

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA PROGRAMI

138001

DÜZCE VE ÇEVRESİNDEKİ OKUL ÇOCUKLARINDA TİROİD HORMON
PROFİLİ VE DEMİR DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMENTASYON MERKEZİ

138001

YÜKSEK LİSANS TEZİ
CEMİL KAHRAMAN

EKİM 2003

DÜZCE

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA PROGRAMI

DÜZCE VE ÇEVRESİNDEKİ OKUL ÇOCUKLARINDA TİROİD HORMON
PROFİLİ VE DEMİR DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
CEMİL KAHRAMAN

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. ÖZLEM YAVUZ

EKİM 2003

DÜZCE

Approval of Health Science Institute


Prof. Dr. Demet KAYA
Director

I certify that this thesis satisfies all the requirements as a thesis for the degree of
Master of Science /Arts/Doctor of Philosophy.


Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Head of Department

This is to certify that we have read this thesis and that in our opinion it is fully
adequate, in scope and quality, as a thesis for the degree of Master of
Science/Arts/Doctor of Philosophy.

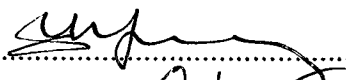
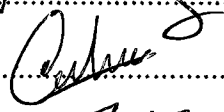
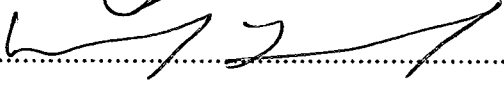

Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Head of Department

Examining Committee Members

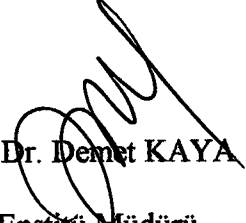
Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ

Yrd. Doç. Dr. Can DUMAN

Yrd. Doç. Dr. Nuray YEŞİLDAL

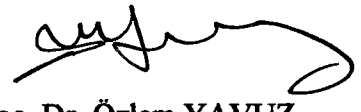
Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün Onayı


Prof. Dr. Demet KAYA
Enstitü Müdürü

Bu tezin yüksek lisans derecesinde bir tez olarak gerekli çalışmaları yerine getirdiğini onaylarım.


Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Bölüm Başkanı

Okuduğumuz bu tezin yüksek lisans derecesinde bir tez olarak onaylanması düşüncemize göre, amaç ve kalite olarak tamamen uygundur.

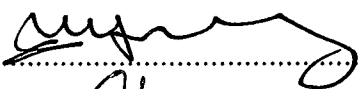

Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ
Tez Danışmanı

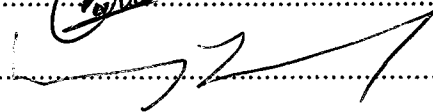
Jüri üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ

Yrd. Doç. Dr. Can DUMAN

Yrd. Doç. Dr. Nuray YEŞİLDAL





**EVALUATION OF INTERRELATIONSHIP BETWEEN THYROID
HORMON PROFILE AND IRON STATUS IN SCHOOLCHILDREN IN
DÜZCE REGION, TURKEY**

ABSTRACT

Iodine deficiency produces a spectrum of disorders termed the iodine deficiency disorders (IDDs). Endemic goitre is universally recognized as a major public health problem whose main cause is iodine deficiency. It is an important health problem in many parts of Turkey, a country that consists of large mountainous regions. It has been showed that severe to moderate iodine deficiency is the major cause of the goitre endemics observed in the Black Sea region and in the capital of Turkey.

Iron may be only one of many nutritional and environmental factors that influence the pathogenesis of IDD in iodine-deficient areas. Iron and iodine deficiencies are major overlapping public health problems in the developing world and many children are at high risk of both goitre and iron deficiency anemia. Iron requirements are very high in adolescents of both sexes, especially during the growth spurt periods.

Iron deficiency was defined with the use of multiple criteria. The introduction of serum ferritin (SF) determinations to evaluate iron status made it possible to make more valid estimates of the prevalence of iron deficiency. Functionally, the lack of mobilizable iron stores will eventually cause a detectable change in classical

laboratory tests, including measurement of hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), total iron-binding capacity (TIBC).

Düzce-a city in Black Sea Region of Turkey-is an endemic iodine deficient area. The aim of this study was to determine the rate of iron deficiency and thyroid hormone profile in school-aged children living in this area and the effect of iron status on thyroid hormone profile.

In the present study, randomised selected children (n=325) in the primary education schools (n=8) were screened. All children aged 13-15 years. Serum free triiodothyronine, serum free tetraiodothyronine and serum thyrotropine (TSH) levels were analysed by the methods of chemiluminescent enzyme immunoassay using commercial kits on hormone autoanalyser. Hb and erythrocyte indices were measured with a Haemocounter. Serum ferritine, iron and iron binding capacity were measured using commercial reagents on automate analyser. Anaemia was defined as haemoglobin ≤ 12 g/dL in girls and haemoglobin ≤ 12.5 g/dL in boys. Iron deficiency anaemia was accepted as serum ferritin ≤ 15 μ g/L.

In conclusion, we observed that the anemia is a significant problem among school-aged children living in Düzce urban region and 4.9 % anemia due to the iron deficiency. Further research is required to identify causes of this increased anemia prevalence other than iron deficiency in this region. We concluded that thyroid hormone profile, except compensatory T₃ elevations, borderline-high TSH elevations and 14 cases of subclinical hypothyroidism, were not affected significantly in mild iodine deficient area. Previous studies indicate that iron and iodine deficiencies

often coexist in school-aged children living in developing countries and these children have both goitre and iron deficiency anemia. Unlike in these studies, in the present study, the significant correlation was not defined between thyroid hormones and iron status except for the weak positively correlation of between Hb with TSH and FT₄. In addition, the current study, which was conducted in the city centre, a subsequent study should also be planned among similar study group living in the rural area of Düzce.



ÖZET

DÜZCE VE ÇEVRESİNDEKİ OKUL ÇOCUKLARINDA TİROİD HORMON PROFİLİ VE DEMİR DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemil KAHRAMAN

Yüksek Lisans, Biyokimya

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ.

Ekim 2003

İyot eksikliği, iyot eksikliğine bağlı hastalıklar olarak tanımlanan bir dizi hastalığa yol açar. Endemik guatr, temel etkeni iyot eksikliği olan ve evrensel olarak da başlıca halk sağlığı sorunlarının arasında kabul edilen bir hastalıktır. Bu durum, geniş dağlık alanları içeren Türkiye'nin de birçok bölgesinde önemli bir sağlık sorunudur. İyot eksikliği, Karadeniz bölgesinde ve Türkiye'nin başkentinde orta düzeyde saptanan guatr hastalığının temel etkeni olarak gösterilmiştir.

Demir durumu, iyot eksikliğine bağlı hastalıkların patogenezi etkileyen beslenmeye dayalı ve çevresel birçok etkenden sadece biri olabilir. Demir ve iyot eksikliği, gelişmekte olan ülkelerin ortak ve önemli bir sağlık sorunudur. Çok sayıda çocuk guatr ve demir eksikliği anemisi riski ile karşı karşıyadır. Her iki cinsiyet için özellikle gelişme çağındaki hızlı büyüme dönemi boyunca, demir ve iyot gereksinimi çok fazladır.

Demir eksikliğini saptamak için çok sayıda belirleyici kullanılabilir. Demir durumunu değerlendirmekte kullanılan serum ferritin düzeylerinin ölçülmesi, demir eksikliğinin sıklığının belirlenmesinde daha geçerli tahminler yapmayı mümkün kılmıştır. Mobilize olabilen demir depolarının eksikliği, serum demir (Fe) ve hemoglobin (Hb) düzeyleri, ortalama korpuskuler volüm (MCV) ve total demir bağlama kapasitesi (TIBC) gibi klasik laboratuvar testlerinde de bir değişikliğe neden olabilir.

Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde yer alan Düzce ilimiz, endemik iyot eksikliği bölgesidir. Çalışmamızın amacı Düzce il ve ilçe merkezlerinde yaşayan okul çağındaki çocuklarda demir durumu ve tiroid hormon profilinin belirlenmesi ve demir durumunun tiroid hormon profili üzerine etkisinin incelenmesidir.

Çalışmamıza dahil edilen rasgele seçilen 13-15 yaşlarındaki 325 ilköğretim dönemi okul çocuklarında serum serbest triiyodotironin (ST₃), serbest tetraiyodotironin (ST₄) ve tirotropin (TSH) düzeyleri chemiluminescent enzim işaretli immunometrik yöntem ile otomatik hormon analiz cihazında ölçüldü. Hb ve eritrosit indisleri otomatik kan sayım cihazı ile ölçüldü. Serum demir (Fe) konsantrasyonu ve TIBC fotometrik kolorimetrik yöntemle, serum ferritin (SF) düzeyi immüno-turbidimetrik yöntemle otomatik klinik kimya analiz cihazında ölçüldü. Kız çocuklarında Hb $\leq$ 12 gr/dL ve erkek çocuklarında Hb $\leq$ 12,5 gr/dL olduğunda anemi olarak kabul edildi. Serum ferritin (SF) $\leq$ 15 μ g/L olduğunda demir eksikliği anemisi kabul edildi. Tüm çocukların anemi durumlarına göre değerlendirilmesinde Hb $\leq$ 12 gr/dL olan çocuklar anemik, Hb $>$ 12 gr/dL olan çocuklar nonanemik olarak kabul edildi.

Sonuç olarak, aneminin Düzce il ve ilçe merkezlerinde yaşayan okul çocukları arasında önemli bir sorun olduğunu, çocukların % 22.15'inin anemik olduğunu ve aneminin de %22.22'sinin demir eksikliğinden kaynaklandığını gözlemledik. Bu bölgede, aneminin demir eksikliği dışındaki nedenleri üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kompanzatuvar T_3 yüksekliği, sınırda TSH yüksekliği ve 14 subklinik hipotiroid vakası dışında tiroid hormon profilinin orta düzeydeki iyot eksikliğinden önemli bir şekilde etkilenmediği sonucuna vardık. Önceki çalışmalar, gelişmekte olan ülkelerdeki okul çağı çocuklarında iyot ve demir eksikliğinin birlikte görüldüğünü ve bu çocukların hem guatr hem de demir eksikliği anemisi riski altında olduklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda elde edilen verilerin aksine, bizim çalışmamızda Hb ile TSH ve ST_4 arasındaki zayıf pozitif korelasyon haricinde, tiroid hormonları ile demir durumu arasında önemli bir ilişki tanımlanmamıştır.

Şehir merkezinde gerçekleştirilen bu çalışmaya ek olarak, Düzce'nin kırsal kesiminde yaşayan benzer bir çalışma grubu için planlanmış müteakip bir çalışma yapılmalıdır.

TEŞEKKÜR

Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem YAVUZ'a araştırma boyunca her türlü bilimsel desteği, sabır, anlayış ve rehberliği için en derin teşekkürlerimi sunarım. İstatistiksel analizlerin yapılmasında her türlü katkıları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Nuray YEŞİLDAL'a, okullara gidilip öğrencilerden kanların toplanmasında büyük emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Taner YAVUZ'a, ve Araştırma Görevlisi Dr. Sabriye KORKUT'a; ayrıca İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Yaşar SERTBAŞ'a, Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Selver GÜLER'e, araştırmam süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, Turan DEMİRTAŞ'a, Nemile KIZKAPAN'a ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uygulamaya verdikleri izin ve sağladıkları kolaylıklardan dolayı Düzce Sağlık Yüksekokulu öğretim görevlileri ve araştırma görevlilerine ayrıca Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa no
ABSTRACT.....	V
ÖZET.....	VIII
TEŞEKKÜRLER.....	XI
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
BÖLÜM	
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin tanımı.....	1
1.2. Araştırmanın amacı.....	3
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	5
2.1. Tiroid hormonları ve metabolizması.....	5
2.2. Tiroid hormon metabolizması bozuklukları.....	11
2.3. Demir metabolizması.....	13
2.4. Kaynak araştırmaları.....	17
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1. Araştırmanın şekli.....	21
3.2. Araştırmanın alt problemleri.....	21
3.3. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikler.....	22
3.4. Araştırmanın evreni.....	22
3.5. Araştırmanın örnekleme.....	23
3.6. Araştırmanın sınırlılıkları.....	23
3.7. Araştırmanın önemi.....	23
3.8. Verilerin toplanması.....	26
3.9. Laboratuar analizleri.....	26
3.10. Verilerin değerlendirilmesi.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

TSH: Tiroid stimüle edici hormon (Tirotropin)

T₃: Total triiyodotironin

T₄ : Total tetraiyodotironin (Tiroksin)

ST₃ : Serbest triiyodotironin

ST₄ : Serbest tetraiyodotironin

rT₃: Revers triiyodotironin

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin (Tiroid bağlayıcı globulin)

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbumin (Tiroid bağlayıcı prealbümin)

TIBC: Total demir bağlama kapasitesi

Hb: Hemoglobin

MCV: Ortalama korpüsküler hacim

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

VKİ: Vücut kitle indeksi

H₂O₂: Hidrojen peroksit

Min: Minimum

Mak: Maksimum

Anti-TPO: Antitiroperoksidaz

Anti-Tg: Antitiroglobulin

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO	SAYFA NO
4.1. Araştırmaya dahil edilen çocukların özellikleri	30
4.2. Araştırmaya katılan çocukların tiroid hormonları ve demir durumu ile ilgili parametrelerin dağılımı.....	30
4.3. Araştırmaya katılan çocukların hemoglobin durumlarına göre dağılımları.....	31
4.4. Araştırmaya katılan çocukların anemi durumuna göre dağılımları	31
4.5. Anemik olmayan ve anemili çocukların tiroid hormonlarının dağılımı.....	32
4.6. Anemik ve anemik olmayan grupların tiroid hormonlarının karşılaştırılması....	33
4.7. Demir eksikliği anemisi olan çocukların tiroid hormonlarının dağılımı.....	34
4.8. Araştırmaya dahil edilen kız ve erkek çocukların genel özellikleri	34
4.9. Tiroid hormonları ve demir durumunun cinsiyete göre değişimi ve karşılaştırılması.....	35
4.10. Araştırmaya katılan çocukların anemi durumlarının cinsiyete göre dağılımı....	36
4.11. Araştırmaya dahil edilen kız ve erkek çocukların anemi durumlarına göre tiroid hormonlarının dağılımı ve karşılaştırılması.....	37
4.12. Çocukların tiroid hormon fonksiyonlarına göre dağılımı.....	39
4.13. Araştırmaya dahil edilen çocukların tiroid hormonlarının dağılımı	40
4.14. Subklinik hipotiroidli kız ve erkek çocukların karşılaştırılması.....	41
4.15. Subklinik hipotiroidli ve TSH düzeyi normal olan çocuklarda demir durumu ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması.....	41
4.16. Araştırmaya dahil edilen çocukların VKİ dağılımı.....	42
4.17. VKİ gruplarının tiroid hormonları açısından karşılaştırılması.....	43

4.17. VKİ gruplarının tiroid hormonları açısından karşılaştırılması.....	43
4.18. VKİ gruplarının ST₃ düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
4.19. Araştırmaya dahil edilen çocukların tiroid hormonları ile demir durumları arasındaki korelasyon analizi sonuçları.....	45



1-GİRİŞ

1.1. Problemin tanımı

İyot eksikliği ve ilgili hastalıklar, dünyada hala çözülememiş bir sağlık problemidir. Ülkemizde orta ve ciddi derecede iyot eksikliği bulunduğu ve guatr sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Düzce ve çevresinde orta derecede iyot eksikliği olduğu saptanmıştır (2).

