



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

DOğURGANLIK DÖNEMİNDEKİ KADINLARDA DEMİR
EKSİKLİğİ TİROİD ANTİKOR POZİTİFLİğİ İÇİN BİR RİSK
FAKTÖRÜ MÜDÜR?

DR.AYŞE ÖZTÜRK SEZGİN
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŐMANI: PROF. DR. ALİ ÖZDEMİR

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitime başladığım günden itibaren bilgi ve tecrübelerinden yararlanma şansı bulduğum, gerek bilimsel kişiliği, gerekse çalışma etiğiyle hekimliğin bir meslek değil hayat tarzı olduğunu bizlere öğreten, meslek hayatımı şekillendirmemde en önemli paya sahip olan değerli hocam ve aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen, tez hazırlığı sırasında da çok değerli katkıları olan baş asistanımız Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Tüm yoğunluğuna rağmen birlikte çalışmaktan daima mutluluk ve gurur duyduğum, aynı zamanda tezimde kullandığım verilerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Dr. Elif Çırak, Dr. Esra Yılmaz İnkaya, Dr. Rojda Usta, Dr. Gizem Arslan ve Dr. Yener Gün başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma temposuna rağmen tezimin hazırlanması sürecinde benden yardım ve desteğini esirgemeyen, pratik zekası, çalışkanlığı ve esprili kişiliği ile de arkadaşlığından büyük keyif aldığım meslektaşım acil servis uzmanı Dr. Cansu Arslan'a,

Tüm hayatım boyunca sevgisini ve desteğini hep hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve sabrı olan canım aileme,

Tanıştığımız ilk günden bu yana sevgisini ve yardımlarını benden hiç eksik etmeyen huzur kaynağım biricik eşim Zafer Sezgin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Öztürk Sezgin

ÖZET

Demir eksikliği gelişmekte olan ülkelerde oluğu gibi ülkemizde de en önemli nutrisyonel sorunlardandır ve her zaman kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Dünya nüfusunun hemen hemen %30'u anemik olup bunların neredeyse yarısında yani 500 milyon kişide demir eksikliği anemisi bulunmaktadır.

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Belirgin demir eksikliğinin, yapısında hem grubu içeren ve tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarını katabolize eden tiroid peroksidaz enzimini etkileyerek tiroid metabolizmasına etki ettiği düşünölmektedir. Demir eksikliğinin gebeliğin ilk 3 ayında daha yüksek tiroid otoimmunitesi görölme sıklığı, daha yüksek TSH ve daha düşük T4 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvuran premenapozal 18-45 yaş arası kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 408 kadın hastanın retrospektif incelenmesi ile hazırlanmıştır. Demografik ve antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmayan bu hastalarda serbest T3, serbest T4, TSH ve en az 8-10 saat açlık sonrası serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin ve tiroid antikor düzeyleri bakılmıştır. Transferrin saturasyonu (serum demir/serum demir bağlama kapasitesi) %15'in altı ve ferritin düzeyi 20ng/dl altında olan hastalar demir eksikliği grubuna alınmıştır. Antikor düzeyleri; anti-TPO > 20IU/ml, anti-Tg > 20IU üzeri pozitif olarak değerlendirilmiş, demir eksikliği olan grup ile demir eksikliği olmayan grup arasında bu parametreler karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonuçları demir eksikliği ile tiroid otoimmunitesi ilişkisini desteklemektedir. Sonuç olarak gebelik ve/veya gebelik planlaması gibi klinik veya subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunun sonuçlarının önemli olduğu durumlarda, demir eksikliğinin sadece tiroid fonksiyonları değil aynı zamanda tiroid antikorları yönünden de tarama yapılması için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi önerilir.

ABSTRACT

Iron deficiency is one of the most important nutritional problems in our country as it is in developing countries and is always seen more in women than in men. Nearly 30% of the world's population is anemic, almost half of them, or about 500 million people, have iron deficiency anemia.

Some studies on animals and humans have shown that iron deficiency affects thyroid metabolism. It is thought that significant iron deficiency affects the thyroid metabolism by affecting thyroid peroxidase enzyme which contains iron group and catabolizes the initial steps of thyroid hormone synthesis. Iron deficiency has been shown to be associated with higher incidence of thyroid autoimmunity, higher TSH and lower T4 levels during the first 3 months of gestation.

This study was conducted as a result of retrospective review of 408 women without any chronic disease and drug usage between the ages of 18 and 45 years who were admitted to Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Internal Medicine clinic between January 2017 and December 2017. In these patients with no statistically significant difference between demographic and anthropometric measurements; free T3, free T4 and TSH, as well as serum iron, total iron binding capacity, ferritin and thyroid antibody levels were assessed after at least 8-10 hours fasting. Patients with transferrin saturation (serum iron / serum iron binding capacity) below 15% and ferritin levels below 20ng / dl were included in the iron deficiency group. Antibody levels; anti-TPO > 20IU / ml and anti-Tg > 20IU was evaluated as positive, these parameters were compared between the group with iron deficiency and the group without iron deficiency.

The results of the study support the association of iron deficiency with thyroid autoimmunity. In conclusion, it is suggested that iron deficiency should be considered as a risk factor not only for thyroid functions but also for thyroid antibodies in cases where the outcome of clinical or subclinical thyroid dysfunction is important such as pregnancy and/or pregnancy planning.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.DEMİR EKSİKLİĞİ	3
2.1.1.Demir Metabolizması.....	3
2.1.1.1.Vücuttaki Demir Dağılımı	4
2.1.1.2.Demirin Transferi ve Depolanması	5
2.1.1.3.Demirin Absorbsiyonu	5
2.1.1.4.Demir Desteği ve Depoların İncelenmesi	7
2.1.2.Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi.....	8
2.1.3.Demir Eksikliği Etyolojisi	9
2.1.4.Klinik Bulgular	12
2.2.TİROİD BEZİ VE METABOLİZMASI.....	14

2.2.1.Tiroid Bezi Anatomisi.....	14
2.2.2.Tiroid Bezi Histolojisi.....	15
2.2.3.Fizyoloji ve İyot Metabolizması.....	15
2.2.4.Tiroid Hormonlarının Sentez Aşaması.....	16
2.2.5.Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Verilmesi ve Yıkımı	17
2.2.6.Tiroid Hormonlarının Taşınması.....	18
2.2.7.Tiroid Hormonlarının Dokular Üzerindeki Etkileri...	19
2.2.8.Tiroid Fonksiyon Testleri	20
2.2.9.Tiroiditler	23
2.2.9.1.Akut Tiroidit.....	23
2.2.9.2.Subakut Tiroidit	24
2.2.9.3.Sessiz Tiroidit	24
2.2.9.4. Hashimoto Tiroiditi(Kronik Lenfositik Tiroidit)....	24
2.3.DEMİR EKSİKLİĞİ VE TİROİD HORMONLARI METABOLİZMA İLİŞKİSİ.....	26
3.MATERYAL VE METOD.....	28
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR	39
7.KAYNAKLAR.....	40
8.EKLER	46
8.1.FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR KOMİSYONU ONAY BELGESİ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Demir eksikliği evrelendirmesi ve laboratuvar bulguları(1)	9
Tablo 2. Demir eksikliği etyolojik faktörleri (2)	11
Tablo 3. Demir eksikliğinin sistemler üzerindeki etkileri(3)	13
Tablo 4. Bazı Durumlarda Tiroid Otoantikörlerinin Görölme Yüzdeleri	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Vücut demir dağılım oranları(4)	4
Şekil 2. Demirin enterosit yüzeyinde emilimi(5)	7
Şekil 3. Tiroid bezi anatomisi	14
Şekil 4. Tirozin ,yodinizasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı(6)	17
Şekil 5. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Yaş Değerleri Grafiği	30
Şekil 6. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama BMI Değerleri Grafiği	31
Şekil 7. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Hemoglobin Değerleri (g/dL) Grafiği.....	31
Şekil 8. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Demir Değerleri Grafiği	32
Şekil 9. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Transferrin Satürasyonu Değerleri.....	32
Şekil 10. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Ferritin Değerleri Grafiği	33
Şekil 11. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Total Demir Bağlama Kapasitesi Değerleri.....	34
Şekil 12. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama TSH Değerleri Grafiği	34
Şekil 13. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama fT4 Değerleri Grafiği.....	35
Şekil 14. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama fT3 Değerleri Grafiği	35

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Anti-Tg: Antitiroglobulin

Anti-TPO: Antitiroidperoksidaz

ATPaz: Adenin Trifosfaz

B-HCG: Beta Human Koryonik Gonadotropin

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DIT: Diiyodotirozin

DMT1: Divalan Metal Transporter 1

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ECF: Ekstraseluler Sıvı

F+2: Ferröz Demir

F+3: Ferrik Demir

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GIS: Gastrointestinal Sistem

HB: Hemoglobin

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

MIT: Monoiyodo Tirozin

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NIS: Sodium Iodin Transporter

NSAID: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç

OH: Hidroksil

RES: Retikuloendotelial Sistem

RNA: Ribonükleik Asit

SSS: Santral Sinir Sistemi

ST₃: Serbest Triiyodotironin

ST₄: Serbest Tiroksin

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

Tf: Transferrin

TGB: Tiroksin Bağlayıcı Protein

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSAT: Transferrin Saturasyonu

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHrAb: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimato tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit) tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyonu ile seyreden hastalığıdır. Tüm toplumlarda çok sık görülür. Tiroid bezinde genişleme ile başlar, hipotiroidi ile sonuçlanır. Genellikle asemptomatiktir. Ötiroidi ve guatr, subklinik hipotiroidi ve guatr, hipotiroidi, adolesan guatr şekillerinde prezente olabilir. Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde diffüz (piramidal lobu da içeren) genişleme tipik klinik bulgudur. Hashimato tiroiditi tanısı için klinik ve laboratuvar bulgulardan en az bir tanesinin varlığı yeterlidir. Klasik prezantasyon büyük tiroid bezi, anti- tiroid peroksidaz(anti-TPO) veya anti-tiroglobulin(anti-Tg) antikor pozitifliği ve ötiroid/hipotiroid metabolik tablodur (7).

Hipotiroidinin en sık nedeni otoimmün tiroidittir. Hipotiroidide premenopozal kadınlarda menoraji ve metroraji şeklinde menstrüel kan kaybı artmıştır ve bu grup hastalarda demir eksikliğiyle karşılaşma oranı sıktır. Tiroid peroksidazın normal işlev gösterebilmesi için gereken bir element de demirdir. Vücuttaki demir düzeylerinin tiroid metabolizmasını bozduğu öngörülen mekanizma tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, tiroid hücresinin üst yüzey membranında yerleşmiş, 103 kilo dalton ağırlığında olan demir bağımlı bir enzimdir. Tiroid peroksidaz tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanma ve MIT ve DIT moleküllerinin birleşmesi reaksiyonunu katalizler (8). TPO enziminin, işlevini sürdürebilmek için ferriprotoporfirin IX' a bağlı bir hem proteini gereklidir. Demir eksikliği geliştiğinde demir düzeylerindeki eksilmeyle birlikte, hem proteini içeren sitokrom oksidaz, myeloperoksidaz ve süksinat-ubikinon oksidoredüktaz enzimlerinin de aktivitesi azalır. Aynı mekanizmayla TPO aktivitesi de azalabilir ve bunun da tiroiddeki iyodinizasyon ve coupling metabolizmalarını etkilediği öne sürülmektedir (9).

Demir eksikliği, aneminin en sık rastlanan nedenidir ve her zaman kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (10). Dünya nüfusunun hemen hemen % 30'u

anemik olup, bunların neredeyse yarısında, yani 500 milyon kişide DEA bulunmaktadır (11). Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği bulunma oranlarına bakıldığında; yetişkin erkeklerin % 3'ü, kadınların % 20'si ve gebelerin % 50'sinde mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu oranlar Orta Güney Amerika ve Asya ülkelerine bakıldığında ise yetişkin kadınlarda % 15 – 64 ve erkeklerde % 1,9 - 14 olarak bildirilmiştir (12). Demir eksikliğinin gebeliğin ilk üç ayında daha yüksek tiroid otoimmünitesi görülme sıklığı, daha yüksek TSH ve daha düşük T4 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Gebeliği bulunmayan 18-45 yaş kadınlarda da demir eksikliği düşük T4 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (10). Demir eksikliğinin tiroid disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve tiroid otoimmünitesi yoluyla erken gebelikte hipotiroidizme neden olabileceği ortaya konulmuştur (14). Doğurganlık çağındaki premenapozal kadınlarda tiroid antikörlerinin pozitifliği gebelik süreci üzerine etkilidir ve bu durumdaki kadınların takip ve tedavileri özellik arz eder. Tiroid antikörleri pozitif olanlar TSH değerine göre ötiroidik olsa bile gebelikte hipotiroidik olma olasılıkları yüksektir. Tiroid disfonksiyonunun fetüs üzerine olumsuz etkileri özellikle gebeliğin ilk dönemlerinde çok belirgindir. Planlanmamış gebeliklerde ve rutin tiroid taramasının yapılmadığı durumlarda tiroid disfonksiyonu atlanabilmekte veya çok geç tanı konmaktadır. Menoraji ve metroraji yakınmaları olan kadınlarda etyolojik bir faktör olarak tiroid hormonlarına bakılması sık bir pratik olmakla beraber hipotiroidinin en sık sebebi otoimmün tiroiditin göstergesi tiroid antikörlerine bakılması rutin pratikte ihmal edilmektedir. Demir eksikliği gebeliğin ilk trimestirinde yüksek tiroid otoimmünite prevalansı ile ilişkili olduğuna göre doğurganlık çağındaki kadınlarda menoraji-metroraji etyolojik araştırmanın bir parçası olarak tiroid fonksiyonu göstergesi TSH ile birlikte tiroid antikörlerine de bakılması olası gebelikte oluşabilecek olumsuzlukların önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada demir eksikliği olan premenopozal kadınlarda tiroid testlerinin yanı sıra tiroid otoantikörleri de bakıldı ve antikor pozitifliğinin sıklığı anemisi olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerinki ile karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DEMİR EKSİKLİĞİ

Demir eksikliği; tüm vücut demir düzeyinin, normal Hb yapımı yanında, demir içeren enzimleri oluşturabilmesi ve diğer görevlerinin yerine getirilmesi için gerekli olan demir düzeyinden daha az olması durumudur (4, 14, 15). Demir eksikliği anemisi gelişme evrelerinden ikinci aşamadır. Anemi görülmemekle birlikte demir depolarının azalması veya tükenmesi, daha çok ise serum demir konsantrasyonu ve transferrin saturasyonunda azalma ile karakterizedir (16). Demir eksikliğinde eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinde artış mevcuttur (13).

