisi olanlar ve kontrol grubunda sırası ile FT3 (pg/ml) ($2,8 \pm 0,5 - 2,8 \pm 0,3$), FT4 (ng/dl) ($1,1 \pm 0,2 - 1,1 \pm 0,2$) ve TSH ($\mu\text{U/ml}$) ($1,4 \pm 0,8 - 1,5 \pm 0,7$) olarak saptanmıştır. Her 3 parametre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo.4)

4. 4. Tiroid hacmi açısından değerlendirme:

Tiroid hacmi; demir eksikliği anemisi grubunda ve kontrol grubunda sırası ile ($15,0 \pm 4,8 \text{cm}^3$ - $17,8 \pm 6,6 \text{cm}^3$) olarak saptanmıştır. Her iki grubun tiroid hacmi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo.4)

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

		Hasta grubu	Kontrol grubu
Yaş		35.2 ± 11.4	35.8 ± 12.6
Cinsiyet	K	31	16
	E	3	0

K : Kadın

E : Erkek

Tablo 2. Demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kontrol grubunun hemoglobin düzeyi ve eritrosit indeksleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Hb (g/dl)	$11,4 \pm 1,6$	$13,9 \pm 0,8$	$< 0,05$
OEH (fl)	$73,7 \pm 6,6$	$88,9 \pm 6,0$	$< 0,05$
RDW (%)	$17 \pm 1,7$	$13,7 \pm 0,9$	$< 0,05$

Tablo. 3 : Demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kontrol grubunun serum demir metabolizması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Serum Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	$31,5 \pm 23,2$	$84,4 \pm 25,2$	$< 0,05$
TDBK ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	$499,2 \pm 56,2$	$375,6 \pm 43,2$	$< 0,05$
Ferritin (ng/ml)	$4,2 \pm 3,4$	$34,4 \pm 15,5$	$< 0,05$

Tablo. 4 : Demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kontrol grubunun tiroid hormon düzeyleri ve hacmi

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
FT3 (pg/ml)	$2,8 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,3$	0,7
FT4 (ng/dl)	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	0,3
TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	$1,4 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$	0,6
Tiroid Hacmi (cm^3)	$15,0 \pm 4,8$	$17,8 \pm 6,6$	0,1

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi ve guatr, gelişmekte olan ülkelerde en önemli Halk Sağlığı sorunlarından

Tiroid hormon sentezinin ilk basamakları – iyot organifikasyonu ve tiroglobulin'e bağlanması – hem grubu içeren tiroid peroksidaz enzimi tarafından katalize edilmektedir. Peroksidaz gibi yapısında demir bulunan diğer enzimlerin (Örn; sitokrom-c oksidaz, myeloperoksidaz ve süksinat dehidrogenaz gibi) , demir eksikliğine karşı sensitif oldukları gösterilmiştir.(40,41) Buna göre teorik olarak, ciddi demir eksikliğinin tiroid peroksidaz enzim aktivitesini azaltarak tiroid hormon sentezini etkileyebileceği düşünülmektedir (11). Buna rağmen demir eksikliği ve guatr arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır .

Yapılan bir araştırmada, Etyopyalı çocuklarda demir düzeyi ile tiroid hormon düzeyi veya guatr oranı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (38). Filipinli çocuklar üzerinde yapılan diğer bir araştırmada, anemisi olan ve anemisi olmayanlar arasında guatr prevalansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (39).

Bizim çalışmamızda ; demir eksikliği anemisi olan kişiler ile sağlıklı kontrol grubunun tiroid hormon düzeyleri ve tiroid hacmi hesaplanarak karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında hem tiroid hormon düzeyi , hem de tiroid hacmi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu, demir eksikliğinin tiroid hormon düzeyini anlamlı olarak etkilemediği ve dolayısıyla tiroid hacminin artmasına yol açmadığı düşünülmüştür.