İyot eksikliğine bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları fetüste (düşük, ölü doğum, beyin hasarı), yenidoğanda (neonatal guatr, beyin hasarı), çocuk ve adolesanda (guatr, tiroid hormon eksikliği, büyüme geriliği, mental fonksiyonların bozulması, okul başarısının düşmesi) gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan okul çocuklarında yapılan çalışmalarda, iyot eksikliği bulunmayan bölgelerdeki benzer gruplar ile karşılaştırıldığında, mental gelişimin yavaş ilerlediği, okul performansının ve zekanın bozulduğu gözlenmiştir (3).

İyot eksikliği olan bölgelerde guatrojenik yiyecekler, protein enerji malnütrisyonu, selenyum eksikliği gibi beslenme ile ilgili faktörler iyot eksikliğine bağlı hastalıkların ortaya çıkışını ve ciddiyetini etkileyebilmektedir (3, 4, 5).

Demir, iyot eksikliği olan bölgelerde iyot eksikliğine bağlı hastalıkların ortaya çıkmasını etkileyen birçok çevresel ve beslenme ile ilgili faktörlerden sadece bir tanesidir (6). Gelişmekte olan ülkelerde birçok çocuğun demir eksikliği anemisi

ve yüksek guatr riski altında olduğu belirtilmektedir (7). 2002 yılında batı Afrika'da yer alan Cote d'Ivoire' de yapılan bir çalışmada endemik guatr bölgesinde yaşayan çocuklarda, demir eksikliğinin iyot profilaksisinin etkinliğini azalttığı saptanmıştır (8).

Tiroid hormon sentezinin ilk iki reaksiyonunu katalizleyen tiroperoksidaz enzimi, demire bağımlıdır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar, demir eksikliğinin tiroperoksidaz enziminin aktivitesini azaltarak tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermiştir (9, 10, 11).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, demir eksikliğinin plazma tiroid hormon konsantrasyonlarını ve hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azalttığı, T₄'ün T₃'e periferdeki dönüşümünü bozduğu, tirotropinin (TSH) tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) cevabını körelttiği saptanmıştır (9, 12).

Sağlıklı kontrol olgularla karşılaştırıldığında, demir eksikliği olan yetişkinlerde T₄ ve T₃ konsantrasyonlarının daha düşük, TSH konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (13). Bu etkilerin oluşum mekanizmaları çok açık olmamasına rağmen tiroid hormon sentezinin başlangıç aşamalarını katalizleyen tiroperoksidaz enziminin demir eksikliğine duyarlı olması göz önüne alındığında, ciddi demir eksikliğinin tiroperoksidaz aktivitesini azaltmasının ve tiroid hormon sentezini bozmasının bu etkilerin nedeni olabileceği düşünölmektedir (6).

İyot ve demir eksikliği, gelişmekte olan ölkelerde hemen hemen aynı seviyede örtüşme göstermektedir. Bunun yanında, demir eksikliği ve tiroid

fonksiyonları arasında bir ilişkinin saptanmadığı, geçmişe ait az sayıda çalışma da mevcuttur. Etyopya'daki çocuklarda yapılan bir çalışmada tiroid hormonu konsantrasyonları ve demir arasında bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır. Filipinler'de yetişkin ve çocuklarda yapılan bir araştırmada anemik ve nonanemik olgularda guatr sıklığı açısından bir farkın olmadığı bulunmuştur (14, 15).

Endemik iyot eksikliği bölgesi olarak kabul edilen Düzce ilimiz ve çevresinde yaşayan okul çocuklarında tiroid hormon profilinin incelenmesi, saptanması muhtemel tiroid fonksiyon bozukluklarına demir eksikliği anemisinin etkisinin olup olmadığının belirlenmesi, tiroid fonksiyon bozukluğu görülen hastaların tedavisinde farklı ve etkin tedavi yöntemlerinin kullanılmasına olanak sağlayabilir. Bu da endemik guatrın bireylere vermiş olduğu zararın minimum seviyede kalmasını sağlayabilir. Sonuçta sağlık harcamaları daha düşük seviyelerde tutularak ülke ekonomisine katkı sağlanmış olunabilir.

1.2. Araştırmanın amacı

Endemik iyot eksikliğin önemli bir halk sağlığı problemi olduğu kabul edilen Düzce ilimiz ve çevresinde yaşayan randomize seçilmiş 325 okul çocuğunda tiroid fonksiyonlarının nasıl etkilendiğinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızın diğer bölümünde, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir rolü olan demir durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile kan değerlerine göre demir eksikliği anemisi saptanan çocuklarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi hedeflendi. Araştırmamızın sonuçlarının tiroid fonksiyon bozukluklarının tespiti, önlenmesi ve tedavisine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca araştırmamız, işbirliği yapacağımız fakóltemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinięi'ne elde edilen sonuçların iletilmesi ile gereken tedavinin uygulanmasına olanak sağlayabilecektir. Bu sağlık probleminin çözölmesi ya da en alt seviyelere indirilmesi bireylerin yaşam standartını yükseltebilecek ve daha sağlıklı bir toplumun oluşmasına katkıda bulunabilecektir.



2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Tiroid hormonları ve metabolizması

Larinksin hemen altında trakeanın önünde iki tarafta yer alan tiroid bezi, vücudun metabolik hızını artırmada önemli etkileri olan, genellikle T_4 ve T_3 olarak isimlendirilen iki hormon tiroksin (3,5,3',5' tetraiyodotronin) T_4 ve triiyodotronini (3,5,3' triiyodotronin) T_3 salgılar. Tiroid hormon salgısı esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (16).

Triiyodotronin (T_3) periferik dokularda tiroksin (T_4)'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Her ikisi de iyot içeren amino asit hormondur. Tiroid ven kanında az miktarda ters triiyodotronin (3,3',5' triiyodotronin, rT_3), monoiyodotirozin ve diğer bileşikler de bulunur. T_3 , T_4 'ten daha aktifken, rT_3 inaktiftir (17).

2.1.a. Tiroid hormonlarının biyosentezi

Tiroid hormonlarının öncül molekülü tiroglobulindir. Molekül ağırlığı 660.000 dalton civarında büyük, iyotlanmış, glikolize bir proteindir. Karbonhidratlar tiroglobulinin ağırlığının % 8 - 10'undan, iyot ise diyetdeki içeriğine bağlı olarak % 0.2 – 1 kadarından sorumludur. Tiroglobulin iki alt birimden oluşmuştur. Her biri potansiyel iyodinasyon konumları olan 115 tirozin kalıntısı içerir. Tiroglobulindeki iyotun % 70'i inaktif prekürsörlerden monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT)'de, % 30'u ise iyodotironil kalıntıları olan T_3 ve T_4 de bulunur. İyot kaynakları

yeterli olduğunda $T_4:T_3$ oranı 7:1 civarındadır. İyot yetmezliğinde bu oran, DIT: MIT oranında olduğu gibi azalır (18).

Tiroid hormonlarının sentezi iyotun konsantre edilmesi, oksitlenmesi ve tiroglobuline bağlanması aşamalarından oluşur. Bu aşamalar aynı zamanda gerçekleşmekle beraber ayrı ayrı ele alınacaktır (18).

2.1.b. İyot metabolizması ve iyotun konsantre edilmesi

Tiroid hormonları, iyot iz elementine gereksinim duydukları için alışılmışın dışında olan hormonlardır (18). İyot, tiroid hormonlarının sentezi için esansiyel bir elementtir. Besinlerle alınan iyot, iyodüre çevrilir ve emilir. Normal tiroid fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli minimum günlük iyot gereksinimi erişkinde 150 μg 'dır. Normal plazma iyot düzeyi 0.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ kadardır ve iyot, yaklaşık 25 litrelik (vücut ağırlığının %35'i) bir "alan" da dağılır. Tiroid hormonlarının normal hızda sentez ve sekresyonu için tiroide her gün yaklaşık 120 μg iyot girer. Bez her gün T_3 ve T_4 için 80 μg iyot salgılar. 40 μg iyot hücre dışı sıvıya diffüze olur. Salgılanan T_3 ve T_4 karaciğer ve diğer dokularda metabolize edilir, bu yolla 60 $\mu\text{g}/\text{gün}$ iyot hücre dışı sıvıya salınır. Bazı tiroid hormon türevleri safrayla atılır, iyotun bir kısmı enterohepatik dolaşım ile geri emilir, günde yaklaşık 20 μg iyot dışkıyla kaybedilir (17).

Meme bezi, koryon, tükrük bezi ve mide dahil, diğer bazı epitelyal dokuların yanı sıra, tiroid bezi de iyotu kuvvetli bir elektrokimyasal gradiente karşın konsantre edebilmektedir. Bu işlem enerji gerektirir ve enerji ATP aza bağımlı Na^+/K^+

pompası tarafından sağlanır. Tiroid bezindeki iyodürün serumdakine oranı (T:S) bu pompa aktivitesini veya konsantrasyon mekanizmasını yansıtır. Normal iyot içeren bir diyetle T:S oranı 25 civarındadır. Na^+/K^+ ATPaz pompasının aktivitesi TSH tarafından kontrol edilir (18).

İyot vücuda su ve besinlerle alınır. Su ve besinlerdeki iyot miktarı bölgesel farklılıklar gösterir. Toprak ve suyunda yeterli iyot olmayan bölgelerde yetişen besinlerde de yeterli iyot bulunmaz. İyotun en iyi kaynağı deniz ürünleridir. Toprağında, suyunda ve hayvan yeminde yeterli iyot bulunursa yumurta, süt, et, sebzelerin bazıları da iyotun iyi kaynağı sayılır. Sebzelerin çoğu, meyveler ve tahıl, iyot yönünden yetersizdir. İçme sularındaki iyot miktarı litrede bölgelere göre 1 – 50 μg gibi büyük değişiklik gösterir. Haftada iki üç kez deniz ürünü yenirse ve başka besinlerle de iyot alınırsa, normal durumda iyot ihtiyacı kolayca karşılanır. İyotun yetersiz olduğu bölgelerde, deniz ürünlerini tüketmeden günlük iyot ihtiyacının karşılanması zordur. Pişirme sularının atılması önemli miktarda iyot kaybına yol açmaktadır (19).

Bazı besinlerin bileşiminde bulunan guatrojenik maddelerin, iyotun alınımını ve kullanımını bozduğu bilinmektedir. Kara lahana, beyaz lahana, karnabahar, şalgam ve turpta guatrojenik maddelerin bulunduğu bilinmektedir. Yer fıstığı, soya fasulyesi, pancar gibi besinlerde de guatrojenlerin olduğu düşünülmektedir. Guatrojen maddeleri bulunduran besinlerin yenilmesinin iyot metabolizmasını etkilediği, ancak tek başına iyot eksikliğine sebep olmadığı bilinmektedir (19).

2.1.c. İyodun oksidasyonu

İyot organifikasyonu ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamak olan iyotun daha yüksek değerklikli duruma oksitlenmesi sadece tiroid dokusu tarafından başariabilen bir olaydır. Bu basamakta hem içeren bir peroksidaz enzimi görev alır ve folliküler hücrenin lüminal yüzeyinde meydana gelir (18).

Tiroperekidaz enzimi demire bağımlı ve oksitleyici olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) gerektiren, molekül ağırlığı 60.000 dalton olan tetramer bir proteindir. H_2O_2 , sitokrom c redüktazı andıran NADPH'a bağımlı bir enzim tarafından oluşturulur (18, 20).

2.1.d. Tioglobulinin iyotlanması

İyodürün tioglobulin molekülüne bağlanması tioglobulinin organifikasyonu olarak isimlendirilir. Okside iyot moleküler şekilde bile, direkt fakat yavaş olarak tirozin amino asidine bağlanır. Tiroid hücrelerinde ise okside iyot, işlemin saniyeler yada dakikalar içerisinde gerçekleşmesini sağlayan iyodinaz enzimi ile ilişkidir. Bu yüzden tioglobulin molekülü hemen hemen golgi aygıtında serbestleşir serbestleşmez yada apikal hücre membranından folliküle salgılanırken, iyot tioglobulin molekülü içindeki tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur. Okside iyot, muhtemelen tiroperekidazı da içeren bir reaksiyon ile tioglobulindeki tirozin kalıntıları ile reaksiyonlaşır. Aromatik halkanın önce üçüncü, sonra beşinci konumu sırası ile MIT ve DIT oluşturmak için iyotlanırlar. T_4 oluşturmak için iki DIT molekülünün ve T_3 için bir MIT ile bir DIT'in eşleşmesi

olayı tiroglobulinde meydana gelmekle beraber, bağı bir DIT'e serbest MIT veya DIT ilavesi olasılığından tamamen vazgeçilmemiştir. Aynı bir eşleştirici enzim bulunamamıştır. Eşleşme reaksiyonunu da aynı tiroperoksidaz enziminin katalizlediği varsayılmaktadır (16, 17, 18).