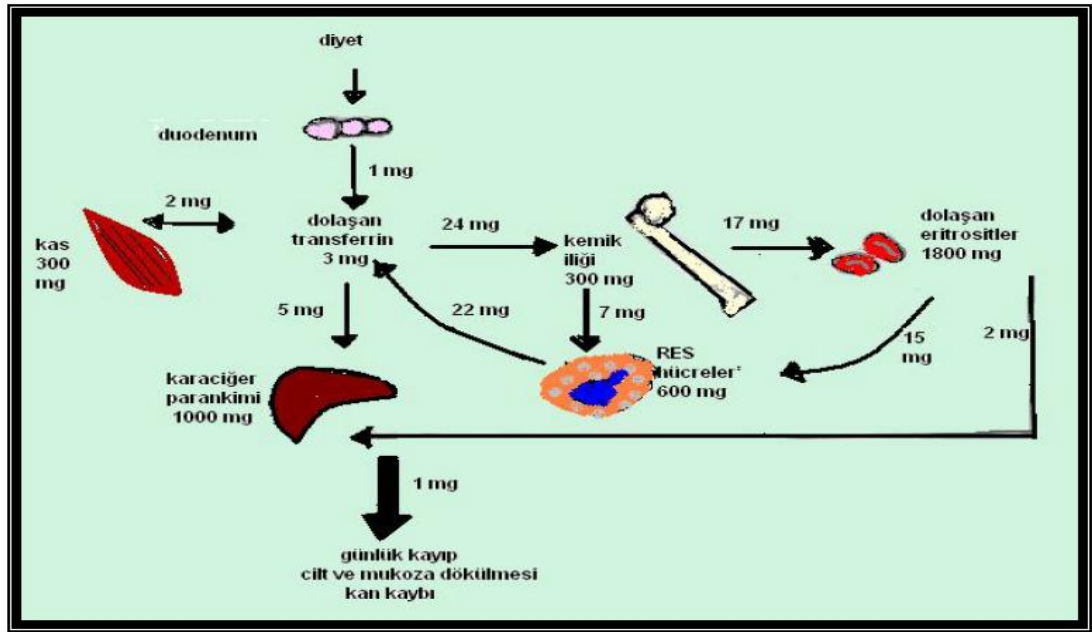
2.1.1.Demir Metabolizması

Demir, pek çok canlı için hemoglobin yapımı, dokulara oksijen taşınması ve hücrel immunitede görev alması sebebiyle esansiyel elementler arasında yer almakta olup, hücre döngüsü için yaşamsal öneme sahiptir. Oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezin demirin elektron taşıma özelliği sayesinde sağlanmaktadır (17). Birçok enzimin yapı ve fonksiyonu için demire ihtiyaç duyulur. Vücutta bulunan formları ferrik(Fe+3) ve ferröz(Fe+2) olmak üzere 2 şekildedir. Demirin elektron değişimi (Fe+3 ↔ Fe+2), redoks aktivitesi için gerekli olup, demir fazlalığında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olmakta ($Fe+2 + H_2O_2 \rightarrow Fe+3 + HO\cdot + OH^-$) ve serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümüne ve toksisiteye yol açmaktadır. Bu nedenle vücut, ferritin şeklinde fazla demiri depolamakta ve serbest

demir dolaşımını azaltmak amacı ile transferrin denilen transport proteinler ile demiri organizma içerisinde dolaşıma katmaktadır (13, 18).

2.1.1.1. Vücuttaki Demir Dağılımı

Vücuttaki total demir miktarı ortalama 2-6 gramdır. Bunun %65'i hemoglobin demiri, %22'si depo demiri (ferritin ve hemosiderin), %10'u miyoglobin ve geri kalanı ise çeşitli enzimlerin (sitokrom oksidaz, hemogentisik oksidaz, peroksidazlar, katalazlar, sitokrom redüktaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, Açı koenzim A dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, vb.) yapısında bulunur. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yaklaşık yarısı demir içerir ve fonksiyonları için ortamda demir gereklidir (19-21).



Şekil 1. Vücut demir dağılım oranları (4)

Hem dışındaki demirin çoğu ferritin ve hemosiderin şekliyle makrofaj ve hepatositlerde depolanmış bulunur. Erkeklerde ortalama 1000 mg., kadınlarda yaklaşık 500 mg. olan bu depo havuzu, yaşlı eritrositlerin retikuloendotelial sistemde yıkılmasından veya hemoglobin sentezi için gerekenden fazla miktarda emilmiş demirin birikmesinden meydana gelmiştir. Kadın ve erkeklerdeki demir depolarındaki farklılık daha önce de söz edildiği gibi, menstrüasyon ve gebeliğe bağlıdır (22).

2.1.1.2. Demirin Transferi ve Depolanması

Barsaklardan absorbe edilen demirin vucutta izlediği bir siklus mevcuttur. Bu siklusun merkezimetal bağlayıcı transport glikoproteinlerinden demir için özgün olan transferrindir(23). Demir beta-1 globülin olan transferrine bağlanarak plazma ve ekstrasellüler alanlardan taşınır. Transferrinin molekül ağırlığı hakkında fikir birliği bulunmamakla birlikte, molekül ağırlığı 79500 kD olan tek polipeptid zincirden oluşan Tf, iki globüler yapıdan meydana gelir (24). Transferrinin asıl üretim yeri karaciğer parankim hücrelerinin endoplazmik retikulumudur, sentezi vücudun büyüklüğü ve metabolik hızına bağlıdır. Bunun dışında mukozada, gonadlarda(ovotransferrin, testiküler Tf) ve SSS'de de değişik transferrinler tanımlanmıştır. Serum konsantrasyonu 2.5 gr/litre dir. Demir eksikliğinde artmış olan yapıma bağlı olarak plazma transferrin konsantrasyonunda artış gözlenir. Transferrinin 1/3'ü satüre yani demirle bağlıdır. Serum demir düzeyi, demir emilimi ve kullanımı arasındaki dengeyi belirler. Transferrinin 2/3'ü serbesttir ve buna latent demir bağlama kapasitesi denilmektedir (23, 24). Transferrinin demire afinitesi fazladır. Transferrine bağlı demir, eritrosit öncül hücrelerine taşınır (23).

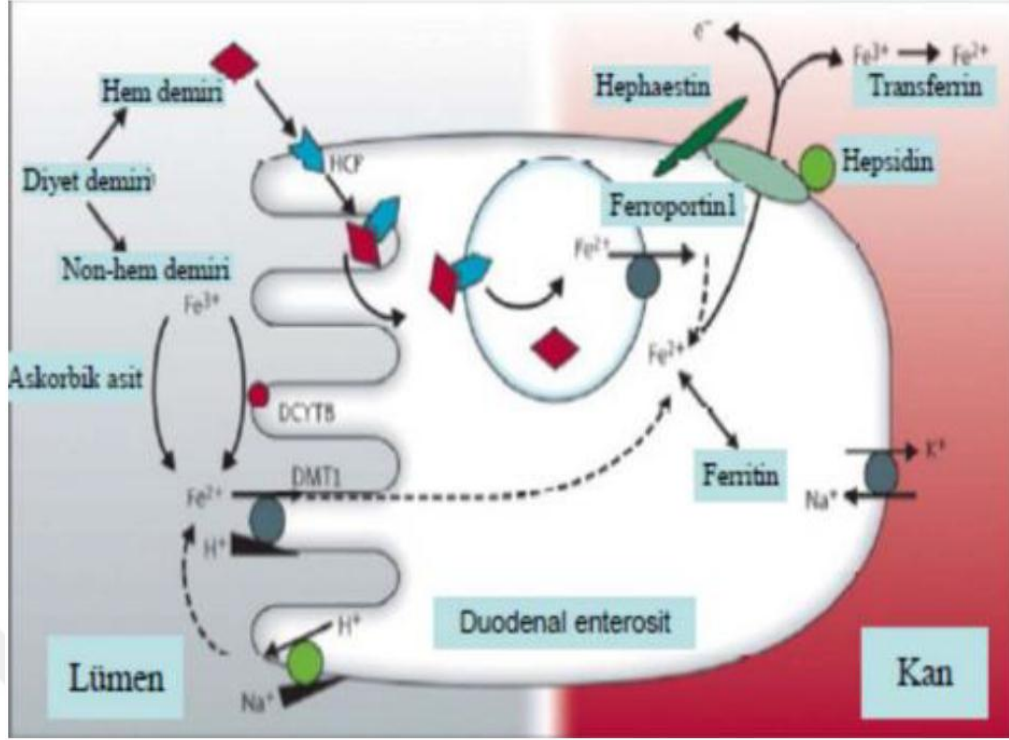
2.1.1.3. Demirin Absorbsiyonu

Vücut demir depoları, diyetteki demir alımı ve kayıplar arasında hassas bir denge ile sağlanmaktadır. Bu denge demir emilimi ile sağlanır. Demir emiliminin regülasyonu normal demir dengesi için temeldir.

Bu regülasyonu etkileyen faktörler şunlardır:

- Diyet demirinin tipi ve miktarı
- Vücut demir ihtiyacı
- Vücut demir depolarının durumu
- Eritropoez
- Hipoksi(25)

Demir emilimi önemli ölçüde duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Diyetle alınan non-hem demirin çoğunluğu ferrik (Fe⁺³) formunda olup matür eritrositte demirin indirgenmesiyle emilimi başlar (26). Ferröz demire dönüştürülen demir daha sonra intestinal divalana metal transporter (DMT1) tarafından enterosit içine alınır (27). Barsak hücresi içine alınan demir işlevsel demir proteinlerin yeniden sentezinde, ferritine çevrilerek veya bazolateral membrandan salgılanarak kullanılabilir. Bazolateral membrandan demir salınımı bazolateral demir transport protein ferroportin 1 (FPN, IREG1) tarafından gerçekleştirilir (28). Hepsidin, karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanı, küçük bir peptid hormon olup plazmada bulunur ve böbreklerle atılır. Enterositlerden ve makrofajlardan dolaşıma demir geçişini önleyerek demir absorpsiyonunu azaltır. Demir eksikliği anemisinde hepsidin ekspresyonu azalır (29). Transferrin bir veya iki ferrik (Fe⁺³) moleküle sıkıca bağlanıp demirin diğer moleküllerle reaksiyona girmesini önleyerek demiri plazma dolaşımında taşıyan moleküldür. Demir eksikliği durumlarında sentezi bilinmeyen mekanizmalarla artar (30). Ferritin demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerde bulunan hücresel depo proteindir ve ayrıca pozitif bir akut faz reaktanıdır (31). Ferritin, transferrin ve transferrin reseptörü ile beraber oksidatif stres ve inflamasyona karşı hücrel savunmayı yöneten protein ailesi üyesidir (32). Depo edilen demirin çoğu metabolik ihtiyaçlar için kullanılır. Eritroid öncül hücrelerdeki ferritin hem sentezine demir sağlanmasında özellikle önemlidir (33). Hem demiri hemoglobin, myoglobin ve hayvansal gıdalardaki diğer hem proteinlerinden sağlanır, emilimi diyetteki diğer maddelerden etkilenmez. Hem demiri ferrik duruma oksidize edilir ve hemine meydana gelir. Hem demirinin emilimi tam olarak bilinmemektedir (34). Diyetle alınan inorganik, hem olmayan (nonheme) demir bitkiler ve süt ürünlerinde bulunur ve emilebilmek için ferröz forma çevrilmelidir. Diyetle bulunan askorbik asit ve hayvan dokuları hem olmayan demirin emilimini artırırken fitat, polifenol, fosfat, fosfoprotein, kalsiyum gibi bazı maddeler hem olmayan demir emilimini inhibe ederler. Her şeyin dengede olduğu bir insanda demir emilimi alınan diyetin %5-10'udur (35).



Şekil 2. Demirin enterosit yüzeyinde emilimi (5)

2.1.1.4. Demir Desteği ve Depolarının İncelenmesi

Demir eksikliğinden şüphelenildiğinde demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin satürasyon yüzdesidir. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiriX100/TDBK transferrin satürasyonunu gösterir ve % 20-45 sınırları normal değerleri oluşturur (36).

Total demir depolarının değerlendirilmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon varlığında yükselir. Plazma demirinin sabah ve akşam düzeyleri arasında fark saptanması nedeniyle kan örneklerinin sabah ya da öğleden önce alınması önerilmektedir (37).

2.1.2. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

“Demir eksikliği” ve “demir eksikliği anemisi” genellikle karıştırılan kavramlardır. Anemi gelişmeden önceki basamakta demir eksikliğinden söz edilebilir. Bir kişide demir düzeylerinin ortaya konulması için öncelikle demir depoları belirlenmelidir. Karaciğer, dalak ve kemik iliği ile diğer bölgelerdeki RES organizmada başlıca demir depolanan bölgelerdir (38). Vücudun demir ihtiyacı olduğunda fonksiyonel demir bileşiklerinde hiçbir azalma olmadan öncelikle depolardan demirin mobilizasyonu beklenir. En erken fazda depo demirinde azalma görülür (39). Bu dönemde, demir deposunun değerlendirilmesi serum ferritininin ölçümü veya biyopsi tekniklerinin uygulanmasıyla saptanabilir. Depo demiri; hemosiderin ve ferritinin prusya mavisi ile boyanmasıyla tespit edilebilir. Belirli bir düzeyin üstünde rezerve demir deposunun bulunması durumunda demir eksikliğinden söz edilemez. Deponun tamamen tükenmesi durumunda demir eksikliği söz konusudur. Bu dönemi belirlemede kemik iliği granüllerine bakılması yerine ferritin düzeyinin ölçülmesi daha kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (39). Kemik iliğinde depo demirin kaybolduğu tek anemi demir eksikliği anemisi dir. Serum ferritininin 1 mikrogramı ilikteki demir deposunun 10 mg'ına karşılık geldiği için azalmış serum ferritininin tespiti ilikteki depo demiri hakkında çok değerli bilgi verir. Ancak, serum ferritini akut faz reaktanı olarak kronik enflamasyon gösteren hastalarda, neoplastik ve hepatik yetmezlikli hastalarda artmış bulunabilir (38, 39). Diğer yönlerden sağlıklı bir kişide serum ferritini <10-12 µg/l ise bu demir depolarının tamamen boşaldığını gösterir. Fonksiyonel demirde azalma, demiri eksik eritropoeze neden olur. Laboratuvarda bu durum serum demirinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artma ve transferrin saturasyonunda azalma ile ortaya çıkabilir (38). Demir eksikliğini gösteren eritropoez, dolaşan eritrositlerde serbest eritrosit protoporfirinin artmaya başlamasından sonraki 1-2 hafta içinde görülür. İstenilen düzeyde demir bulunmaması halinde protoporfirin demirle birleşip Hem'i oluşturamaz, fazla protoporfirin eritrositlerde birikir. Eritropoez demirin eksik olması halinde daha küçük ve içinde daha az Hb bulunan eritrositleri dolaşıma çıkarır. Bunun sonucunda eritrositler mikrositik ve hipokromik görülür.