Yapılan hayvan deneylerinde, demir eksikliğinin tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda, demir eksikliği bulunanların bazal tiroid hormon dzeyelerinin düşük ve akut soğuk temasına tiroid hormon yanıtlarının zayıf olduğu saptanmıştır (7,8,42,43,44). Bu ratlarda bazal T3 ve T4 değerleri düşük bulunurken intravenöz TRH uygulamasına TSH yanıtı artmış olarak saptanmıştır(7,44). Ayrıca bunlarda hepatik T4'-5'-deiodinaz aktivitesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demir eksikliği olan ratlarda, düşük T3 üretiminin nedeninin hepatik deiyodinaz aktivitesinin ve periferde T3 oluşumunun azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. (6,7,8)

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, bir çalışmada demir eksikliği olan hastalarda bazal ve soğuk teması sonrası tiroid hormon dzeyeleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve demir tedavisi sonrası termoregülatuar cevapta anlamlı düzelme saptanırken, tiroid hormon dzeyelerinde ise anlamlı olmayan kısmi bir düzelme saptanmıştır(9). Başka bir çalışmada; subklinik hipotiroidisi ve demir eksikliği anemisi olan hastalara uygulanan demir tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasada tiroid hormonlarında hafif düzeyde artış ve TSH'da ise hafif düzeyde düşme saptanmıştır. Bu nedenle, demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını etkileyebileceği belirtilmektedir (45).

Michael Zimmermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; guatrı olan çocuklar, demir eksikliği anemisi olanlar ve anemisi olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Bazal tiroid hormonları ve tiroid hacmi ölçüldükten sonra, oral iyot (200 mg/gün) verilerek 30 hafta sonra tekrar değerlendirilmiştir. Anemik olmayan grubun tiroid hacminde, anemik gruba kıyasla anlamlı bir gerileme saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda demir eksikliğinin , guatr tedavisinde uygulanan iyodun terapotik yanıtını azalttığı saptanmıştır (46).

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunun idrar iyot konsantrasyonları ölçülemediği için, gruplar arası iyot düzeyi açısından farklılık olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle iyot eksikliği ve diğer guatrojen faktörler ekarte edildikten sonra yapılan bir değerlendirmenin daha anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Demir eksikliği ve guatr gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de en önemli nutrisyonel sorunlardandır. Tüm dünyada yaklaşık 2 milyardan daha fazla kişide demir eksikliği anemisi ve 200 milyon kişide guatr bulunmaktadır

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda, demir eksikliğinin tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Ciddi demir eksikliğinin, yapısında hem grubu içeren ve tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarını katalize eden tiroid peroksidaz enzimini etkileyerek tiroid metabolizmasına etki ettiği düşünülmektedir. Ancak demir eksikliği ve guatr arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışma, demir eksikliği anemisi tanısı almış ve ortalama yaşı $35,2 \pm 11,4$ olan 34 hasta üzerinde yapıldı. Yaş uyumlu 16 sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanıldı. Tüm bireylerin tiroid hormon düzeyleri ölçülerek, tiroid hacimleri hesaplandı. Her iki grubun tiroid hormon düzeyleri ve hacimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum, demir eksikliğinin tiroid hormon düzeylerine ve hacmine önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wolde –Gebriel Z, West CE, Gebru H, et al. Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa region, Central Ethiopia. *Br J Nutr* 1993;70:593-607.
2. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anemia; prevention, assesment and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization, 1998
3. Arslan P, Pekcan G, Dervişoğlu AA et al. 15 ilde beslenme eğitimi ve araştırma projesi, Ankara, 1996
4. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Uslu I et al Endemik guatr taramalarının 2. Değerlendirilmesi Klinik Gelişim 36-38,1987
5. Urgancıoğlu I, Hatemi H. T¼rkiye’de endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fak. N¼kleer Tıp Bilim Dalı yayın no 14, 1989
6. Beard JL., Brigham DE, Kelley SK; et al. Plazma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* 1998;128:1401-8
7. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron deficient anemic rats. *J Nutr* 1989;119:772-8
8. Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypotermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol* 1980;239:R377-81
9. Beard JL, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia *Am J Clin Nutr* 1990;552:813-9
10. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 1984;246:380-3

11. Hurrell RF. Bioavailability of iodine. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:59-12
12. Koloğlu S. Türkiye’de endemik guatr. Elif Matbaası,1984
13. Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, Metcalfe RA, Crisp M, Ludgate M, Weetman A. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. *J Endocrinol* 158(3);351-8,1998
14. Levy O, De la Vieja A, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): recent advances. *J Bioenerg Biomembr* 30(2): 195-206
15. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry and specificity. *J Biol Chem* 272(43):27230-8, 1997
16. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, Ohyama Y, Fujieda K, Inomata H, Kameya T, Isozaki O, Jhiang SM. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab* 83(11):4123-9, 1998
17. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart JM. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 83(11):4102-6, 1998
18. Corvilain B, Van Sande J, Laurent E, et al. The H₂O₂ generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology* 128:779,1991
19. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its disease. Churchill Livingstone, 1996, s:1-60
20. Tauror A, Hormone synthesis. Lewis E. Braverman, Robert D Utiger, Werner and Ingbar’s the Thyroid. A fundamental and clinical text. Lippincott-Raven 7. Bası s:47-80

21. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2) :649-53, 1997
22. Malthiery Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem* 165:491-1987
23. Bernier-Valentin F, Kostrouch Z, Rabilloud R, et al. Coated vesicles from thyroid cells carry iodinated thyroglobulin molecules. First indication for an internalization of the thyroid prohormone via a mechanism of receptor-mediated endocytosis. *J Biol Chem* 265; 17373, 1990
24. Greenspan FS. Thyroid hormone transport. *The Thyroid Gland Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan FS, Stewle GJ (Eds). 5th edition. Prentice-Hall International Inc. 1997;201-204.
25. Greenspan FS. Availability and absorption of iodine uptake of iodine by the thyroid iodide transport in other organs biosynthesis of T4 and T3. *Thyroid Hormone Synthesis and Secretion Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan FS, Sterewie GJ (Eds). 5th edition. Prentice-Hall International Inc. 1997;197-201
26. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. Thyroid hormones in peripheral tissues. *The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology* Wilson JD, Foster D, Kronenberg HM, Larsen PR (Eds). 9th edition WB. Saunders Company. 1998, 397-403.
27. Loeb JN: Metabolic Changes in Thyrotoxicosis: In *The Thyroid*, 7th Ed; Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven, PP;687-695, 1996
28. Rehnmark S, Bianco AC, Kieffer JD, et al. Transcriptional and post-transcriptional mechanism in coupling protein response to cold. *Am J Physiol* 262:E58, 1992
29. Loeb JN, Metabolic Changes in Hypothyroidism: In *The Thyroid*, 7th Ed; Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven, pp:858-865, 1996
30. Hetzel B. The iodine deficiency disorders. In: *The Thyroid and its Diseases*. Ed: De Groot LY, Sixth Edition, Churchill Livingstone PP:711-44, 1996

31. Boyages Sc. Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:587-91
32. Gaitan E, Cooksey RC, Lindsay R. Factors other than iodine deficiency in endemic goiter: goitrogens and protein- calorie malnutrition. In: Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, eds. *Towards the eradication of endemic goiter, cretenism and iodine deficiency*. Geneva : World Health Organisation, 1986.
33. Thilly CH, Vanderpas JB, Bebe N, et al. Iodine deficiency , other trace elements and goitrogenic factors in the etiopathology of iodine deficiency disorders. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:229-43
34. Vanderpas JB, Contempre B, Duale NL, et al. Iodine and selenium deficiency associated with cretenism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1087-93
35. St German DL, Galton VA. The deiodinase family of eslenoproteins. *Thyroid* 1997;7:655-8
36. Burgi U, Gerber H, Peter HJ. Transformation of normal thyroid into colloidal goitre in rats and mice. *Endocrinol* 135:2688, 1994
37. Peter HJ, Burgi U, Gerber H. Pathogenesis of Nontoxic Diffuse and nodüler Goiter. In: *The Thyroid* Ed: Braverman LE, Utiger RD, Lippincott-Raven PP:890-908, 1996
38. Wolde-Gabriel Z, West CE, Gebru H, et al. Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, Central Ethiopia. *Br J Nutr* 1993;70:593-607
39. Florentino RF, Tanchoco CC, Rodrigez MP, et al. Interactions among micronutrient deficiencies and undernutrition in the Philippines. *Biomed Environ Sci* 1996;9:348-57
40. Murakawa H, Bland CE, Willis WT, Dallman PR. Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depression in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood* 1987;69:1464-8

41. Ackrell B, Maguire J, Dallman P, et al. Effect of iron deficiency on succinate – and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem* 1984;259:10053-9
42. Beard J, Finch CA; Green WL. Interactions of iron deficiency, anemia, and thyroid hormone levels in response of rats to cold exposure. *Life Sci* 1982 15-22;30(7-8):691-7
43. Beard J, Green W, Miller L, Finch C. Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 1984;247:R114-9
44. Tang F, Wong TM, Loh TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Horm Metab Res* 1988 ;20:616-9
45. Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrino Diabetes* 1999;107:356-60
46. Michael Zimmermann, Piere Adou, Toni Torresani, Christophe Zeder and Richard Hurrell Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire *Am J Clin Nutr* 2000;71:88-93