2.1.e. Tiroksin ve triiyodotironinin tiroid bezinden salgılanması

Tiroglobulinin kendisi dolaşım kanında ölçülebilir miktarda bulunmaz, önce T_4 ve T_3 tiroglobulin molekülünden ayrılır, sonra bu iki serbest hormon salgılanır. Tiroglobulinin hidrolizi TSH tarafından uyarılır. Bu olay şu şekilde gerçekleşir: Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar gösterir. Bunlar tiroid hücresinin apikalinden içeri giren pinositik vezikülleri oluşturur. Hemen sonra lizozomlar bu veziküller ile birleşir ve kolloidle karışmış şekilde lizozom, sindirim enzimlerini kapsayan sindirim veziküllerini oluşturur. Bu enzimlerden proteinazlar tiroglobulin molekülünü sindirir ve T_4 ile T_3 'ü serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroid hücresinin tabanında onu çevreleyen kapillere geçer. Böylece tiroid hormonları kana salgılanmış olur (16).

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü hiçbir zaman tiroid hormonu haline gelmez, monoiyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünün, T_4 ve T_3 'ü serbestleştirmek üzere sindirimi sırasında, bu iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden ayrılır. Ancak bunlar kana salgılanmazlar. Onun yerine bu moleküllerde bulunan iyot bir deiyodinaz enzimi ile koparılır. Bu enzim, hemen hemen bütün bu iyotun ilave tiroid hormonu oluşturmak üzere, bezin içinde yeniden kullanıma girebilmesini sağlar (16).

T_4 ve T_3 karaciğer, böbrekler ve birçok başka dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda normalde dolaşımdaki T_4 'ün üçte biri T_3 'e ve % 45'i rT_3 'e çevrilir. Dolaşımdaki T_3 'ün sadece yaklaşık % 13'ü tiroid tarafından salgılanır, % 87'si T_4 'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Benzer şekilde dolaşımdaki rT_3 'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanır, % 95'i T_4 'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Deiyodinasyonda T_3 oluşumunu katalizleyen 5'deiyodinaz enzimi ve rT_3 oluşumunu katalizleyen 5 deiyodinaz enzimi yer alır (17).

2.1.f T_4 ve T_3 'ün kanda taşınması

Kandaki T_4 ve T_3 'ün % 1'lik bölümü hariç hepsi, hemen plazma proteinlerine bağlanır ve esas olarak tiroksin bağlayıcı globulinle (TBG), çok daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albümine bağlanarak dolaşıma katılır (16).

Fizyolojik koşullarda T_4 'ü bağlama affinitesi en yüksek olan TBG dir. Bu nedenle dolaşımdaki T_4 'ün çoğu fizyolojik koşullarda TBG'e bağlıdır. T_4 az miktarda da TBPA ve albümine bağlıdır. Plazmadaki T_3 'ün yaklaşık % 46'sı TBG'e kalanın çoğu albümine çok azı da TBPA'e bağlıdır (17).

2.1.g. Tiroid hormonlarının etki mekanizması

Hücrelerde tiroid hormonlarının dört ayrı yerde etki gösterdiği öne sürülmektedir. Plazma zarında, sitoplazmada, mitokondride ve çekirdekte tiroid hormonlarını bağlayan reseptörler bulunmuştur. Bunlar içinde sadece çekirdeğin önemli bir etki bölgesi olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonları çekirdekte spesifik

reseptörlerine bağlanır; aktive olan reseptör tiroid hormonlarına duyarlı genlerin önünde yer alan spesifik cevap elemanlarını tanıyarak gen transkripsiyonunu aktive eder. T_3 'ün, T_4 'ün affinitesinin yaklaşık on katı bir affinite ile reseptöre bağlandığı bilinmektedir (18, 21).

Tiroid hormonlarının diğer bölgelere bağlandığına dair bulgular kesin değildir. Tiroid hormonlarının hücreye alınmasında taşıyıcı rolü olan bir plazma zarı proteini tanımlanmıştır. Ancak genel olarak T_4 ve T_3 'ün basit difüzyonla hücreye girdikleri düşünülmektedir. Mitokondriyal T_3 reseptörlerinin ise bazı mitokondri proteinlerinin sentezini uyarmada rolü olabileceği ileri sürülmektedir, ancak bu konu tartışmalıdır. Sitoplazmadaki bağlayıcı proteinlerin ise plazmadakiler gibi bir rolleri vardır, fakat hormonun etki göstermesi için gerekli değildirler (21).

2.2 Tiroid hormon metabolizması bozuklukları

Tiroid bezinin büyümesi guatr olarak tanımlanır. Basit guatr azalmış tiroid hormon üretimini dengeleme çabasını temsil eder; böylelikle bütün bu durumlarda yükselmiş TSH ortak paydadır (18). İyot yokluğu, hem T_4 hem de T_3 yapımını engeller fakat tiroglobulinin yapımını engellemez. Sonuç olarak ön hipofizde TSH yapımını inhibe edecek hormon olmaması, ön hipofizden büyük miktarlarda TSH salgılanmasına yol açar. TSH da tiroid hücrelerinin folliküllere büyük miktarda tiroglobulin salgılamasına neden olur ve bez gittikçe büyür. Fakat iyot yokluğu nedeni ile tiroglobulinde hala T_4 ve T_3 oluşumu gözlenmez ve bu nedenle ön hipofizde TSH yapımı baskılanamaz. Folliküller aşırı boyutlara ulaşır ve tiroid bezi normal büyüklüğünün on ile yirmi katı kadar büyüyebilir (16). Guatrın nedenleri

arasında iyot eksikliği, otheregulator mekanizmanın bozulmasına bağlı iyot fazlalığı ve tiroid hormon biyosentezinde muhtelif basamakların önemini açıklayan nadir kalıtsal, metabolik bozukluk türleri yer alır. Bu kusurlar iyot transport kusuru, iyodinasyon kusuru, eşleşme kusuru, deiyodinaz yetmezliği, ve anormal iyotlaşmış proteinlerin üretimini kapsar. Bu işlevlerin parsiyel yetmezlikleri adolesanlarda basit guatr oluşturabilir. Basit guatr, bu sayılan nedenlerden herhangi biri şiddetli olunca, hipotiroidizme dönüşebilir (18).

Tiroid hormonlarının fazlalığında tirotoksikoz veya hipertiroidizm; eksikliğinde ise hipotiroidizm ortaya çıkar. Her iki durumda da sorun genellikle hipofiz veya hipotalamusta değil tiroiddedir (21).

Hipertiroidizm genç kadınlarda sık görülür. Genellikle tiroid uyarıcı immunoglobulin (TSIG) adı verilen otoantikorların yapıldığı bir immün bozukluk sonucu oluşur. Bu antikorlar TSH reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazı aktive eder. Tiroid bezi hem tiroid hormonu yapımı için hem de büyümek için uyarılmış olur fakat yapılan tiroid hormonları TSIG yapımını durduramamaktadır. Negatif 'feedback' ortadan kalkmıştır. Hipertiroidizm nadiren tiroid bezinin tümörlerine veya otonom olarak fonksiyon gören nodüllerine bağlı olarak ortaya çıkabilir (21).

Hipertiroidili hastalarda iştaha rağmen kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük, titreme ve sinirlilik gibi artmış metabolizma bulguları olur. Hipertiroidinin en önemli biyokimyasal bulgusu tiroid hormonlarının plazma düzeylerinin yükselmesi ve TSH düzeylerinin ise T_3 ve T_4 'ün hipofizi baskılaması sonucu düşük olmasıdır. Yüksek

TSIG düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkan hipertiroidizme Graves hastalığı denir. Bu hastalıkta sıklıkla guatr ve eksoftalmi de görülür (21).

Hipotiroidizm genellikle otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinde görülür. Hashimoto tiroiditi, otoimmun mekanizmalarla gelişmektedir. Bu hastalıkta, kanda antitiroperoksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (anti-Tg) otoantikrları pozitif bulunmaktadır. Anti-TPO antikrları, Hashimoto tiroiditinde hastaların % 100'ünde ve Graves hastalığında hastaların % 80'inde pozitif bulunur. Anti-Tg antikrları, anti-TPO'ya göre daha az duyarlıdır ve otoimmun tiroid hastalıklarının araştırmasında anti-TPO kadar iyi bir gösterge değildir. Bu hastalıkta hücresel immün sistem tiroidin folikül hücrelerini harap etmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, tiroid hormonlarındaki azalmaya bağlı olarak TSH düzeyleri yükselir. Yüksek TSH tiroid bezini uyararak tiroid hormon düzeylerinin normale yakın konsantrasyonlarda tutulmasını sağlar. Daha ileri aşamalarda tiroid bezi fonksiyonu tamamen durur. Hipertiroidli hastaların tersine, bu hastalarda metabolik hız azalmıştır. Genellikle vücutları soğuktur, iştahsız oldukları halde kilo alırlar ve ilaçları yavaş metabolize ettikleri için yüksek doza bağlı yan etkiler görülebilir. İleri derecede hipotiroidli vakalarda hipotermi, hareketsizlik ve anlık bilinç kaybının olduğu miksödem koma durumu olur. Bu durum tedavi edilmezse ölümcül olabilir (21, 22).

2.3. Demir metabolizması

Doğada büyük miktarda bulunan demir ve demir tuzları toprağın esmer rengini oluşturmaktadır. Toprakta bol miktarda demir bileşikleri olduğu için normal

beslenme koşulu altında olan insanlarda büyük bir kanama olmadıkça demir eksikliği meydana gelmez (23).

Demir, hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar gibi moleküllerin ve sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin yapısında bulunan önemli bir elementtir (16).

Vücuttaki total demir miktarı ortalama 4 - 5 gramdır. Bunun yaklaşık % 65'i hemoglobindedir, % 4 kadarı miyoglobinde, % 1'i de hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde bulunur. Total demirin % 0,1'i de kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir, % 15 - 30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retikuloendotelyal sistem ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır (16).

Demir, ince barsaktan absorbe edildiği zaman hızla kan plazmasındaki bir beta globulin olan apotransferrin ile birleşerek plazmada taşınır. Globulin molekülü ile gevşek bulunan demir, vücudun herhangi bir noktasındaki herhangi bir doku hücresine serbest olarak girebilir. Kandaki fazla demir, vücudun tüm hücrelerinde, özellikle karaciğer hepatositlerinde ve daha az olarak da kemik iliğinin retikuloendotelyal hücrelerinde birikir. Hücre sitoplazmasında başlıca apoferritin proteini ile bağlanarak ferritini oluşturur (16).

2.3.a. Demirin sindirim kanalından emilimi

Besinlerle alınan demirin önemli bir kısmı gastrointestinal sisteme Fe^{+3} (ferrik) şekliyle girer. Mide sıvısı Fe^{+3} ile kompleks oluşturarak demirin duodenum, jejunum hücreleri tarafından alınımını uyaran gastroferrin olarak adlandırılan

glikoprotein içerir, ancak midede demirin emilimi minimaldir. Demir intestinal fırçamsı kenarlı mukozal hücreler tarafından Fe^{+2} (ferröz) şekli ile alınır, ancak demirin Fe^{+2} şekline indirgenmesinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Mukoza hücreleri Fe^{+2} ile birleşen taşıyıcı protein içerirler ve bu protein demirin farklı yollara ayrılmasına yardımcı olur. Mukoza hücrelerinde bulunan protein taşıyıcılarının miktarı, hücrelere giren demir miktarı ile ters orantılıdır. İntestinal hücreler tarafından demir alınımının regülasyonu bu mekanizma ile gerçekleşir. Ancak demir ve taşıyıcı protein arasındaki regülasyonun nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir (21).

Fosfat, tannin ve oksalat gibi Fe^{+3} ile çözünmeyen kompleks oluşturan maddeler, demir alınımını inhibe edebilir. Buna zıt olarak fruktoz, askorbat ve sitrat gibi maddeler çözünür kompleksler oluşturarak demir alınımını uyarır (21).

Gastrointestinal sistemden absorbe edilmiş olan demir, hem sentezi için gerekli demirin yalnızca bir kısmını karşılar. Günlük vücudun ihtiyacı olan 20 - 25 mg demirin çoğu başlıca dalaktaki doku makrofajları ile olgun eritrositlerin yıkımından sağlanır (24).

Doku makrofajlarında bulunan hem oksijenaz enzimi, porfirin halkasının parçalanmasını ve demirin serbest hale gelmesini sağlar. Plazmada demir transferrine bağlanarak hemoglobin sentezi için kemik iliğine taşınır (24).

Makrofajlar aynı zamanda demir havuzunu oluşturur. Eritrositlerin yıkımı yapımını aştığı zaman, makrofajlar içerisinde demir birikir ve depo demir havuzu

genişler; denge eritrosit hücre üretimine doğru kaydığında makrofajların depolarından ilave demir salınır (24).

Enfeksiyon ve inflamasyon, makrofajlardan demir salınımına engel olur. Yeterli demir depolarının varlığına rağmen, eritrosit hücre üretiminde azalmaya sebep olabilir (24).

2.3.b. Demirin taşınması ve hücrelere alınması

Transferrin 79.500 dalton molekül ağırlıklı, kanda demiri taşıyan bir glikoproteindir. Her bir transferrin proteini Fe^{+3} için iki bağlama bölgesine sahiptir. Transferrindeki bağlama bölgeleri normalde % 20 - 50 arasında doymuştur. Kanda spesifik bir taşıyıcı proteine olan ihtiyaç, serbest demirin çözünmezliği ve toksisitesinden ileri gelmektedir (24).