Tablo 1. Demir Eksikliği Evrelendirmesi ve Laboratuvar Bulguları(1)

	Demir depolarının azalması	Demir eksikliği eritropoezi	Demir eksikliği Anemisi
Hemoglobin	Normal	Hafif azalma	Hafif azalma
Demir depoları (mg)	<100	0	0
Serum demiri (µg/dL)	Normal	<60	<40
Satürasyon (%)	20-30	<15	<10
Ferritin (µg/L)	<40	<20	<15
Sideroblastlar (%)	40-60	<10	<10
Eritrosit protoporfirini (µg/dL eritrosit)	30	>100	>200

2.1.3. Demir Eksikliği Etiyolojisi

Artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında oluşur. Demir eksikliği anemisinin en sık karşılaşılan nedenleri arasında erkeklerde gastrointestinal sistem kanamaları(peptik ülser,gastrik hiatal herni,divertikül ve polipler,inflamatuvar barsak hastalıkları,gis maligniteleri,paraziter hastalıklar) , doğurganlık çağındaki kadınlarda ise menstürel kayıplardır (40).

Bir mililitre kan 0.5 mg demir kapsar ve günde kaybedilebilecek 3-4 ml kan negatif demir balansı ile sonuçlanabilir (16). Batı ülkelerinde normal diyetle günlük demir alımı; erişkin erkekte 5- 10 mg, erişkin kadında 7-20 mg kadardır. Gelişmiş ülkelerde diyetle ilişkili demir eksikliği anemisine çok az rastlanırken, ekonomik olarak gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde diyetle hem içeriği fazla olan etten yoksun beslenmek demir eksikliğini sık sebeplerindendir (16). Mide asit ortamı ferrik demirin emilimini artırırken hem demirinin emilimi üzerine etkisi yoktur. H2 blokerler ve antiasitler demir emilimini azaltırlar ancak bunların fazla bir klinik önemi yoktur (41). Gastrektomi operasyonlarının sık rastlanılan bir

komplikasyonudur. Demir emiliminin en iyi olduğu duodenuma yönelik Billroth II gibi operasyonlar da emilimi azaltırlar. Obezite nedeni ile gastrik “by-pass” operasyonu geçiren hastalarda % 6.4 oranında demir eksikliği geliştiği bildirilmiştir. Operasyonlar dışında gluten enteropatisi gibi diğer hastalıklarda da demir emilimi bozulmaktadır (29). Pica yetersiz demir emilimine neden olmaktadır. Ayrıca demir eksikliğinin bir bulgusu olabilir ve demir eksikliği ortadan kaldırılsa pica alışkanlığı da kaybolabilir (42). Menstrüel kanama başka bir neden olmaksızın kadınlarda demir eksikliğinin en sık nedenidir. Normal bir kadında bir menstrüel periyod boyunca yaklaşık 35 ml kan kaybı olmaktadır. Bu miktar 80 ml’ye kadar çıkabilmektedir. Rahim içi araçlar kanama miktarını arttırırken, doğum kontrol hapları kanama miktarını azaltmaktadırlar (43). Düzenli olarak yapılan kan bağışları, demir depolarının azalmasına neden olur. Bir ünite kan yaklaşık 250 mg demir içermektedir. Bir yıl boyunca verilen 5 ünite kan erkeklerin %8 ve kadınların %38’inde depo demirini boşaltmaktadır (16). Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve protez kalp kapakları olan hastalarda hemoglobinüri ve hemosiderinüri olmakta ve bu durum da demir kaybına yol açmaktadır (44). Kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinin en önemli nedeni diyaliz sırasında kaybedilen kandır. Bunun dışında bu hastalarda GIS’deki telenjiektazilerden kaybedilen kan ve kullanılan ilaçlara bağlı demir emiliminin bozulması da demir eksikliği oluşmasına katkıda bulunmaktadır (16). Kadınlar gebelik sırasında önemli miktarda demir kaybederler. Her bir gebelik sırasında yaklaşık 680 mg demir kaybedilir. 450 mg kadar demir de artan kan volümünü karşılamak için gereklidir (45).

Tablo 2. Demir Eksikliği Etiyolojik Faktörleri (2)

A) Yetersiz alım ve/veya artmış ihtiyaç
1. İnfant ve çocuklar
2. Gebelik
B) Emilim ve utilizasyon (kullanım) azalması
1. Parsiyel gastrektomi
2. Malabsorbsiyon sendromları
C) Kan kaybı
1. Sindirim sistemi
a. Peptik ülser
b. İlaçlar (NSAID)
c. İnfeksiyonlar
d. İnflamasyon
e. Maligniteler
f. Telenjektaziler
g. Diafragmatik herni
2. Solunum sistemi
a. Enfeksiyonlar
b. İnflamasyon
c. Malignensiler
d. Pulmoner hemosideroz
3. Genitoüriner sistem
a. Menstrüel kayıplar
b. İnfeksiyon / inflamasyon / malignensiler
4. Flebotomi
a. Polisitemia vera
b. Tanı amacı ile alınan aşırı miktarda kan
5. Travma ve cerrahi

2.1.4. Klinik Bulgular

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur (46). DEA' da tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiç bir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA'da birçok sistemle ilgili bulgular olabilir. Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin hangi hızla geliştiğine ve derecesine bağlıdır. Solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan bulgulardır. Vakaların % 10 - 15' inde dalak büyümüştür (13). Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkileri olduğu, tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarını katalizoru olan tiroid peroksidaz enziminin demire bağımlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir (47). Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür. Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillerinde atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir. Özefajial webes bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer–Winson veya Paterson–Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir (22). Gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir. Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. Pikalı hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak demir emilimini bozan kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir. Granülositler fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip

eder. Demir myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (22).

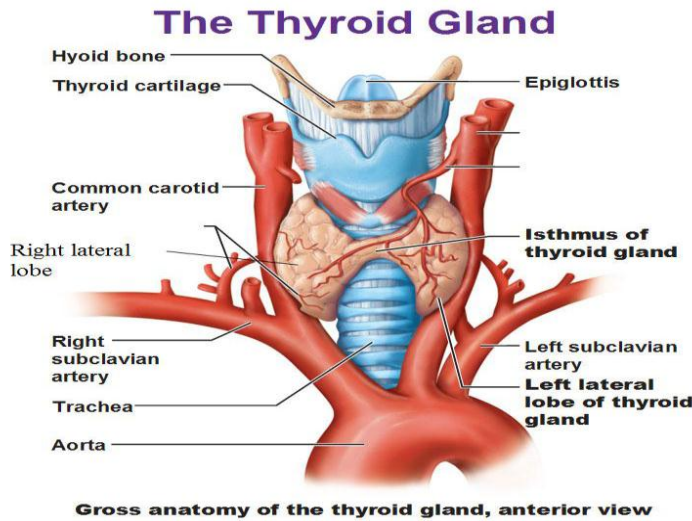
Tablo 3. Demir Eksikliğinin Sistemler Üzerindeki Etkileri (3)

<p>✓ <u>Cilt</u> Solukluk</p> <p>✓ <u>Kas - iskelet sistemi</u> Efor kapasitesinde azalma Egzersiz intoleransı</p> <p>✓ <u>Kardiyovasküler sistem</u> Kalp debisinde artış Taşikardi Kardiyomegali Kalp yetmezliği Plazma hacminde artış</p> <p>✓ <u>Nöropsikiyatrik sistem</u> İritabilite-halsizlik Senkop Papilla ödemi Psödötümör serebri 6. sinir parezisi Huzursuz bacak sendromu Katılma nöbeti Uyku bozukluğu Dikkat eksikliği Öğrenme güçlüğü Davranış bozukluğu Algılama fonksiyonlarında azalma Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik</p>	<p>✓ <u>Gastrointestinal sistem</u> İştahsızlık Angüler stomatit Atrofik glossit Disfaji Pika Glutene duyarlı enteropati Helikobakter Piloni gastriti</p> <p>✓ <u>İmmünite bozuklukları</u> Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu</p> <p>✓ <u>Endokrin sistem</u> Büyüme gelişme geriliği Tiroid fonksiyon bozukluğu</p>
--	---

2.2.TİROİD BEZİ VE METABOLİZMASI

2.2.1.Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, boyunda trakeanın önünde krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiş, iyi kanlanan, 5.servikal vertebra ile 1.torasik vertebra arasındaki seviyede uzanım gösteren bir endokrin organdır. Normal erişkin tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert, 25-30 gram ağırlığındadır. İki lateral lobdan oluşur ve ortada iki tiroid lobunu krikoid kıkırdağın hemen önünde veya biraz aşağısında birleştiren istmus yer alır. Triglossal kanalın distal parçası olan piramidal lob, koni şeklinde olup istmusdan hyoid kemiğe doğru uzanım gösterir ve yaklaşık %80 insanda mevcuttur. Lateral loblar trakeanın iki yanında yer alır. Loblar lateralde karotis kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde tiroid önü kaslara (sternohyoid, sternotiroid ve omohyoidin süperior parçası) komşudur. Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Bu bölge rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı yerleşimdir. Zuckerkandl tüberkülü, tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısı olup Berry ligamanına komşudur. Tiroidektomi olgularında %14 ile %55 oranında görülür. Rekürren laringeal sinir Zuckerkandl tüberkülünün arka ve medial kısmında seyrederek (48). Lateral lobların arka yüzünde 2 çift sağlı-sollu paratiroid bezleri bulunur (49).



Şekil 3. Tiroid Bezi Anatomisi (<http://antranik.org/the-endocrine-system/>)

2.2.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid foliküler yapıdadır. Foliküller 100-300 µm çapındadır. Folikül lümeninin ortası kolloidle doludur. Etrafı tek sıra tirositten (tiroid parankim hücresi) oluşur. Tirositler kuboidal veya kolumnar şekillidir. Hücre şekli fonksiyonel uyarı ile değişir. Uyarılmamış foliküllerde hücre yüksekliği az olur (daha yassılaştı) ve lümende kolloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümende kolloid azalır. Normal bir tiroid bezinde folikül çapları ve foliküllerin kolloid içeriği son derece farklıdır; bu bağlamda tam bir heterojenite vardır. Aynı folikülü oluşturan hücrelerde de birçok yönden farklılıklar görülebilir. Onbeş-otuz tirosit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir.

2.2.3. Fizyoloji ve İyot Metabolizması

Periferik dokuların ihtiyacını karşılamak için gerekli tiroid hormon miktarının sentezi için iyot gereklidir. NIS (Sodium- İodine Symporter) sistemi ile iyot, aktif olarak tiroid hücresine alınır. TPO (Tiroid Peroksidaz) enzimi iyodun hücre içinde oksidasyonunu ve kolloid sıvıya alınmasını sağlar. Tg molekülü, tirozil kalıntıları ile iyodu bağlayarak hücrenin kolloide bakan kısmında MIT (Monoiyodotirozin) ve DIT (Diiyodotirozin) yapılarını meydana getirir. Bu yapıların oluşumu için H₂O₂ (Hidrojen Peroksit), Duox 1, Duox 2 ve TPO enzimlerine ihtiyaç vardır. TPO; DIT ve MIT bağlanmalarını katalize ederek T₃ veya T₄ oluşumunda da görev alır. Kolloid içinde depolanacak tiroid hormonları hücre içine pinositoz yolu ile alınırlar. Hücre içinde spesifik proteazlar ile parçalanarak açığa çıkan T₃, T₄, DIT ve MIT hücrenin bazal kısmına doğru taşınırlar. T₃ ve T₄ kapiller damarlara salınırken, DIT ve MIT halojenazlar ile deiodinize edilirler. Böylece iyodun tekrar kullanımına olanak tanınır. Ayrıca birçok transkripsiyon faktörleri, hormonogenik enzimlerin sentezi için gereklidir. Bunlar TSH yanı sıra NkX2-1 (Ttf-1), Pax8, Foxel (Ttf-2), Foxe2 (HNF-3) molekülleridir (32). Tiroid transkripsiyon faktör 1-2 ve PAX8 gibi tiroid hücresine spesifik proteinler, Tg ve TPO genlerini uyarırlar(50).Normalde tiroid hormon yapımı için gereken günlük iyot miktarı 100- 150µg'dır.

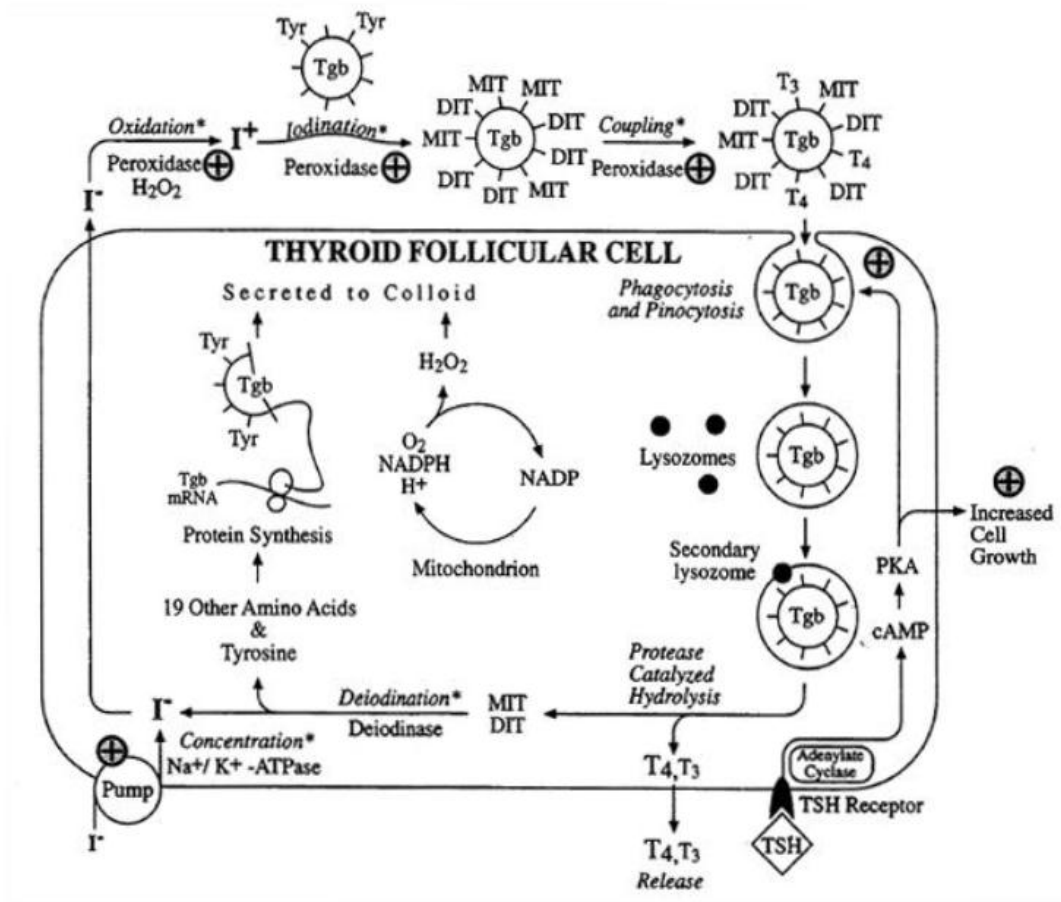
İyodun ana kaynağı diyettir. Diyetdeki iyot miktarı ise su ve toprağın iyot miktarına bağlıdır. Günlük iyot alınımı, ülkeden ülkeye ve aynı ülke içinde farklı yerleşim birimlerinde bile değişiklik göstermektedir. Bu miktar ABD’de 250-700 µg, Japonya’da 1 mg, Asya ve Avrupa’nın bazı yerlerinde 50µg’dır. Türkiye’de durum Asya’da saptanan duruma paralellik göstermektedir. İyot eksikliğinin en iyi göstergesi 24 saatlik idrar ile atılan iyot miktarıdır. WHO’na göre bu miktarın 150-300µg olması gerekmektedir. Diyetdeki inorganik iyot ve organik iyot ince bağırsaklara gelince organik iyot redüklenerek inorganik iyoda döner ve bağırsaklardan süratle emilerek kana geçer. Dokularda T3-T4’ün yıkılması sonucu açığa çıkan inorganik iyotla beraber extrasellüler sıvıdaki (Extracelluler fluid-ECF) havuza girer, böylece ECF’deki iyot konsantrasyonu 100-150 µg/dl’ye ulaşır. ECF havuzundaki tüm iyot böbreklerden filtre olur. Erişkin insanlarda iyodun böbrek klirensi yaklaşık 30-40 ml/dk’dır. Tiroidin iyot gereksinimine bağlı olarak, bu filtrasyonun büyük bir kısmı pasif olarak geri emilime uğrar ve ECF’ye geri döner. Küçük bir kısmı ise idrar tarafından atılır. Karaciğerde metabolize olan T3- T4’den açığa çıkan iyot ise safra ile bağırsaklara geçer ve organik iyot halinde feçesle atılırken, çok az miktarda ki iyot ise deri, tükürük, solunum yolu ve laktasyonla atılır. Total vücut iyot miktarı 9000µg’dır. Bunun 8000µg’ı tiroide kolloid içinde depolanır. Geriye kalan kısım dolaşımdaki T3-T4 üzerinde (600µg) ve ekstrasellüler sıvı havuzundadır. ECF havuzundaki iyod ise; T3-T4 deiyodinasyonu sonucu açığa çıkan iyot (60-65 µg) ve gastrointestinal sistemden absorpsiyona uğradıktan sonra böbreklerden reabsorbe olan iyodtur.

2.2.4. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları

Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki hormonal mekanizma ile tiroid hormon sentezi düzenlenir. Hipotalamus, TRH salgılayarak hipofizin TSH üretmesini sağlar. Bunun sonucunda TSH tiroid bezini uyararak tiroid hormonunun salgılanmasını sağlar. Salgılanan tiroid hormonu hem hipofiz hem de hipotalamus üzerinde negatif etki oluşturarak aksı tamamlar (51).

Tiroidden başlıca salgılanan hormon T4’dır. Günlük yaklaşık 80-100 nmol kadar üretilir. T4 yalnızca tiroidden salgılanırken, T3 üretiminin sadece %20’si tiroide gerçekleşir, kalan %80’i periferde T4’ün T3’e dönüşümüyle oluşur.

Normal tiroid hormonu üretimi için normal TSH seviyesiyle beraber yeterli miktarda iyot gereklidir. İyot mide-barsak sisteminde iodide çevrilir ve kolaylıkla emilir. Tiroide alınan iyot hızlıca okside edilir ve tiroid-peroksidaz aracılığıyla “organifikasyon” adı verilen bir süreçten geçerek Tg’in tirozin moleküllerine bağlanır. 660 kd’luk bir glikoprotein olan Tg’in üzerindeki tirozin moleküllerinin %25’i iodinasyona uygundur ve monoiodotirozin ve diiodotirozin moleküllerinin sentezlenmesi sonrasında “coupling” adı verilen bir mekanizmayla bu moleküllerin birleşmesi sonucu T3 ve T4 sentezi gerçekleşir (52).



Şekil 4. Tirozin İyodinasyonunun Ardışık Aşamaları ve Sonunda T4 ve T3 Yapımı (6)

2.2.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Verilmesi ve Yıkımı

Kandaki T₃ ve T₄ ; TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve albumin gibi proteinlerle ilişki içindedir(53). Dolaşımdaki total tiroid hormonlarının % 99' u bağlı olarak bulunur. T₃ ve T₄' ün primer taşıyıcı proteini TBG' dir; total T₄' un % 70' i, T₃' ün % 40 - 60' ı TBG' e bağlanır. Geriye kalan serbest T₄ ve T₃

Herkes Açık | Public

tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile taşınır. T3 tiroksin bağlayan globulin ve albumine bağlanır fakat tiroksin bağlayan prealbumine bağlanamaz (54). TBG, dokuları T4 düzeyindeki dalgalanmalardan koruyucu bir tampon görevi görür. Plazma proteinlerinin tiroksine olan affinitesi T3' e olandan 10 misli daha fazladır. T4' ün ancak % 0.1 kadarı kanda serbest şekilde iken T3' ün % 1 kadarı serbest şekilde bulunur.

2.2.6.Tiroid Hormonlarının Plazmada Taşınması

Tiroid hormonlarının suda çözünürlükleri iyi değildir, bu nedenle plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Tiroksin bağlayıcı globülin, eski adıyla T4 bağlayıcı prealbümin olan transtiretin ve albümin en önemli taşıyıcı proteinlerdir. Ayrıca plazma tiroid hormonlarının %3-6 kadarı da lipoproteine bağlı olarak taşınır.

Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG): İdotironinlerin yaklaşık %70'ini TBG bağlar. Hormon bağlama affinitesi diğer taşıyıcı proteinlerden çok üstündür. T4 bağlama affinitesi T3 bağlama affinitesine göre 20 kat daha fazladır. Bağlanan hormonların serbest hale geçmeleri daha uzun sürer. Buna göre TBG tiroid hormonları için öncelikle depo görevi yapar. 5 gün yarılanma ömrü vardır. TBG kan beyin bariyerini aşamaz, transtiretin kan beyin bariyerini aşarak T4'ün beyine taşınmasına olanak tanır. Kan tiroid hormon düzeyleriyle orantılı olarak TBG düzeyindeki artış veya azalma olur. Serbest tiroid hormonları buna karşın genelde değişmez. Dokuların gereksinimi olan tiroid hormonları serbest hormonlardan sağlanır. Aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının kontrolü serbest hormon düzeyleriyle yapılır. Bazı konjenital, fizyolojik durumlar ve ilaçlar tarafından TBG düzeyi ve tiroid hormon bağlanması değiştirilebilir. 1500 canlı doğumda 1 görülen konjenital TBG eksikliği X'e bağlı resesif kalıttır. Etkilenen erkeklerde total T3 ve T4 düzeyleri düşük olmasına rağmen, serbest hormon düzeyleri normaldir. Bu hastalar ötiroid kalırlar. Diğer taraftan çok nadir görülen konjenital TBG fazlalığında da aynı durum söz konusudur. Gebelik, östrojen kullanımı ve östrojen üreten tümörleri TBG'nin sialik asit içeriğini arttırarak metabolik klirensinin yavaşlamasına neden olurlar. Bu da artmış TBG düzeyi ile sonuçlanır. TBG düzeyi major sistemik hastalıklarda düşebilir. Androjenik steroidler, glukokortikoidler, danazol ve Lasparaginaz gibi bazı ilaçlar TBG düzeyini düşürürler. Salisilatlar, yüksek dozda

fenitoin, fenilbutazon ve iv. furasemid türü bazı ilaçlar TBG'ye bağlanarak T3 ve T4'ün serbest bırakılmasına neden olurlar. Bu durumda hipofizer uyarı baskılanarak artan serbest hormon düzeyleri normale getirilir. Benzer şekilde heparin; lipoprotein lipaz aktivasyonu ile serbest yağ asitleri salınımını artırır. Bu durum tiroid hormonlarının TBG'den ayrılmasına neden olur. Kanda ölçülen serbest T3 ve T4 düzeyleri yüksek saptanır (55, 56).

Tiroksin Bağlayan Prealbumin (Transtiretin): Transtiretin retinol (A Vitamini) bağlayıcı protein ile bir kompleks halinde bulunduğu için bu ad verilmiştir. T4 bağlama affinitesi TBG gibi T3'ten daha yüksektir. Dolaşımdaki T4'ün %10'unu bağlar. T3 ve T4'ün transtiretinden ayrılmaları hızlıdır. Böylece albuminle birlikte, transtiretin hazır kullanılabilir T3 ve T4 kaynağıdır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 gün kadardır. Hastalık sırasında azalır (negatif akut faz reaktanı). Beyin omurilik sıvısındaki major tiroid taşıyıcı protein transtiretindir.

Albumin: Albuminin T3 ve T4 bağlama affinitesi transtiretin ve TBG'den daha azdır. Plazma tiroid hormonlarının %10-20 sini bağlar. Ayrıca bu hormonlar albuminden hızlı ayrılırlar. Bundan dolayı albumin dokular için başlıca serbest hormon kaynağı durumundadır. Nefrotik sendrom veya siroz gibi hipoalbuminik durumlarda total tiroid hormon düzeyleri azalır, ancak yine de serbest hormon düzeyleri normal düzeylerde kalır. Otozomal dominant kalıtılan, familial disalbuminik hipertiroksinemide albumin normalden %25 daha fazla T4 hormonu bağlar. Sonuçta total T4 artar. Normal serbest T4, normal serbest T3 ve ötiroidizm görülür (57).

2.2.7. Tiroid Hormonlarının Dokular Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişmeyi, oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sinirsel fonksiyonları, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizması üzerinde etkileri vardır (58, 59). Tiroid hormonlarının major etkileri nükleer T3 reseptörleri aracılığıyla olur. Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri tiroid hormonlarının growth faktör sentezini uyarması ve growth faktör reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Bu hormonların diğer bir etkisi de katalamin işlevlerini arttırmasıdır. Tiroid

hormonu oksijen tüketimini ve termogenezi artırır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yıkımını, LDL reseptörünün ekspresyonunu artırarak hızlandırır. T3, miyokard kontraktilesi yanı sıra, miyozin ağır zincir ve sarkoplazmik retikulumdaki adenozin trifosfatazı (ATPaz) etkileyerek relaksasyonu artırır. Ayrıca kalp hızını, sinoatrial düğüm depolarizasyonu ve repolarizasyonunu değiştirerek artırır. Fizyolojik diğer tiroid hormon etkileri arasında mental uyanıklık, solunum için itici güç olma, gastrointestinal motilite ve kemik turnoverinin artırılması da sayılabilir. Bunun yanında oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunun artması ile solunum hızı ve derinliğini artırır.

2.2.8. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıkları tanı ve izleminde klinik bulguların yanı sıra laboratuvar testlerinin de yeri çok önemlidir.

TSH: Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en duyarlı markıdır. Plazmadaki serbest hormon düzeylerine hassastır. İmmünoimetrik yöntemle ölçüldüğünde, laboratuvarlar arasında hafif farklılıklar olmakla birlikte TSH düzeyi 0.4-4.2 mU/L arasındadır. Üst sınırın daha düşük olması gerektiğini düşünenler olmasına rağmen bu aralık hastalık ve riskli popülasyonun %96'sını temsil etmektedir (60, 61). B-hCG'ye bağlı hipertiroidi olasılığı nedeniyle gebelerde alt sınır yüksektir. TSH salınımının diurnal olduğu, akşamın erken saatlerinde pik yaptığı ve öğleden sonra en alt düzeye indiği unutulmamalıdır. Sınırdan anormal değer ortalama bir hafta içinde tekrarlanmalıdır. Ölçümün duyarlı olduğunu söyleyebilmek için saptamanın alt sınırı 0.02 mU/L den küçük olmalıdır. Tiroid hormonu aşırı sentezine bağlı hipertiroidizmde ve/veya herhangi bir nedenden dolayı aşırı tiroid hormonu olan tirotoksikozda TSH düzeyi normalin altına düşer. Düşüklük; alt limitle 0.1 mU/L arasındaysa subklinik hipertiroidi, 0.1 mU/L'nin daha altındaysa semptomatik hipertiroidi ve artmış serbest T4 düzeylerini gösterir. Primer hipotiroidide TSH düzeyi çok yüksek değerlere ulaşabilir. Klinik bulgular ile TSH düzeyi arasında doğrusal ilişki vardır. TSH düzeyi 5-15 mU/L arasında saptanan hastalarda serum serbest T4 tipik olarak düşük-normal, serbest T3 düzeyi normaldir (62). Hem TSH, hem de serbest T4 hormonları birlikte yüksekse; TSH üreten adenom, otonom TSH salınımı, tiroid hormon direnci veya hipertiroidi gibi görünen

ölçüm yanlışlığı olabilir. Hipofiz adenomu ayırıcı tanısı için MRG ile görüntüleme yapılır. Serbest alfa subünit TSH, FSH, LH ve hCG'de ortaktır ve LH, FSH üretim artışı (postmenopozal kadınlarda) veya TSH üretim artışı (primer hipotiroidi) durumlarında serbest alfa subünit düzeyi artar. Aynı zamanda anterior hipofizde glikoprotein üreten tümörlerde alfa subünit artar. Alfa subünit ölçümü bu durumları göstermek için gerekirse kullanılabilir. Normal aralığı genellikle 1-5 mcg/L olarak ölçülür.

Total T3 ve T4 : Sensitif ve spesifik radyoimmünoasseylerle ölçülebilir. Ancak tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin plazma konsantrasyonları veya bağlanma affinitelerine bağlı olduğundan güvenilir olmayan sonuçlar elde edilebilir. Hamile bir kadında östrojen artışına bağlı tiroksin bağlayıcı globülin artıp, total T4 yüksek saptanır ve laboratuvar bulguları hipertiroidi gibi görünebilir. Rutin çalışmalarda total T3 ve T4 düzeyine ihtiyaç duyulmaz.

Serbest T3 ve T4 : Serbest hormon düzeyi, hücrelere giren ve etkin olan esas hormondur. İmmünessey ve equilibrium diyalizi yöntemleri kullanılarak serbest T3 ve T4 hormon ölçümleri yapılır (63). İmmünessey yöntemi ucuz ve kullanışlı olan yöntemdir. Serum T3 ölçümü; T3'ün yükseldiği ve T4'ün normal kaldığı T3 tirotoksikozunda, hipertiroidizmin ciddiyetini tanımlamak ve tedaviye cevabı monitorize etmek açısından önemlidir. Graves hastalarında T3/T4 oranının T3 lehine artar. Hipotiroidizmi, tiroid dışı hastalıkların tiroidi etkilediği durumlardan ayırmak için Reverse T3 ölçümleri yararlıdır. T3'ün yaklaşık %0.3'si ve T4'ün %0.02'ü serbest haldedir. Serumdaki normal değerleri; serbest T3 için 0.2-0.5 ng/dL (3-8 pmol/L), serbest T4 için 0.7-2.5 ng/dL (9-30 pmol/L) kadardır. Hipertiroidili hastalarda serbest hormon düzeyleri artarken, hipotiroidili hastalarda azalır. Baz hastalıklara bağlı tiroid bağlayıcı globülin değişimlerinde ötiroidinin sağlanması için bağlanma oranları değişecektir. Gebelik, östrojen kullanımı, enfeksiyon, hepatitler ve bilyer siroz gibi hastalıklarda bağlanma oranı artar, androjen kullanımı, yüksek doz glukokortikoid kullanımı, aktif akromegali vb. durumlarda bağlanma oranı azalır (41).