Transferrin, hücrelerdeki spesifik yüzey reseptörlere bağlanarak hücrelere demir verir. Transferrin reseptörlere bağlandıktan sonra reseptör-transferrin kompleksi endositoz ile hücre içine alınır ve içerde bir kese oluşur. Kesenin asidik pH'sında demir transferrinden ayrılır ve reseptör-apotransferrin kompleksi yeniden hücre yüzeyine döner. Hücre içerisine alınan demir, mitokondride hem sentezi için kullanılır veya ferritin olarak depolanır (24).

2.3.c. Demirin depolanması

Demir dokularda ferritin yada hemosiderin olmak üzere iki şekilde depolanır. Ferritin apoferritin olarak bilinen çok alt birimli bir protein kabuğu içerir. Bu protein kabuk yaklaşık 4.500 demir atomundan oluşan çekirdeğin çevresindedir. Ferritindeki demir, ferrik hidroksifosfat kompleksi olarak bir çekirdek içinde depo edilir. Ferritin, çoğu hücrede bulunan depo demirin kolayca hareketli formudur. Ferritin, demir atomlarının hücre içi ortamdan ayrılmasını ve paketlenmesini sağlar. Böylece hücre üzerine herhangi bir toksik etkisi önlenmiş olur (16, 24). Serum ferritin değerleri altta yatan bir kronik hastalık olmadığı durumlarda, demir durumunun göstergesi olarak kullanılabilir (25). Hemosiderin, ferritinin yüzeyindeki proteinlerin kaybı ile oluşan 1 - 2 mikrometre çapında çözünmeyen bir komplekstir ve karaciğer dalak ve kemik iliğinin retiküloendotelial sistem hücrelerinde birikir. Hemosiderin ışık mikroskobu ile prusya mavisi ile boyandıktan sonra görülebilir ve ferritinden daha yüksek demir konsantrasyonuna sahiptir. Fakat plazmadaki demir miktarı çok düşük düzeylere indiğinde ferritinden demir oldukça kolay ayrılırken, hemosiderinden ayrılması daha zordur. Vücut demir rezervlerinin yaklaşık 1/3'ü karaciğerde, 1/3'ü kemik iliğinde ve geriye kalanı da dalakta ve diğer dokularda bulunur (16, 24).

2.4. Kaynak araştırmaları

2000 yılında, endemik guatr bölgesi olan batı Afrika'da yer alan Cote d'Ivoire'de yaşları 6 - 12 arasında değişen, guatrlı 109 çocuğa oral iyot tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen çocuklar guatrlı anemik olmayanlar ve guatrlı demir eksikliği anemisi olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. 30 haftalık oral iyot

tedavisinden sonra demir eksikliği anemisi olan guatrlı çocuklarda tedaviye cevabın yetersiz olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, çocuklardaki demir eksikliği anemisinin varlığının, iyot tedavi programlarının etkinliğini sınırladığını göstermektedir (26).

2002 yılında aynı bölgede (Cote d'Ivoire) 5 – 14 yaş arasındaki 166 çocukta yapılan başka bir çalışmada, demir tedavisinin, demir eksikliği olan guatrlı çocuklarda iyotlanmış tuzlara cevabı artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, endemik guatr bölgesinde yaşayan çocuklarda demir eksikliğini sık görüldüğünü ve bu durumun da iyot profilaksisinin etkinliğini azaltabileceğini göstermektedir (8).

Sıçanlarda T_3 ve T_4 kinetiklerinin diyetle alınan demir durumu ve çevresel faktörler tarafından nasıl etkilendiğini araştırmak amacı ile Pensilvanya'da yapılan bir çalışmada, sıçanlar iki gruba ayrılarak ortam sıcaklığı 30 °C ve 15 °C olan deney ortamına bırakılmıştır. Bu grupların her biri, kendi içerisinde demir kısıtlanmış diyet uygulanan grup ve kontrol diyet uygulanan grup olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Ayrıca demir kısıtlanmış diyet verilen bir gruba da soğukta eksojen tiroid hormonu replasmanı uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda çevresel sıcaklığın demir durumu ile etkileşerek tiroid hormon kinetiklerini etkilediği bulunmuştur (10).

Gelişmekte olan ülkelerde üç önemli beslenme problemi olan vitamin A, iyot ve demir durumu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Etyopya'nın merkezi Shoa bölgesinde yaşayan 14740 okul çağındaki çocukta anemi kseroftalmi ve guatr prevelansı araştırılmıştır. Çocukların % 34.2'sinde guatr % 0.91'inde kseroftalmi ve % 18.6'sında klinik anemi saptanmıştır. Bu çalışmada iyot eksikliğine bağlı

hastalıkların guatr ve vitamin A eksikliği ile ortaya çıkan iki önemli beslenme ile ilgili halk sağlığı problemi olduğu anlaşılmıştır. Ancak diğer gelişmekte olan ülkelerden farklı olarak bu ülkede beslenmeye bağlı aneminin önemli bir problem olmadığı gözlenmiştir. Aneminin intestinal parazitler ve malarya ile infestasyona bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (14).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda demir yetersizliğinin tiroid hormon metabolizmasını olumsuz etkilediği saptanmıştır (8, 26, 27). Demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Demir eksikliğinin tiroperoksidaz aktivitesini azaltıp azaltmadığını saptamak için 84 sıçan üzerinde yapılan bir çalışmada sıçanlar 7 gruba ayrılarak grupların üçüne demir eksik diyet, diğer gruplara (kontrol gruplarına) ise yeterli demir içeren diyet uygulanmıştır. Dört haftalık araştırma süresinin sonunda demir eksik diyet ile beslenen sıçanların T_3 ve T_4 konsantrasyonları kontrol grubundaki sıçanlardan daha düşük düzeyde bulunmuştur. Ayrıca demir kısıtlanmış diyet ile beslenen sıçanlarda, tiroperoksidaz aktivitesinin önemli ölçüde düştüğü saptanmıştır. Bu araştırmanın sonuçları, demir eksikliğinin tiroperoksidaz aktivitesini önemli ölçüde düşürdüğünü ve azalan tiroperoksidaz aktivitesinin tiroid hormon sentezinin bozulmasına neden olduğunu göstermektedir (27).

Gelişmekte olan bir çok ülkede çok sayıda çocuğun yüksek guatr ve anemi riski altında olduğu belirtilmektedir (1, 8, 28). Endemik guatr bölgesinde yaşayanlarda demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını olumsuz etkilediği ve iyot profilaksisinin faydasını azalttığı bildirilmiştir (26). Zürih’de demir eksikliği anemisi olan guatrlı çocuklarda demir ile birlikte verilen iyotlu tuzun, iyotun

biyoyararlanımını artırıp artırmayacağını araştırmak için, yaşları 6 - 15 arasında değişen 377 çocuk iki gruba ayrılarak bir çalışma planlanmıştır. Birinci gruba iyotlu tuz, ikinci gruba ise iyotlu tuz ile birlikte demir içeren diyet verilmiştir. Diyetinde iyot ve demir olan grupta, diyetinde sadece iyot olan gruba göre hipotiroidizm ve guatr sıklığının azaldığı, aynı zamanda tiroksin düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir (28).

Dünya çapında aneminin en sık görülen türünün demir eksikliği anemisi olduğu ve bu türün dünya nüfusunun % 20'sinde görüldüğü bildirilmiştir (29). Yunanistan'da, 57 subklinik hipotiroidili ve 61 ötiroid (kontrol grubu) kadında yapılan çalışmada, bireylerin serum T₃, T₄, TSH, anti -TPO, demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi (TIBC) konsantrasyonları ve tam kan sayımları belirlenmiştir. Subklinik hipotiroidili 17 hastada (% 29.8) demir düzeyinde, 9 hastada ferritin düzeyinde, 8 hastada hemoglobin ve hematokrit düzeyinde azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda 10 kişide (% 16) sideropeni, 6 kişide (% 9.8) düşük demir düzeyi ve yalnız üç kişide düşük hemoglobin düzeyi saptanmıştır. Araştırmacılar, subklinik hipotiroidili 39 hastada (% 68) anti-TPO düzeylerini düşük, kontrol grubunda ise yalnız 2 kişide (% 3.2) anti-TPO'yu pozitif olarak saptamışlardır. Subklinik hipotiroidili ve sideropenik anemili hastalara verilen demir tedavisinden sonra T₄'te küçük bir artma ve TSH'da hafif bir azalma sağlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, tiroid hormon aktivitesi hafif azalmış hastalarda sideropeninin sık görülen bir bulgu olduğunu ve bu hastalarda ferritin ölçümünün rutin olarak yapılması gerektiğini göstermektedir. Sideropeniye bağlı anemi saptandığında, mutlaka tiroid fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (29).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın şekli

Araştırma Düzce il merkezi ve çevresindeki ilçe merkezlerinde yaşayan okul çocuklarında anemi sıklığını, tiroid hormon profilini ve tiroid hormonları ile demir arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile kesitsel araştırma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın alt problemleri

Randomize seçilmiş yaşları 13 - 15 arasında değişen 149'u kız, 176'sı erkek 325 çocukta serbest T₃ (ST₃), serbest T₄ (ST₄), TSH, demir, TIBC, ferritin düzeylerinin belirlenmesi ve hemotolojik parametrelerin ölçülmesi sonucunda aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır.

1) Araştırmaya dahil edilen çocukların tiroid hormon profili nasıl değişmektedir? Hipotiroidi, hipertiroidi, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi sıklığı nedir?

2) Anemik grup ile anemik olmayan grup arasında tiroid hormonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı? Bu gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı?

3) Çocuklarda demir eksikliği anemisi olan grup ile anemik grup arasında tiroid hormonları açısından anlamlı bir fark var mı? Bu gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı?

4) Tiroid hormon fonksiyon bozukluğu saptanan gruplar arasında hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı?

5) Demir eksikliği, tiroid fonksiyonlarını nasıl etkilemektedir? Daha önce yapılan araştırmalarda bildirildiği gibi hipotiroidi gelişim riskini artırıyor mu ?

3.3. Araştırmanın yapıldığı yer ve özellikleri

Araştırma orta derecede endemik iyot eksikliği bölgesi kabul edilen, Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Düzce il merkezi ve çevresindeki 7 ilçe merkezinde bulunan, ilköğretim okullarında okuyan, 13 - 15 yaş grubundaki çocuklarda yapılacaktır. Düzce Milli Eğitim Müdürlüğünden alınan bilgilere göre 13 – 15 yaş grubunda toplam 5483 öğrenci bulunmaktadır.

3.4. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini Düzce il merkezi ve çevresindeki 7 ilçe merkezinde yaşayan 13 - 15 yaş grubundaki 5483 okul çocuğu oluşturmaktadır.

3.5. Araştırmanın rneklemleri

Önceden yapılmış çalışmalara göre anemi sıklığı $P_1 = \%10$, guatr sıklığı $P_2 = \%20$ alındığında ve araştırmanın gücü $\%90$ olduğunda örneklemler büyüklüğü $n = 325$ kişi olur. Merkezden ve evre ilçelerden orantılı olarak toplam 325 örneklemler alınmıştır.

3.6. Araştırmanın sınırlılıkları

Düzce il merkezi ve çevresindeki toplam yedi ilçe merkezinde yaşayan, 13 - 15 yaş grubunda yer alan ilköğretim okulu ğrencilerinde kesitsel çalışma yapılmıştır. Milli Eğitim Müdürlüğü, ğretmenler ve ailelerden izin alınarak gönüllü ve sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Tiroid fonksiyon bozukluğu ve anemi tanısı olan çocuklar biyokimyasal ve klinik olarak daha ileri değerlendirme ve tedaviye alınmıştır.

3.7. Araştırmanın nemi

Tiroid hormonları çekirdekte bulunan hücre içi reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonu üzerine etkili olmaktadır. Bu hormonların en çarpıcı etkinliği, organ ve dokularda hücresel tepkimeleri hızlandırmalarıdır. Tiroid hormonlarının etkisi ile mutlak istirahat halinde bulunan bir olgudaki oksijen tüketim hızı olarak tanımlanan bazal metabolik hız artmaktadır. Hormonal etki ile büyümenin hızlandığı, ATP oluşumu ve yıkımının artmasına bağlı olarak oksijen ve enerji tüketiminin arttığı gözlenmektedir.

Barsaklarda glikoz emilimini hızlandıran tiroid hormonları, karbonhidrat dönüşümünü etkileyerek glikolizi uyarmaktadır. Normal olarak insülin salınımına neden olan uyarılara karşı pankreasın beta hücrelerinin duyarlılığını artıran tiroid hormonları, optimal insülin salgılanması için gereklidir.

Tiroid hormonları, hormona duyarlı lipaz aktivitesini uyarak yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırmakta, yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserit düzeyini azaltmaktadır. Kolesterolün barsaklardan emilimini azaltmakta, kolesterolden safra asitlerinin oluşumunu arttırmakta ve serum kolesterol düzeylerinin azalmasını sağlamaktadır. Fizyolojik düzeylerde protein sentez hızını artırarak pozitif azot dengesi oluşturmaktadır. Düşük düzeylerde ise katabolik etkili olan tiroid hormonları, kaslar başta olmak üzere protein dönüşümünü hızlandırarak negatif azot dengesine yol açmaktadır.

DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme faktörlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Hipofize doğrudan etki ederek büyüme hormonunun gen ifadesini uyardıkları ve büyüme hormonu sentezini hızlandırdıkları belirlenmiştir. Büyümenin hızlı olduğu prepubertal dönemde lineer kemik büyümesi ve iskeletin olgunlaşması için gerekli olan bu hormonlar, erken neonatal ve geç fetal dönemde sinir miyelinizasyonu ve beyin gelişimi için gereklidir.

Doğumdan ölüme kadar herhangi bir yaşta görülebilen tiroid hastalıklarının en sık rastlanan nedenleri arasında, otoimmün kökenli olanlar ve iyot eksikliğine bağlı olanlar yer almaktadır. Endemik iyot eksikliğinin etkilediği en önemli hedef gebeler, fetüsler, yenidoğan bebekler ve büyüme çağındaki çocuklardır. Endemik iyot eksikliği bölgelerinde yaşayan çocuklarda büyüme geriliği sıklığı, normal populasyondan daha yüksektir. Endemik bölgelerde tiroid hormon profilinin belirlenmesi ile hipotiroidizm ve hipertiroidizmin subklinik ve klinik formlarından haberdar olunması, tedavisi mümkün olan tiroid fonksiyon bozukluklarının önlenmesi, özellikle çocuklukta beyin gelişiminin normal seyrinin korunması için önemlidir.