Tiroglobulin: Tiroid bezinde sentez edilerek lümene salınan ve kolloid içinde depolanan Tiroglobülin, 660 kd ağırlık ve 5496 aminoasit içeren glikoprotein yapıda bir moleküldür. %10 oranında karbonhidrat içerir. Hormon sentezinde

Herkese Açık | Public

iyodotironinlerin yan yana gelmesi, iyot bağlanması ve tiroid hormonlarının depolanmasında görev alır. Tiroide özgü bir molekül olduğu için hipertiroidi, gland destrüksiyonu (tiroiditler) ve differansiye tiroid kanserlerinde sentezi artar(64). TSH baskılama tedavisi, sekonder hipotiroidi ve primer hipotiroidilerin bazılarında (tiroid atrofisi, blokan antikörlara bağı hipotiroidiler, genetik sentez kusurları, total tiroidektomi sonrası ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası) sentezi azalır (65). Tiroglobülin, 0.1 ng/mL ye kadar düşük düzeylerde bile ölçülebilmektedir. Anti tiroglobülin antikörları varlığında serum düzeyi yanlış olarak düşük saptanabilir. Normal serum konsantrasyonu 20-50 ng/mL arasındadır. Tiroglobülin ölçümü için iki ana endikasyon bulunur. Birincisi; differansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi sonrası nüksün belirlenmesi; ikincisi tiroglobülin düzeylerinin baskılanmış bulunduğu ekzojen tiroid hormonu alımına bağı tirotoksikozun, tiroglobülin düzeyinin normal veya yüksek olduğu endojen tiroitiksikozisten ayrılmasıdır. Tiroglobülin 1 ng/mL altında ise nüksün olmadığı kolayca söylenebilir.

Tiroid Antikörları (anti Tg, anti TPO, TSH rAb) : Graves hastalığı veya Hashimoto hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının tanısını koymada tiroid antikörlarının tespiti yardımcıdır. Tiroid hücre antijenlerinin bir veya daha fazlasına karşı oluşurlar. Anti Tg, tiroglobüline karşı oluşan antikördür. Tiroglobülin molekülünün büyüklüğü ve değışkenliğinden dolayı bu antikörlar anti TPO'ya oranla daha sık yükselir. Ancak daha az spesifiktir. Anti TPO ise; tiroisit harabiyetine sebep olan sitotoksik antikördür. Mikrozoamların hepsine karşı oluşursa anti mikrozoamal antikör, sadece tiroid peroksidaz enzimine karşı oluşursa anti TPO olarak adlandırılır. Anti Tg ve anti TPO normal popülasyonun %10 kadarında yüksek saptanır. Subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditlerde düşük titrede pozitif saptanabilirler. Yapılan çalışmalarda anti TPO yüksekliğinin pozitifliği ileride gelişebilecek tiroid hastalığı ile ilişkiliyken; sadece anti Tg yüksekliği bu açıdan önemsizdir. Bunun dışında tanısal önemi olan bazı hastalıklarda yüksek oranda pozitif saptanırlar. Tiroid hasarına sekonder gelişirler. Genellikle poliklonal ve immünglobülin G yapısındadırlar. Bu yapılarının patogenezdaki önemi belirsizdir (66).

Tablo 4. Bazı Durumlarda Tiroid Otoantikörlerinin Görülme Yüzdeleri

Gurup	Anti Tg	Anti TPO	TSH rAb
Genel popülasyon	% 5- 20	% 8- 27	% 0
Graves hastaları	% 50- 70	% 50- 80	% 85- 95
Hashimoto tiroiditi	% 80- 90	% 90- 100	% 10- 20
Hasta yakınları	% 40- 50	% 40- 50	% 0
İnsülin bağımlı DM	% 40	% 40	%0
Hamile kadınlar	% 14	% 14	% 0

TSH reseptör antikörleri; TSH reseptörünün membran dışındaki bazı aminoasit dizinlerine karşı oluşan antikörlerdir. Bunlar stimulan ya da blokan olabilirler. Graves hastalarının % 80-95’inde, Hashimoto hastalarının % 10-20’sinde, pozitifdir. Normal kişilerde bu antikör saptanmaz. Gebelerde fetal riskin belirlenmesinde, postpartum tiroiditin Graves hastalığıyla ayırıcı tanısının yapılmasında, oftalmopati varlığı olan ötiroid hastalarda Graves tanısı konulmasında ve Graves hastalığında antitiroid tedavinin kesilmesi veya remisyon riskinin saptanmasında anti TSH antikörlerinin varlığı yararlıdır.

2.2.9.Tiroiditler

2.2.9.1.Akut Tiroidit

Akut süperatif tiroidit olarak da bilinen bu hastalık; tiroid bezinde streptokok, stafilokok ve pnömokoklara bağlı apse oluşmasıdır. Ateş, lokalize şişlik, ağrı yutma ve konuşma güçlüğü mevcuttur. Klinik olarak ötiroidi beklenir. Nadiren, ancak apse formasyonu oluşturduğunda hayati tehlike oluşturabilecek kadar ciddi bir enfeksiyondur. Hastaların çoğu klinik olarak ötiroidittir. Hastalık boyun bölgesindeki fasyalara yayılırsa hayatı tehdit eden sepsis ve trombozlara yol açabilir. Drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (7).

2.2.9.2.Subakut Tiroidit

De Quervain hastalığı olarak da bilinir. 20-50 yaş arası genelde kadınlarda görülür. Genellikle üst solunum enfeksiyonundan iki hafta sonra boğazda çeneye ve kulağa vuran ani gelişen ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Virüsler hastalığın etiolojisinde rol alır. Histopatolojik olarak tiroid parankiminde mononükleer dev hücreler vardır. Bezde follikül harabiyetine bağlı tirotoksikoz tablosu mevcuttur. Bez dokunmakla ağrılıdır. Hastalık tirotoksikoz evresinden sonra hipotiroidik evre ile üç ayda komplikasyonsuz iyileşir. Hastalığın dönemine göre anti-tiroid ilaçlar, ağrı kesiciler, beta bloker ve hormon replasman tedavileri verilir.

2.2.9.3.Sessiz Tiroidit

Ağrısız veya lenfositik tiroidit de denir. Hastada tirotoksikoz semptomları vardır. Ancak ağrısızdır ve hassasiyet yoktur. Anti-TPO ve Anti-TG antikollarının yüksekliği ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Tiroid dokusunun harabiyeti yine söz konusudur. Sedimantasyon yüksekliği görülmez. Üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi yoktur. Hastalık iki ayda komplikasyon bırakmadan iyileşir. Folliküler harabiyetin olduğu evrede anti-tiroid ilaçlar, beta blokerler, iyileşme evresinde ise hormon replasman tedavisi uygulanır. Hastaların bir kısmında tekrarlayabilir. Tekrarlayan ataklar durumunda kalıcı hipotiroidi gelişebilir (67, 68). Postpartum tiroidit sessiz tiroiditin bir formu olarak kabul edilir. Doğumdan sonraki ilk bir yılda görülür. Postpartum tiroiditte kalıcı hipotiroidi riski (%23-33) daha yüksektir (68).

2.2.9.4.Hashimoto Tiroiditi

Toplumda görülen hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto hastalığı olup, genel popülasyonda görülme oranı %2'den fazladır. Kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Hastalık en sık orta yaşlarda olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 5-8 kat daha fazladır (69, 70). 1912 yılında Hashimoto tarafından ilk defa tiroid bezinin yıkımı olarak tanımlanmıştır. 1995 yıllarında ise yıkımdaki apoptotik süreç fark edilmiştir (71, 72). Tiroid bezinin spesifik T lenfositler tarafından infiltre edilmesi, spesifik Anti-tiroid

peroksidaz ve Anti-tiroglobulin antikörlerin oluşması, tiroid oto antijen spesifik T lenfositlerin varlığı karakteristiktir. Bu tablo follikül yapısının kronik inflamatuvar sürecin sonunda, yıkılması ve fibrozis ile sonuçlanır (73). Lenfositik otoimmün tiroidit klinik olarak dört evrede sınıflandırılabilir. İlk evrede otoantikörler pozitif ancak hasta ötiroid haldedir. İkinci evrede hastalık otoantikörler mevcut ,hastalık ise subklinik düzeydedir. Hastalık ilerleyip 3. evreye geçildiğinde tirotoksikoz, ötiroidi veya hipotiroidi gözlenebilir, bu dönemde tiroid dokusunda sertleşme ve diffüz guatr izlenir. Son evrede ise aşikar hipotiroidi ile birlikte atrofik tiroidit ortaya çıkar. Bu dönemde tiroid dokusunun foliküler yapısının yerine fibrotik dokular geçmiştir.

Hashimoto hastalığında semptom ve bulgular: Hashimoto hastalığında hastalar hipotiroidi semptomları ve tiroid bezinin asemptomatik olarak büyümesi ile karşımıza gelir. Histopatolojik olarak bezde lenfositik infiltratlar mevcuttur (74, 75). Hastalarda anti-TPO ve anti-Tg pozitifdir. Çoğunlukla subklinik hipotiroidi denilen TSH yüksekliği ve normal sınırlarda serum T4 düzeyi ile kliniği başvururlar. Tiroid bezi genelde diffüz büyüme gösterir ve ağrısızdır. Eğer bez ağırlı ise diğer tiroiditler ve lenfoma açısından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.

Hashimoto tiroiditi de Graves hastalığındakine benzer şekilde kanda diğer otoantikörlerin de bulunduğu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, primer bilier siroz, kronik hepatit, pernisiyöz anemi, sjögren sendromu ve diabetes mellitus gibi bir grup otoimmün hastalıkla birlikte görülebilir (75). Klinik olarak hastalar hipotiroidi ve ötiroid durumla birlikte nadiren hashitoksikoz adı verilen tiroid bezindeki folliküler yıkımın arttığı ve takiben hipotiroidinin geliştiği tirotoksikoz tablosuna da girebilirler (42). Hipotiroidizmin bulguları hastalığın evresine göre değişir. İlk dönemde nonspesifik semptomlar görülür: halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, bradikardi, soğuk intoleransı, kaslarda sertlik hissi ve kas krampları, depresyon, saç dökülmeleri, düzensiz menstrüasyon, menoraji, infertilite, libido azalması, motor mental aktivitede yavaşlama, apati, hafıza zayıflığı, ve kilo alımı görülebilir. Yaşlılarda Parkinson hastalığı, depresyon veya Alzheimer hastalığı gibi hastalıklar bu tabloya eklenirse klinik daha da alevlenebilir. Cilt ve saçlarda kuruluk, saçlarda incelmeye ve dökülme ortaya çıkabilir. İşitme ve vokal kordlarda ödem nedeniyle ses değişikliği, boğuk ses gelişebilir. Dilde büyüme ve bunun sonucunda obstrüktif uyku apnesi gelişebilir. Miksödem tablosu fonksiyonel tiroid rezervi iyice

azalmış, uzun süre tedavisiz kalmış hastalarda ortaya çıkar. Hasta solgun, hipokinetik, ve depresedir. Artralji, myopati, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler, ensefalopati ataksi ve hiporefleksi oluşabilir (76). Büyümüş dil, kalın ses tonu ve mimiksiz bir yüz ifadesi gelişmiştir. Periorbital ödem izlenebilir. Çok nadir de olsa oftalmopati izlenebilir. Deri soğuk ve kalınlaşmıştır. Batında asit, plevral ve perikardiyal alanda ödem gelişebilir (75).

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TİROİD HORMONLARI METABOLİZMASI İLİŞKİSİ

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermiştir. Demir eksikliği anemisi, plazma total tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarını düşürür, T4' ün periferik T3' e dönüşümünü azaltır ve dolaşan TSH' yı arttırabilir (77-79). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azaltarak, T4' ün T3' e periferik dönüşümünü bozarak ve TRH' a TSH cevabını azaltarak plazma tiroid hormon konsantrasyonlarını azalttığı öne sürülmüştür (80). Demir eksikliği olan sıçanlarda T3, T4 değerleri bazı çalışmalarda normal (103, 46), bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur (8, 81). DEA olan sıçanların hepatik-tiroksin-5'-deiyodinaz aktivitesi kontrol grubunun % 46'sı kadar bulunmuştur (82). Soğuk bir çevreye transfer edilen deney hayvanlarının serum TRH, TSH ve katekolamin düzeylerinde yükselme, T4 sekresyonunda ve periferik T4 ve T3 dönüşümünde artış gözlenmektedir (83, 84). Muhtemelen demir eksikliği diğer beslenmeye bağlı stresler gibi tiroid hormon feedback olayını etkileyerek hipofizer eşiği bozarak düşük TSH sekresyonuna yol açmaktadır. Endemik guatr görülen bölgelerde, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iyodize edilmiş yağa verilen tiroid cevabı, demir eksikliği olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında azalmış olarak bulunmuştur (80). Ayrıca, guatr ve demir eksikliği olan çocuklarda demir ilavesi ile iyodize yağ ve tuzun etkinliği artmıştır (85). Demir düzeyinin tiroid ve iyodine metabolizmasını hangi mekanizmayla etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisi tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış oksijen transportu yoluyla bozabilir (86). Demir eksikliği anemisi aynı zamanda tiroid metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü ve nükleer T3 bağlanmasını

değiştirebilir (87, 88). Başka bir potansiyel mekanizma ise tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, 103 kilo 40 dalton ağırlığında, tiroid hücrenin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin coupling reaksiyonunu katalize eder. TPO, aktivitesi için ferriprotoporfirin IX' a bağlı bir hem proteine gereksinim duyar. Demir eksikliği anemisi sırasında demir miktarındaki azalmaya hassas olan, hem içeren sitokrom oksidaz, myeloperoksidaz ve suksinat-ubikinon oksidoredüktaz gibi enzimlerin de aktivitesi azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bu da tiroiddeki iyodine metabolizmasını etkiler (9).