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir. Endemik guatr bölgesinde yaşayan demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iyotlu tuzlara tiroid cevabının azaldığı saptanmıştır. Bu verilerden yola çıkılarak endemik iyot eksikliği bölgesinde yer alan Düzce ilimiz ve çevresindeki rasgele seçilmiş çocuklarda demir eksikliği anemisi ve hipotiroidi taramasına yönelik olan araştırmamızın tiroid fonksiyon bozukluklarının önlenmesine ve tedavisinde önemli katkıları olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca tiroid hastalıklarının neden olduğu erişkin dönemde ortaya çıkabilecek osteoporoz, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kardiovasküler ve nöropsikiyatrik hastalıklar gibi komplikasyonların da önüne geçilmiş olunabilecektir. Bu sayede bireylerin daha kaliteli bir yaşam sürmesine, iş gücü ve ekonomik kayıpların daha alt seviyelerde kalmasına katkıda bulunulabilecektir.

3.8. Verilerin toplanması

Düzce il merkezi ve çevresindeki yedi ilçe merkezinde randomize seçilmiş sekiz okulda okuyan ve yine randomize seçilmiş 13 - 15 yaş grubunda yer alan en az 325 öğrenci çalışma grubuna dahil edildi. Öğrencilere çalışmanın amacı ve önemi anlatıldı, gönüllülük esas alınarak kan örnekleri alındı. Öğrencilere ait ağırlık, boy, cinsiyet parametreleri kaydedildi.

Hematolojik parametrelerin ölçümü için (Hb ve MCV) EDTA-K3 içeren tüplere venöz kan örnekleri alındı ve iki saat içinde çalışıldı. Serumda ST₃, ST₄, TSH, demir, TIBC ve ferritin (SF) konsantrasyonlarının ölçümü için kuru tüplere venöz kan örnekleri alındı ve serum hemen ayrılarak, analiz yapılana dek – 40 °C’de derin dondurucuda saklandı.

3.9 Laboratuvar analizleri

Hematolojik parametrelerin ölçümü (Hb ve MCV), otomatik kan sayım cihazında (Cell-Dyn 1700, Abbott Diagnostics, USA) volümetrik metering ölçüm yöntemi ile yapıldı.

Serum demir konsantrasyonu ve TIBC, otomatik klinik kimya analiz cihazında (Olympus 2700, Hamburg, Almanya) ticari kitler kullanılarak (Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Almanya) spektrofotometrik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. SF konsantrasyonunun ölçümünde immuno-turbidimetrik yöntem kullanıldı.

Serum ST₃, ST₄ ve TSH ölçümü, otomatik hormon analiz cihazında (Immulate One, DPC, USA) ticari kitler kullanılarak (DPC, USA) chemiluminescent enzim işaretli immunometrik yöntem ile yapıldı.

Toplanan kanlarda yapılan ölçümlerde, kullandığımız ticari kitlerde üretici firmanın kabul ettiği aşağıdaki değer aralıkları, normal değer aralığı olarak alındı.

Hemoglobin : 12 – 18 gr/dL

MCV : 80 - 97 fl

Demir: 49 – 167 µg/dL

TIBC: 199 – 467 µg/dL

Ferritin: 10 – 300 µg/L

ST₃ : 1.5 – 4.1 pg/mL

ST₄ : 0.8 – 1.9 ng/dL

TSH : 0.4 – 4 µIU/mL

3.10. Verilerin değerlendirilmesi

Bu araştırmada veriler bilgisayarda mikrosoft excel 1998 ve SPSS for windows 11.0 (statical package for social sciences for windows) programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler normal dağılım göstermediği için, logaritmaları alındı, ancak dağılım değişmedi. Bu nedenle tüm değerler medyan (minimum – maksimum) olarak verildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla olan grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. Niteliksel değişkenler ise Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi yapılan parametrelerin dağılım aralığı

geniş olduğundan, Spearman korelasyon testi uygulandı. Elde edilen sonuçlar, korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılık katsayısı (p) değeri ile yorumlandı. $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

Araştırmamızda $TSH > 5 \mu IU/mL$ ve $ST_4 < 0.8 \text{ ng/dL}$ olan çocuklar hipotiroidili, $TSH \leq 0.2 \mu IU/mL$ ve $ST_4 \geq 2 \text{ ng/dL}$ olan çocuklar hipertroidili, $TSH > 5 \mu IU/mL$ ve ST_4 normal değerler arasında olan çocuklar subklinik hipotiroidili, $TSH \leq 0.2 \mu IU/mL$ ve ST_4 normal değerler arasında olan çocuklar subklinik hipertroidili olarak kabul edildi. Tiroid hormon düzeyleri, normal aralıkta olan çocuklar ise ötiroid olarak değerlendirildi.

Araştırmaya katılan tüm çocukların anemi durumlarına göre değerlendirilmesinde $Hb > 12 \text{ gr/dL}$ olanlar, anemik olmayan grup olarak alındı. $Hb \leq 12 \text{ gr/dL}$ olanlar ise anemik olarak kabul edildi.

Kız çocuklarında, $Hb \leq 12 \text{ gr/dL}$ olan çocuklar anemik, $Hb \leq 12 \text{ gr/dL}$ ve ferritin $\leq 15 \mu g/L$ olan çocuklar ise demir eksikliği anemili olarak kabul edildi.

Erkek çocuklarında, $Hb \leq 12.5 \text{ gr/dL}$ olan çocuklar anemik, $Hb \leq 12.5 \text{ gr/dL}$ ve ferritin $\leq 15 \mu g/L$ olan çocuklar ise demir eksikliği anemili olarak kabul edildi.

Araştırmaya katılan çocukların vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirilirken, $VKİ \leq 18.4 \text{ kg/m}^2$ olanlar zayıf, $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq VKİ \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar normal, $25 \text{ kg/m}^2 \leq VKİ \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar tombul, $30 \text{ kg/m}^2 \leq VKİ \leq 39.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar obez olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 ARAŞTIRILAN ÇOCUKLARA AİT VERİLER

Bu bölümde, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya katılan tüm çocuklara ait verilerin dağılımları ve istatistikleri yer almaktadır. Bu bölümde, çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır.

1) Anemili çocuklar ile anemisi olmayan çocuklar arasında tiroid hormonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı?

2) Demir eksikliği anemisi olan çocuklar ile anemik çocuklar arasında tiroid hormonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark var mı?

Araştırmaya katılan çocukların özellikleri tablo 4.1’de ve tiroid fonksiyonları ile demir durumunun biyokimyasal verileri ise tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Araştırmaya dahil edilen çocukların özellikleri (Düzce, 2003)

Özellikler	Medyan*	Minimum	Maksimum	n
Yaş (yıl)	14	13	15	325
Ağırlık (kg)	49	31	87	325
Boy (cm)	160	137	180	325
VKİ (kg/m ²)	18.90	7.70	32.80	325

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verildi.

Tablo 4.2. Araştırmaya katılan çocukların tiroid hormonları ve demir durumu ile ilgili parametrelerin dağılımı (Düzce, 2003)

Parametreler	Medyan*	Minimum	Maksimum	n
ST ₃ (pg/mL)	3.70	2.20	19.80	325
ST ₄ (ng/dL)	1.10	0.68	1.60	325
TSH (μIU/mL)	1.89	0.18	7.84	325
HGB (gr/dL)	12.80	7.30	15.10	325
MCV (fl)	84.20	50.10	95.10	325
Demir (μg/dL)	77	14	193	325
TIBC (μg/dL)	320	217	479	325
Ferritin (μg/L)	35	8	143	325

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verildi

Araştırmaya dahil edilen tüm çocukların hemoglobin değerlerine göre dağılımları tablo 4.3’de verilmiştir. Cinsiyet ayrımı yapılmadan hemoglobini 12 gr/dL’nin altında olan çocuklar anemik olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.3. Araştırmaya katılan çocukların hemoglobin durumlarına göre dağılımları (Düzce, 2003)

Gruplar (n: 325)	n (%)
Hb≤12 gr/dL	72 (22.15)
Hb>12 gr/dL	253 (77.84)

Araştırmaya katılan çocukların anemi durumuna göre dağılımları tablo 4.4’de incelenmiştir.

Tablo 4.4. Araştırmaya katılan çocukların anemi durumuna göre dağılımları (Düzce, 2003)

Grup (n:325)	n (%)
Anemik olmayan*	253 (77.84)
Anemik olan**	72 (22.15)
Demir eksikliği anemisi***	16 (4.92)

* Hb > 12 gr/dL

**Hb ≤ 12 gr/dL

***Hb ≤ 12 gr/dL, ferritin ≤ 15 µg/L

Araştırmamızın sonuçları, Düzce il merkezi ve çevresindeki 7 ilçe merkezinde yaşayan çocuklarda anemi sıklığının % 22.15 olduğunu ve bu yerleşim birimlerindeki çocukların % 4.92'sinde aneminin demir eksikliğine bağlı olduğunu göstermektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5'de anemik olmayan ($Hb > 12$ gr/dL) ve anemili ($Hb \leq 12$ gr/dL) olan çocukların tiroid hormonlarının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Anemik olmayan ve anemili çocukların tiroid hormonlarının dağılımı (Düzce, 2003)

	Parametreler	Medyan*	Minimum	Maksimum
Anemik olmayan (n = 253)	ST₃ (pg/mL)	3.70	2.20	19.80
	ST₄ (ng/dL)	1.10	0.77	1.60
	TSH (μIU/mL)	1.91	0.40	7.84
Anemik (n = 72)	ST₃ (pg/mL)	3.70	2.50	5.70
	ST₄ (ng/dL)	1.10	0.68	1.40
	TSH (μIU/mL)	1.75	0.50	5.11

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verildi.

Tablo 4.5'de anemik olmayan ($Hb > 12$ gr/dL) ve anemili ($Hb \leq 12$ gr/dL) çocukların tiroid hormonlarının dağılımı verilmiştir. Bu sonuçlara göre anemik olmayan ve anemili çocukların tiroid hormonlarının medyan değerleri normal sınırlar içindedir.

Tablo 4.6’da anemik ($Hb \leq 12$ gr/dL) ve anemik olmayan ($Hb > 12$ gr/dL) çocukların tiroid hormonlarının medyan değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Anemik ve anemik olmayan grupların tiroid hormonlarının karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Parametreler		n	Medyan*	Mann Whitney U p
ST₃ (pg/mL)	Hb $\leq$ 12 gr/dL	72	3.70	AD**
	Hb $>$ 12 gr/dL	253	3.70	
ST₄ (ng/dL)	Hb $\leq$ 12 gr/dL	72	1.10	AD
	Hb $>$ 12 gr/dL	253	1.10	
TSH (μIU/mL)	Hb $\leq$ 12 gr/dL	72	1.75	AD
	Hb $>$ 12 gr/dL	253	1.91	

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verilmiştir.

**AD: Anlamlı değil.

Anemik ($Hb \leq 12$ gr/dL) ve anemik olmayan ($Hb > 12$ gr/dL) çocuklar, tiroid hormonları açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.6, $p > 0,05$).

Demir eksikliği anemisi olan ($Hb \leq 12$ gr/dL, ferritin ≤ 15 μ g/L) çocukların tiroid hormonlarının dağılımı tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Demir eksikliği anemisi olan çocukların tiroid hormonlarının dağılımı (Düzce, 2003)

Parametreler	Medyan (n=16)*	Minimum	Maksimum
ST ₃ (pg/mL)	3.65	2.50	5.30
ST ₄ (ng/dL)	1.10	0.94	1.30
TSH (μIU/mL)	1.79	0.71	4.10

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verilmiştir.

Demir eksikliği anemisi olan çocukların tiroid hormonlarının dağılımı incelendiğinde ST₃, ST₄, TSH değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.7).

Araştırmaya dahil edilen çocukların cinsiyetine göre genel özellikleri tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Araştırmaya dahil edilen kız ve erkek çocukların genel özellikleri (Düzce, 2003)

Özellikler	Erkek çocuklar (n = 176)			Kız çocuklar (n = 149)		
	Medyan*	Min	Max	Medyan	Min	Max
Yaş (yıl)	14	13	15	14	13	15
Ağırlık (kg)	49	31	87	48	31	87
Boy (cm)	160	137	180	159	141	171
VKI (kg/m ²)	18.40	7.70	32.80	19.40	14.30	31.60

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verilmiştir

Tablo 4.9. Tiroid hormonları ve demir durumunun cinsiyete göre değişimi ve karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Parametreler	Medyan*, Kız (n = 149)	Medyan, Erkek (n = 176)	p
VKİ (kg/m²)	19.40 (16-22)	18.40 (15-21)	<0.05
ST₄ (ng/dL)	1.10 (0.68-1.5)	1.10 (0.76-1.6)	AD**
ST₃ (pg/mL)	3.50 (2.2-5.5)	3.90 (2.3-19.8)	<0.01
TSH (μIU/mL)	1.60 (0.43-7.84)	2.13 (0.4-7.3)	<0.01
Hemoglobin (gr/dL)	12.60 (8.4-14.8)	13 (7.3- 15.1)	<0.01
MCV (fl)	85 (69.6-95.1)	83.50 (50.1-91)	<0.01
Demir (μg/dL)	74 (20-193)	78 (4-191)	AD
TIBC (μg/dL)	318 (252-479)	425 (217-436)	AD
Ferritin (μg/L)	32 (8-85)	36.50 (10-143)	AD

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verilmiştir, aralıklar parantez içinde gösterilmiştir.