3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18-45 yaş arasında, toplam 408 premenopozal kadın üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya kronik hastalık öyküsü olmayan, tiroid fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan ve gebe olmayan kadınlar dahil edildi. Tiroidektomi uygulanan, tiroid replasmanı alan ve tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4,TSH) referans aralığın dışında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Normal değer olarak TSH için 0,35-4,2 mIU/L, sT4 0,58-1,64 ng/dl , sT3 1,71-3,71 pg/ml arası değerler kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Demografik (yaş, cinsiyet) ve antropometrik (boy, kilo) ölçümleri yapıldı. En az 8-10 saatlik açlık sonrası serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, ve tiroid otoantikör düzeyleri (anti-TPO, anti- tg) için kan alındı. Çalışmaya alınan olgular demir eksikliği eşlik edip etmemesine göre 2 gruba ayrıldı. Demir eksikliği için serum transferin saturasyonu (serum demiri/total demir bağlama kapasitesi(TDBK) x 100) hesaplandı. Transferin saturasyonu (TSAT) %15'in altı ve ferritin düzeyi 20 ng/dl altında olan hastalar demir eksikliği grubuna alındı.

Antikör düzeyleri; Anti-TPO>20 IU/mL , anti-Tg>20IU/mL üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Demir eksikliği olan grup 1 ile demir eksikliği olmayan grup 2 arasında bu parametreler karşılaştırıldı.

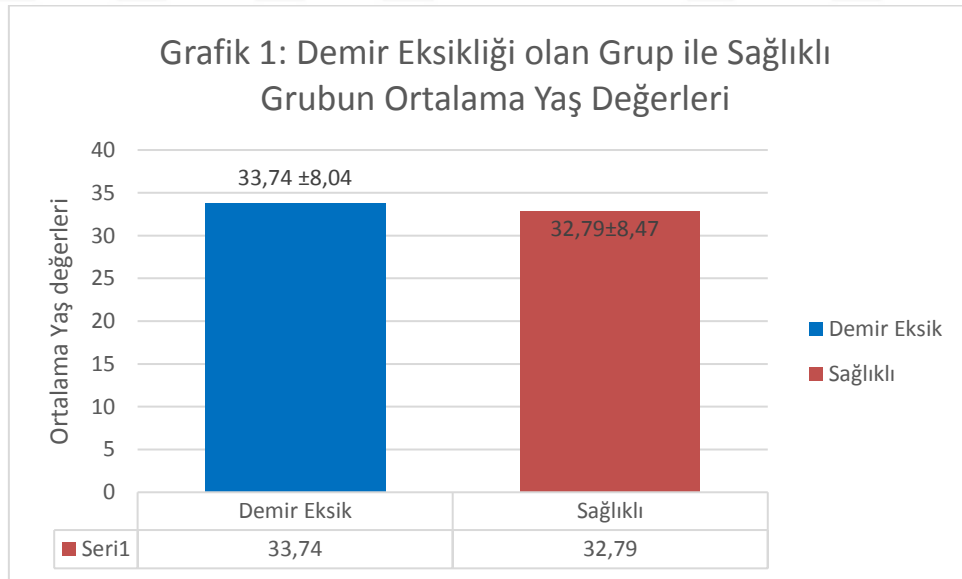
İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 (Statistical Packages For The Social Sciences) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar; $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



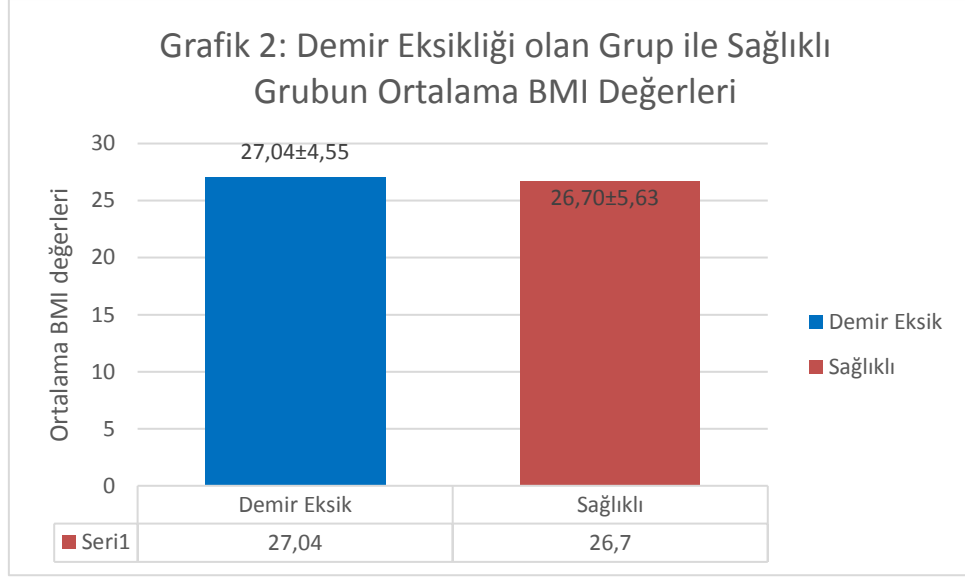
4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerine uygun,18-45 yaş arasında menopoza girmemiş 408 kadın hasta dahil edildi.

Demir eksikliği olan grupla sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ($33,74 \pm 8,04$ vs $32,79 \pm 8,47$, $p=0,255$) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ($27,04 \pm 4,55$ vs $26,70 \pm 5,63$, $p=0.538$) yönünden anlamlı bir fark yoktu (Grafik 1 ve Grafik 2).

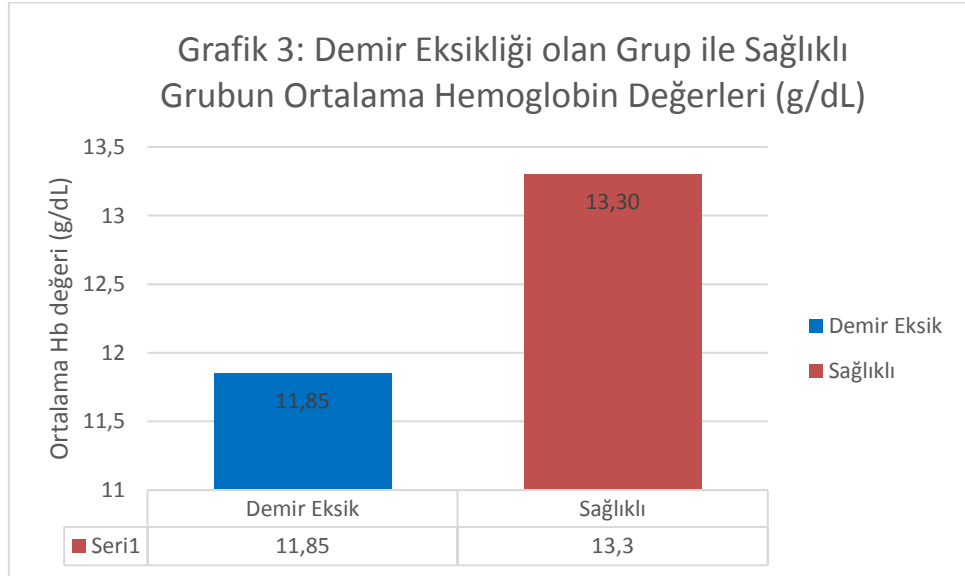


Şekil 5. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Yaş Değerleri Grafiği

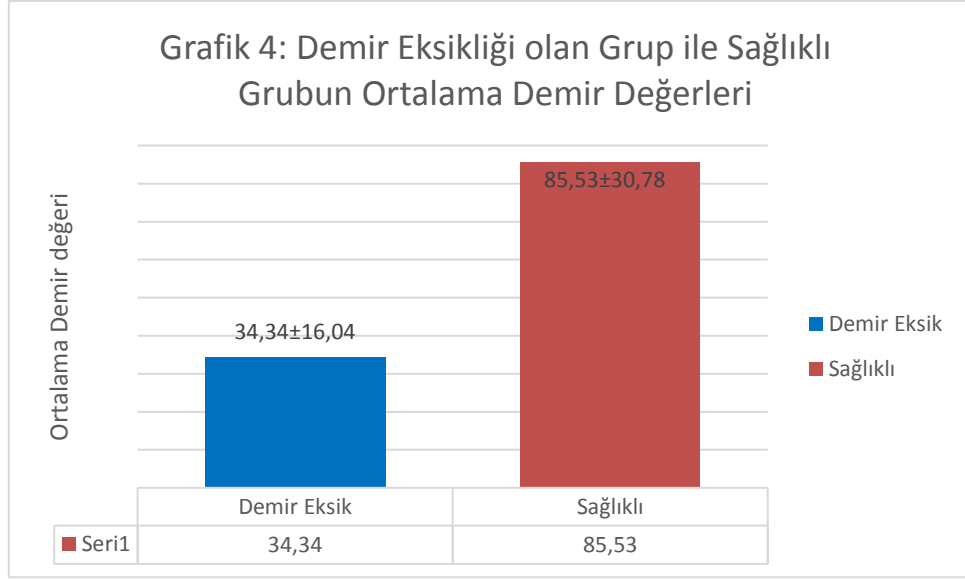


Şekil 6. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama BMI Değerleri Grafiği

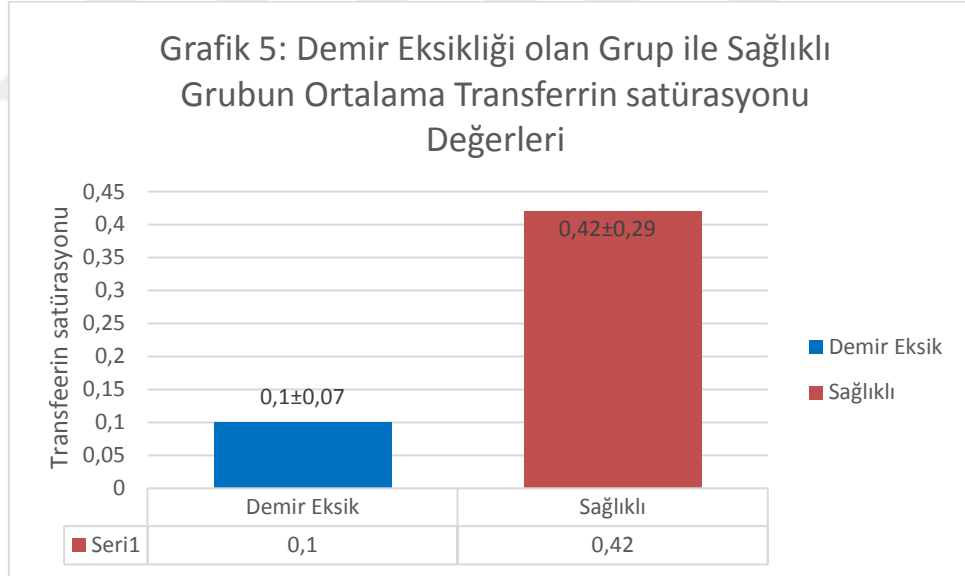
Beklenildiği gibi demir eksikliği grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük Hb ($11,85 \pm 6,37$ vs $13,30 \pm 6,76$ g/dL, $p=0,029$) (Grafik 3), Fe ($34,34 \pm 16,04$ vs $85,53 \pm 30,78$ $\mu\text{g/dL}$, $p<0,001$) (Grafik 4), transferrin saturasyonu ($0,10 \pm 0,07$ vs $0,42 \pm 0,29$, $p<0,001$) (Grafik 5), ferritin düzeyi ($11,44 \pm 14,11$ vs $34,12 \pm 63,01$, $p<0,001$) (Grafik 6) ve daha yüksek demir bağlama kapasitesine ($366,15 \pm 69,14$, vs $239,21 \pm 64,94$ $p<0,001$) (Grafik 7) sahipti.



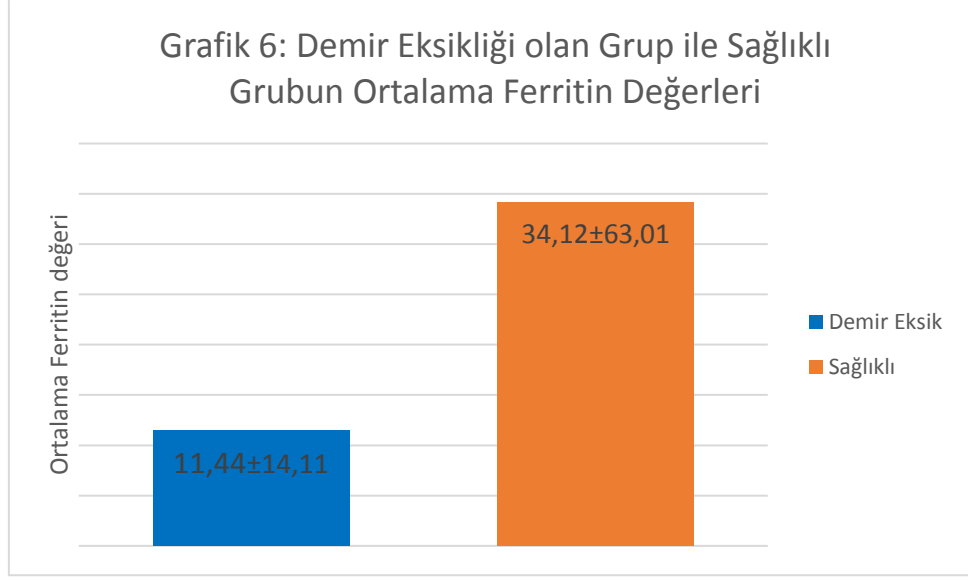
Şekil 7. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Hemoglobın Değerleri (g/dL) Grafiği



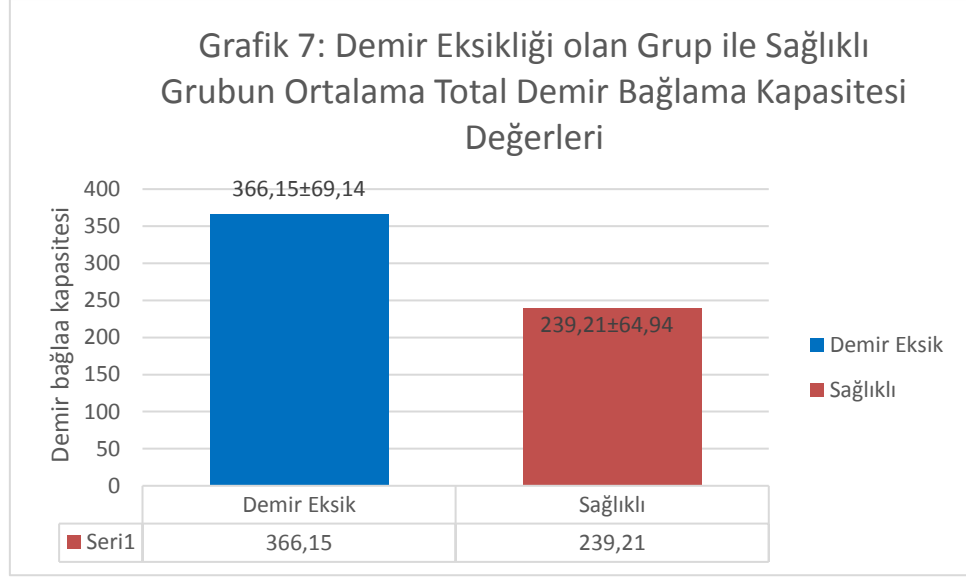
Şekil 8. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Demir Değerleri Grafiği