**AD: Anlamlı değil

Araştırmaya dahil edilen kız ve erkek çocukların incelenen parametreleri karşılaştırıldığında (Mann Whitney U test), VKİ, ST₃, TSH, Hb ve MCV değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.01$) gözlenmiştir. VKİ ve MCV değerlerinin kız çocuklarında, erkek çocuklarına göre daha yüksek olduğu; ST₃, TSH ve Hb ortalamalarının ise erkek çocuklarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı iki gruba ait ST₄, demir, TIBC, ferritin değerlerinin ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.9, $p > 0.05$).

Araştırmaya katılan çocukların anemi durumlarının cinsiyete göre dağılımı tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Araştırmaya katılan çocukların anemi durumlarının cinsiyete göre dağılımı (Düzce, 2003)

Gruplar	Kız (n = 149) (%)	Erkek (n = 176) (%)
Anemik olmayan (n = 234)	111 (74.49)	123 (69.88)
Anemik olan (n = 91)	38 (25.50)	53 (30.11)
Demir eksikliği anemisi (n = 14)	10 (6.71)	4 (2.27)

Kız çocuklarda $Hb \leq 12$ gr/dL, erkek çocuklarda $Hb \leq 12.5$ gr/dL olması, anemi kabul edilmiştir. Anemi sıklığı erkek çocuklarda (% 30.11) kız çocuklara göre (% 25.50) daha yüksek olmasına rağmen, demir eksikliği anemisi sıklığı kız çocuklarda (% 6.71) erkek çocuklara göre (% 2.27) üç kat daha yüksektir (Tablo 4.10)

Tablo 4.11’de araştırmaya dahil edilen çocukların cinsiyete göre oluşturulan gruplarında anemi durumlarına göre tiroid hormonlarının dağılımı ve karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4.11 Araştırmaya dahil edilen kız ve erkek çocukların anemi durumlarına göre tiroid hormonlarının dağılımı ve karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Hormonlar	Gruplar	Kız (n = 149) Medyan(min-max)	Erkek (n = 176) Medyan (min-max)	p
ST ₃ (pg/mL)	Anemi olmayan	3.50 (2.20-5.50)	3.90 (2.30-19.80)	<0.01
	Anemik olan	3.55 (2.50-5.30)	3.90 (2.50-5.70)	0.02
	Demir eksikliği anemisi	3.35 (2.70-5.30)	3.40 (2.50-4.30)	AD*
ST ₄ (ng/dL)	Anemi olmayan	1.10 (0.77-1.50)	1.10 (0.91- 1.60)	AD
	Anemik olan	1.10 (0.68-1.40)	1.10 (0.76-1.40)	AD
	Demir eksikliği anemisi	1.15 (1.10-1.30)	1.10 (0.94-1.10)	AD
TSH (μIU/mL)	Anemi olmayan	1.62 (0.43-7.84)	2.19 (0.40-7.35)	<0.01
	Anemik olan	1.53 (0.57-4.72)	2.01 (0.50-6.33)	AD
	Demir eksikliği anemisi	1.40 (0.78-4.10)	1.79 (0.71-2.10)	AD

*AD: Anlamli değil

**Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verilmiştir

Anemi durumlarına göre kız ve erkek çocuklar tiroid hormonları açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, anemik olan ve olmayan erkek ocuklarda ST₃ düzeylerinin kız çocuklara göre daha yüksek ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (anemik grupta $p < 0.05$; anemi olmayan grupta $p < 0.01$).

Demir eksikliği anemisi olan kız ve erkek ocuklarda ST₃ düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anemik olmayan erkek çocuklarda TSH düzeylerinin kız çocuklara göre daha yüksek ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).



4.2. TİROİD HORMON ANOMALİSİ SAPTANAN ÇOCUKLARA AİT VERİLER

Bu bölümde tiroid hormon fonksiyon bozukluğu saptanan çocuklara ait verilerin dağılımları ve istatistikleri yer almaktadır. Elde edilen veriler doğrultusunda aşağıdaki sorulara yanıt aranacaktır.

1) Endemik iyot eksikliği bölgesinde yaşayan çocuklarda, tiroid hormonları nasıl etkilenmiş? Tiroid hormon fonksiyon bozukluğu var mı? Varsa sıklığı nedir?

2) Tiroid hormon disfonksiyonu ile anemi arasında bir ilişki var mı?

3) Hem tiroid hormon disfonksiyonu hem de demir eksikliği anemisi saptanan çocukların oranı nedir?

Tablo 4.12. Çocukların tiroid hormon fonksiyonlarına göre dağılımı (Düzce, 2003)

Gruplar (n:325)	n(%)
Ötiroid	222 (67.27)
Hipotiroid	-
Hipertiroid	-
Subklinik hipotiroid	14 (4.24)
Subklinik hipertiroid	1 (0.30)

Araştırmaya dahil edilen çocukların hiçbirisi daha önce tiroid hastalığı tanısı almamış ve bu nedenle herhangi bir tedavi görmemiştir. Yaptığımız tarama çalışmasında serum tiroid hormon düzeyleri esas alınarak 325 çocuğun hiçbirinde aşikar hipotiroidizm ve hipertiroidizm saptanmadı (Tablo 4.12).

Serum TSH düzeyi 5 μ IU/L'den daha yüksek ve serbest tiroid hormonları normal sınırlar içinde olan çocuklar subklinik hipotiroidili olarak kabul edildi. Buna göre 325 çocuğun 14'ünde (% 4.24) subklinik hipotiroidizm saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. Araştırmaya dahil edilen çocukların tiroid hormonlarının dağılımı (Düzce, 2003)

Hormonlar	Medyan*	Referans değer aralığının üstünde (%) (n = 133)	Referans değer aralığının altında (%) (n = 6)
ST ₃ (pg/mL)	3.70	93 (28.18)	-
ST ₄ (ng/dL)	1.10	-	5 (1.51)
TSH (μ IU/mL)	1.89	40 (12.12)	1 (0.30)

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verildi.

Araştırılan çocukların tiroid hormonlarının medyan değerleri normal aralıklar içinde bulunmakla birlikte, 40 çocukta (% 12.12) TSH düzeyleri ve 93 çocukta (% 28.18) ise ST₃ düzeyleri referans değer aralığının üstündeydi. 5 çocukta (% 1.51) ST₄ düzeyi ve 1 çocukta (% 0.30) ise TSH düzeyi normal değer aralığının altında bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Subklinik hipotiroidili kız ve erkek çocukların karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Gruplar (n:325)	n (%)	Ki Kare testi, p
Kız çocuklar	5 (35.71)	0.43
Erkek çocuklar	9 (64.28)	

Subklinik hipotiroidizm sıklığında, kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. Subklinik hipotiroidli ve TSH düzeyi normal olan çocuklarda demir durumu ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Parametreler	Subklinik hipotiroid Medyan* (n = 14)	TSH düzeyi normal Medyan (n = 285)	Mann Whitney U p
Hb (gr/dL)	13.10	12.70	0.051
MCV (fl)	85.60	84.20	0.419
Demir (µg/dL)	71.50	78	0.660
TIBC (µg/dL)	307.50	323	0.621
Ferritin (ng/mL)	42	35	0.133

*Veriler normal dağılıma uymadığı için değerler medyan olarak verildi

Subklinik hipotiroidili çocuklara ait demir durumu ile ilgili parametreler (Hb, MCV, demir, TIBC, ferritin), TSH düzeyi normal olan çocuklara ait parametreler ile karşılaştırıldı. Gruplara ait parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.15).

4.3. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ) İLE TİROİD HORMONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tablo 4.16. Araştırmaya dahil edilen çocukların VKİ dağılımı (Düzce, 2003)

Gruplar (n:325)	Ort* $\pm$ SD	Minimum	Maksimum	n (%)
Zayıf	16.92 $\pm$ 1.27	7.70	18.40	147 (45.23)
Normal	20.44 $\pm$ 1.41	18.50	24.60	157 (48.30)
Tombul	26.36 $\pm$ 1.04	25.00	28.60	18 (5.53)
Obez	31.86 $\pm$ 0.83	31.20	32.80	3 (0.92)

*Ort: ortalama

Tablo 4.17. VKİ gruplarının tiroid hormonları açısından karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Hormonlar	Gruplar	n	Ort ± SD	Kruskal Wallis p
ST₃ (pg/mL)	Zayıf	147	4.11 ± 1.97	0.004
	Normal	157	3.76 ± 0.78	
	Tombul	18	3.28 ± 0.51	
	Obez	3	3.36 ± 0.45	
ST₄ (ng/dL)	Zayıf	147	1.13 ± 0.10	0.667
	Normal	157	1.11 ± 0.15	
	Tombul	18	1.16 ± 0.14	
	Obez	3	1.13 ± 0.15	
TSH (μIU/mL)	Zayıf	147	2.30 ± 1.38	0.552
	Normal	157	2.13 ± 1.22	
	Tombul	18	2.90 ± 2.15	
	Obez	3	1.84 ± 0.58	

Tablo 4.17’de VKİ gruplarının tiroid hormonları ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında ST₃ düzeyleri açısından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). Gruplar arasında ST₄ ve TSH açısından ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.18. VKİ gruplarının ST₃ düzeylerinin karşılaştırılması (Düzce, 2003)

Gruplar	n	Ort. ± SD	Mann Whitney U p
Zayıf	147	4.11 ± 1.97	0.034
Normal	157	3.76 ± 0.78	
Zayıf	147	4.11 ± 1.97	0.001
Tombul	18	3.28 ± 0.51	
Zayıf	147	4.11 ± 1.97	0.595
Obez	3	3.36 ± 0.45	
Normal	157	3.76 ± 0.78	0.023
Tombul	18	3.28 ± 0.51	
Normal	157	3.76 ± 0.78	0.970
Obez	3	3.36 ± 0.45	
Tombul	18	3.28 ± 0.51	0.307
Obez	3	3.36 ± 0.45	

Vücut kitle indeksi gruplarının ST₃ düzeyleri karşılaştırıldığında, zayıf çocukların ST₃ konsantrasyonlarının normal ve tombul çocuklardan daha fazla olduğu (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$), obez çocuklardakinden daha farklı olmadığı saptandı. Ayrıca normal çocukların ST₃ konsantrasyonlarının tombul çocuklardan daha fazla olduğu ve obez çocuklardakinden farklı olmadığı gözlemlendi. Tombul çocuklarla obez çocuklar arasında ST₃ konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.19. Araştırmaya dahil edilen çocukların tiroid hormonları ile demir durumları arasındaki korelasyon analizi sonuçları (Düzce, 2003)

Parametreler (n = 325)	ST ₃ (pg/mL)	ST ₄ (ng/dL)	TSH (μIU/mL)	Hb (gr/dL)	MCV (fl)	Demir (μg/dL)	TIBC (μg/dL)	Ferritin (μg/L)
ST ₃ (pg/mL)	-							
ST ₄ (ng/dL)	-0.030	-						
TSH(μIU/mL)	0.097	0.004	-					
Hb (gr/dL)	0.031	0.195**	0.119*	-				
MCV (fl)	-0.116*	0.154**	0.015	0.451**	-			
Demir(μg/dL)	-0.017	0.062	-0.080	0.451**	0.329**	-		
TIBC(μg/dL)	0.132*	0.027	-0.145**	-0.231**	-0.297**	0.065	-	
Ferritin (μg/L)	-0.054	0.080	0.079	0.421**	0.315**	0.419**	-0.433**	-

Degerler Spearman korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir

*p<0.05

**p<0.01

Tiroid hormonları ve hematolojik parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri sonuçları doğrultusunda, TSH ile hemoglobin arasında zayıf derecede ($r = 0.119$) bir ilişki bulunmuştur. Hemoglobin ile ST_4 ($r = 0.195$) ve MCV ile ST_4 ($r = 0.154$) arasında orta derecede bir korelasyon; MCV ile ST_3 arasında ise zayıf derecede negatif bir korelasyon ($r = - 0.116$) saptanmıştır (Tablo 4.19). ST_3 ile TIBC arasında ise zayıf derecede bir korelasyon ($r = 0.132$) bulunmuştur.

Hematolojik parametreler arasında yapılan korelasyon analizlerine göre, hemoglobin ile demir ($r = 0.451$), hemoglobin ile ferritin ($r = 0.421$), demir ile ferritin ($r = 0.419$), MCV ile Hb ($r = 0.451$), MCV ile demir ($r = 0.329$) ve MCV ile ferritin arasında ($r = 0.315$) orta derecede bir korelasyon bulunmuştur. TIBC ile hemoglobin ($r = - 0.231$), TIBC ile TSH ($r = - 0.145$), TIBC ile ferritin ($r = - 0.433$) ve TIBC ile MCV arasında ($r = - 0.297$) orta derecede negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir (Tablo 4.19).

5. TARTIŞMA

Ülkemizde orta ve ciddi derecede iyot eksikliği bulunduğu ve guatr prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (1). Daha önce yapılan bir çalışmada, Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Düzce ili ve çevresinin de endemik iyot eksikliği olan bir bölge olduğu belirlenmiştir (2). Tarama çalışmamızı orta derecede endemik iyot eksikliği bölgesi kabul edilen Düzce ve çevresinde gerçekleştirdik.

Yaptığımız çalışmalar doğrultusunda, Düzce il merkezi ve çevresindeki ilçe merkezlerinde yaşayan, yaşları 13 - 15 arasında değişen ilköğretim çağı okul çocuklarının tiroid hormon profilini incelediğimizde, tiroid hormon sentez ve metabolizmasının ciddi şekilde etkilenmediğini gözledik. Ancak referans değer aralığının dışında olan hormon düzeylerinin bulunduğunu tespit ettik. 93 çocukta ST_3 düzeylerinin ve 40 çocukta TSH düzeylerinin referans değerlerinin üstünde olduğunu, 5 çocukta ST_4 düzeylerinin ve 1 çocukta da TSH düzeyinin referans değerinin altında olduğunu saptadık. Ayrıca çocukların 14'ünü subklinik hipotiroidli, 1'ini de subklinik hipertiroidli olarak değerlendirdik (Tablo 4.12 ve 4.13).

Tiroid hormonları, iyot iz elementine gereksinim duydukları için alışılmışın dışında olan hormonlardır (18). İyot, tiroid hormonlarının sentezi için esansiyel bir elementtir. Besinlerle alınan iyot, iyodüre çevrilir ve emilir. Normal tiroid fonksiyonlarını sürdürmek için gerekli minimum günlük iyot alımı erişkinde 150 µg'dır (17).

DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme faktörlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Hipofize doğrudan etki

ederek büyüme hormonunun gen ifadesini uyardıkları ve büyüme hormonu sentezini hızlandırdıkları belirlenmiştir. Büyümenin hızlı olduğu prepubertal dönemde lineer kemik büyümesi ve iskeletin olgunlaşması için gerekli olan bu hormonlar, erken neonatal ve geç fetal dönemde sinir miyelinizasyonu ve beyin gelişimi için gereklidir (16, 18).

İyot, tiroglobulin molekülünden T_4 ve T_3 'ün sentezlenmesi için gerekli olan elzem bir elementtir. İyot yokluğu, tiroid hormonlarının sentezini engellemektedir. T_4 ve T_3 'ün eksikliğinde büyümenin engellemesinden dolayı, büyümenin hızlı olduğu prepubertal dönemde tiroid hormonlarının ve sonuçta iyot iz elementinin önemi oldukça artmaktadır (16).

Vücudun günlük demir ihtiyacı yaşamın bazı evrelerinde daha fazladır. Ergenlik döneminde kas kütlesinin ve kan hacminin artması nedeni ile vücudun demire olan ihtiyacı da artmaktadır. Erişkin erkeklerde günlük demir ihtiyacı yaklaşık 0.5-1 mgr iken erişkin kadınlarda 1-2 mgr dır. Bu miktar gelişim çağındaki kız çocuklarında 1.6-2.6 mgr'a erkek çocuklarda ise 1.1-1.5 mgr'a çıkmaktadır. Gelişme çağındaki kız çocuklarının demire olan ihtiyaçlarının erkek çocuklardan daha fazla olmasının nedeni ise bu dönemde menstruel siklus kanamalarına bağlı olarak vücuttan demir kaybının fazla olmasıdır (30).

Büyümenin en hızlı olduğu dönem, ergenlik dönemi olduğu için bu dönemde oluşan demir eksikliği anemisi, çocukları erişkinlerden daha farklı bir şekilde etkilemektedir. Aneminin çocuklar üzerinde meydana getirdiği değişiklikler bu

dönemin özelliğinden dolayı geriye dönüşümsüz bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (30).

Ergenlik döneminde uzun süren demir eksikliği anemisi çocuklarda büyüme geriliğine neden olmaktadır. Demir eksikliğinde bazen büyüme geriliği ile beraber hipogonadizm, ünilateral testiküler atrofi de görülür. Demir eksikliğine bağlı mongolizm, dental deformasyonlar, dış kulak malformasyonlarının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Ayrıca kafatası kemiklerinde, uzun ve kısa kemiklerde genel osteoporozis, diploenin kalınlaşması, kaba çizgilenme, dirseklerde bal peteği görünümü gibi değişiklikler de görülmektedir (30)

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Demir eksikliğinin tiroperoksidaz enzim aktivitesini nasıl etkilediğini incelemek amacı ile sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada demir eksik diyet ile beslenen sıçanların T_4 ve T_3 konsantrasyonları, kontrol grubundaki sıçanlardan daha düşük düzeyde bulunmuştur. Ayrıca demir kısıtlanmış diyet ile beslenen sıçanlarda tiroperoksidaz enzim aktivitesinin önemli ölçüde düştüğü saptanmıştır. Bu araştırmanın sonuçları demir eksikliğinin tiroperoksidaz enzim aktivitesini önemli ölçüde düşürdüğünü ve azalan enzim aktivitesinin demir eksikliği anemisi ile birlikte tiroid hormon metabolizmasını olumsuz etkilediğini göstermektedir (27).

2000 yılında, endemik guatr bölgesi olan batı Afrika'da yer alan Cote d'Ivoire'de yaşları 6 - 12 arasında değişen, guatrlı 109 çocuğa oral iyot tedavisi

uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen çocuklar guatrli anemik olmayanlar ve guatrli demir eksikligi anemisi olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. 30 haftalık oral iyot tedavisinden sonra demir eksikligi anemisi olan guatrli çocuklarda tedaviye cevabın yetersiz olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, çocuklardaki demir eksikligi anemisinin varlığının, iyot tedavi programlarının etkinliğini sınırladığını göstermektedir (26).

2002 yılında aynı bölgede (Cote d'Ivoire) yaşayan, yaşları 5 – 14 arasında değişen 166 çocukta yapılan başka bir çalışmada, demir tedavisinin, demir eksikligi olan guatrli çocuklarda iyotlanmış tuzlara cevabı artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, endemik guatr bölgesinde yaşayan çocuklarda demir eksikliğinin sık görüldüğünü ve bu durumun da iyot profilaksisinin etkinliğini azaltabileceğini göstermektedir (8).

Zürich'de demir eksikligi anemisi olan guatrli çocuklarda demir ile birlikte verilen iyotlu tuzun, iyotun biyoyararlanımını artırıp artırmayacağını araştırmak için, yaşları 6 - 15 arasında değişen 377 çocuk iki gruba ayrılarak bir çalışma planlanmıştır. Birinci gruba iyotlu tuz, ikinci gruba ise iyotlu tuz ile birlikte demir içeren diyet verilmiştir. Diyetinde iyot ve demir olan grupta, diyetinde sadece iyot olan gruba göre hipotiroidizm ve guatr sıklığının azaldığı, aynı zamanda tiroksin düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir (28).

Yunanistan'da, 57 subklinik hipotiroidili ve 61 ötiroid (kontrol grubu) kadında yapılan çalışmada, bireylerin serum T₃, T₄, TSH, anti –TPO, demir, ferritin, TIBC konsantrasyonları ve tam kan sayımları belirlenmiştir. Subklinik hipotiroidili

17 hastada demir düzeyinde, 9 hastada ferritin düzeyinde, 8 hastada hemoglobin ve hematokrit düzeyinde azalma gözlenmiştir. Kontrol grubunda 10 kişide (% 16) sideropeni, 6 kişide (% 9.8) düşük demir düzeyi ve yalnız üç kişide hemoglobin düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Araştırmacılar, subklinik hipotiroidili 39 hastada (% 68) anti-TPO düzeylerini düşük, kontrol grubunda ise yalnız 2 kişide (% 3.2) anti-TPO'yu pozitif olarak saptamışlardır. Subklinik hipotiroidili ve sideropenik anemili hastalara verilen demir tedavisinden sonra T₄'te küçük bir artma ve TSH'da hafif bir azalma sağlanmıştır. Ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (29).

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığı araştırılmıştır. Berçem ve arkadaşları, Sivas'ta 12-18 yaş grubunda demir eksikliği anemisi sıklığını kızlarda % 6.7, erkeklerde % 4.2 bulmuştur (31). Borazan ve arkadaşları, Selçuk Üniversitesi öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada, demir eksikliği anemisi oranını kızlarda % 6.8, erkeklerde % 5.47 olarak açıklamışlardır (32). Kılıç ve arkadaşları Antalya'da 6-12 yaş grubu çocuklarda yaptıkları bir çalışmada anemi sıklığını % 24.7 olarak bulmuşlardır (33). Ülkemizde yapılan anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığını araştıran çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımız benzerlik göstermektedir. Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan bu çalışmaların sonuçları arasında bazı farklılıkların olmasının, sosyoekonomik durumun ve beslenme durumuna etki eden kültürel alışkanlıkların farklı olmasına bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, araştırmaya dahil edilen çocukların % 22.15'inin anemik olduğunu (Tablo 4.3) ve bu çocukların % 4.92'sinde aneminin demir eksikliğine bağlı olduğunu tespit ettik (Tablo 4.4)

Araştırmaya katılan kız çocukların % 25.50'sinin anemik olduğunu ve % 6.71'inde demir eksikliği anemisinin bulunduğunu tespit ettik (Tablo 4.10). Erkek çocukların ise % 30.11'i anemili ve % 2.27'sinde anemi demir eksikliğine bağlı idi (Tablo 4.10).

Anemi sıklığını erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha yüksek bulduk, ancak demir eksikliği anemisi kız çocuklarda daha sıklıkla. Demir eksikliği anemisinin kız çocuklarda daha sık görülmesini, kız çocuklarının menstrual siklus kanamalarından dolayı, demir kayıplarının fazla olmasına bağlamaktayız.

Araştırmaya katılan çocukların anemik ve anemik olmayan gruplarını tiroid hormonları açısından karşılaştırdığımızda, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık (Tablo 4.6).

Sonuçlarımız, Etyopya'daki çocuklarda yapılan bir çalışmanın sonuçları ile örtüşme göstermektedir (14). Etyopya'daki çocuklarda yapılan çalışmada da tiroid hormon konsantrasyonları ve demir durumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, Filipinler'de yetişkin ve çocuklarda yapılan bir araştırmanın sonuçları ile de uyumludur. Filipinler'de yetişkin ve çocuklarda yapılan bir araştırmada anemik ve anemik olmayan olgularda guatr sıklığı açısından bir farkın olmadığı bildirilmiştir (15).

Yunanistan'da subklinik hipotiroidli ve sideropenik anemili hastalarda yapılan bir çalışmanın sonuçları da çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Bu çalışmada, subklinik hipotiroidli ve sideropenik anemili hastalara verilen demir tedavisinden sonra T₄'te küçük bir artmanın ve TSH da hafif bir azalmanın olduğu fakat bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmektedir (29).

Endemik iyot eksikliği bölgesi olan Düzce il merkezi ve çevresindeki ilçe merkezlerinde yaşayan okul çocuklarında yaptığımız tarama çalışmasının sonuçları, Etyopya, Filipinler, Yunanistan'daki araştırmaların sonuçları ile örtüşme göstermekle birlikte Zürih, Pensilvanya, Cote d'Ivoire'de yapılan araştırmaların sonuçları ile aynı doğrultuda değildir. Bunun muhtemel sebeplerinin tiroid hormonlarının metabolizmasını demir dışında etkileyen; genetik, beslenme durumu ve farklı kültürel alışkanlıklar gibi faktörlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma yapmış olduğumuz bölgenin coğrafi ve sosyal yapısını, ekonomik durumunu, beslenme kültürünü ve araştırma evrenini göz önüne aldığımızda aneminin çok değişik nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çocuklarda saptadığımız anemi, beslenme yetersizliği (folik asit, B₁₂ vitamini, demir eksikliği), gizli yada aşikar kan kaybı, eritrosit yapım bozukluğu (aplastik anemi), eritrositlerin yıkım hızının artması (orak hücreli anemi, talasemi) gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelmiş olabilir.

Araştırma yaptığımız örneklem 13 - 15 yaş grubundaki çocuklar olduğundan, bu yaş grubundaki çocuklar ergenlik dönemindedir. Ergenlik döneminde vücudun tüm besinlere ve demire olan ihtiyacı artmaktadır. Vücudun demire olan ihtiyacının artması ile birlikte demirden fakir besinlerin alınması, üzüm, üzüm pekmezi, karaciğer, kırmızı et ve et ürünleri, mercimek, domates, kırmızı pancar gibi demirden zengin gıdaların az tüketilmesi durumunda demir ihtiyacı yeterince karşılanamadığı için çocuklar demir eksikliği anemisi riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Ayrıca kız çocuklarda ergenlikle beraber menstruel siklus kanamalarının başlaması ile demire olan ihtiyaç bir kat daha artmaktadır. Bu ihtiyacın karşılanamaması durumunda aneminin ortaya çıkması kaçınılmaz olabilmektedir.

Araştırdığımız çocuklar, okul çocukları oldukları için zamanlarının büyük bir kısmını okulda kalabalık bir sosyal ortamda geçirmektedirler. Hijyen kurallarına yeterli derecede dikkat edilmemesi durumunda, barsak parazitlerinin bulaşması için yüksek risk altındadırlar. *Taenia saginata* (sığır tenyası), *enterobius vermicularis* (kıl kurdu), *trichuris trichiura* (kancalı kurt), *hymenolepis nana* (cüce şerit),

diphyllobothrium latum (balık şeridi) gibi barsak parazitleri, konağın kanını emerek . yada besinlerini kullanarak anemiye sebep olabilmektedir (34).

Yiyeceklerle alınan demirin barsak mukoza hücrelerinden absorpsiyonunu engelleyecek besinlerin (süt ve süt ürünleri) sık tüketilmesi veya fosfat, tannin, oksalat gibi demir ile çözünmeyen kompleks oluşturan maddeleri bol bulunduran besinlerin alınması durumunda vücudun demire olan ihtiyacı yeterince karşılanamayacak (21) ve demir eksikliği anemisi ortaya çıkabilecektir.

Bizim sonuçlarımıza göre taradığımız bölgede aneminin % 22.22'si demir eksikliğine, % 77.77'si ise demir eksikliği dışındaki faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, anemi saptanan çocuklarda demir eksikliği dışındaki anemi nedenlerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Talasemi, orak hücreli anemi, aplastik anemi gibi eritrosit yapım ve yıkım hızının bozulması gibi nedenlerle oluşan anemilerde anemi türüne spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanması gerektiği için anemiye neden olan faktörler araştırılmalıdır. Beslenme bozukluğundan ileri gelen anemilerde ise beslenme durumu düzeltilerek aneminin önüne geçilmelidir.

Anemi, çocukların artan demir ihtiyacıyla beraber demir açısından fakir besinlerin çok tüketilip zengin besinlerin az tüketilmesinden kaynaklanıyorsa, çocuklara ve ailelerine beslenme konusunda eğitim verilerek uygun beslenme durumu sağlanmalı ve vücudun demir dengesi korunmaya çalışılmalıdır.

Anemi barsak parazitlerinden kaynaklanıyorsa (34), çocuklar barsak parazitleri açısından tedavi edilmeli. Ayrıca barsak parazitinin tekrarını önlemek için

çocuklara ve ailelerine hijyenik konularda eğitim verilmeli ve barsak parazitinin tekrarlama olasılığı önlenmeye çalışılmalıdır.

Demir eksikliği yiyeceklerle alınan demirin, barsak mukoza hücrelerinden absorbsiyonunu engelleyecek süt ve süt ürünleri veya fosfat, tannin, oksalat gibi demirle kompleks oluşturarak demirin emilimini engelleyecek maddeleri bol bulunduran besinlerin sık tüketilmesi sonucunda oluşuyorsa (21) bu gıdalarda kısıtlamaya gidilerek barsaklardan yeterli düzeyde demir emilimi sağlanmalıdır.

Demir eksikliğin tedavisinde öncelikli amaç, doğal besinlerin tüketilmesi yolu ile demir ihtiyacının karşılanmasıdır. Besinlerle demir ihtiyacının karşılanmasının yetersiz olduğu durumlarda, demir içeren kapsül veya ampuller kullanılmalıdır.

Araştırmaya katılan çocuklardan TSH konsantrasyonu referans değer aralığının üstünde ve aynı zamanda ST₄ düzeyleri normal değer aralığında bulunan 40 çocuk ileri araştırmaya alınarak bunun nedenleri detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. TSH yüksekliği genellikle tiroid yetmezliğini gösterir. Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin erken evrelerinde, immun sistem tarafından tiroid bezinin folikül hücreleri harabiyete uğratılır ve serum TSH konsantrasyonu yükselir (21, 22). Çocuklarda meydana gelen TSH yüksekliğinin Hashimoto hastalığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için kanda anti-TPO ve anti-Tg'in pozitifliği araştırılmalıdır. Heterofil antikor varlığında, adrenal yetmezlikte ve hipofiz adenomlarında serum TSH seviyelerinde yükselme görülebildiği için, çocuklar bu patolojik durumlar açısından da incelenmeye

alınmalıdır. Ayrıca TSH konsantrasyonu yüksek olarak bulunan çocukların aileleri de tiroid hastalıkları açısından incelenmelidir. Hashimoto hastalığının başlangıç evresinde saptanan çocuklar tedaviye alınmalıdır. TSH yüksekliğinin kesin nedeni belli olmayan çocuklar takip edilmelidir.

ST₃ konsantrasyonlarının referans değer aralığının üstünde olduğu tesbit edilen 93 çocuk ileri araştırmaya alınarak bu durumun nedenleri detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. ST₃ konsantrasyonları yüksek olarak saptanan çocuklar, Graves hastalığı olma ihtimaline karşı, kanlarında anti-TSH reseptör antikoru (TSIG ve TBAb) ölçülmelidir. Aile bireylerinde tiroid hastalığı bulunup bulunmadığı tesbit edilmelidir. Serum ST₃ konsantrasyonundaki artışın kanda tiroid hormonlarını taşıyan TBG, TBPA ve albümin konsantrasyonlarının azalmasından kaynaklanabileceği ihtimaline karşı (16, 17) bu proteinlerin konsantrasyonları ölçülmelidir. ST₃ yüksekliğinin kesin nedeni belli olmayan çocuklar takip edilmelidir.

Subklinik hipotiroidinin nedenleri ile aşikar hipotiroidi nedenleri tamamıyla aynı olup aralarında herhangi bir fark yoktur. Subklinik hipotiroidili çoğu hastada yüksek anti-TPO seviyeleri ile birlikte Hashimoto hastalığı görüldüğü için (35, 36), subklinik hipotiroidili olarak saptadığımız 14 çocuk, ileri araştırmaya alınarak anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri ölçülmelidir.

Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen Tip 1 Diyabetlilerde subklinik hipotiroidi fazla görüldüğünden (37) subklinik hipotiroidili olarak saptanan çocuklar

Tip 1 Diyabet açısından incelenmeye alınmalıdır. Diyabete yatkınlık derecelerinin belirlenmesi için insülin dirençlerine bakılmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda HDL seviyesinin düşük olduğu tesbit edilmiştir (38, 39, 40). Serum HDL seviyesinin düşük olması ilerleyen yaşlarda kalp damar hastalıklarının görülme riskini artırdığı için subklinik hipotiroid olarak saptanan çocukların HDL seviyeleri ölçülmelidir.

Yapılan bazı çalışmalarda sigara içmenin subklinik hipotiroidi riskini artırdığı ve subklinik hipotiroidili durumda sigara içmenin ise subklinik hipotiroidinin ilerlemesine sebep olduğu bilindiği için (41) çocukların sigara içme durumları incelenmelidir. Sigaranın içilmesinin tesbiti durumunda, sigaranın hastalıkları üzerine olumsuz etkileri hakkında eğitim verilmelidir.

Bazı subklinik hipotiroidli hastalarda aşikar hipotiroidlilerde olduğu gibi diastolik disfonksiyon ve artmış vasküler rezistans görüldüğü için (42) subklinik hipotiroidli çocuklar bu patolojik durumlar açısından değerlendirilmeye alınmalıdır.

Subklinik hipotiroidili hastalarda depresyon ve bipolar hastalık riski fazla görüldüğü için (43) bu çocuklar sözü geçen hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Subklinik hipotiroidi ve guatrın birlikte görüldüğü vakalarda anksiyete, somatik bozukluklar, depresyon bulguları, histeri sık görüldüğü için (44) bu

çocuklar, guatr açısından incelenmeli ve guatr tesbit edilen çocuklar nöropskiyatrik bozukluklar açısından değerlendirilmelidir.

Subklinik hipotiroidili olarak hamileliğini geçiren hastaların çocuklarında IQ seviyelerinde düşme gözlemlendiği için (45) subklinik hipotiroidili olarak saptanan kız çocukları yetişkinlik döneminde de aynı durumun devam etmemesi için tedaviye alınmalı ve izlenmelidir.

Subklinik hipotiroidide en önemli soru hastalığın tedavi edilip edilmemesine karar vermektir. Hastalığın genel ilerleyişi göz önünde bulundurulduğu zaman hastaların büyük bir kesiminde aşikar hipotiroidi meydana geleceği düşünülerek tedavi edilmeleri yönünde fikirler belirtilmektedir (46). Tedavi edilmeyen vakalar mutlaka izleme alınmalıdır.

Sonuç olarak, tiroid hormonları ve demir durumu arasında önemli bir ilişki tanımlayamadığımız bu çalışma, il ve ilçe merkezlerinde gerçekleştirilmiştir. Dağlık alanlarının yoğun olduğu Düzce ili'nin kırsal kesiminde yaşayan, benzer bir çalışma grubu için planlanmış müteakip bir çalışma daha yapılması düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan, G., Erdoğan, M.F., ve arkadaşları, (2002), Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization, *J. Endocrinol. Invest*; 25: 224-228
2. Şimşek, E., Şafak, A., ve arkadaşları, (2002), Bolu ve Düzce illerinde endemik iyot eksikliğinin derecesi ve endemik iyot eksikliğinin ilköğretim çocuklarının boy perstantilleri üzerine etkileri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*; 45: 20-28
3. Boyages, S.C., (1993), Iodine deficiency disorders, *J.Clin. Endocrinol. Metab*; 77: 587-591
4. Vanderpas, J.B., Bebe, N., et al., (1992), Iodine deficiency, other trace elements and goitrogenic factors in the ethiopathology of iodine deficiency disorders, *Biol. Trace. Elem. Res*; 32: 229-243
5. Zimmermann, M.B., Torresani, T., et al., (2000), Effect of oral Iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency, *Eur. J. Clin. Nutr*; 54: 209-213
6. Hurrell, R.F., (1997), Bioavailability of iodine, *Eur. J. Clin. Nutr*; 51: 9-12
7. ACC / SCN (1992), Second report on the world nutrition situation. Vol 1. global and regional results. Geneva : ACC / SCN
8. Hess, S.Y., Zimmermann, M.B., et al., (2002), Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d' Ivoire, *Am. J. Clin. Nutr*; 75: 743-748
9. Beard, J.L., Borel, M.J., et al., (1990), Impaired thermoregulation and thyroid function in iron – deficiency anemia, *Am. J. Clin. Nutr*; 52: 813-819
10. Beard, J.L., Brigham, D.E., et al., (1998), Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron- deficient rats, *J. Nutr*; 128: 1401-1408
11. Dilan, E., Gale, C., et al., (1980), Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism, *Am. J. Physiol*; 239: 377-381
12. Tang, F., Wong, T.M., et al., (1988), Effect of cold exposure TRH on the serum TSH levels in the iron- deficient rat, *Horm. Metab. Res*; 20: 616-619
13. Torres, C.M., Cubeddu, L., et al., (1984), Effect of exposure to low temperature on normal and iron- deficient subjects, *Am. J. Physiol*; 246: 380-383
14. Wolde Gebriel, Z., West, C.E., et al., (1993), Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, Central Ethiopia *Br. J. Nutr*; 70: 593-607

15. Florentino, R.F., Tanchoco, C.C., et al., (1996), Interactions among micronutrient deficiencies and andernutrition in the Philipines, Biomed. Environ. Sci; 9: 348-357
16. Guyton, A.C., Hall, J.E., (1996), Tiroidin metabolik hormonları, Tıbbi Fizyoloji, Yüce Yayın Evi, İstanbul, Sayfa: 429-431, 945-956
17. Ganon, W.F., (1995), Tiroid bezi, Ganon Tıbbi Fizyoloji, Barış Kitap Evi, İstanbul, Sayfa: 344-356
18. Murray, R.K., Mayes, P.A., et al., (1993), Tiroid hormonları, Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitap Evi, İstanbul, Sayfa: 608-614
19. Işıksoluğu (Kurucu), M., (1990), İyot, Beslenme, Milli Eğitim Basım Evi, İstanbul, Sayfa: 140-142
20. Acrell, B., Maguire, j., et al., (1984), Effectof iron deficiency on succinate and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria, J. Biol. Chem; 259: 10053-10059
21. Montgomery, R., (1996), Tiroid hormonları, Biyokimya, Palme Yayıncılık, Ankara, Sayfa: 128-130, 587-592
22. Sandalcı, Ö., Molvalılar, Ş., ve arkadaşları, (2001), Metabolizma ve beslenme hastalıkları, endokrinoloji, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, sayfa: 19-21, 93-144
23. Yenson, M., (1984), Demir, İnsan Biyokimyası, Sermet Matbaası, İstanbul, Sayfa: 583-588
24. Kaplan, L.A., Pesce, A.J., (1996), Iron metabolism, Clinical Chemistry, Mosby-yearbook, ABD St.louis, Missouri, Sayfa: 697-701
25. Lee, G.R., Bithel, T.C., et al., (1993), Wintrobe's Clinical Hematolgy, ninth edition. Philadelphia, 840-851
26. Zimmermann, M., Adou, P., et al., (2000), Persistence of goiter despite oral iodine suplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire, Am. J. Clin. Nutr; 71: 88-93
27. Hess, S.Y., Zimmermann M.B., et al., (2002), Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats, Am. J. Clin; 132: 1951-1955
28. Zimmerman, M.B., Zeder, C., et al., (2002), Addition of microencapsulated iron to iodized salt improves the efficacy of iodine in goitrous, iron-deficient children: a randomized, double blind, controlled trial, Eur. J. End; 147: 747-753
29. Duntas, L.H., Papanastasiou, L., et al., (1999), İncidence of sideropenia and effects of iron replation treatment in women with subclinical hypothyroidism, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes; 107: 356-360

30. Aksoy, M., (1985), Eritrosit hastalıkları, Hematoloji, Sermet Matbaası, İstanbul, Sayfa:144-145, 187-189
31. Berçem, İ., İçağasioğlu, D., ve arkadaşları, (1999), Sivas'ta 12- 18 yaş grubu adölesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı, T. Klin. J. Pediatr; 8: 15-20
32. Borazan, A., Ericli, Ş., (2001), Selçuk Üniversitesi öğrencilerinde anemi görülme sıklığı, S.Ü. Tıp. Fak. Der;17: 105-110
33. Kılınç, M., Yüreğir, G.T., ve arkadaşları, (2002), Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia, Eur. J.Haematol; 69: 280-283
34. Çetin, E.T., Anğ, Ö., ve arkadaşları, (1985), Helminler, Tıbbi Parazitoloji, Çeliker Matbaacılık, İstanbul, sayfa: 221-246
35. Hamburger, J.I., Meier, D.A., et al., (1985), Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients (letter), N. Engl. J. Med; 313: 264-270
36. Tunbridge, W.M., Evered, D.C., et al., (1977), The spectrum of thyroid disease in a community; the whickham survey, Clin. Endocrinol; 7: 481-493
37. Gray, R.S., Borse, D.Q., et al., (1995), Natural course of subclinical hypothyroidism in Downs Syndrome: prospective study results and therapeutic considerations, J. Endocrinol. Invest; 18: 35-40
38. Tunbridge, W.M., Evered, D.C., et al., (1977), Lipid profiles and cardiovascular disease in the whicham area with particular reference to thyroid failure, Clin. Endocrinol; 7: 495-508
39. Bigos, S.T., Ridgway, E.C., et al., (1978), Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment, J.Clin. Endocrinol. Metab; 46: 317-325
40. Staub, J-J., Althaus, B.U., et al., (1992), Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin , prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues, Am. J. Med; 92: 631-642
41. Muller, B., Zulewski, H., et al., (1995), impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism, N. Engl. J. Med; 333: 964-969
42. Brondi, B., Fazio, S., et al., (1999), Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism, J.Clin. Endocrinol. Metab; 84: 2061-2067
43. Pop, V.J., Maartens, L.H., et al., (1998), Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related?; J. Clin. Endocrinol. Metab; 83: 3194-3197

44. Monzani, F., Del Guerra, P., et al., (1993), Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment, Clin. Invest; 71: 367-371
45. Haddow, J.E., Palomaki, G.E., et al., (1999), Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child, N. Engl. J. Med; 341: 549-555
46. Vanderpump, M.P., Turnbridge, W.M., et al., (1995), The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham survey, Clin. Endocrinol; 43: 55-68