Şekil 9. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Transferrin satürasyonu Değerleri

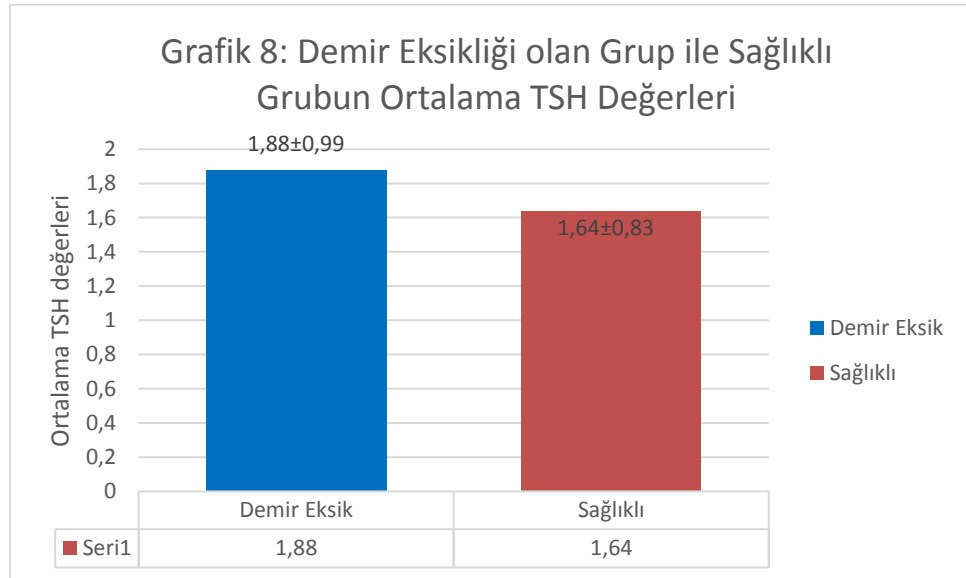


Şekil 10. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Ferritin Değerleri Grafiği

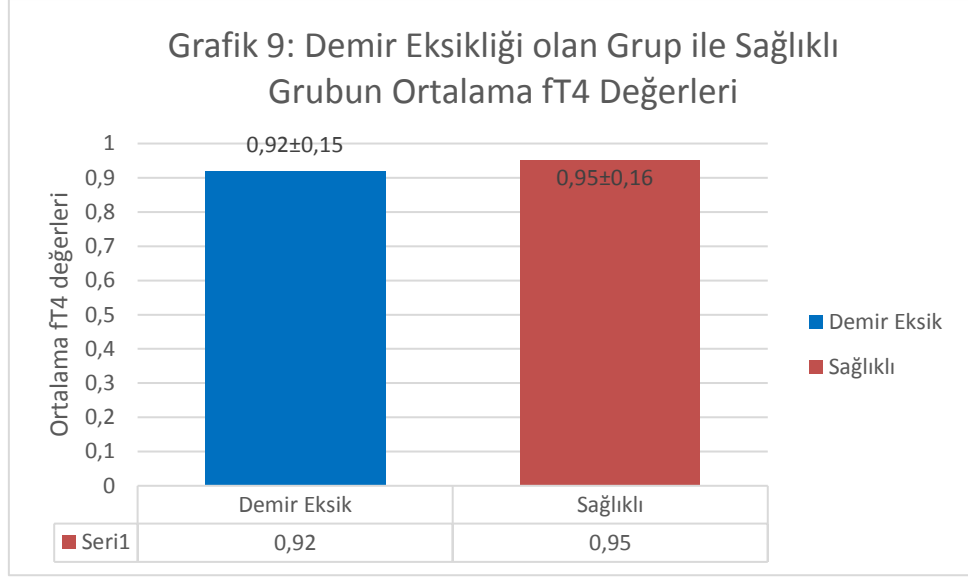


Şekil 11. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama Total Demir Bağlama Kapasitesi Değerleri

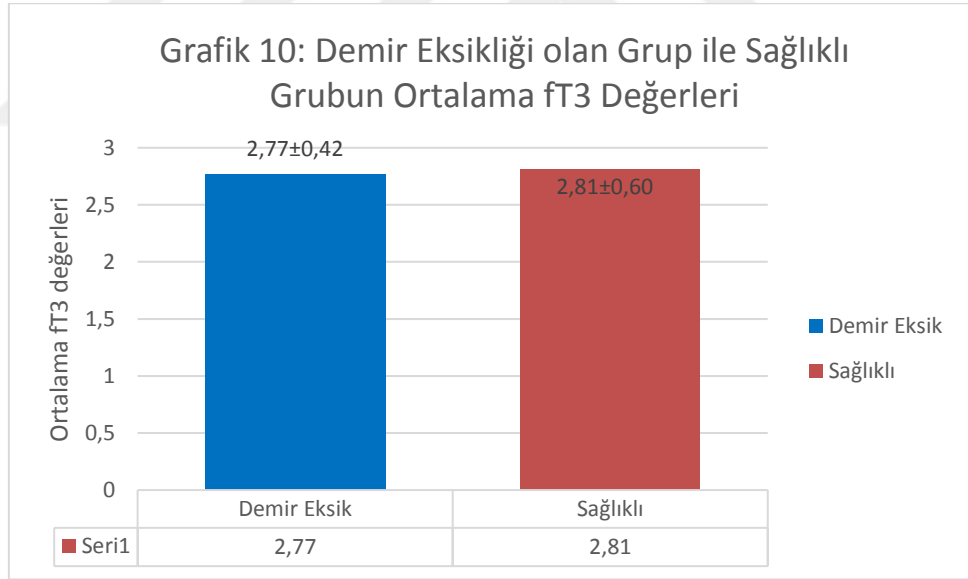
Demir eksikliği olanlar olmayanlara göre daha yüksek TSH ($1,88 \pm 0,99$, vs $1,64 \pm 0,83$, $p=0,010$) (Grafik 8) ve daha düşük, fakat istatistik olarak anlamlı olmayan fT_4 ($0,92 \pm 0,15$ vs $0,95 \pm 0,16$, $p=0,063$) (Grafik 9) düzeylerine sahipti. Demir eksikliği olan ve olmayanların fT_3 ($2,77 \pm 0,42$ vs $2,81 \pm 0,60$, $p=0,481$) (Grafik 10) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 12. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama TSH Değerleri Grafiği



Şekil 13. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama fT4 Değerleri Grafiği



Şekil 14. Demir Eksikliği olan Grup ile Sağlıklı Grubun Ortalama fT3 Değerleri Grafiği

Demir eksikliği olanlarda antikor pozitiflik oranı (%32,5), demir eksikliği olmayanlardan (%19,7) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Ki-kare=4,102, p=0,043).

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada demir eksikliği yüksek prevalansı nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Demir eksikliğinin, anemi eşlik etsin veya etmesin tiroid metabolizmasını etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır. Doğurganlık çağında, demir eksikliği olan ve olmayan ötiroid hasta gruplarını değerlendirdiğimiz bu çalışmada tiroid otoantikör pozitifliği demir eksikliği olan grupta anlamlı yüksek saptandı. Demir eksikliği olan grupta saptanan bu antikör sıklığına kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, fakat normal sınırlar içinde TSH yüksekliği de eşlik etmekteydi.

Tiroid antikör düzeyleri ve demir eksikliği arasındaki bu beraberlik tiroid otoimmünitesi ve beraberinde otoimmün gastrit veya çölyak gibi komorbiditelerle açıklanabilir. Ayrıca çevresel ve genetik faktörler de buna katkıda bulunabilir. Dahası demir eksiklik anemisi ve hipotiroidi yüksek prevalansı ile bozulmuş tiroid metabolizması ilişkisi demir eksikliği saptandığında replasman yapılmasının tiroid fonksiyonlarını olumlu etkileyeceğini öngörülebilir.

Demir eksikliği anemisinin periferde T4'ten T3'e dönüşümü azaltarak plazma T3 ve T4 düzeylerini azalttığı ve TSH konsantrasyonunu artırdığı belirtilmiştir (89) . Yine demir eksikliği hipotalamus-hipofiz- tiroid aksını etkileyebilir ve hepatik nükleer reseptörlere T3'ün bağlanmasını azaltabilir (88). Özellikle erken gebelik dönemi ve doğurganlık çağında olan kadınlarda demir eksikliği olan hastalarda daha yüksek TSH ve daha düşük serbest T4 düzeyleri saptanmıştır (90, 91). Li S ve arkadaşları 2581 Çin'li kadında yaptığı çalışmada, erken gebelik döneminde demir eksikliği olanlarda anti-TPO pozitifliğinin daha fazla saptandığını bildirmiştir. Aynı çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde demir eksikliği olanlarda daha yüksek

serum TSH ve daha düşük serbest T4 düzeyleri saptanmıştır. Yine bu çalışmada pozitif tiroid antikor oranlarının demir eksikliğinin tiroid otoimmünesini etkilerken hipotiroidiye neden olabileceği görüşüne varılmıştır (91). Veltri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otoimmün gastrit ve tiroid otoantikor birlikteliği %33 olarak belirtmiştir (92). Veltri ve arkadaşları gebelik esnasında tiroid otoimmünesi ve disfonksiyonu gelişmesi ile ilişkili risk faktörlerine demir eksikliğinin eklenmesi gerektiğini bildirmiştir.

Demir eksikliği anemisi tiroid bozukluğu gelişebileceğinin bir göstergesi olabilir. Hu ve arkadaşları gebe ratlarda yaptıkları çalışmada gebelik öncesinde demir eksikliği bulunmasının gebelik hipotiroidisine neden olabileceğini belirtmiştir (93). Başka bir çalışmada ise ötiroid guatrı olan çocuklarda demir replasmanının tiroid boyutlarını azalttığı gösterilmiştir (94). Yine subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda demir tedavisi ile T4 düzeylerinde hafif bir artış ve TSH seviyelerinde küçük bir gerileme olduğu gözlenmiştir(95).

Öte yandan hipotiroidi kendisi de çeşitli derecelerde anemiye neden olur. Doğurganlık çağındaki 600 Suudi kadınların incelendiği bir çalışmada hastaların %19,6'sında hipotiroidi saptanmıştır. Ötiroid olan hastalarla karşılaştırıldığında hipotiroidi grubunda anemi oranı %44'ken ötiroid hasta grubunda %14.3(p<0.05) olmak üzere anlamlı yüksek bulunmuştur (96). Ancak başka bir çalışmada serum demir düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptanmamıştır(93). Bununla birlikte Erdoğan ve arkadaşlarının subklinik ve aşikar hipotiroidi ile sağlıklı bireyleri dahil ettikleri ve anemi sıklığı ve etyolojisini karşılaştırdıkları çalışmalarında hipotiroidi grubunda en sık kronik hastalık anemisi olduğu saptanmıştır(97).

Demir eksikliğinin mi tiroid otoimmünesini tetiklediği yoksa tiroid otoimmünesinin varlığının mı daha çok demir eksikliğine yol açtığı belirsizdir. Bizim çalışmamızın dizaynı bu konuda bir çıkarımda bulunmaya uygun değildir. Tiroid antikorlarının tiroid hastalığının seyri ve tiroid fonksiyonları üzerine etkili bir faktör olduğu bilinmektedir. Keza tiroid otoimmünesinin özellikle subklinik hipotiroidide tedavi kararında göz önüne alınması gereken bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu durum özellikle gebelik planlaması ve/veya gebelik durumunda daha çok önem arz etmektedir. Klinik ya da subklinik hipotiroidinin gebelikte

maternal ve fetüs üzerine olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Tiroid otoimmünitesi olanlarda başlangıçta ötiroid olsalar bile gebeliğin ilerleyen döneminde hipotiroidi gelişme olasılığının yüksek olduğu, bu durumdaki gebeleri erken tiroid hormon replasmanı başlamanın olumlu maternal ve fetal sonuçları bilinmektedir. Tiroid otoimmünitesi tiroid fonksiyon testleri ile saptanabilecek bir durum değildir. Otoimmün tiroiditi olan bir çok hasta klinik ve hormonal olarak ötiroidiktir. Tüm gebelerin mi yoksa sadece riskli gebelerin mi tiroid fonksiyonları yönünden taranması devam eden bir tartışma konusudur. Sadece riskli gebelerin taranması ile TPO pozitif kadınların %33'ünün atlanacağı bildirilmiştir (98). Bu çalışmanın sonuçları, Veltri ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde, demir eksikliğinin tiroid otoimmünitesi ile ilişkili bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Riskli gebelerin taranmasının kabul gördüğü durumda, demir eksikliği varlığı da bir risk faktörü olarak kabul edilip sadece tiroid testleri değil, aynı zamanda tiroid antikorları yönünden de taranma yapılması önerilebilir. Atlanmış klinik ve subklinik hipotiroidinin fetüs üzerine olumsuz etkilerinin özellikle gebeliğin ilk dönemlerin ortaya çıktığı dikkate alındığında, gebelik planlayan ve demir eksikliği olan premenopozal kadınlar için de aynı öneri yapılabilir.

Bu çalışma bazı kısıtlamalara sahiptir. Daha önceki çalışmalarda genetik olarak yatkın olan bireylerde otoimmün tiroidit ve atrofik gastrit birlikteliği ile bir kısım hastada vitamin B12 eksikliği olurken bir kısım hastada da demir eksikliği anemisi gelişebileceği gösterilmiştir (99). Bundan dolayı çalışmamızda tiroid otoantikorları ile beraber demir eksikliği ilişkisini destekleyecek anti-parietal hücre antikorlarının değerlendirilmemiş olması çalışmamızın bir eksikliği olabilir. Bunun dışında çalışma popülasyonu iyot yetersizliği açısından hafif bölgede bulunmaktaydı. Çalışmamızda iyot düzeyi değerlendirilmedi, ancak hasta ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığından iyot durumu göz ardı edilebilir. Son olarak hastalar ve kontrol grubu demir ve ferritin düzeylerini etkileyebilecek eşlik eden inflamasyon açısından tetkik edilmedi.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışmanın sonuçları demir eksikliği ile tiroid otoimmünitesi ilişkisini desteklemektedir. Gebelik ve/veya gebelik planlaması gibi klinik veya subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunun sonuçlarının önemli olduğu durumlarda, demir eksikliğinin sadece tiroid fonksiyonları değil aynı zamanda tiroid antikorları yönünden de tarama yapılması için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi önerilir.

Bunun yanında demirin pekçok reaksiyonu katalizleyen enzimlerin yapısına katıldığı ve otoimmünite ile birlikteliği de göz önünde bulundurulduğunda demir eksikliğinin, demir eksikliği anemisinin reproduktif çağıdaki kadınlarda tedavi edilmesinin olumlu sonuçlar doğuracağı öngörülebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Hillman rs ak, leporrier m, rinder hm. Demir Eksikliği Anemisi. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2011. 53-64 P.
2. AC M. Microcytic anemia. Haematology Clinics of North America. 1992;76(3):549-645.
3. Acharya J, Punched N, Taylor J, Thompson R, Pearson T. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. European journal of haematology. 1991;47(4):287-91.
4. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2005;289(6):G981-G6.
6. Guyton AC HJ. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia 2011.
7. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.
8. GÜNDÜZ Z, KUMANDAŞ S, KURTOĞLU S, ÜZÜM K. Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkileri. Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports. 1992;10(4):205-9.
9. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. The Journal of nutrition. 2002;132(7):1951-5.
10. Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. The American journal of medicine. 1964;37(1):62-70.
11. BAKANLIĞI S, HASTANESİ HEVA. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.
12. Beutler E, Lichman M, Coller B. Iron deficiency, ed. Williams E. Hematology fifth edition Philadelphia. 1995:490-511.
13. R. A. Demir Eksikliği Anemisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
14. Amine E, Baba N, Belhadj M, Deurenbery-Yap M, Djazayery A, Forrester T, et al. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation: World Health Organization; 2002.
15. BERÇEM İ, CEVİT Ö, ERGÜR AT, BERÇEM G, GÜLTEKİN A, et al. Sivas' ta 12-18 Yaş Grubu Adolesanlarda Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 1999;8(1):15-20.
16. Lee G, Bithell T. Forester J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe s Clinical Hematology. 1993;1:9.
17. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. New England Journal of Medicine. 1999;341(26):1986-95.

18. Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(12):446-50.
19. Hershko C. Storage iron regulation. Progress in hematology. 1977;10:105-48.
20. Mei Z, Cogswell ME, Parvanta I, Lynch S, Beard JL, Stoltzfus RJ, et al. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomized controlled trials. The Journal of nutrition. 2005;135(8):1974-80.
21. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. The Journal of nutrition. 2001;131(2):568S-80S.
22. Goldman L, Ausiello DA. Cecil medicine: Saunders Elsevier Philadelphia^ ePA PA; 2008.
23. Hoffbrand A, Janossy G. Enzyme and membrane markers in leukaemia: recent developments. Journal of clinical pathology. 1981;34(3):254-62.
24. Wintrobe MM. Wintrobe's clinical hematology: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
25. Perçinel İ. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Patofizyolojisinde Demir Eksikliği. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2015;7(1):41-55.
26. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science. 2001;291(5509):1755-9.
27. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature. 1997;388(6641):482-8.
28. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. Cell metabolism. 2005;1(3):191-200.
29. Roy CN, Mak HH, Akpan I, Losyev G, Zurakowski D, Andrews NC. Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. Blood. 2007;109(9):4038-44.
30. Brittenham G. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. Hematology: basic principles and practice. 2000.
31. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 1996;1275(3):161-203.
32. Hintze KJ, Theil EC. DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(42):15048-52.
33. Vaisman B, Meyron- Holtz EG, Fibach E, Krichevsky AM, Konijn AM. Ferritin expression in maturing normal human erythroid precursors. British journal of haematology. 2000;110(2):394-401.
34. Horl W, Cavill I, MacDougall I, Schaefer R, Sunder-Plassman G. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 2000;2000(342):1293-4.
35. GLANCE A. Anemia in Older Persons. Am Fam Physician. 2010;82(5):480-7.
36. Yasavul Ü Çİ, Arıcı M. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2010. 867-72 p.
37. KAHRAMAN SS, MAMOĞLU N. ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TEDAVİSİ.
38. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. Annals of clinical biochemistry. 1998;35(6):693-708.

39. Cook J, Skikne B. Iron deficiency: definition and diagnosis. *Journal of internal medicine*. 1989;226(5):349-55.
40. Chrobak L. [Microcytic and hypochromic anemias]. *Vnitr Lek*. 2001;47(3):166-74.
41. Faix JD, Rosen HN, Velazquez FR. Indirect estimation of thyroid hormone-binding proteins to calculate free thyroxine index: comparison of nonisotopic methods that use labeled thyroxine ("T-uptake"). *Clin Chem*. 1995;41(1):41-7.
42. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793-803.
43. Hefnawi F, Askalani H, Zaki K. Menstrual blood loss with copper intrauterine devices. *Contraception*. 1974;9(2):133-9.
44. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine*. 1984;63(6):343-61.
45. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *The Journal of nutrition*. 1989;119(5):772-8.
46. Ağaoğlu L NO. Demir Ekskliği Anemisi2010. 1051-4 p.
47. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *European journal of endocrinology*. 2000;142(3):217-23.
48. Naidoo D, Boon JM, Mieny CJ, Becker PJ, van Schoor AN. Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study. *Clinical Anatomy*. 2007;20(5):516-20.
49. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg*. 1994;31(12):933-1012.
50. De Felice M, Postiglione MP, Di Lauro R. Minireview: thyrotropin receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland: insights from mouse models and human diseases. *Endocrinology*. 2004;145(9):4062-7.
51. Dillmann WH. Mechanism of action of thyroid hormones. *Med Clin North Am*. 1985;69(5):849-61.
52. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):245-64, vii.
53. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(1):122-7.
54. Behrman R.E KR, Jenson H.B. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition W.B. Saunders Company; 2004.
55. Ferster A, Glinóer D, Van Vliet G, Otten J. Thyroid function during L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia: difference between induction and late intensification. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1992;14(3):192-6.
56. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(4):689-96.
57. Mendel C, Cavalieri R, Gavin L, Pettersson T, Inoue M. Thyroxine transport and distribution in Nagase analbuminemic rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(1):143.
58. Plamondon C. [The therapy of various disorders of the thyroid gland]. *Laval Med*. 1959;28:614-26.

59. Fisher DA, Hoath S, Lakshmanan J. The thyroid hormone effects on growth and development may be mediated by growth factors. *Endocrinol Exp.* 1982;16(3-4):259-71.
60. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(9):5489-96.
61. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(9):5483-8.
62. Bell G, Todd W, Forfar J, Martyn C, Wathen C, Gow S, et al. END- ORGAN RESPONSES TO THYROXINE THERAPY IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM. *Clinical endocrinology.* 1985;22(1):83-9.
63. Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Underestimates of serum free thyroxine (T4) concentrations by free T4 immunoassays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1994;79(1):76-9.
64. Izumi M, Larsen P. Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine, and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism.* 1978;27(4):449-60.
65. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R, Giani C, Baschieri L, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *New England Journal of Medicine.* 1982;307(7):410-2.
66. Latrofa F, Pichurin P, Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroglobulin-thyroperoxidase autoantibodies are polyreactive, not bispecific: analysis using human monoclonal autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003;88(1):371-8.
67. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. *Radiographics.* 2003;23(4):857-69.
68. Intenzo CM, Capuzzi DM, Jabbour S, Kim SM, dePapp AE. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics.* 2001;21(4):957-64.
69. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(2):239-53, v.
70. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 1997;26(1):189-218.
71. Okayasu I, Saegusa M, Fujiwara M, Hara Y, Rose NR. Enhanced cellular proliferative activity and cell death in chronic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 1995;121(12):746-52.
72. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity.* 1995;20(4):231-6.
73. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(26):2646-55.
74. Braverman LE. The physiology and pathophysiology of iodine and the thyroid. *Thyroid.* 2001;11(5):405.
75. Wartofsky L, Van Nostrand D, Burman KD. Overt and 'subclinical' hypothyroidism in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(8):535-42.
76. Utiger RD. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2376-8.
77. Brigham DE, Beard JL. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1995;269(5):R1140-R7.

78. Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1980;239(5):R377-R81.
79. Delange F. Epidemiology and impact of iodine deficiency in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18 Suppl 1:1245-51.
80. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(1):88-93.
81. Tang F, Wong T, Loh T. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Hormone and Metabolic Research*. 1988;20(10):616-9.
82. Beard JL, Borel M, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(5):813-9.
83. Beard J, Tobin B, Smith SM. Norepinephrine turnover in iron deficiency at three environmental temperatures. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1988;255(1):R90-R6.
84. Beard J, Finch C, Green W. Interactions of iron deficiency, anemia, and thyroid hormone levels in the response of rats to cold exposure. *Life sciences*. 1982;30(7-8):691-7.
85. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*. 2002;12(10):867-78.
86. Sawhney R, Malhotra A. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia. *International journal of biometeorology*. 1990;34(3):161-3.
87. Smith SM, Finley J, Johnson LK, Lukaski HC. Indices of in vivo and in vitro thyroid hormone metabolism in iron-deficient rats. *Nutrition research*. 1994;14(5):729-39.
88. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *The Journal of nutrition*. 1998;128(8):1401-8.
89. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3436-40.
90. Alexandraki KI, Nikolaou A, Thomas D, Syriou V, Korkolopoulou P, Sougioultzis S, et al. Are patients with autoimmune thyroid disease and autoimmune gastritis at risk of gastric neuroendocrine neoplasms type 1? *Clinical endocrinology*. 2014;80(5):685-90.
91. Li S, Gao X, Wei Y, Zhu G, Yang C. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2016;62(6):397-401.
92. Veltri F, Decaillet S, Kleynen P, Grabczan L, Belhomme J, Rozenberg S, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered? *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(3):191-9.
93. Hu X, Teng X, Zheng H, Shan Z, Li J, Jin T, et al. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats. *Nutrition Research*. 2014;34(7):604-12.
94. Ordooei M, Akbarzadeh M, Soleimanizad R, Shamsi F, Dehshiri RM. The effect of iron supplement on children with euthyroid goiter: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*. 2014;4(3):84.
95. Duntas L, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras D. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 1999;107(06):356-60.

96. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: a cross-sectional study. *Biomed J.* 2015;38(4):307-16.
97. Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocrine journal.* 2012;59(3):213-20.
98. Aghajanian P, Spencer CA, Wilson ML, Lee RH, Goodwin TM, Mestman JH. Evaluation of risk-factor- based screening for thyroid peroxidase antibody positivity in pregnancy. *Clinical endocrinology.* 2016;84(3):417-22.
99. Castoro C, Le Moli R, Arpi M, Tavarelli M, Sapuppo G, Frittitta L, et al. Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. *Journal of endocrinological investigation.* 2016;39(7):779-84.



8. EKLER

8.1. FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR KOMİSYONU ONAY BELGESİ





T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



SAYI : FSM EAH- KAEK 2017 / 100

10.08.2017

KONU: 2017/28 Numaralı Çalışmanın

Etik Kurul Onay Yazısı

Sayın Doç.Dr.Ali ÖZDEMİR
Sorumlu Araştırmacı

Sorumlu Araştırmacısı olduğunuz Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde yürütülmesi planlanan "Premenopozal Kadınlarda Tiroid Antikor Pozitifliği Demir Eksikliği Anemisi İçin Bir Risk Faktörü Müdür?" konulu **FSMEAH-KAEK 2017/28** nolu çalışma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemleri yürürlükte bulunan Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik dikkate alınarak incelenmiş araştırmanın yürütülmesinde etik açıdan sakınca olmadığına **10.08.2017** tarihindeki **2017/14**. toplantımızda oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyicisi, yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Araştırmanın başlamaması, iptali ve **sonlandırılması halinde**, tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, **İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve ilgili mevzuata uygun** olarak yürütülmesi,

Araştırmaya ait, yıllık bildirim raporu ve çalışma tamamlandığında **sonuç raporunun tarafımıza bildirilmesi** gerekmektedir.

Ancak incelenen araştırmaya başlanabilmesi için etik kurul onayı yeterli olmamaktadır. Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun **3359** sayılı Ek **10.maddesi** gereği çalışmanın yapılabilmesi için **Sağlık Bakanlığı veya Bağlı Kuruluşlardan** izin alınması ve çalışmanız gerektiriyorsa **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan** da onay aldıktan sonra çalışmanıza başlayabilirsiniz.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek: FSMEAH- Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı Formu

(2017/14) (3 Sayfa)

Etik Kurul

Tel:(0216) 578 30 00 Fax:(0216)575 04 06

Adres : E-5 Karayolu Üzeri İçerenköy / Ataşehir / İSTANBUL

Elektronik ağ adresi: www.fsmhastanesi.gov.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Büşra KAMACI/ 3493

e-posta: fsm.etikkurul@gmail.com

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Premenopozal Kadınlarda Tiroid Antikor Pozitifliği Demir Eksikliği Anemisi İçin Bir Risk Faktörü Müdür?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	28

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	E-5 Karayolu Üzeri İçerenköy / Ataşehir / İSTANBUL
	TELEFON	0 216 578 30 00 3493
	FAKS	0 216 575 04 06
	E-POSTA	fsmetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ali ÖZDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Doçent Doktor İç Hastalıkları Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

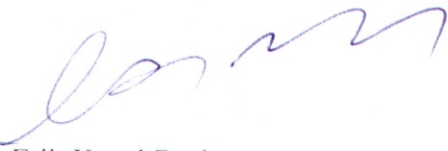
Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Canan AĞALAR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Premenopozal Kadınlarda Tiroid Antikor Pozitifliği Demir Eksikliği Anemisi İçin Bir Risk Faktörü Müdür?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	28

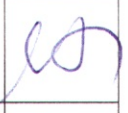
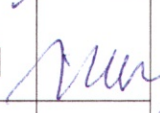
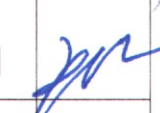
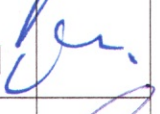
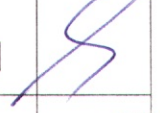
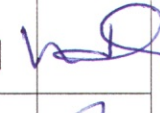
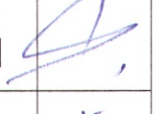
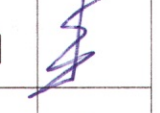
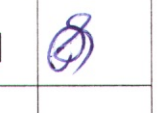
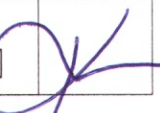
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.08.2017	1	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.08.2017	1	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	10.08.2017	1	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	10.08.2017	1	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/14	Tarih: 10.08.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan AĞALAR


Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Canan AĞALAR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Premenopozal Kadınlarda Tiroid Antikor Pozitifliği Demir Eksikliği Anemisi İçin Bir Risk Faktörü Müdür?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	28

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Canan AĞALAR	Enfeksiyon Hastalıkları	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ali ÖZDEMİR	İç Hastalıkları	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Duygu GELER KÜLCÜ	Fizik Tedavi	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yard.Doç. Dr. Medine GÜLÇEBİ İDRİZOĞLU	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. N. Sertaç ŞATANA	Halk Sağlığı	Fatih Toplum Sağlığı Merkezi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatice İkra DURLU	Eczacı	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kayhan ÖZEL	Avukat	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ercan UĞUR	Mühendis	Türk Telekom Müdürlüğü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Demet GÜÇLÜ	Memur	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Zübeyde ŞAHİN	Veri Elemanı	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Büşra KAMACI	Veri Elemanı	S.B.Üniversitesi FSMEA Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Canan AĞALAR
İmza: