



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ
OLGULARDA GÖRÜLEN ANEMİNİN KARAKTERİSTİK
ÖZELLİKLERİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Özlem DEMİRKAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tansu SİPAHİ**

ANKARA-2014

KABUL VE ONAY

Bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tansu SİPAHİ

imza

Üye:

imza

Üye

imza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin oluŐumuna büyük katkıları olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, çalışma azmini, insani yaklaŐımını ve hekimliğini her zaman kendime örnek aldığım anabilim dalı baŐkanımız saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Tansu Sipahi'ye*;

Eğitimim süresi içerisinde sevgi, hoŐgörü ve anlayıŐlarını esirgemeyerek bilgi ve tecrübemin artmasında katkıları bulunan saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Enver Ekici'ye*;

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Serdar mit Sarıcı'ya*; eğitimimde desteklerini gördüğüm *Uzm. Dr. Handan nsal ve Uzm. Dr. Özge Vural'a*, birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve sağlık personelimize;

Her zaman yanımda olan sevgili dostlarım *Figen Bağcı ve Dr. Burcu Nurözler'e*;

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda hissettiğim sevgili eŐim *Gökhan Demirkan'a*, varlığı ile hayatıma anlam katan canım kızım *İpek'e* sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem DEMİRKAN

ÖZET

Tiroid hastalıkları dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir hastalık grubudur. Bu konuda yapılan çalışmalar Türkiye’de toplumun önemli bölümünde tiroid hastalığı bulunduğunu ortaya koymaktadır (20,25). Tiroid hastalıklarının tanısı günümüzde mevcut laboratuvar yöntemleriyle kolaylıkla konulabilmektedir. Çocukluk çağında tiroid hormon yetersizliğinden şüphelenilerek erken tanı konulması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi çocuğun normal büyüme ve gelişimi açısından çok önemlidir. Tanıda gecikme özellikle yenidoğan döneminde geri dönüşü olmayan mental retardasyona neden olabilmektedir.

WHO’nun verilerine göre aneminin dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği bilinmektedir. Bu verilere göre okul öncesi çocukların %47,4’ünün, okul çağı çocukların %25,4’ünün anemik olduğu bildirilmiştir (57). Aneminin en sık görülen nedeni demir eksikliğidir ve prevalansı geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek, gelişmiş ülkelerde daha düşüktür.

Hipotiroidizmde tüm organ sistemlerini etkileyen metabolik bir yavaşlama vardır. Semptom ve bulgular hipotiroidizmin süresine ve tiroid hormonlarının yetersizlik derecesine göre değişiklik göstermektedir. Bu etkilenen sistemlerin başında hematopoetik sistem gelmektedir ve en belirgin etkiyi eritropoez üzerinde yapmaktadır. Genellikle hipotiroidizmde orta dereceli bir anemi görülmekte ve hipotiroidili hastaların %20-60’ında anemi saptanabilmektedir (9,10).

Yapılan çalışmalarda erişkinlerde hipotiroidizmde en sık normositer normokrom anemi geliştiği görülmekte ancak çocukluk çağında eşlik edebilecek nutrisyonel sebepler veya otoimmün hastalıklar aneminin tipini değiştirebilmektedir. Çocuklarda sık görülen demir eksikliği, vitamin B12 ve folat eksikliğinin hipotiroidiye eşlik ettiği bilinmekte ancak bu etkileşimin hangi mekanizmayla olduğu tam açıklanabilmiş değildir. Literatürde çocukluk çağında hipotiroidizm ve anemi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır bu nedenle çalışmamızda bu ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Bu çalışma Ocak 2010-Ocak 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran çocukların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışmada hasta grubunu yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda subklinik ve aşikar hipotiroidi tanısı konulan, başka bir sistemik hastalığı olmayan 1-12 yaş arası 95 çocuk; kontrol grubunu ise polikliniğe başvuran herhangi bir sistemik hastalığı ve enfeksiyon bulgusu olmayan aynı yaş grubunda sağlıklı 100 çocuk oluşturmuştur.

Kontrol grubumuz 51 (%51) erkek, 49 (%49) kız çocuktan, hasta grubumuz 46 (%48) erkek, 49 (%52) kız çocuktan oluşmaktadır. Aşikar hipotiroidili grubumuz 14 (%47) erkek, 16 (%53) kız çocuktan, subklinik hipotiroidili grubumuz 32 (%49) erkek, 33 (%51) kız çocuktan oluşmaktadır.

Aşikar hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,97 \pm 23,6$ ay, subklinik hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,2 \pm 21$ ay, kontrol grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması $120,28 \pm 17,74$ ay olarak bulunmuştur. Üç grup arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,91$ $p=0,78$).

Tüm olguların hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B 12, folik asit, TSH, sT4, sT3 düzeyleri ve hematolojik parametrelerle tiroid hormonları arasındaki ilişki incelenmiştir. TSH ile hemoglobin arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Aşikar hipotiroidili grupta anemi görülme sıklığı %36,7, subklinik hipotiroidili grupta %12,3, kontrol grubunda %9 olarak saptanmıştır. Aşikar hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anemi sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p1=0,00$). Kontrol grubu ile subklinik hipotiroidili grup arasında anemi sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p2=0,496$). Aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup arasında anemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p3=0,006$).

Aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda en sık demir eksikliği anemisi görüldüğü tespit edilmiştir. Folik asit eksikliği hiçbir grubumuzda saptanmamıştır. Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kronik

hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0.001, p=0,012$).

Sonuç olarak toplumda endokrin hastalıklar içinde hipotiroidi, hematolojik hastalıklar içinde de anemi ve demir eksikliği anemisi en sık rastlanan ve önemli sağlık problemi oluşturabilen nedenlerdendir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hipotiroidili hastalarda anemi sıklığının arttığını, birinci sıklıkta demir eksikliği anemisi ikinci sıklıkta ise kronik hastalık anemisi görüldüğünü saptadık ancak benzer çalışmanın daha geniş hasta ve sağlıklı kontrol grubunu içerecek şekilde planlanması ve yapılması literatüre ışık tutması açısından uygun olacaktır.

SUMMARY

Characteristics of anemia in overt and subclinical hypothyroid patients in childhood

Thyroid related disorders are common diseases in the world and in our country. The studies held out about this subject reveals that thyroid disease occurs among significant portion of the society in Turkey (20,25). Thyroid disease can be diagnosed easily with laboratory methods which are available today. It is of great importance to suspect from thyroid hormone deficiency in childhood enabling early diagnosis and effective treatment for child's normal growth and development. A delay in diagnosis in the neonatal period can cause irreversible mental retardation.

According to WHO, anemia is known to affect 2 billion people globally. Among preschoolers 47.4 percent and among school age 25,4 percent of children are known to be anemic (57). The most common cause of anemia is iron deficiency. The prevalence is high in undeveloped and developing countries whereas is lower in developed countries.

Hypothyroidism causes metabolic deseleration affecting all organ systems; and the symptoms and findings show different characteristics depending on the occurrence age of the hypothyroidism and deficiency of thyroid hormones. Hemotopietic system is the mostly affected system and the most important result of this deficiency is a defective erythropoiesis. Mild anemia is commonly seen in hypothyroidism and anemia can be defined in 20-60 % of the patients with hypothyroidism.

Recent studies suggest, normocytic normochromic anemia is mostly seen in adults with hypothyroidism, nevertheless the nutritional causes and autoimmune diseases that accompany during childhood may affect the type of anemia. It is known that iron, vitamin B12 and folate deficiency, which are common in childhood are usually accompanied by hypothyroidism however; it has not been fully elucidated by which mechanism this interaction occurs. In the literature there is not sufficient number of studies examining the relationship between hypothyroidism and anemia in

childhood. Therefore we aimed to investigate this mentioned relationship in the present study.

This study is performed retrospectively, by examining the files of the children who applied Ufuk University Ridvan Ege Hospital, department of pediatrics between January 2010 and January 2013.

In this study, patient group consists of 95 children who are diagnosed with subclinical and overt hypothyroidism as a result of examinations and tests, at the age 1 to 12 years, and without any other systemic disease; while the control group consists of 100 healthy children of the same age group who are outpatient and without any systemic disease and infection.

Our control group consists of 51 (%51) boys and 49 (%49) girls. Our patient group has 46 (%48) boys and 49 (%52) girls. We have 14 boys (%47) boys, 16 (%53) girls with overt hypothyroidism. Also we have 32 (%49) boys, 33 (%51) girls with subclinic hypothyroidism.

Patients with overt hypothyroidism have the average age of $120,97 \pm 23,6$ months, patients with subclinic hypothyroidism have the average age of $120,2 \pm 21$ months. Patients in our control group have the average age of $120,28 \pm 17,74$ months. In conclusion, there is no statistically significant difference of sex and age variation between three mentioned groups ($p = 0,91$, $p = 0,78$).

The relationship between complete blood count, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin, vitamin B 12, folic acid, TSH, fT4, fT3 levels and hematologic parameters and thyroid hormones of all participants are studied. We observed TSH and hemoglobin levels are negative correlated weakly ($p < 0,01$).

Prevalence of anemia is 36,7 % in overt hypothyroidism group, while it is 12,3 % in patients with subclinical hypothyroidism and 9 % in control group. Prevalence of anemia is significantly higher in overt hypothyroidism group compared to the control group ($p_1 = 0,00$). There is no significant difference between subclinical hypothyroidism group and control group in terms of prevalence of anemia ($p_2 = 0,496$). There is also a significant difference between overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism groups in terms of the prevalence of anemia ($p_3 = 0,006$).

Iron deficiency anemia was the most common form, detected in overt and subclinical hypothyroidism groups and the control group. Folic acid deficiency was detected in none of the groups. When patients group and control group were compared, chronic disease anemia and iron deficiency anemia were statistically high in incidence in the patient group ($p = 0,001$, $p = 0,012$).

As a result, hypothyroidism among other endocrine diseases, anemia and iron deficiency anemia among other hematologic diseases are the most common disease that may cause major health problems in the pediatric age. In our study, complying with the literature, we found out that anemia frequency was increasing in hypothyroidic patients, and iron deficiency anemia was the first and chronic disease anemia was the second most common form of anemia in terms of frequency. On the other hand further research with large number of patients has to be planned in order to evaluate this topic in detail.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TİROİD BEZİ VE METABOLİZMASI	4
2.1.1. Anatomi	4
2.1.2. Histoloji	5
2.1.3. İyot Metabolizması	5
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları	6
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Verilmesi ve Yıkımı	8
2.1.6. Tiroid Hormonlarının Taşınması	9
2.1.7. Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü	10
2.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	11
2.1.9. Tiroid Fonksiyon Testleri	13
2.1.9.1. Statik Testler	13
2.1.9.2. Dinamik Testler	13
2.2. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM	14
2.2.1. Subklinik Hipotiroidinin Seyri	16
2.2.2. Subklinik Hipotiroidinin Semptomları	17
2.2.3. Subklinik Hipotiroidi Tedavisi	17
2.3. HİPOTİROİDİZM	18
2.3.1. Hipotiroidi Nedenleri	19

2.3.2. Hipotiroidinin Sistemik Semptom ve Bulguları	20
2.3.3. Hipotiroidi Tedavisi	21
2.4. ANEMİ	22
2.4.1. Anemilerin Sınıflandırılması	22
2.4.2. Anemilere Tanısal Yaklaşım.....	25
2.4.3. Fizik Muayene	26
2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	27
2.5.1. Demir Metabolizması	27
2.5.2. Demir Kaybı.....	28
2.5.3. Demir Transportu.....	28
2.5.4. Demir Kompartmanları.....	30
2.5.5. Demir Emilimi ve Kullanımı	30
2.5.6. Etyoloji.....	32
2.5.7. Tanı ve Laboratuvar Bulguları	36
2.5.8. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	38
2.5.8.1. Oral Demir Tedavisi	38
2.5.8.2. Parenteral Demir Tedavisi	39
2.6. MEGALOBLASTİK ANEMİLER.....	39
2.6.1. Folat Fizyolojisi	39
2.6.2. Folat Emilimi	40
2.6.3. Kobalamin Fizyolojisi.....	40
2.6.4. Kobalamin Emilimi.....	40
2.6.5. Vücut Depoları.....	41
2.6.6. Kobalamin ve Folik Asit Eksikliğinde Megaloblastik Anemiler	41
2.6.7. Kobalamin Eksikliğinin Nedenleri	41
2.6.8. Folik Asit Eksikliği Nedenleri	43
2.6.9. Klinik Bulgular	44
2.6.10. Laboratuvar Bulguları.....	45
2.6.11. Megaloblastik Anemi Tanısı	46
2.6.12. Megaloblastik Anemi Tedavisi	47
2.7. KRONİK HASTALIK ANEMİSİ	48
2.7.1. Kronik Hastalık Anemisi Tanı	48

2.7.2. Kronik Hastalık Anemisi Tedavisi	49
2.8. ANEMİ VE TİROİD HORMON METABOLİZMASI İLİŞKİSİ.....	49
3. MATERYAL METOD.....	52
3.1. ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI	52
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	52
3.1.2. Değerlendirilen Parametreler	53
3.1.3. Metod	53
3.2. VERİLERİN ANALİZİ VE DEĞERLENDİRME.....	54
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR.....	81

KISALTMALAR

TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TT3	: Total triiyodotironin
TT4	: Total tiroksin
Anti Tg	: Antitiroglobulin
Anti TPO	: Anti tiroid peroksidaz antikor
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü -1
TTF-2	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü -2
WHO	: World Health Organization
ICCIDD	: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diyodotirozin
TBG	: Tiroid bağlayıcı globulin
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
Hb	: Hemoglobin
Rtc	: Retikülosit sayısı
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemiler
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
Fe	: Demir
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
DEA	: Demir eksikliği anemisi
Tf	: Transferin
TfR	: Transferrin reseptörü
DMT 1	: Divalan metal transporter 1
FEP	: Serbest eritrosit protoporfirini
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini (Mean cell hemoglobin)

MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (Mean cell hemoglobin consantration)
MCV	: Ortalama eritrosit volümü (Mean cell volume)
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)
TC	: Transkobalamin
HC	: Haptocorrin
KHA	: Kronik hastalık anemisi
EPO	: Eritropoetin
IL-1	: İnterlökin 1
TNF	: Tümör nekrozis faktör
SPSS	: Social Package for Social Sciences
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Grafik 1. Grupların Cinsiyet Dağılımı.....	55
Grafik 2. Grupların Yaş Dağılımı	56
Grafik 3. Grupların Vücut Ağırlığı Dağılımı	57
Grafik 4. Grupların Boy Dağılımı	58
Grafik 5. Grupların BMI Dağılımı.....	58
Grafik 6. Grupların Hb Dağılımı	60
Grafik 7. Grupların MCV Dağılımı	61
Grafik 8. Grupların RDW Dağılımı.....	61
Grafik 9. Grupların Fe Dağılımı	62
Grafik 10. Grupların Fe Bağlama Kapasitesi Dağılımı	63
Grafik 11. Grupların TS Dağılımı.....	63
Grafik 12. Grupların Ferritin Dağılımı	64
Grafik 13. Grupların Vitamin B12 Dağılımı.....	65
Grafik 14. Grupların Folat Dağılımı.....	65
Grafik 15. Grupların TSH Dağılımı.....	67
Grafik 16. Grupların sT3 Dağılımı	67
Grafik 17. Grupların sT4 Dağılımı	68
Grafik 18. Anemi Görülme Sıklığı	69
Grafik 19. Anemi Etyolojilerinin Gruplara Göre Dağılımı	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Tiroid hormon sentez basamakları ve metabolizması	7
Şekil 2.	Tiroid hormonlarının yapımı ve salgılanması	9
Şekil 3.	Hücreye demir alımı ve transferrin döngüsü.....	29
Şekil 4.	İnce barsakta enterositten demir emilimi	31

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Yaş'a göre günlük önerilen iyot miktarları.....	6
Tablo 2. Tiroid hormonlarının etkileri.....	12
Tablo 3. Tiroid fonksiyon testleri.....	13
Tablo 4. Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren durumlar.....	16
Tablo 5. Yaş'a göre normal hematolojik değerler	22
Tablo 6. Anemilerin fizyolojik sınıflaması	23
Tablo 7. Anemilerin morfolojik sınıflaması.....	25
Tablo 8. Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri.....	33
Tablo 9. Demir eksikliğinin gelişim evreleri.....	37
Tablo 10. Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması.....	56
Tablo 11. Tüm Grupların Klinik ve Laboratuvar Değerleri.....	59
Tablo 12. Gruplarda anemi görülme sıklığı ve etyolojik faktörlerin dağılımı	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidizm sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte yaygın görülen bir hastalıktır. Tüm dünyada prevalansı %2-5 olarak saptanmıştır (1). Tiroid hormon bozuklukları içinde en sık görülen subklinik hipotiroidinin prevalansı ise %4-10 arasında değişmektedir (2,3). Bu değerler toplumun demografik yapısı, yaş ve cinsiyet ile farklılık gösterebilmektedir. Pediatrik popülasyonda subklinik hipotiroidi prevalansı yaklaşık olarak %2 oranında tespit edilmiştir (4). Lazar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 121,052 çocuk incelenmiş ve subklinik hipotiroidi görülme oranı %3 olarak bulunmuştur (5). Whickam tarama çalışmasında subklinik hipotiroidinin sıklığı kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 olarak belirtilmiştir (6,7).

Sawim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidi sıklığının yaşla birlikte dramatik olarak arttığı, 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %7,4'e yükseldiği, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı belirtilmektedir (8). Ancak çocukluk çağında sıklığına ilişkin veriler henüz yeterli değildir.

Hipotiroidizmde tüm organ sistemlerini etkileyen metabolik bir yavaşlama vardır. Semptom ve bulgular hipotiroidinin süresine ve tiroid hormonlarının yetmezlik derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Bu etkilenen sistemlerin başında hematopoetik sistem gelmektedir ve en belirgin etkiyi eritropoez üzerinde yapmaktadır. Genellikle hipotiroidizmde orta dereceli bir anemi görülmekte ve hipotiroidili hastaların %20-60'ında anemi saptanmaktadır (9,10).

Hipotiroidide çeşitli anemi tipleri gelişebilmektedir. Patogenezinde birçok farklı mekanizmanın yer aldığı bu anemiler mikrositik, normositik ve makrositik olabilmektedir. Aneminin derinliği hipotiroidinin derecesiyle ilişkilidir. Hipotiroidide görülen aneminin etyolojisinde en sık karşılaşılan sebep kemik iliğinde eritropoezin yeterli yapılamamasıdır. Tiroid hormonu kalorijenik özelliği nedeniyle oksijen tüketimini arttırarak hipoksiye neden olmaktadır. Bunun sonucunda da renal eritropoetin yapımını ve eritropoezi stimule etmektedir. Ayrıca tiroid hormonları serbest olarak plazmada yüksek miktarda bulunduğu eritropoetinden bağımsız olarak kemik iliği öncü hücrelerinde artışa neden olmaktadır. Hipotiroidide eritrosit

ömrü normaldir ancak hipoproliferatif eritropoez mevcuttur. Tiroid hormonları 2,3 difosfogliserat düzeyini arttırarak dokulara oksijen geçişini düzenlemektedir (11-13).

Yapılan çalışmalarda erişkinlerde hipotiroidizmde en sık normositer normokrom anemi geliştiği görülmekte ancak çocukluk çağında eşlik edebilecek nutrisyonel sebepler veya otoimmün hastalıklar aneminin tipini değiştirebilmektedir. Çocuklarda sık görülen demir eksikliği, vitamin B12 ve folat eksikliğinin hipotiroidiye eşlik ettiği bilinmekte ancak bu etkileşimin hangi mekanizmayla olduğu bilinmemektedir (1).

Anemi varlığında hematopoetik sistemin yanısıra birçok sistemin de etkilendiği bilinmektedir. Anemisi olan çocuklarda büyüme, gelişme geriliği, psikomotor gelişme geriliği ve davranış bozuklukları görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliğinde tiroid hormon metabolizmasının da bozulduğu bildirilmiştir (14,15).

Hess ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda demir eksikliğinin, hepatic tiroksin deiyodinaz aktivitesini azalttığını ve T4'ün T3'e periferel dönüşümünü bozduğunu öne sürmüşlerdir. Demir eksikliği anemisinde görülen azalmış oksijen transportu ve hipoksi santral sinir sisteminin tiroid metabolizması üzerindeki kontrolünü değiştirmektedir. Demir eksikliği, tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesini azaltarak iyodun tiroglobuline alınmasını ve iyodotirozinlerin tiroid hormonlarına coupling yapmasını azaltmaktadır (16).

Kazemi-Jahromi ve arkadaşları yaptığı çalışmada hipotiroidisi ve anemisi olan hastalarda levotiroksin replasmanına cevap veren olgularda aneminin de düzeldiğini göstermişlerdir (17). Bu sonuçlar hipotiroidinin anemi gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu kadar birbiriyle ilişkili ve toplumumuzda sık görülen bu iki hastalığa doğru yaklaşım çok önemlidir.

Bu amaçla çalışmamızda sağlıklı çocuklar ile subklinik veya aşikar hipotiroidi tanısı konmuş 1-12 yaş arası çocuklar anemi yönünden değerlendirilmişlerdir. Tüm olguların demir parametreleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri incelenerek hipotiroidinin hematolojik parametreler üzerine etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bilgilerle hipotiroidi ve anemi arasındaki ilişkinin aydınlatılması planlanmıştır.

Bu çalışmada amacımız;

- 1) Anemi görülme sıklığının saptanması
- 2) Bu anemilerin etyolojilerinin belirlenmesi
- 3) Hipotiroidi ile anemi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE METABOLİZMASI

Tiroid hastalıkları dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir hastalık grubudur. Bu konuda yapılan çalışmalar Türkiye’de toplumun önemli bölümünde tiroid hastalığı bulunduğunu ortaya koymaktadır. Tiroid hormonu başta beyin olmak üzere bütün vücut organlarını etkilediğinden, tiroid hormonu yetersizliğinin başladığı yaş çok önemlidir. Tiroid hormonu yetersizliği ağır klinik sonuçlara yol açtığından ve kolaylıkla tedavi edilebilir olduğundan tanısı erken konulmalıdır, ancak bu hastalığın belirtileri ve klinik bulguları büyük değişkenlik gösterdiğinden, erken tanısı oldukça zordur. Erken yaşta tanısının konularak tedavi başlanması çocukluk çağında erişkin yaşa göre daha önemlidir (18,19).

Tiroid hormonlarının başlıcaları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) yapılarında iyot bulunan biyolojik etkili bileşimlerdir. Bütün dokularda hücresel oksidasyon hızını regüle ederek metabolik işlevleri düzenleyici olarak görev yaparlar. Tiroid hormonunun hem homeostazda, hem de büyüme ve gelişmede önemli etkileri vardır. Bu nedenle tiroid hormonlarındaki bir dengesizlik bedenin işlevlerinde ağır bir bozukluğa yol açabilir.

Tiroid bezi, tiroid hormonlarının yapımının yanı sıra hormonların depolama yeri olarak da görev yapar (18,19).

2.1.1. Anatomi

Tiroid bezi boyunda krikoid kıkırdağın önüne yerleşik, iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan isthmustan oluşan bir bezdir. Çocuklarda genellikle sağ lob soldan daha büyüktür. Normal tiroid ağırlığı yenidoğanda bir gramdır. Ağırlığı her yıl bir gram artarak erişkinde 15-20 grama ulaşır, hacmi 10-30 ml arasındadır (18-21).

2.1.2. Histoloji

Tiroid bezi embriyolojik hayatın üçüncü haftasında farinks tabanından başlayan bir tomurcukla aşağıya iner ve bifurkasyon yapıp trakeanın önünde iki lob ve isthmusu oluşturur.

Altıncı haftada iniş kanalı olan duktus tiroglossus kapanır (22). Tiroid bezinin oluşumunda, farklılaşmasında ve migrasyonunda PAX8, Tiroid Transkripsiyon Faktörü -1 (TTF-1), Tiroid Transkripsiyon Faktörü -2 (TTF-2) gibi faktörlerin rolü vardır. Bu faktörler tiroglobulin promotor bölgesine ve tiroid peroksidaz genine bağlanır ve böylece tiroid hormon fonksiyonlarını etkiler. Diğer bir transkripsiyon faktörü Pit-1 tiroid hormonlarının büyümesinde ve farklılaşmasında önemlidir (18,23).

Tiroidin fetal dönemde iki loblu görünümü 7.gestasyonel haftada, tiroglobulin sentezi 8. haftada, iyot tutulması 10.haftada başlar; 10-12.haftada tiroid folikül hücreleri ve kolloid formasyonu meydana gelir. T4 ve T3 sekresyon ve sentezi 12.gestasyonel haftada gerçekleşir (23,24,25).

Tiroid bezi içi kolloidle dolu çok sayıda folikülden oluşur. Folikülleri tek katlı küboid epitel hücreleri çevreler. Sentezlenen tiroid hormonları folikül epiteli yolu ile dolaşıma geçer. Tiroid bezi uyarıldığında hücreler kolumnar duruma gelir ve kolloid boşalır; baskılandığında folikül hücreleri basıklaşır ve lümende kolloid artar (18). Kolloidi oluşturan başlıca madde tiroglobulindir. Normal tiroid dokusunun her gramında 50-100 mg tiroglobulin vardır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu aminoasitler iyotla birleşerek tiroid hormonlarını oluştururlar (22,26,27,28).

2.1.3. İyot Metabolizması

İyot, tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir elementtir. İyodun bilinen tek fizyolojik rolü bu hormonların sentezinde bulunmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSO), UNİCEF ve “International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders” (ICCIDD)’ın önerdiği günlük iyot alımları Tablo 1’de görülmektedir (29).

Tablo 1. Yaşa göre günlük önerilen iyot miktarları

0-1 yaş	50 µg
1-7 yaş	90 µg
7-12 yaş	120 µg
Adölesan (14-18 yaş)	150-200 µg
Erişkin	150-299 µg
Gebe kadınlar	230-300 µg
Emziren kadınlar	260-300 µg

Alınan iyodun 50 µg/g altına düşmesi belirgin iyot eksikliğine yol açar. İyot ince barsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından alınır. Tiroid bezinin fonksiyonu kandan iyodu konsantre ederek periferik dokulara aktif hormon olarak vermektir. Diyetle alınan iyodun %30-40'ı tiroid bezinde tutulur, %60-70'i idrarla atılır, gayta ile atılım yoktur (18,23,30,31).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları

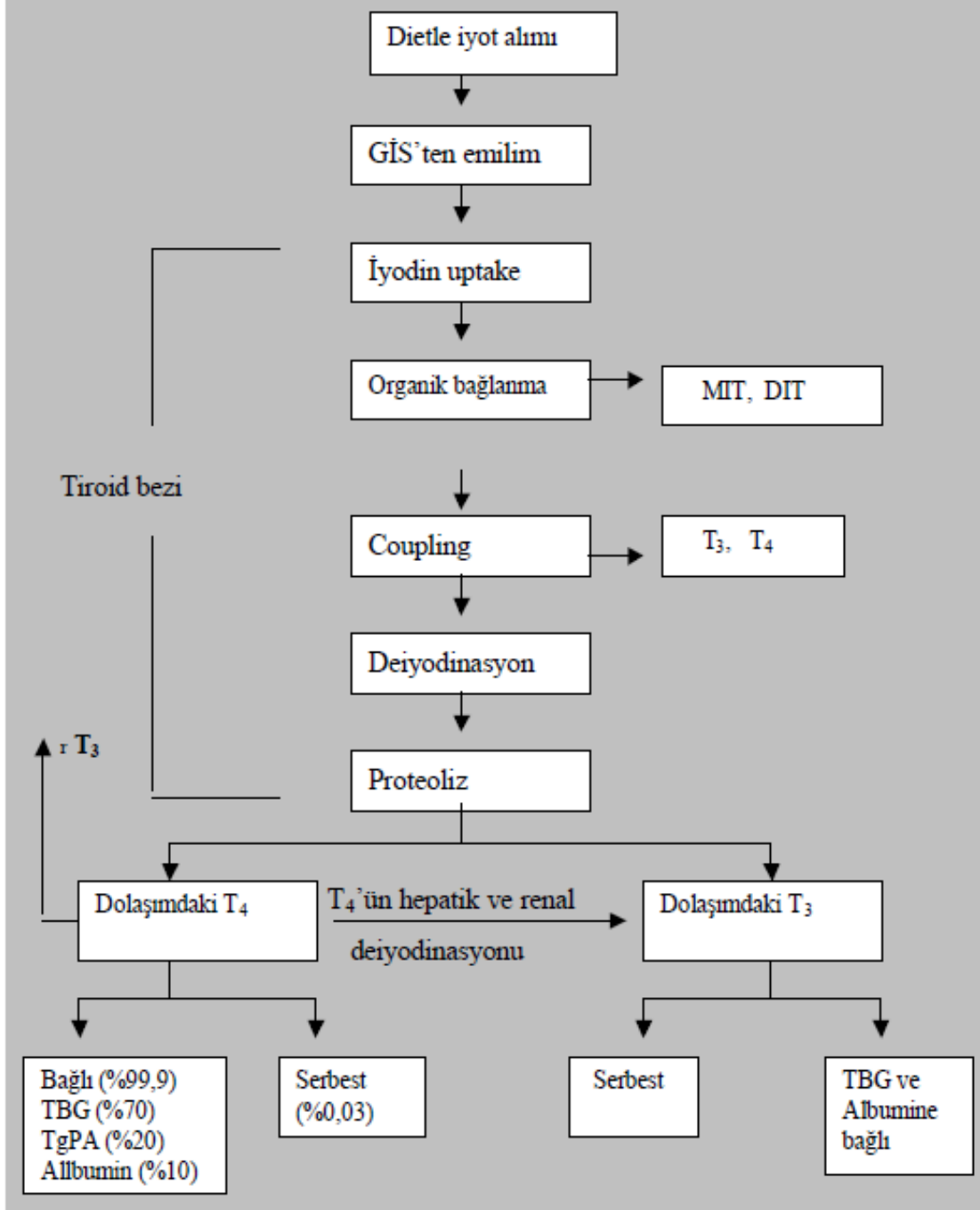
Tiroid hormon sentezinin ana maddeleri iyot ve tirozindir. Tiroid bezi iyotu konsantre edip, tiroid folikül hücrelerinde tirozin ile birleştirerek metabolik olarak aktif hale dönüştürür. İyodun hücre membranından tiroid folikül hücrelerine transportu, tiroid hormon biyosentezinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır (30-34).

Tiroid hormon sentez basamakları aşağıdaki gibidir:

1. Plazmadan inorganik iyodun tiroid hücrelerine aktif transportu
2. Tirozin içeren tiroglobulin sentezi
3. Serbest iyodun iyodotirozine organifikasyonu
4. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozinlerin (DIT) birleşerek tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) oluşturması: Coupling
5. Kolloid tiroglobulinin endositozu ve proteolizisi ile MIT, DIT, T3 ve T4 serbestlenmesi

6. İyodun tekrar kullanımı için tiroid hücrelerinde iyodotirozinlerin (MIT ve DIT) deiyodinasyonu

Tiroid hormon sentez basamakları şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Tiroid hormon sentez basamakları ve metabolizması

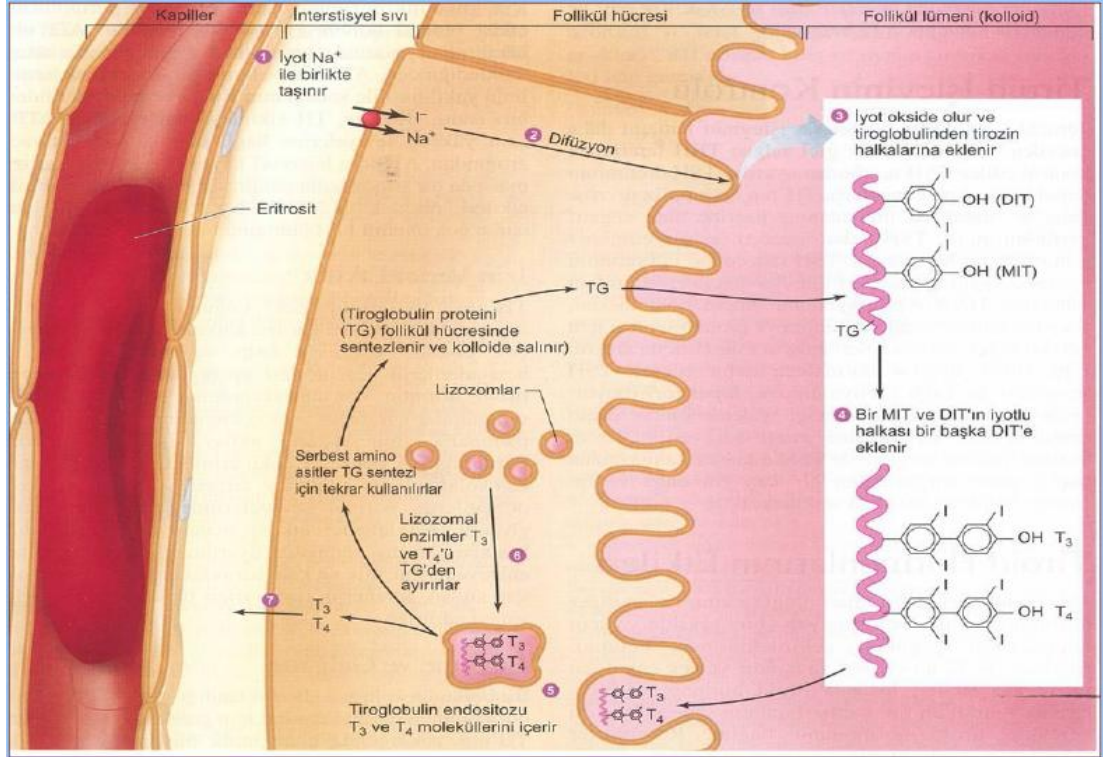
İyot, peroksidaz enzim sistemiyle tiroglobulinle iyodinasyon için aktif hale çevirilir.

Tiroglobulin foliküler hücrelerin ribozomlarında sentezlenen bir glikoproteindir. Tiroid hormon sentez ve depolanması için iskeleti oluşturur. Okside olmuş iyot tiroglobulin üzerindeki bir tirozine, tiroid peroksidaz enzimi ile bağlanarak monoiyodotirozin (MIT),

MIT'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile diiyodotirozin (DIT) oluşturulur. Buna organifikasyon denir. İki diiyodotirozin birleşerek tiroksini (T4), bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birleşerek triiyodotironini (T3) oluşturur. Bu birleşme işlemine 'coupling' adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatif olup, peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir. TSH birleşme sürecini hızlandırır. İyodinasyon ve coupling işlemlerinden sonra üzerinde tiroid hormonlarını taşıyan tiroglobulin kolloid içinde depolanır (20,31,35).

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Verilmesi ve Yıkımı

Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobulinden ayrılması gerekir. Hormonun dolaşıma verilmesi için önce tiroglobulin, TSH etkisiyle folikül hücrelerine girer (şekil 2). Hücre içine alınan kolloid damlacıklarının proteolitik enzim içeren lizozomlarla birleşmesi ile fagolizozomlar oluşur. Tiroglobulin fagolizozomların içinde proteolize uğrar. Serbest duruma geçen T3 ve T4 hücre sitoplazmasına bırakılır ve buradan kana geçer. Fagolizozomlardan T3 ve T4 yanında MIT ve DIT de serbestleşir. Ancak tiroid dokusunun dış bölgelerinde bulunan Tip 1 5'-deiyodinaz enzimi etkisi ile MIT ve DIT'in büyük bir bölümü deiyodine olur, açığa çıkan iyot intraselüler iyot havuzuna girer ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezi için kullanılır (intratiroidal siklus). Normalde MIT ve DIT'in küçük bir bölümü dolaşıma geçer. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği durumunda MIT ve DIT'ler dolaşıma geçerek idrarla atılırlar. Bu organizmadan önemli oranda iyot kaybına yol açar (18,23,27,28).



Şekil 2. Tiroid hormonlarının yapımı ve salgılanması

Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon tiroksindir. Erişkinde dolaşımdaki T4'ün tek kaynağı tiroid bezi iken, dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroid bezi tarafından sekrete edilir, geri kalan T4'ün karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda tip 1 5' deiodinaz ile deiyodinizasyonu ile oluşur. T3 T4'den yaklaşık dört beş kat daha etkilidir, fakat tiroksine oranla çok daha ufak miktarda bulunur ve çok daha kısa ömürlüdür (23,35,36).

T3 progresif olarak tironinin biyolojik aktivitesi olmayan diiyodo, monoiyodo ve iyotsuz formlarına dönüştürülerek metabolize edilir. Karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü tip 1 monodeiyodinaz enzimi gerçekleştirir. Beyin ve hipofizde ise bu işlemi tip 2 monodeiyodinaz enzimi yapar. Tip 3 monodeiyodinaz enzimi ise, T3 ve T4 ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir.

2.1.6. Tiroid Hormonlarının Taşınması

Kandaki T3 ve T4, tiroglobulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin gibi proteinlerle ilişki içindedir. Dolaşımdaki total tiroid hormonlarının

%99'u bağılı olarak bulunur. T3 ve T4'ün primer taşıyıcı proteini TBG'dir; total T4'ün %70'i, T3'ün %40-60'ı TBG'e bağlanır. Geriye kalan serbest T4 ve T3 prealbumin ve albumin ile taşınır (34,37).

TBG düzeyleri çocuklarda yetişkinlerden daha fazladır ve adölesan döneminde giderek azalır ve erişkin düzeyine iner. TBG, dokuları T4 düzeyindeki dalgalanmalardan koruyucu bir tampon görevi görür. Plazma proteinlerinin T4'e olan affinitesi T3'e olandan 10 kat daha fazladır (31,34).

2.1.7. Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü

Tiroid bezinin aktivitesi tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid içi kendini düzenleme (otoregülasyon) mekanizmalarıyla düzenlenir. Tiroid hormon sentezi esas olarak hipotalamus-hipofiz -tiroid aksı ile kontrol edilir. Tirotropin releasing hormon (TRH), hipotalamusta yapılan bir tripeptid olup, ön hipofiz tirotropik hücrelerinden TSH salınımını yönetir. TSH'nın etkileri; iyot tutulumu, tiroglobulin sentezi, iyodotironin sentezi, glukoz oksidasyonu, hormon salgılama ve tiroid bezinin hacim ve vaskülaritesini arttırmaktır. Bu etkileri foliküler hücre membranında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla adenilat siklazı ve tirozin kinazı aktive edip, siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapım ve depolanmasını artırarak gösterir. TSH'nın etkileri dakikalar içinde başlar, salgılanması diurnal değişiklikler gösterir (28,35,38).

TRH üretimi, periferik ve santral ısı reseptörleri vasıtasıyla çevre ısısına göre uyarılır.

Çevre ve vücut ısısının düşmesi, TRH salgısını artırır ve TSH salgısı artar. Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını inhibe ederler. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir (28,35,38).

TRH ilk olarak TSH salınımına etki eder ve sonra da TSH sentezini stimule eder. Tiroid hormonları ise TSH salınımını ve sentezini inhibe ederler. Hipofiz T3 hormonuna daha duyarlıdır. Feedback mekanizması ile tiroid hormonları TSH üretimini inhibe ettiği kadar TRH'yı da süprese ederler (35,39).

Hipotalamus-hipofiz regülasyonunun yanında tiroid bezi, intrinsik otoregülasyonu sağlayan iyot miktarına da duyarlıdır. Tiroid fonksiyonlarının kontrolünde ortalama plazma iyot düzeyleri de önemlidir. İyot alımında fizyolojik

sınırlarda değişiklikler, tiroid membranında iyot tutulumu ile düzenlenirken, farmakolojik dozda iyot alımı, organifikasyonu, tiroglobulin sentezini, hormon salgılanmasını ve tiroid büyümesini bloke eder. Artmış iyot alımı nedeniyle hormon sentezinin baskılanması ‘Wolff-Cheikoff etkisi’ olarak tanımlanır (35,38).

2.1.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif difüzyonla membrandan geçer.

Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla; aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra nükleustaki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak hedef geni aktive ederler. Yapılan protein, çoğu zaman ribozomlu endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında çeşitli işlemlerden geçerek aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek fizyolojik etkilerini başlatır (40,41). Tiroid hormonlarının etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir (30).

Tablo 2. Tiroid hormonlarının etkileri

Termogenik etkiler

- 1.Mitokondriyal enzim sentezinin uyarılması
 - Sitoplazmik mRNA uyarısıyla oluşan mitokondriyal enzim sentezi
 - Kahverengi yağ dokusunda termogenin'in uyarılması
 - Mitokondriyel olarak şifrelenmiş protein sentezi
- 2.Membran Na/K ATPaz pompasının indüklenerek ATP kullanımının arttırılması

Metabolik etkiler

- 1.Hepatik lipojenik enzimlerde artış (yağ asit sentetaz, G6PD)
- 2.Diğer hepatik enzim uyarısı
 - Glutamin sentetaz, γ ALA sentetaz uyarısı
 - Laktalbumin sentezinin prolaktin ile uyarılmasının artması
- 3.Plazma membran glukoz transportunun uyarılması
4. Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanması uyarılması

Büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri

- 1.Hipofizer büyüme hormon sentezinde artma
- 2.BH'un insulin-like growth faktör (IGF-1) sentezine etkisinde artma
- 3.Epidermal growth faktör (EGF) sentezinin ve reseptöre bağlanması uyarılması
- 4.Sinirsel büyüme hormonu sentezinin uyarılması
- 5.Eritropoetin üretiminde artma

Kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri

Kan akımında ve kalp hızında artma

Kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri

- 1.Kemiğin rezorbsiyonunda ve formasyonunda artma
 - 2.Kemik 'turn over'ında artma
 - 3.Böbrekte aktif D vitamini yapımında azalma
 - 4.Böbrek ve gaytadan kalsiyum atılımında artma
 - 5.Barsaktan kalsiyum emiliminde azalma
-

2.1.9. Tiroid Fonksiyon Testleri

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

2.1.9.1. Statik Testler

Total T3 ve T4 düzeyleri TBG seviyesini yansıtır; serbest T3 ve T4 ise tiroid bezinin fonksiyonel durumunun göstergesidir. Tüm tiroid aksını değerlendirmede TSH ve sT4 ölçümü en uygundur. Serumdaki tüm tiroid hormonlarının ölçüm yöntemleri vardır. Başta yenidoğanlar olmak üzere, sonuçlar yorumlanırken yaş dikkate alınmalıdır. Günümüzde kullanılmakta olan tiroid fonksiyon testleri Tablo 3’de gösterilmektedir (42,43).

2.1.9.2. Dinamik Testler

TRH Testi

T3 Supresyon Testi

Tablo 3. Tiroid fonksiyon testleri

İn vitro Testler	İn vivo Testler
Total T4	Radyoaktif iyot tutulumu
Serbest T4	Tirotropin releasing hormon
Serbest T4 indeksi	TSH uyarı testi
T3 resin uptake	T3 supresyon testi
Total T3	
Serbest T3	
Tiroid stimulan hormon	
Serolojik testler:	
* Tiroid peroksidaz antikoru	
* Antimikrozomal antikor	
* Antitiroglobulin antikor	
* TSH reseptör antikorları	
* Tiroid stimulan immünglobulin	
* Tiroid bloke edici antikorlar	
Tiroglobulin	
Kalsitonin	

2.2. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Subklinik hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon düzeyinin normalden daha fazla yükseldiği, serum tiroksin (T4) ve serum triiyodotironin (T3) düzeylerinin normal düzeylerde olduğu, erişkinlerde sık gözlenen ancak gün geçtikçe çocukluk çağı ve adölesan dönemde de sıklığı artan bir durumdur.

Serum TSH seviyesini yükselten nedenler şunlardır:

Primer tiroid yetersizliği

Nontiroidal hastalığın iyileşme fazı

Renal yetersizlik

Adrenal yetersizlik

Metoklopramid

Domperidon

Tiroid hormon rezistansı

TSH sekrete eden hipofiz tümörü

Ölçüm farklılığı

Tiroid hormon bozuklukları içinde en sık görüleni subklinik hipotiroididir. Hafif tiroid yetmezliği, kompanse hipotiroidi, azalmış tiroid rezervi, erken, latent, minimal semptomatik ve preklinik hipotiroidizm olarak da adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda toplumun demografik yapısına, yaş ve cinsiyete bağlı olarak prevalansı %4-10 arasında değişmektedir (2,3). Pediatrik popülasyonda subklinik hipotiroidi prevalansı yaklaşık olarak %2 oranında tespit edilmiştir (4). Ancak çocukluk çağında sıklığına ilişkin veriler yeterli değildir. Whickam tarama çalışmasında subklinik hipotiroidinin kadınlarda sıklığı %7.5, erkeklerde ise %2.8 olarak belirtilmiştir (6,7).

Subklinik hipotiroidi karşımıza aşağıdaki durumlarda ortaya çıkabilir:

- 1) Hafif, tanımlanmamış tiroid yetmezliği
- 2) Yeterince tedavi edilememiş klinik hipotiroidi
- 3) Fazla tedavi almış aşikâr hipertiroidi

4) Tiroid aksındaki geçici bozukluklar

5) Ötiroid varyantlar

Subklinik hipotiroidi, iyot eksikliğinde, tiroid hastalığı yönünden pozitif aile öyküsü ve otoimmün hastalıkların varlığında (otoimmün tiroid hastalığı, tip1 diabet) sık görülür. Yapılan son araştırmalar özellikle yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi kadar olmayan ancak normalden daha yüksek serum TSH düzeyine sahip olan çocuklarda geç dönemde %43-%70 oranlarına varan subklinik hipotiroidi gelişebileceğini göstermiştir. Yenidoğan döneminde TSH yüksekliği gösteren bebekler daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidi yönünden risk taşımaktadırlar. Subklinik hipotiroidi; hipotiroidinin erken dönemi olarak da tanımlanmaktadır. Ancak subklinik hipotiroidi her zaman semptom veren aşikar hipotiroidiye ilerlemeyeceği gibi uzun bir dönem sessiz de kalabilmektedir. Bu dönemde sadece laboratuvar testleri ile tanı konulabilir (44,45).

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre a: Normal sT4 ve TRH'ya abatalı yüksek TSH cevabı veren, normalin üst sınırında TSH mevcuttur.

Evre b: TSH 5-10 μ IU/ml arasındadır (tespit edilen subklinik hipotiroidi vakalarının %55-85'i bu evrededir).

Evre c: TSH 10 μ IU/ml nin üzerindedir.

Evre d: Aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir.

Tanı alması için serum sT3, sT4, TSH düzeylerinin yanı sıra klinik izlem de önemlidir. Yüksek çıkan serum TSH'ı nadir de olsa serumdaki heterofil TSH antikörlerine bağlı olabileceğinden serum TSH ve serbest T4 düzeylerinin 2 hafta sonra tekrarlanması ve TRH testinin de yapılması önerilmektedir.

Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren birçok durum vardır (Tablo 4).

Tablo 4. Subklinik hipotiroidinin ayırıcı tanısına giren durumlar

<p>1) Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik otoimmün tiroidit• Boyun bölgesine eksternal radyoterapi• Diğer nedenler <p>2) Ötiroid varyantlar</p> <ul style="list-style-type: none">• TSH referans aralığı dışında kalan %2,5'lik sağlıklı toplum <p>3) Geçici TSH yüksekliği</p> <ul style="list-style-type: none">• Tiroid dışı nedenler (Ötiroid hasta sendrom)• Amiodarone, lityumlu ve iyotlu maddelerle karşılaşma• Antidopaminerjik ajanların kullanılması• Postpartum ve lenfositik tiroidit• De Quervain tiroiditi• Pulsatil sirkadiyen TSH sekresyonu <p>4) Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none">• L- tiroksin tedavisinin yetersiz kalması• Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi• Tionamid tedavisi• Tiroidektomi• Radyoaktif iyot ablasyonu

2.2.1. Subklinik Hipotiroidinin Seyri

Subklinik hipotiroidi klinik hipotiroidizmin gelişimine neden olan tiroid hastalığının ilk adımını oluşturur. TSH düzeyi ortalama 5-20 μ IU/ml arasındadır. Bu hastaların %5,5'inde TSH bir yıl içinde normale döner. Klinik hipotiroidiye gidiş ise %7,8 - %17,8 arasında değişir. Başlangıç TSH'ı ne kadar yüksekse klinik

hipotiroidiye gidiş de o kadar yüksektir. Otoimmün antikor pozitifliği olan kişilerde de klinik hipotiroidi gelişme ihtimali daha yüksektir (23).

2.2.2. Subklinik Hipotiroidinin Semptomları

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak %30 hastada hipotiroidiyi düşündürecek bulgular olabilir (46). Yirmibeşbin kişiyi kapsayan Colorado tarama çalışmasında artan serum TSH oranının %9,5 olduğu ve bunların da %75'inin serum TSH değerlerinin 5-10 µIU/ml olduğu tespit edilmiştir. Subklinik hipotiroidili vakalarda hipotiroidili vakalara göre cilt kuruması, hafızada zayıflama, düşünce yavaşlaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, soğuk intoleransı, gözlerde şişlik, kabızlık, ses kalınlaşması gibi belirtiler daha fazla görülmüştür. Sonuçta teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidili olgularda değişen derecelerde semptomlar olabilmektedir (2).

Subklinik Hipotiroidizmde Belirtiler: Halsizlik, uykuya eğilim, dikkat eksikliği, konsantrasyon bozukluğu, ders performansında bozulma, konuşma ve ifade bozuklukları

Normal büyüyen bir çocukta boy uzamasında azalma, boy persentil kaybı, kilo almada artma gözlenebilen bulgulardır. Kan yağları özellikle kolesterol ve LDL'de artış olabilmektedir. Tedavi edilmeyen hipotiroidi kalp damar sistemine de olumsuz etki göstermektedir ve özellikle daha ileri yaşlarda 'kardiyovasküler risk faktörü' olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çünkü kalp dokusu kanda dolaşan tiroid hormonlarındaki minimal ama sürekli değişimlere duyarlıdır. Bir çocukta diyetle düzelmeyen dirençli kabızlık tek başına subklinik hipotiroidinin bulgusu olabilmektedir. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi varlığı da uyarıcı olabilir.

2.2.3. Subklinik Hipotiroidi Tedavisi

Subklinik hipotiroidinin tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda tedavide tiroksin ile plasebonun karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda hastaların tiroksin tedavisinden fayda gördükleri bulunmuştur (47).

Subklinik hipotiroidide tedavi avantajları şöyle sıralanabilir:

1. Aşık hipotiroidi gelişiminin engellenmesi
2. Lipid profili üzerindeki iyileştirici etkisinin kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite riskini azaltması
3. Semptomlarda azalma sağlanması

Subklinik hipotiroidide tiroksinin başlangıç dozu 50-75 µgr/gün'dür. Serum tirotropin değerleri tedaviye başlandıktan 4-6 hafta sonra ölçülmelidir. Çocuk ve adölesan yaş grubunda olmak subklinik hipotiroidinin aşık hipotiroidiye ilerlemesine neden olabilecek bir risk faktörüdür, bu gruba tedavi verilmesi önerilmektedir (48-50).

Aşık hipotiroidi gelişiminde rol oynayan faktörler bazal serum TSH düzeyi (en güçlü tahmin edici faktör), mikrozomal antikorların pozitif olması, bozulmuş tiroid rezervidir.

2.3. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormon üretimindeki veya tiroid hormonal reseptör aktivitesindeki defekten kaynaklanmaktadır. Hipotiroidinin nedenlerini üç ana grupta toplamak mümkündür (23):

1. Tiroid dokusunun kalıcı kaybı veya atrofisi (primer hipotiroidizm)
2. Tiroid hormon biyosentezinin gecici veya ilerleyici azalmasına bağlı tiroid büyümesiyle seyreden hipotiroidi (guatroz hipotiroidi)
3. Hipotalamik veya hipofizer hastalık ya da TSH molekülünün kendisindeki defektlere bağlı tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizm (santral hipotiroidizm)

Hipotiroidi nedenleri aşağıda görülmektedir.

2.3.1. Hipotiroidi Nedenleri

1. Santral hipotiroidi

Fonksiyonel doku kaybı

Tümörler (hipofiz adenomu, meningiom, disgerminom, gliom, metastazlar)

Travma (cerrahi, radyoterapi, kafa travması)

Enfeksiyonlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmoz)

İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiositozis, hemokromatozis)

Lenfositik hipofizit

Konjenital (hipofiz hipoplazisi, bazal ensefalosel)

İskemik nekroz, hemoraji, internal karotid arter anevrizması

TSH sentez ve salınımında fonksiyonel bozukluklar

TRH reseptörünü kodlayan gen, TSH-Beta veya Pit-1 mutasyonu

İlaçlar: dopamin, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi

2. Primer hipotiroidizm

Tiroid dokusunun kaybı

Otoimmün tiroidit

Cerrahi ve radyasyon

İnfiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, subakut tiroidit

Tiroid disgenezisi

Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyonel eksiklikler

Tiroid hormon biyosentezinde konjenital defektler

İyot eksikliği veya fazlalığı

İlaçlar: Antitiroid ajanlar, lityum, doğal ve sentetik guatrojenik kimyasallar

3. Tiroid dışı hipotiroidi

Tiroid hormon direnci

2.3.2. Hipotiroidinin Sistemik Semptom ve Bulguları

Yüz görünümü, cilt ve eklemler: Dermis ve diğer dokularda hyalüronik asit birikimi suyu bağlayarak ödeme yol açar ve ödemli görünüme (miksödem) neden olur.

Saçlarda kabalık ve dökülme, kuru, kaba ve soluk cilt, ciltteki kurumaya bağlı kaşıntı, tırnaklarda kolay kırılma ve uzamada yavaşlama, avuç içleri ve tabanların soğuk ve kuru olması görülmektedir.

Kardiyovasküler sistem: Tiroid hormonlarının inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybı sonucunda kalp hızı ve atım hacmi azalır ve kardiyak atım düşer. Miyokard kontraktilitesi azalır. Arteryel kan basıncında hafif yükselme hastaların %10-20'sinde görülür. Diastolik hipertansiyon tedavi ile normale döner. Ciddi hipotiroidide kardiyomegali olabilir. Perikard efüzyonu gelişebilir. EKG'de sinus bradikardisi, voltaj düşüklüğü, T dalgasında düzleşme, negatifleşme, PR mesafesinde uzama ve genişlemiş QRS görülebilir. Nadiren AV blok gelişebilir.

Gastrointestinal sistem: İştahsızlık, kabızlık sık görülen bulgulardır. Peristaltik aktivite azalmış, gastrik boşalma zamanı ve barsak geçiş zamanı uzamıştır. Gaza bağlı distansiyon, ileus ve megakolon görülebilir. Serum AST, LDH ve CPK düzeyleri yüksek bulunabilir. Safra kesesi motilitesi azalmıştır.

Sinir sistemi: Baş ağrısı, pareteziler, karpal tünel sendromu, serebellar ataksi, sağırılık, baş dönmesi ve kulak çınlaması, derin tendon reflekslerinin gevşemesinde gecikme, kognitif bozukluklar, depresyon, şizoid veya affektif psikoz, bipolar bozukluk görülebilir. Myalji, kas güçsüzlüğü, kas sertliği, kramplar, çabuk yorulma sık görülür. Artralji, eklem sertliği, eklem efüzyonu ve karpal tünel sendromu olabilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldir, fakat azalmış kemik dönüşümü ve PTH'un etkisine direnç vardır. PTH hafifçe yüksektir. Bunun sonucunda da serum 1.25(OH)₂ vitamin D₃ yüksek bulunabilir. 25 OH vitamin D₃ normaldir.

Üriner sistem: Renal kanlanmanın azalmasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Az su içme ve idrara az çıkma vardır. Nadiren hafif proteinüri olabilir. Kreatinin seviyesi normal veya hafif yüksek olabilir. Her iki cinste

de libido azalmıştır. Erkeklerde impotans görülebilir. Kadında ovulasyon düzensizliği ve buna bağlı infertilite olabilir.

Hematopoetik sistem: Etkisini eritropoez üzerinde yapmaktadır. Tiroid hormonu kalorijenik özelliği nedeniyle oksijen tüketimini artırarak hipoksiye neden olmaktadır. Bunun sonucunda da renal eritropoetin yapımını ve eritropoezi stimule etmektedir. Ayrıca serbest olarak plazmada yüksek miktarda bulunduğu eritropoetinden bağımsız olarak kemik iliği öncü hücrelerinde artışa neden olmaktadır.

Plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümünde azalmaya neden olur. Hafif bir anemi görülebilir. Anemi normokrom normositerdir. Otoimmün tiroid hastalığında hipotiroidiye pernisiyöz anemi eşlik edebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı hafif yüksek olabilir.

Solunum sistemi: Dispne sık görülür. Karbondioksit azalmış santral cevap, azalmış difüzyon kapasitesi, azalmış maksimal solunum kapasitesi vardır. Solunum kaslarındaki güçsüzlük alveolar hipoventilasyona sebep olabilir. Yine üst solunum yolu kaslarında oluşan miyopatiler üst hava yolu obstrüksiyonu oluşturabilmektedir. Miksödemli hastalarda karbondioksit retansiyonu gözlenebilir. Solunum yolları enfeksiyonları artmıştır. Uyku apne sendromu hipotiroidili hastalarda daha çok görülür. Tek ya da çift taraflı plevral efüzyon olabilir, fakat bu sıvının dispne yapacak kadar çok olması nadirdir.

2.3.3. Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidide tercih edilecek ilaç levotiroksindir (75-100 mcg/m²/gün). Doğumsal hipotiroidili yenidoğanlarda başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gündür. Başlangıç tedavisinin yeterliliği için serum total T4 ya da sT4 düzeyine bakılır çünkü normalde yenidoğanlarda yüksek TSH'ın normale gelmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Sonrasında uyumsuzluk ya da artmış tedavi ihtiyacının erken belirtisi TSH yüksekliği olduğundan T4 ve TSH birlikte bakılmalıdır.

2.4. ANEMİ

Anemi, kan hemoglobini (Hb) seviyesi ve eritrosit sayısındaki azalmadır. Normal değerlerden 2 standart sapma daha düşük olan Hb değerleri anemi olarak adlandırılır. Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri her yaş grubunda farklıdır (Tablo 5). Aneminin varlığı sıklıkla hastanın hemoglobininin yaşa ve cinsine göre normal değerlerle karşılaştırılması ile belirlenir (51,52)..

Tablo 5. Yaşa göre normal hematolojik değerler (53)

yaş	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		Eritrosit sayısı (10 ¹² /L)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	ort	-2SD	ort	-2SD	ort	-2SD	ort	-2SD	ort	-2SD	ort	-2SD
kordon	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 ay	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 ay	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş												
kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49 yaş												
kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
erkek	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

2.4.1. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler fizyolojik ve morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Anemilerin fizyolojik sınıflaması genellikle etyolojiye yönelik sınıflamadır. Burada hemoglobin seviyesindeki düşüklüğün yanı sıra retikülosit sayısı (Rtc) ayırıcı tanıda önemlidir. Retikülosit sayısı periferik kanda %0,5-1 arasındadır. Retikülosit sayısı hemolitik anemilerde artarken, eritrosit matürasyon bozukluğu ve inefektif eritropoeze bağlı gelişen anemilerde normal veya azalmış olarak tespit edilir. Tablo 6'de anemilerin fizyolojik sınıflaması görülmektedir. Morfolojik sınıflandırma (Tablo 7) ise eritrosit büyüklüğüne, eritrosit indekslerine ve eritrosit morfolojisine göre yapılır (52-54).

Tablo 6. Anemilerin fizyolojik sınıflaması

A.Eritrosit Yapım Bozukluğu Sonucu Gelişen Anemiler

1. Kemik iliği yetmezliği

a. Aplastik anemi

- Konjenital
- Akkiz

b. Saf eritrosit aplazisi :

- Konjenital

Diamond-Blackfan sendromu

Aase's sendromu

- Akkiz

Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi

c. Diğerleri

-Kemik iliğini infiltre eden malign hastalıklar

*Lösemi

*Myelodisplastik sendrom

*Ewing sarkom

*Rabdomyosarkom

*Retinoblastom

*Nöroblastom

- Osteopetrozis

- Myelofibrozis

*Primer (idiopatik)

*Sekonder (Kronik böbrek yetmezliği, vitamin D eksikliği)

d. Schwachman Diamond sendromu

2. Eritropoetin sentezindeki bozukluk

*Kronik böbrek yetmezliği

*Hipotiroidi, hipopituitarizm

*Protein malnutrisyonu

*Kronik inflamasyon

*Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin mutasyonları

B.Eritrosit maturasyon hastalıkları ve inefektif eritropoez

1.Sitoplazmik maturasyon anomalileri

a.Demir eksikliği anemisi

b.Talasemi sendromları

c.Sideroblastik anemi

d.Kurşun zehirlenmesi

2.Çekirdek maturasyon anomalileri

a.Vitamin B12 eksikliği

b.Folik asit eksikliği

c.Tiamine cevap veren megaloblastik anemi

d.Folat metabolizmasındaki herediter bozukluklar

e.Orotik asidüri

3.Konjenital diseritropoetik anemi

4.Eritropoetik porfiri

5.Pearson sendromu

C.Hemolitik Anemiler

1.İntrensek hemolitik anemiler

a.Eritrosit membran defektleri

-Eritrosit membran protein sentezi bozuklukları

*Herediter sferositoz

*Herediter eliptositoz

*Herediter sitomatositoz

*Herediter piropoikilositoz

-Eritrosit membran lipit sentezi bozuklukları

*Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması

*Orak hücreli anemi

*Mikroanjyopatik hemolitik anemi

-Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

b.Eritrosit metabolizmasında rol oynayan enzim eksiklikleri

-Pentoz fosfat şanti enzim eksiklikleri

*G6P dehidrogenaz enzim eksikliği

*Glutasyon redüktaz enzim eksikliği

*Glutasyon peroksidaz enzim eksikliği

-Glikolitik enzim eksiklikleri

*Heksokinaz enzim eksikliği

*Fruktoz 1,6 difosfataz enzim eksikliği

*Piruvat kinaz enzim eksikliği

-Primidin 5' nükleotidaz enzim eksikliği

c.Hemoglobinopatiler

-Yapısal mutasyonlar

-Sentez mutasyonları

*Talasemi Sendromları

*Orak hücreli anemi

2.Ekstrensek hemolitik anemiler

a.İmmunolojik sebepler

-Pasif antikorlar ile oluşan immün hemolitik anemiler

*Yenidoğanın ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları

-Aktif oluşan antikorlar ile meydana gelen immün hemolitik anemiler

*İdiopatik otoimmün hemolitik anemiler (OİHA)

.Eritrosit Rh antijenine karşı oluşan Ig G yapısındaki sıcak antikorlara bağlı gelişen OİHA

.Eritrosit i/I antijenine karşı oluşan Ig M yapısındaki soğuk antikorlara bağlı gelişen OİHA

.Eritrosit P kan grup antijenine karşı oluşan ve soğukta aktivite gösteren İg G yapısındaki antikorlar ile gelişen OİHA

*İlaçlara karşı gelişen OİHA

*Kollajen doku hastalıkları (SLE, JRA, Antifosfolipid antikor hastalığı)

b.Nonimmünolojik sebepler

Eritrositlerin mekanik injurisi

Eritrositlerin termal injurisi

Eritrositlerin oksidan injurisi

İdiopatik nonimmün hemolitik anemiler

Tablo 7. Anemilerin morfolojik sınıflaması

Mikrositik Anemiler	
* Rtc düşük -Demir eksikliği anemisi -Talasemi trait -Kronik hastalık anemisi -Kurşun zehirlenmesi - Sideroblastik Anemi -Cu eksikliği	*Rtc yüksek -Talasemi sendromları -Hemoglobin C ve E bozukluğu -Piroipoikilositoz
Normositik Anemiler	
* Rtc düşük -Kronik hastalık anemisi -Kırmızı küre aplazisi (enfeksiyon, ilaç) -Malignensi -Endokrinopati -Renal yetmezlik -Akut kanama -Hipersplenizm -Diseritropoetik anemi tip 2 -Hemofagositik sendrom	*Rtc yüksek -Antikor aracılı hemoliz -Hipersplenizm -Mikroanjiopati (HUS, TTP, DiK) -Membranopatiler (sferositoz eliptositoz, ovalositoz) -Enzimopatiler (G6PD, PK) -Hemoglobinopatiler (HBSS, SC)
Makrositik Anemiler	
*Rtc düşük -Vitamin B12 eksikliği -Folat eksikliği -Konjenital aplastik (Diamond-Blackfan sendromu, Fanconi, Pearson send) -Kazanılmış aplastik anemi -İlaçlar -Trizomi 21 -Hipotiroidi -Orotik asidüri	*Rtc yüksek -Diseritropoetik anemi tip 1,3 -Aktif hemoliz

2.4.2. Anemilere Tanısal Yaklaşım

Anemili bir hastada alınacak iyi ve ayrıntılı bir öykü, yapılacak ayrıntılı fizik muayene, hızlı ve doğru tanıya varmada en önemli adımlardan biridir. Çocuklarda anemiye neden olan faktörlerin çoğu öyküyle dışlanabilir, böylece gereksiz tetkikler ve zaman kaybı önlenir. Anemili bir hastayı değerlendirirken öyküde dikkate

almamız gereken bazı özellikler aşağıda verilmiştir:

-Yaş ve cinsiyet: Yenidoğan, sütçocukluğu, okul dönemi ve adölesan dönemindeki anemi nedenleri birbirinden farklıdır. Yenidoğan dönemindeki bir hastanın kanama, izoimmun nedenler, konjenital ve edinilmiş enfeksiyonlar açısından değerlendirilmesi gerekirken, süt çocukluğu çağındaki bir bebek öncelikle demir eksikliği anemisi açısından araştırılmalıdır. G6PD eksikliği erkek çocukları etkilerken, adölesan kız çocuklarında menstrüel kayıplara bağlı anemi ön planda düşünölmelidir.

- Şikayetlerin ağırlığı ve başlama zamanı

- Sarılık: Anemiyle ortaya çıkan sarılık intravasköler hemolizle seyreden hastalıkları akla getirir; otoimmun hemolitik anemi, herediter sferositoz gibi.

- Gastrointestinal semptomlar

- Enfeksiyon ve inflamatuvar durumlar

- İlaç öyküsü: Aspirin gibi oksidan ilaç alım öyküsü G6PD eksikliğine bağlı hemolizi akla getirir. Kemoterapötikler kemik iliğı inhibisyonuyla anemiye yol açabilir.

- Beslenme öyküsü

- Perinatal dönem öyküsü

- Aile öyküsü

- İrk ve etnik köken: Örneğın hemoglobin S ve C siyah, β talasemi beyaz, α talasemi taşıyıcılığı da siyah ve sarı ırklarda bulunur. Talasemi sendromları ise daha çok Akdeniz bölgelerinde yaşayanlarda gözlenir.

2.4.3. Fizik Muayene

Anemiye bağlı solukluk yanı sıra derin aneminin neden olabileceğı kalp yetersizliği ile uzun süreli aneminin neden olabileceğı büyüme gelişme geriliğı aranır. İkter ile birlikte hepatosplenomegali hemolitik bir anemiye işaret eder.

Solukluk ve hepatosplenomegali ile birlikte cilt ve mukoza kanamaları, tekrarlayan enfeksiyonlar veya ekstremitte ağrıları varsa lösemiler mutlaka ekarte

edilmelidir. Metabolik depo hastalıkları, kala-azar ve osteopetrozis hepatosplenomegaliyle birlikte anemiye, kronik karaciğer hastalıkları, sıtma, bakteriyel endokardit ön planda splenomegali ile birlikte anemiye neden olan hastalıklara örnek gösterilebilir. Yetersiz transfüzyon alan talasemili hastaların yüz görünümü tipiktir. Orak hücreli anemide ağırlı krizler ve enfeksiyonlar görülür.

Ciltte hiperpigmente lekeler, başparmak ve radius anomalileri ve başka fiziksel belirtiler Fanconi anemisi, hatta Diamond Blackfan anemisi ile ilgili olabilir (55).

2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği, hemoglobin oluşumunu engellemeyecek miktarda vücut demirinin eksik olmasıdır. Demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliği sonucu Hb miktarının azalmasıdır. Bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığıdır (57). Demir eksikliği anemisi, dünyada ve özellikle az gelişmiş ülkelerde çok yaygın olarak görülmektedir.

Demir eksikliği anemisi hemen hemen tüm yaş gruplarında görülse de en sık hayatın ilk iki yılında, özellikle 6–24 aylar arasında görülür. Ergenlik çağı, her iki cinste demir gereksiniminin arttığı ve DEA'nın sık görüldüğü bir başka dönemdir. Sipahi ve arkadaşlarının Ankara ilinde 2003 yılında yaptıkları okul taramasında 11-17 yaş grubunda anemi prevalansı %7,6 olarak bulunmuştur (58). Ülkemizde değişik yaş gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, DEA'nın %30-%78 gibi çok yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (59).

2.5.1. Demir Metabolizması

Doğumda vücutta toplam Fe miktarı 80 mg/kg'dır. Sağlıklı bebeklerde bu Fe deposu, ilk 5-6 ay hemoglobin yapımı için yeterlidir. İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek Hb düzeyi hızla azalırken, yıkılan alyuvarlardan açığa çıkan demir depolarda toplanır, ancak doğum ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığında kan hacmi de hızla arttığından demir depoları tükenir. Çocukluk çağında günlük demir ihtiyacı 0,8-1,5 mg/gündür. Diyetteki demirin %10'u emildiği için günlük beslenmede çocuk 8-15

mg demir almalıdır. Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak demir ihtiyacı artar.

Demir hemoglobin, myoglobin, çeşitli hem ve metaloflavoprotein enzimlerinin sentezinin zorunlu bir bileşenidir. Ayrıca çoğalmakta olan eritrosit öncüllerinin hücre döngüsünü etkilemek suretiyle eritropoez kontrolünde de doğrudan rol oynar. Kemik iliğine demir temininin azalması, siklin D1 proteininde azalmaya ve eritroid öncül hücrelerin G1/S fazında takılmasına yol açar, bu da eritropoetine verilen çoğalma yanıtını azaltır (60,61).

2.5.2. Demir Kaybı

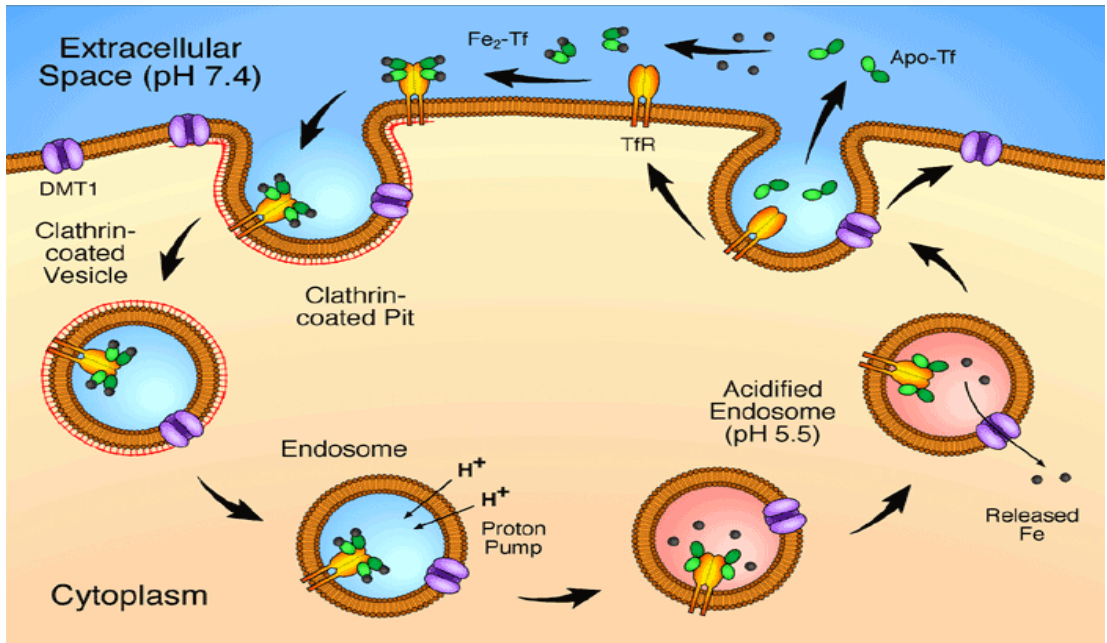
Demir insanlarda yüksek oranda korunur. Buna rağmen demir dengesinin korunabilmesi için her gün 1-4 mg demir emilmesini gerektirecek düzeyde bir kayıp söz konusudur. Bağırsaklar negatif demir dengesine transport etkinliğini arttırarak yanıt verirler. Bununla birlikte demir depolarının metabolik gereksinimi aşması durumunda bağırsaklar transportunu neredeyse tamamen durdurabilirler.

2.5.3. Demir Transportu

Demir transportu ile ilgili proteinler transferin (Tf) ve Transferrin reseptörüdür (TfR). Tf, demir için özelleşmiş plazma transport proteinidir. Yoğun olarak karaciğerde sentezlenmekte ve sentezi demir depoları ile ters orantı göstermektedir (62).

Transferrinden demirin alınabilmesi için proteinin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanması lazımdır. TfR, disülfid bağ ile bağlı iki alt birimden oluşan transmembran glikoproteinidir. Bir hücrenin yüzeyinde bulunan TfR sayısı, hücrenin demir kabul edebilme yeteneğini gösterir. Bundan dolayı da TfR, demir ihtiyacının fazla olduğu eritroid prekürsörlerinde, retikülositte ve plasenta trofoblastlarında daha fazla miktarda bulunur. Ferritin inflamasyon ve karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken, transferin reseptörü bu durumdan etkilenmez ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir (62,63).

Emilen demir kendisini dokulara taşıyan özgül bir plazma proteini olan transferrine bağlanır (Şekil 3). Herhangi bir anda dolaşımda transferrine bağlanmış durumda 3 mg demir bulunur. Bu havuz günde 10 döngü yapar ve demirin baskın bir kısmı (25-30 mg) eritroid kemik iliğine ulaşır. Olgunlaşmakta olan eritroid hücre öncülleri yüzeylerinde transferrini bağlayabilen transferrin reseptörleri eksprese ederler. Agregat demir -TfR kompleksleri daha sonra eritroid hücrelerde intrasitoplazmik endozomların içine alınır. Demir salıverilir, transferrin-TfR kompleksi hücre yüzeyine döner, burada transferrin molekülü yeniden plazmaya girer. Daha sonra endozomların içinde bulunan demir bir ferriredüktaz (STEAP3) aracılığıyla Fe^{+2} 'ye indirgenir ve bir transmembran taşıyıcısı olan DMT 1 yardımıyla heme bağlanmak ya da ferritin olarak depolanmak üzere sitozole gönderilir. Hem sentezi serbest demirin ikinci bir taşıyıcı ile mitokondrilere taşınmasını da gerektirir.



Şekil 3. Hücreye demir alımı ve transferrin döngüsü (60)

Bu yolun ulaştığı sonuç demirin %80-90 'ının ömrü 100-120 gün olan yeni eritrositlerdeki hemoglobine bağlanmasıdır. Yeni eritrosit üretim süreci mükemmel değildir: eritrosit öncül hücrelerinin %10-20 'si salınmadan önce kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından yıkılır. Ayrıca yaşam sürelerinin sonuna ulaşmış olduklarından dolayı her gün dolaşımdaki eritrositlerin %1'i yıkılır. Bu iki süreç sonunda kemik iliğinin ve dalağın retikuloendotelial hücreleri yardımıyla her

gün 25-30 mg demir geri kazanılır. Bu demir daha sonra yeni hücre üretiminde kullanılmak üzere transferrin tarafından kemik iliğine taşınabilir.

Karaciğerde üretilen bir peptid olan hepsidin, duodenal ve retiküloendotelyal hücrelerdeki tek taşıma proteini olan ferroportinin bozunmasını sağlayarak demirin retiküloendotelyal hücrelerden salıverilmesinin düzenlenmesinde başlıca rolü oynar. Hepsidin gen ekspresyonu kısmen eritropoetin tarafından düzenlenir. Bu nedenle anemi ve hipoksi sonucunda eritropoetin düzeylerinde meydana gelen yükselme ile birlikte hepsidin üretiminin azalma yönünde düzenlenmesi, demir emiliminin ve retiküloendotelyal hücrelerden salıverilmesinin artmasına yol açar. Bunun sonucunda kemik iliğine demir temininde meydana gelen artış normal bir çoğalma yanıtı için büyük önem taşır.

Diğer dokulara, özellikle ferritin depolarına alınmak veya demir içeren enzimlerde kullanılmak üzere karaciğere, her gün yaklaşık 6 mg demir sağlanır. Ciltten, gastrointestinal ve üriner sistemlerden dökülen hücrelerle kaybedilen demirin yerine konulabilmesi için her gün en az 1 mg demir gerekir (60).

2.5.4. Demir Kompartmanları

- * Hemoglobin
- * Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki formda bulunur.
- * Hemosiderin
- * Myoglobin demiri
- * Diğer doku demiri: Enzimlerin, sitokrom ve miyoglobin yapısındaki demirdir.
- * Labil havuz
- * Transport demiri: Plazmada transferrine bağlı olarak bulunan demirdir.

2.5.5. Demir Emilimi ve Kullanımı

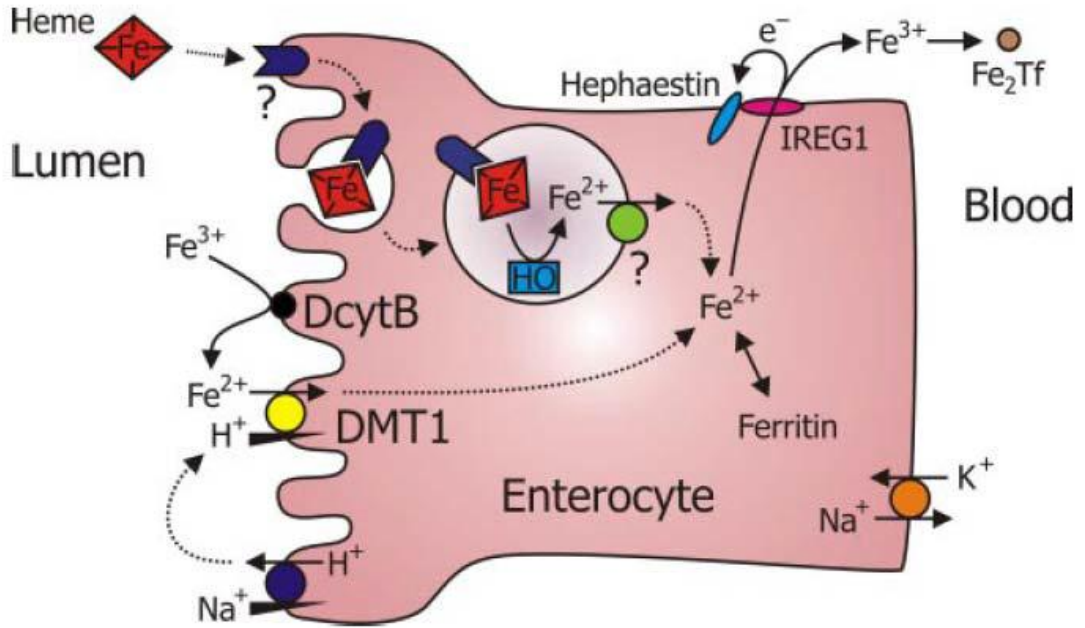
Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasındaki sabit denge ile korunmaya

çalışılır. Bu denge demir emilimi ile sağlanır. Demir emiliminin regülasyonu normal demir dengesi için temeldir.

Bu regülasyonu etkileyen faktörler şunlardır (64,65):

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

Demir emilimi, sınırlı olarak intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de, başlıca emilim yeri duodenumdur. İncebarsakta demir emilimi Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4. İnce barsakta enterositte demir emilimi (65)

Demirin efektif kullanımını için (65);

1. Transferrin ile demirin transportu
2. Kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin hücre membranındaki transferrin reseptörlerine transferrin-ferrik demir kompleksinin bağlanması
3. Transferrin-ferrik demir- reseptör kompleksinin sitozole alınması
4. Sitozolda transferrinden Fe +3'ün serbestlenmesi
5. Fe+3' ün indirgenmesi
6. Mitokondrial membranlarda Fe +2'nin intraselüler transportu
7. Demirin mitokondriye alınması
8. Mitokondride demir ve protoporfirinden hem oluşması
9. Hem'in mitokondriden sitozole bırakılması
10. Hem'in hemoglobin yapısına girmesi gerekmektedir.

2.5.6. Etyoloji

Demir eksikliği anemisi diyet ve eğitimdeki gelişmelere rağmen çocukluk çağının en sık anemi nedenidir. Çocuklarda demir eksikliği gelişmesine en sık katkıda bulunan faktörler: hızlı büyüme dönemleri arasında artmış gereksinim, eksik alım, kan kaybı, ağır ishal veya inflamatuvar bağırsak hastalığına ikincil azalmış absorpsiyon ve prematüredir (65).

Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri Tablo 8’de görülmektedir (64).

Tablo 8. Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri

I. Diyete bağlı alım azlığı
II. Artmış demir ihtiyacı
- Düşük doğum ağırlıklı bebekler
- Prematürelere
- Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya multipl doğumlar
- Adölesan dönemi
- Gebelik
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
III. Kan kaybı
A. Prenatal, perinatal evre
- Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalar
- Plasenta previa
- Fetomaternal kanama
- Umbilikal kord rüptürü
B. Postnatal
1. Gastrointestinal sistem
- İntestinal hemoraji
- İnek sütü hipersensitivitesi
- Anatomik lezyonlar (Varis, hiatal herni ülser, meckel divertikülü, barsak duplikasyonu, herediter telenjiyektazi, aberran pankreas, polip, hemoroid, intestinal lenfanjiyektazi)
- Aspirin, steroid, indometazin, fenilbutazon alımına bağlı gastritler
- İntestinal parazitler (<i>Necator americanus</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>)
- Henoch-Schonlein purpurası
2. Safra kesesi (Hemokolesistit, kolelitiazis)
3. Akciğerler (Pulmoner hemosiderozis, Goodpasture sendromu, Ig A eksikliği ile birlikte defektif demir mobilizasyonu)
4. Burun kanamaları
5. Menstrüel kayıplar
6. Kalp (İntrakardiyak miksoma, valvüler protez ve yamalar)
7. Böbrek
- Travmatik hemolitik anemi
- Hematüri
- Nefrotik sendromu (Üriner transferrin kaybı)
- Hemosiderinüri
- Kronik intravasküler hemoliz (Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, paroksizmal soğuk hemoglobinüri)
8. Ekstrakorporyal (Hemodiyaliz, travma)
9. Sık kan donörlüğü
IV. Azalmış absorpsiyon
Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, uzun süreli diareler, gastrektomi sonrası, inflamatuvar barsak hastalıkları)

Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerinde etkisi (66)

1. Gastrointestinal sistem

- Anoreksi (Büyüme geriliği, persantillerde gerilik)
- Pika, pagofaji
- Atrofik glossit, anguler stomatit
- Disfaji
- Özefageal webler
- Mide asitinde azalma
- Eksudatif enteropati (Gastrointestinal protein, albümin, immünglobülin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı)
- Malabsorbsiyon (Yalnız demir veya jeneralize malabsorbsiyon)
- Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık
- Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi
- İntestinal permeabilite indeksinde artış

2. Santral sinir sistemi

- İrritabilite, yorgunluk
- Mental ve motor gelişme testlerinde gerilik
- İletim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma
- Nefes tutma nöbetleri
- Papil ödemi

3. Kardiyovasküler sistem

- Kardiyak output ve kalp atım hızında artış
- Kardiyak hipertrofi
- Plazma volümünde artış, kalp yetmezliği

4. Kas-iskelet sistemi

- Miyoglobin ve sitokrom-C'de azalma
- Fiziksel performansta azalma, egzersiz intoleransı
- Radyolojik olarak diploe mesafelerinde genişleme

5. İmmünolojik sistem

- Enfeksiyonlara eğilimin artması
- Lökosit transformasyonunda azalma
- Lökosit myeloperoksidazında ve öldürme fonksiyonlarında azalma
- Cilt hipersensitivitesinde azalma

6. Hücresel değişiklikler

A. Eritrositler

- Etkisiz eritropoez
- Eritrosit yarı ömründe azalma
- Otohemolizde artış
- Eritrosit rijiditesinde artış
- Hem yapımında, gama ve alfa globulin sentezinde azalma
- Alfa globulin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu
- Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz hızında artış
- NADH-met hemoglobin redüktazda artış
- Serbest eritrosit protoporfirininde artış
- Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

B. Diğer dokular

- Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom C, sitokrom oksidaz)
- Demir içeren enzimlerde azalma (Süksinik dehidrogenaz)

- Monoamin oksidazda azalma
- Üriner norepinefrin ekskresyonunda azalma
- Tirozin hidroksilasyonunda azalma
- Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
- Kısa süreli demir azlığını takiben persistan beyin demir noksanlığı
- Plazma çinko düzeyinde değişiklikler

2.5.7. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Progresif demir eksikliğinde sırasıyla hematolojik ve biyokimyasal olaylar gelişir. Demir eksikliği anemisi gelişiminde üç evre görülmektedir (Tablo 9). İlk evresi depo demirinin tükenmesidir. Öncelikle doku demir depolarını yansıtan kemik iliği hemosiderini kaybolur. Enflamatuvar bir hastalık olmadığında ferritinin serum seviyeleri vücut demir depolarını rölatif bir şekilde doğru olarak gösterir. İkinci evre transport demirinde azalmayı içerir; serum demir konsantrasyonunda azalma ve total demir bağlama kapasitesinde artış ile karakterizedir. Bu değişiklikler serum demirinin total demir bağlama kapasitesine oranlanması ile hesaplanan transferrin saturasyonunda azalma ile sonuçlanır. Üçüncü evre transport demir kaynağı, hemoglobin üretimini kısıtlayacak şekilde düştüğü zaman gelişir. Bu evre serbest eritrosit protoporfiri ve çinko protoporfirinde yükselme; hemoglobinde azalma ve mikrositoz ile karakterizedir. Eksiklik ilerledikçe eritrosit boyutu normale göre küçülür ve hemoglobin içeriği düşer. Eritrositlerdeki morfolojik özellikler en iyi ortalama hücre hemoglobini (MCH) ve MCV ile değerlendirilir. Artan eksiklikle beraber eritrositler deforme ve kötü şekilli hale gelirler ve karakteristik olarak mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve artmış RDW görülür. Demir eksikliğinin en erken bulgusu olarak RDW'deki artış kabul edilmektedir. Diğer mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda bu bulgu önem taşır (66).

Tablo 9. Demir eksikliğinin gelişim evreleri

	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir eksikliği anemisi	
Kemik iliği demiri	N	↓	-	-	
Serum demiri	N	↓	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	N	<16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,↓	↓
Epitelyal değişim	N	-	-	-	+

Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler

1. Periferik yayma (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)

Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi

- MCV'de azalma
- MCH'nin 27 pg'ın altında olması
- Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) %30'un altına düşmesi
- RDW'nin 17'nin üzerinde olması

2. Serbest eritrosit protoporfirinde artma (Normal düzeyi $1,9\pm 0,4$ $\mu\text{g/gHb}$, demir eksikliğinde $10,9\pm 6,2$ $\mu\text{g/gHb}$)

3. Serum ferritininde azalma (10 ng/ml'nin altında)

4. Serum demirinde azalma

- Serum bağlama kapasitesinde artma
- Saturasyonda azalma (%16'nın altında)

5. Terapötik demir tedavisine cevap

- Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
- Retikülositozu takiben günde 0,25-0,4 gr/dl/gün ve Hct'te %1/gün artış

6. Kemik iliği

- Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk

2.5.8. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, öncelikle etyoloji araştırılır. Özellikle süt çocukluğu ve adölesanlarda demir eksikliği anemisine en sık yol açan neden, hızlı büyüme ile artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanamamasıdır. Özellikle adölesanlarda demir eksikliği anemisi saptandığında altta yatan kanama, paraziter hastalıklar ve çölyak hastalığı gibi emilim bozukluklarının araştırılması önerilmektedir. Tedavide öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılması amaçlanır.

Demir eksikliği tanısı konduğunda tedavinin seçimi hastanın klinik durumu ile ilgilidir. Hastada anemiyi düzeltmek için tercih edilen, hemodinamik bozukluk yoksa demir preparatlarıyla tedavidir. Çok ender durumlarda çocuklarda tek başına demir tedavisi yerine ağır anemiyi düzeltmek için kan transfüzyonları yapılmaktadır. Demir eksikliği anemisinin yeterli miktardaki demire düzenli cevap vermesi önemli bir tanısal ve terapötik özelliktir. Demir eksikliği anemisinde tedavide demir preparatları oral veya parenteral yolla verilmektedir (64).

2.5.8.1. Oral Demir Tedavisi

İlk tercih edilecek demir preparatları sülfat, glukonat, fumarat gibi ferröz (iki değerli) demir tuzlarıdır. Ferrik (üç değerli) demir tuzları absorpsiyonlarının az ve etkisiz olması nedeniyle önerilmemektedir. Tedavi 4-6 mg/kg elementer demir miktarı olacak şekilde 2-3 doza bölünerek yemeklerden 1-1,5 saat önce ya da iki öğün arasında verilmelidir. Bu doz hemoglobin konsantrasyonunda 0,5 gr/dl/gün yükselmeyi sağlar.

Hemoglobin konsantrasyonu ne kadar düşükse yükselme o kadar fazla olur. Demir depolarını doldurmak için tedavi 3 ay sürdürülmelidir. Vücutta fazla demir

birikimine yol açmamak için oral demir tedavisi hiç bir zaman 5 aydan daha uzun süreli olmamalıdır.

Terapötik doz elementer demir üzerinden hesaplanmalıdır.

2.5.8.2. Parenteral Demir Tedavisi

Oral demir tedavisine intolerans, total parenteral beslenme, malabsorpsiyon, kronik kontrol edilemeyen bir kanamanın varlığı gibi durumlarda parenteral demir tedavisi tercih edilir. Sık olarak kullanılan parenteral demir preparatı demir dekstrandır. Parenteral olarak verilecek total demir miktarı aşağıdaki formüle göre hesaplanarak intravenöz veya intramuskuler olarak uygulanır.

$$\text{İm doz} = (\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}/100) \times \text{Kan volümü (ml)} \times 3,4 \times 1,5$$

$$\text{İv doz} = 1-4 \text{ mg/kg/hf (Fe sükröz = Venofer)}$$

(20 mg/ml)

Parenteral demir uygulanmasına cevap oral demir uygulanmasına olan cevaptan daha hızlı değildir.

Kan Transfüzyonu: Kan transfüzyonu sadece anemi çok şiddetli ise veya cevabı engelleyecek bir enfeksiyonla birlikte ise endikedir. Hemoglobinin seviyesi 4 g/dl'nin altında olan şiddetli anemik çocuklara 2-3 mg/kg eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

2.6. MEGALOBLASTİK ANEMİLER

Megaloblastik anemiler genel olarak folik asit ve vitamin B12 eksikliği sonucu gelişen anemilerdir. İki vitamin birbiriyle yakın olarak ilişkilidir, eksikliklerini birbirinden ayırmak bazen çok zordur (58).

2.6.1. Folat Fizyolojisi

Folat yeşil yapraklı sebzelerde tanımlansa da et (böbrek, karaciğer) ve mantarlar özellikle folattan zengindir. Diğer kaynaklar fındık, fıstık, portakal suyu, süt ürünleri, buğdaygiller ve tahılgillerdir. Yiyecekteki folat poliglutamattır, biyoyararlanım için monoglutamat olmalıdır. Günlük folat ihtiyacı 0.5 µg'dir.

Yiyecek ile alınması gereken folat 400 µg, gebe ve emziren kadınlarda 600 µg'dir (67).

2.6.2. Folat Emilimi

Poliglutamalar, glutamat karboksipeptidler tarafından monoglutamalara çevrilir, pH 5.5'da çinko bağımlı enzim aracılı olarak jejunum fırçası kenarından emilir. Doyurulabilir emilim genel olarak redükte folat taşıyıcıları (RFC) ile, redükte folata yüksek afinite gösteren, fırçası kenardaki daha matür hücreler tarafından sağlanır. Redükte folat taşıyıcıları folatı hücreye taşır. Bu proteinin DNA'sı izole edilmiştir. Hücre membranlarında özel folat reseptörleri gösterilmiştir, metil THF'ı bağlarlar. Folatın endositozla hücreye alınımı sağlanır. Folatın üçte biri serbest dolaşır, bir kısmı nonspesifik olarak albumine bağlanır. Hücre içinde folatlar hızlıca poliglutamata çevrilirler. Hücre içindeki folatın %35'i mitokondridedir.

Değişik folat havuzları vardır, 100 güne kadar olan değişik dönüşüm hızına sahiptir. Folat yeterli alınmadığı takdirde birkaç ayda hematopoezi sağlayamayacak kadar azalır.

2.6.3. Kobalamin Fizyolojisi

İnsanlar kobalamini ya kobalamin sentezleyen bakterileri ihtiva eden hayvanları yiyerek ya da süt, peynir, yumurta gibi hayvansal ürünleri yiyerek alırlar. Bitkilerde kobalamin yoktur. Günlük ihtiyaç yetişkinlerde 2.4 µg, infantlarda 0.1 µg'dir.

2.6.4. Kobalamin Emilimi

Kobalaminin barsaktan emilimi ve hücre alımı protein bağlayıcılar ve özel reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Kobalamin bağlayan 3 protein tanımlanmıştır: Transkobalamin I (TC I), transkobalamin II (TC II), intrinsik faktör (IF). TC II ve IF'ün yapısı bilinmektedir. TC II'nin tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Kobalamin yiyeceklerdeki bağlayıcı proteinlerden midede, asit pH da pepsinin yardımıyla ayrılır ve tükrükte bulunan TC I (haptocorrin)'e bağlanır. Duodenumda pankreatik salgıların pH'ı nötralize etmesi ile kobalamin açığa çıkar, IF'e bağlanır. IF-kobalamin kompleksi IF'ün ileumdaki cubilin reseptörlerine bağlanır. Cubilin 460

kd'luk bir glikoproteindir, transmembran parçası yoktur, transmembran proteini megalin'e bağlanarak hücre içine alınır. Endositozdan sonra cubilin-IF-cbl kompleksi ayrılır. Kobalamin TC II'e bağlanır (holo-TC II), ileal hücrelerden bazolateral olarak portal kana geçer. Karaciğerde hepatositlerde TC II reseptörleri aracılığı ile hücreye alınır. Lizozomal TC II degradasyonu ile metionin sentetaza bağlanmak üzere kobalamin kana salınır, metil kobalamine çevrilir. Ayrıca kobalamin mitokondriye girer, adenozil kobalamine çevrilir (58).

2.6.5. Vücut Depoları

Yetişkinlerde total miktarı 2.5 mg'dır. Günlük yaklaşık 1 µg kaybedilir. Bir kısmı bilier sistemle, çok az da renal tübüler sistemden kaçar.

2.6.6. Kobalamin ve Folik Asit Eksikliğinde Megaloblastik Anemiler

Metilen THF deoksiüridilatın deoksitimidilata dönüşümünde metilasyona ihtiyaç vardır. Folat eksikliği bu reaksiyonu direkt, kobalamin eksikliği ise indirekt etkiler. Diğer DNA işlemleri de defektiftir. Sonuçta hematopoetik öncüllerin interfazının değişik safhalarında duraklamalar gelişir. Kemik iliği aspirasyonunda morfolojik özellik nükleer sitoplazmik disosiyasyondur. Dev band hücreleri, bozuk şekilli, büyük çekirdekli metamyelositler, hipersegmente nötrofiller tipiktir. Eritrositlerde makrositoz olur, OEH artar (>97 fl). Gözyaşı hücreleri, poikilositoz, kabot halkası, Howell-Jolly cisimcikleri görülür. Anemi ilerledikçe nötropeni ve trombositopeni gelişir. Her üç hematopoetik seride inefektif hematopoez vardır.

2.6.7. Kobalamin Eksikliğinin Nedenleri (68)

I. Diyetle alım azlığı:

A) Diyet (<2 µg/gün); vejeteryan beslenme, malnutrisyon, PKU diyeti.

B) Maternal kobalamin eksikliği

II. Defektif kobalamin absorpsiyonu

A) İntrensek faktör sekresyon bozukluğu

1. Konjenital intrensek faktör eksikliği

2. Juvenil pernisiöz anemi (otoimmün, gastrik atrofi)
3. Juvenil pernisiöz anemi + otoimmün poliendokrinopati
4. Juvenil pernisiöz anemi + IgA eksikliği
5. Gastrik mukozal hastalık (korozivler, gastrektomi)

B) İnce barsakta absorpsiyon bozukluğu

1. Spesifik kobalamin malabsorpsiyonu
2. Jeneralize ince barsak hastalığı (rezeksiyon, Crohn hst, tbc, lenfosarkom, Zollinger-Ellison sendromu, Celiac hst, HIV, nekrotizan enterokolit)
3. Kobalamin ile kompetisyon:
 - a) İnce barsakta bakteriyel çoğalma (fistüller, divertiküller, striktürler)
 - b) Parazit enfestasyonları

III. Transport defektleri

- A) Konjenital TC II eksikliği
- B) TC II'nin geçici eksikliği
- C) TC I'in parsiyel eksikliği (R-binder defekti)

IV. Metabolizma defektleri

- A) Konjenital
- B) Kazanılmış
 1. Karaciğer hastalığı
 2. Protein malnutrisyonu
 3. İlaçlar (p-aminosalisilik asit, kolşisin, neomisin, etanol, metformin, doğum kontrol ilaçları)

Transkobalamin II eksikliği: TC II eksikliği kobalaminin hücre içine girişini önler. Serum kobalamin düzeyleri normaldir. Hayatın ilk yıllarında

çocuklarda megaloblastik anemi ve büyüme geriliği görülür. Nörolojik bozukluk nadirdir, tanı gecikirse ve folat kullanılırsa olur. TC II tayini ile tanı konur. Sık kobalamin enjeksiyonuna cevap alınır, oral tedavi de kullanılmıştır.

TC I eksikliği (haptocorrin): Düşük kobalamin seviyeleri ile karakterizedir. Megaloblastik anemi görülmez. Erişkinlerde tesadüfen kobalamin eksikliği araştırılırken saptanmış, HC / TC I ve laktoferrin kombine eksikliği gösterilmiştir.

2.6.8. Folik Asit Eksikliği Nedenleri (68)

I. Yetersiz alım

- A) Prematürite
- B) PKU diyeti
- C) Malnutrisyon
- D) Keçi sütü ile beslenme
- E) Pişirme yöntemleri

II. Absorpsiyon defektleri

A) Konjenital: Megaloblastik anemi, nörolojik bozukluk, nöbetlerle ilk aylarda görülür. Yoğun parenteral ve intratekal tedavi gerektirir.

B) Kazanılmış

1. Tropikal sprue
2. Celiac hastalığı
3. İnflamatuvar barsak hastalığı
4. Cerrahi rezeksiyon, divertikül, gastrektomi
5. Geniş spektrumlu antibiotikler
6. İlaçlar, toksinler (alkol kullanımı, sülfosalazin, hidantoinler, valproik asit, TMS, primetamin, oral kontraseptifler)
7. KİT sonrası

III. İhtiyacın arttığı durumlar

- A) Hızla gelişme (gebelik, prematurite)
- B) Kronik hemolitik anemi
- C) Diseritropoetik anemi
- D) Malign hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar
- E) Hipermetabolik durumlar
- F) Siroz
- G) KİT

IV. Folik asit metabolizma bozuklukları

A) Konjenital

1. MTHFR eksikliği – Homozigot eksiklikte gelişme geriliği, konvülsiyonlar, mikrosefali, myelopati, tromboz görülebilir. Anemi görülmeyebilir. Semptomlar genellikle ilk yıllarda başlar, fakat hafif vakalarda yetişkinlik döneminde semptomlar görülebilir.
2. Glutamat formiminotransferaz eksikliği
3. Dihidrofolat redüktaz eksikliği

B) Kazanılmış

1. Folat antagonistleri
2. Alkolizm
3. Karaciğer hastalığı
4. İlaçlar
5. Vitamin B12 eksikliği

V. Atılımın artması (kronik dializ, karaciğer hastalığı, kalp hastalığı)

2.6.9. Klinik Bulgular

Kobalamin Eksikliği: Kobalamin eksikliği olan çocuklar güçsüzlük, yorgunluk, büyümemeye ve huzursuzluk gibi spesifik olmayan bulgular gösterirler.

Diğer sık bulgular; solukluk, ishal, kusma, ikter, dil papillalarında atrofi, kırmızı dil, aftöz stomatit, mukozal değişikliklerdir.

Nörolojik bulgular: Santral sinir sisteminin tüm bölümlerinde aksonal hasar ile demyelinizasyon olur, periferal sinirlerde demyelinizasyon olmadan aksonal dejenerasyon gelişir. Arka ve lateral bölümlerde hasar baskındır, spinoserebellar yollar etkilenir. Kobalamin eksikliği metionin sentezini etkiler ve nörolojik disfonksiyona neden olur. Kobalamin eksikliğinde nörolojik ve hematolojik bulguların varlığı ve ciddiyeti birbiri ile ters orantılıdır. Pozisyon duyusu kaybı, piramidal sistem bulguları, yürüme bozuklukları, ayakta hissizlik, titreme, derin duyu kaybı olur, tutulum aşağıdan yukarı doğru çıkar. İmpotans, mesane ve barsak kontrolü kaybı gelişebilir. Çocuklarda letarji, serebral atrofi, konvülsiyonlar, görme, koku, tat bozuklukları görülebilir. Yanlış olarak kullanılan folat tedavisi de nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Folat Eksikliği: Folat eksikliğinden etkilenen hastalar aneminin genel özelliklerinin dışında huzursuz, yeterli kilo alamayan ve kronik ishali olan çocuklardır. İlerlemiş vakalarda trombositopeniye bağlı hemorajiler görülür.

Nörolojik disfonksiyon nadiren bildirilmiştir. Folat metabolizmasındaki doğumsal bozukluklar nedeni ile çocuklarda ciddi myelopati ve beyin disfonksiyonu görülebilir.

2.6.10. Laboratuvar Bulguları

Kobalamin eksikliğinde MCV ↑, MCH ↑, serum LDH ↑, indirekt bilirubin ↑, serum demir ↑, ferritin ↑, serum haptoglobulin ↓, beyaz küre ↓, trombosit sayısı ↓. Pansitopeni anemi ilerledikçe gelişir. Demir eksikliği veya talasemi eşlik ederse MCV N / ↓ olabilir (69). Hastanın gerçek demir durumu tedaviye başladıktan sonra birkaç günde belli olur, SD giderek azalır. Hipersegmentasyon bir veya daha fazla nötrofilde altı veya daha çok lob olduğunu göstermek veya %5-6 hücrede beş segment göstermek altın standart denirse de, bu bulgunun sadece folat veya kobalamin eksikliğinde değil demir eksikliğinde de saptanabileceği bildirilmiştir.

Kobalamin düzeyi genellikle 200-250 ng/L'nin altındadır. Bazen klinik olarak belirgin eksikliği olan hastaların kobalamin seviyesi düşük olmayabilir, bu hastalarda

kobalamin tedavisi verilmelidir. Kobalamin seviyesi folat eksikliğinde de düşer (%10 vakada), folat tedavisinden sonra düzelir. Bu hastalar kombine eksiklikten ayırt edilmelidir. Folat eksikliğinde serum folat düzeyi 2.5 µg/L'nin altındadır. Hemolizli kan örneklerinde kırmızı küre folatı plazmaya geçtiği için kan folat düzeyi yüksek çıkar.

2.6.11. Megaloblastik Anemi Tanısı

Kobalamin eksikliğinden şüpheleniliyorsa:

1. Diyet öyküsü, cerrahi işlem öyküsü
2. Schilling idrar ekskresyon testi: Hem IF, hemde B12'nin intestinal absorpsiyonunu ölçer.
3. Schilling testi bozuk ise IF ile test tekrarlanır. Absorpsiyon varsa IF eksikliği söz konusudur. Absorpsiyon yoksa spesifik ileal vitamin B12 malabsorpsiyonu (Imerslund – Grasbeck) veya TC II eksikliği vardır.
4. Histamin stimülasyonundan sonra gastrik asidite, gastrik sıvıda IF düzeyi, IF'e ve parietal hücrelere karşı serumda antikor tayini, gastrik biopsi tanıda kullanılabilir.
5. Serumda holo-TC II ölçümü
6. Baryumlu ince barsak grafileri, ince barsak biopsisi
7. Serum MMA ve homosistin düzeyleri
8. İdrarda persistan proteinüri

Folik asit eksikliğinden şüpheleniliyorsa:

1. Diet ve ilaç alımı öyküsü
2. Malabsorpsiyon testi
 - a) Oral 5 mg pteroglutamik asit, plazma düzeyini 100 ng/ml'nin (1 saatte) üzerine çıkarır. Plazma düzeyinde artış yoksa konjenital folat absorpsiyon bozukluğu düşünülmelidir.
 - b) 24 saatlik gaitada yağ ve kan D xylose testi

3. Üst GİS baryum çalışması
4. Üst GİS endoskopi, jejunum biopsisi
5. Konjenital folat metabolizma bozuklukları için enzim çalışmaları

2.6.12. Megaloblastik Anemi Tedavisi

Kobalamin eksikliği: Tanı konduktan sonra günde 25-100 µg önerilmektedir. Eğer kobalamin emilemiyorsa pernisiyöz anemideki gibi 100-1000 µg ayda bir kere intramuskuler olarak verilebilir. Oral tedavi de son on yılda daha uygun bir alternatif tedavi olarak bildirilmiştir. Tedavi ömür boyu kullanılacaksa monitorizasyona gereksinim vardır, oral ve parenteral tedavi sonrası fayda eşit olmayabilir, belli aralarla kontrol testleri yapılmalıdır. Tedavide siyanokobalamin preparatı kullanımı USA'de ön plandadır, fakat hidroksikobalamin daha fizyolojiktir, bu nedenle tercih edilebilir. Tedaviye retikülosit cevabı, 3-4 günde başlar, 6-8. günde maksimum olur. Kan sayımı 8 haftada tamamen normale gelir. Kobalaminin tanımlanmış tek yan etkisi nadir allerjik reaksiyonlardır. TC II eksikliğinde hastalar yüksek dozda (1000 µg Im haftada 2-3 kez) kobalamin tedavisine cevap verirler (58,67).

Folat eksikliği: Oral sentetik folik asit genellikle 1 mg dozda yeterli olmaktadır. Folat metabolizmasının doğumsal bozukluğu olan çocuklarda daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır, genellikle parenteral uygulanır. Folik asit tedavisinden önce vitamin B12 eksikliği mutlaka ekarte edilmelidir, çünkü kontrol edilemeyen nörolojik bozukluklar görülür. Folik asit tedavisine cevap hızlıdır, 1-2 günde klinik düzelme başlar, retikülosit 2-4 günde yükselir, 4-7 günde pik yapar. Tedaviye devam altta yatan hastalığa, persistans ve rekürrense bağlıdır. Folik asit toksisitesi minimaldir. Herediter dihidrofolat redüktaz eksikliğinde folik asite cevap yoktur, N-5-formiltetrahidrofolik asite cevap alınır. Ayrıca dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin (methotrexate, pyrimethamin) toksik etkilerini tedavi etmek için de folinik asit kullanılır (58,67).

2.7. KRONİK HASTALIK ANEMİSİ

Kronik hastalık anemisi (KHA) enfeksiyon, inflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immün aktivasyon sırasında görülen anemidir.

Kronik hastalık anemisinde eritrosit ömrü biraz kısalmıştır, ama bu artmış hemoliz majör bir problem değildir. Daha önemli olan kemik iliğinin anemiye yeterli biçimde cevap verememesidir. Bu azalmış eritropoetik cevap üç nedene bağlıdır. Birinci neden olarak demir makrofajlarda tutulur ve hemoglobin sentezi için kullanılamaz. İkinci olarak; belli oranda artan eritropoetin (EPO) seviyelerine rağmen kemik iliğinde eritropoez artmamıştır. Üçüncü neden de, artmış EPO seviyesine rağmen bu artış aneminin derecesine göre yetersizdir (70).

2.7.1. Kronik Hastalık Anemisi Tanı

Laboratuvar bulguları: Genellikle hafif bir anemi vardır (Hb 10–11 g/dl), ancak hastaların %20 kadarında daha ağır (Hb \leq 8 g/dl) bir anemi saptanabilir.

Eritrositler normokrom normositerdir, hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir. Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür.

Anemi ile beraber sitokinler (örn. IL-6) ve akut faz reaktanlarında (fibrinojen, ESH, CRP gibi) artma gözlenir.

Serum demir ve demir bağlama kapasitesi düşüktür. Transferrin saturasyonu normaldir. Ancak, KHA'lı hastaların %20 sinde transferrin saturasyonu demir eksikliğinde görülen sınırlara yakın derecede (%10 kadar) düşük saptanabilir.

KHA'yı demir eksikliği anemisinden ayırmak için transferrin reseptörü ve/veya özel eritrosit indeksleri kullanılabilir. Demir eksikliğinde hücre membranında TfR, serumda da sTfR artar. KHA'yı demir eksikliğinden ayırmak için bir diğer yol da hastaya demir tedavisi verip yanıtı gözlemektir. Ferritin indeksi (sTfR/log Ferritin) olarak hesaplanır. Bu indeks <1.0 ise KHA, >2.0 ise ya demir eksikliği ya da KHA+DEA düşünülmelidir.

Kemik iliği değerlendirilmesinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir (71,72).

2.7.2. Kronik Hastalık Anemisi Tedavisi

Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir (70).

2.8. ANEMİ VE TİROİD HORMON METABOLİZMASI İLİŞKİSİ

Anemi bir çok sistemik hastalığın komplikasyonu olabilir. Hipotiroidinin de başta hemotopoetik sistem olmak üzere birçok sistemi etkilediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastaların %20-60'ında anemi saptanmıştır. Hipotiroidide anemi mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir (9,10).

Kronik hastalık anemisinde eritrosit ömrü biraz kısalmıştır, ama bu artmış hemoliz majör bir problem değildir. Daha önemli olan kemik iliğinin anemiye yeterli biçimde cevap verememesidir. Bu azalmış eritropoetik cevap üç nedene bağlıdır. Birinci neden olarak demir makrofajlarda tutulur ve hemoglobin sentezi için kullanılamaz. İkinci olarak; belli oranda artan eritropoetin (EPO) seviyelerine rağmen kemik iliğinde eritropoez artmamıştır. Üçüncü neden de, artmış EPO seviyesine rağmen bu artış aneminin derecesine göre yetersizdir (70).

Görülen anemi genellikle orta derecelidir (Hb:10-12 g/dl), mikrositik, normositik ve makrositik olabilmektedir. Mutlak retikülosit sayısı normal veya azalmış olup sıklıkla lökositoz görülebilir. Serum demir seviyesi düşüktür, demir bağlama kapasitesinde artış olmamaktadır. Serum demir düzeyinin düşük demir bağlayan protein miktarının düşük ya da normal olması tanıda önemli parametrelerdir. Serum ferritin düzeyi artmış olabilir. Kemik iliği normal selülaritededir, eritrosit öncülleri düşük ya da yeterli, kemik iliği hemosiderini artmıştır. Kronik sistemik hastalığı olan hastalarda aynı zamanda demir eksikliği anemisi mevcut olması klinik tablonun karışmasına yol açabilmektedir. Ayırıcı tanıda TfR/ferritin oranı ölçümü yardımcı olabilir, bu oran demir eksikliğinde artar (70).

Bu anemi, eritropoetin uyarısının azalmasına ilişkin ortaya çıkan bir hipoproliferatif aneminin bütün özelliklerini taşır. Aneminin ağırlığı genellikle

hipometabolik durumun ağırlığının iyi bir yansıtıcısıdır; hipotiroidi ağırlaştıkça anemi şiddeti de artmaktadır (17).

Hipotiroidi etkisini eritropoez üzerinde yapmaktadır. Tiroid hormonu kalorijenik özelliği nedeniyle oksijen tüketimini arttırarak hipoksiye neden olmaktadır. Bunun sonucunda da renal eritropoetin yapımını ve eritropoezi stimule etmektedir. Ayrıca tiroid hormonu serbest olarak plazmada yüksek miktarda bulunduğu eritropoetinden bağımsız olarak eritropoetine benzer bir etki ile kemik iliği öncü hücrelerinde artışa neden olmaktadır. Tiroid hormonu invitro olarak eritropoezi hafif stimule etse de tiroid hormon eksikliğine bağlı anemi ikincil bulgudur (52).

Hipotiroidi plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümünde azalmaya neden olmaktadır. Hipotiroidide genellikle normokrom normositer anemi görülür. Hipotiroidi ve demir eksikliği birlikte ise hipokromik, vitamin B12 eksikliği eşlik ediyorsa makrositik anemi görülür. Kemik iliği genellikle yağlı ve hiposelülerdir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığında hipotiroidiye pernisiyöz anemi eşlik edebilmektedir (73).

Hipotiroidide demir ve folat eksikliği de mevcut olabilir, çünkü belirgin hipotiroidisi olan hastalarda demir ve folik asit malabsorbsiyonuna ek olarak besinlerle yetersiz alım da söz konusu olabilir. Hipotiroidinin hepatik dihidrofolat redüktaz seviyelerini azaltarak folat metabolizmasını bozması sonucunda folik asit eksikliği meydana gelmektedir. Bazen bu eksikliklerden biri veya diğeri eritropoez profilinde beslenme eksikliği anemisi için daha tipik olan değişiklikler oluşmasına yol açabilir. Fakat tiroid hormon tedavisi de verilmediği sürece demir ve folat tedavisi genellikle anemiyi düzeltmez (1,56).

Yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermiştir. Demir eksikliği anemisi, plazma total T4 ve T3 konsantrasyonlarını düşürmekte, T4'ün periferik T3'e dönüşümünü azaltmakta ve dolaşan TSH'yı arttırabilmektedir (74,75).

Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demir eksikliğinin, 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 (76).

Endemik guatr görülen bölgelerde, demir eksikliği anemisi olan çocukların verilen iyoda tiroid cevabı, demir eksikliği olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca tiroid volümündeki azalma ile hemoglobin konsantrasyonunun arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (76). Guatr ve demir eksikliği olan çocuklarda tedaviye demir ilave edildiğinde tiroid bezinin iyoda cevabının arttığı gösterilmiştir (77,78).

Demir düzeyinin tiroid ve iyot metabolizmasını hangi mekanizmayla etkilediği bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisi tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış oksijen transportu yoluyla bozabilmektedir (79,80). Demir eksikliği anemisi aynı zamanda santral sinir sisteminin tiroid metabolizması üzerindeki kontrolünü ve nükleer T3 bağlanmasını değiştirebilmektedir (81,82). Başka bir potansiyel mekanizma ise tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, tiroid hücrelerinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin coupling reaksiyonunu katalize etmektedir. 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 süksinat-ubikinon oksidoredüktaz gibi enzimlerin de aktivitesi azalmakta, aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilmekte ve bu da tiroiddeki iyot metabolizmasını etkilemektedir (16).

3. MATERYAL METOD

3.1. ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI

Bu çalışma Ocak 2010-Ocak 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran çocukların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

Çalışmada vaka grubunu, yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda subklinik ve aşikar hipotiroidi tanısı konulan, başka bir sistemik hastalığı olmayan 1-12 yaş arası 95 çocuk; kontrol grubunu ise polikliniğe başvuran herhangi bir sistemik hastalığı ve akut enfeksiyon bulguları olmayan aynı yaş grubunda sağlıklı 100 çocuk oluşturmaktadır.

Çalışma Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Etik Kurul Onayı alınarak yapılmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Altta yatan sistemik ve kronik hastalığı olanlar
2. Bilinen metabolik hastalığı olanlar
3. Tiroid hormonu ve/veya ilaç kullanımı olanlar
4. Demir ve/veya multivitamin kullanımı olanlar
5. Multifaktöriyel anemisi olanlar veya hemolitik anemi, malignensi ya da akut/subakut kan kayıplarına bağlı anemisi olanlar
6. Tedavi gören subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalar
7. Anemi tedavisi almakta olanlar
8. Başvuru sırasında akut enfeksiyonu olanlar

Subklinik hipotiroidi tanısı TSH'ın hafif yüksek (5 µIU/ml ve üzeri) ve sT4'ün yaşa göre normal aralıkta olması ile, **aşikar hipotiroidi** tanısı ise yaşa göre TSH düzeyinin üst sınırın üzerinde ve sT4'ün ve/veya sT3 ve sT4'ün birlikte

azalması ile konulmuştur. Kontrol grubuna polikliniğe rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı çocuklar dahil edilmiştir.

Anemi yaş grubuna göre beklenen hemoglobinin -2SD altında olması ile değerlendirilmiş ve MCV değerleri her yaş grubu için değerlendirilerek anemi normositer, mikrositer ve makrositer olmak üzere gruplandırılmıştır. Aneminin etyolojisini saptamak amaçlı hastaların demir parametreleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri incelenmiştir. **Demir eksikliği anemisi tanısı** hemoglobin, MCV, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu ve ferritin gibi laboratuvar parametreleri ile konulmuştur. Hb değeri yaşa göre beklenen değer -2 SD altında, transferin saturasyonu %16'nın altında, ferritin 12 ng/ml'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edilmiştir. **Megaloblastik anemi tanısı** Hb, MCV, serum vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılarak konulmuştur. **Kronik hastalık anemisi tanısı** serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin düşük olması, transferin saturasyonunun düşük veya normal olması, ferritinin normal veya artmış, folik asit ve vitamin B 12 düzeylerinin normal olması ile konulmuştur.

3.1.2. Değerlendirilen Parametreler

- 1) Tam kan sayımı (Hb, MCV, MCH, RDW)
- 2) Serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyon oranı
- 3) Ferritin
- 4) Vitamin B12
- 5) Folik asit
- 6) TSH, serbest T3,T4,Anti Tg, Anti TPO

3.1.3. Metod

Tam kan sayımı: Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için venöz kan EDTA'lı hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı ABBOTT CELL-DYN 3700 cihazında otomatik olarak yapıldı.

Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi tayini: Deiyonize tüpe alınan kan örnekleri ABBOTT C 8000 cihazında otomatik olarak kalorimetrik

yöntemle ölçüldü. Demir, demir bağlama kapasitesi değerleri oranlanarak serum transferin % saturasyon değeri hesaplandı.

TSH,sT4,sT3,Anti Tg, Anti TPO, ferritin, vitamin B12, folat tayini: Hasta serumunda ABBOTT Architect i 2000 SR cihazı ile elektrokemiluminesens tekniği ile çalışıldı.

3.2. VERİLERİN ANALİZİ VE DEĞERLENDİRME

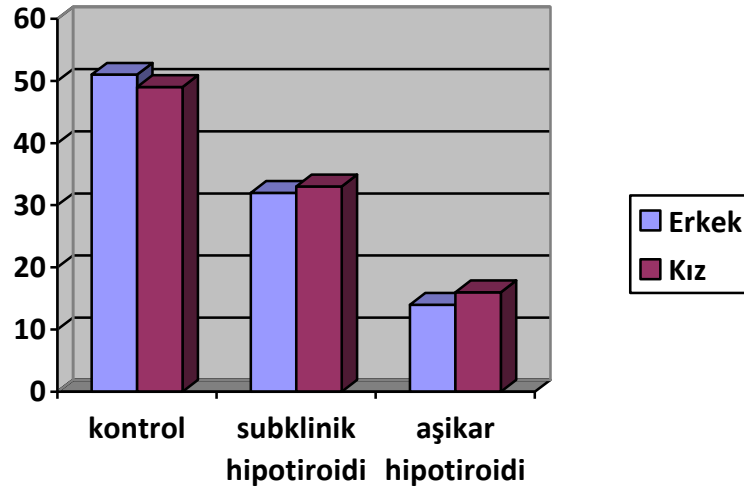
Elde edilen veriler SPSS (Social Package for Social Sciences) windows 18 bilgisayar programında hazırlanan forma kayıt edilerek analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için One Way Anova ve T testi, normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Kendall ve Spearman korelasyon testi ile belirlendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

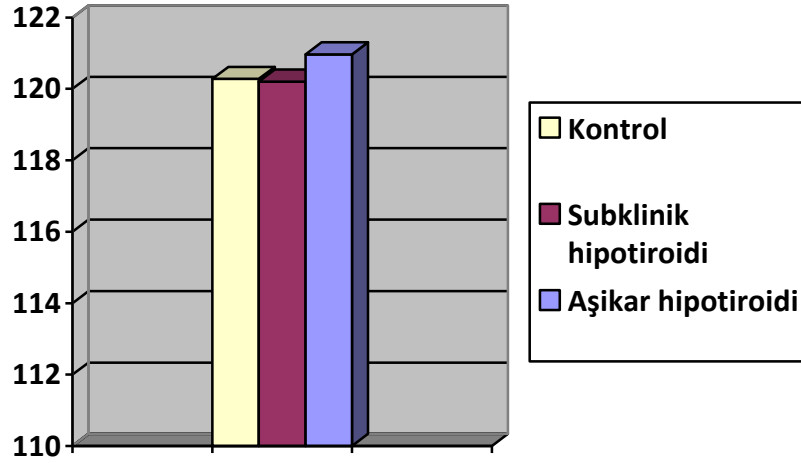
Çalışma grubumuz 95 hipotiroidili hasta ile 100 kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır. Hipotiroidili hasta grubumuzu ise 30 (%32) aşikar hipotiroidili ve 65 (%68) subklinik hipotiroidili çocuk oluşturmaktadır.

Kontrol grubumuz 51 (%51) erkek, 49 (%49) kız çocuktan, hasta grubumuz 46 (%48) erkek, 49 (%52) kız çocuktan oluşmaktadır. Aşikar hipotiroidili grubumuz 14 (%47) erkek, 16 (%53) kız çocuktan, subklinik hipotiroidili grubumuz 32 (%49) erkek, 33 (%51) kız çocuktan oluşmaktadır. Üç grup arasında cinsiyet dağılımı bakımından fark bulunmamaktadır ($p=0,91$).



Grafik 1. Grupların Cinsiyet Dağılımı

Aşikar hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,97\pm 23,6$ ay, subklinik hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,2\pm 21$ ay, kontrol grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması $120,28\pm 17,74$ ay olarak bulunmuştur. Üç grup arasında yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,78$).



Grafik 2. Grupların Yaş Dağılımı

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

	Aşık Hipotiroidi Grubu	Subklinik Hipotiroidi Grubu	Kontrol Grubu	p1	p2	p3
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
Cinsiyet						
kız	16	33	49			
erkek	14	32	51			
Toplam	30	65	100			
Yaş (ay)	120,97±23,6	120,20±21	120,28±17,74	0,416	0,811	0,739
Vücut Ağırlığı (kg)	47,97±18,58	35,91±18,9	41,08±13,12	0,068	0,031	0,006
Boy (cm)	145,63±16,84	130,57±24,27	142,75±12,42	0,110	0,002	0,030
BMI	21,72±5,51	19,32±4,69	19,74±4,69	0,053	0,577	0,031

p1: Aşık hipotiroidi ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel değer

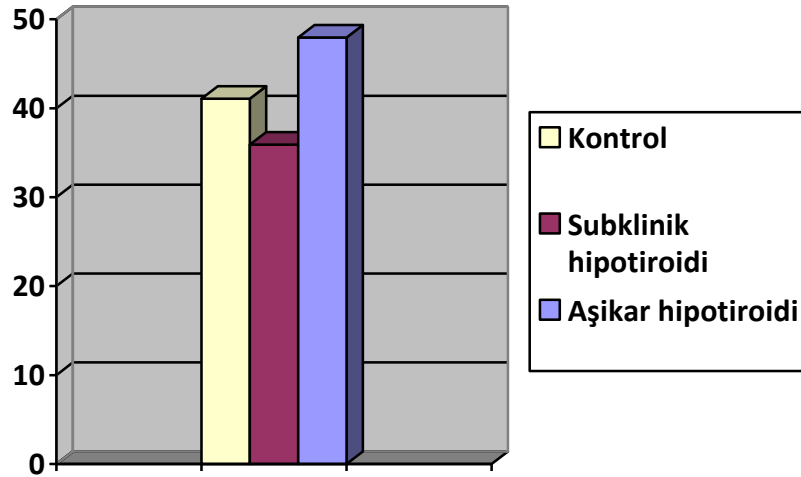
p2: Subklinik hipotiroidi ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel değer

p3: Subklinik hipotiroidi ile aşık hipotiroidi grubu arasındaki istatistiksel değer

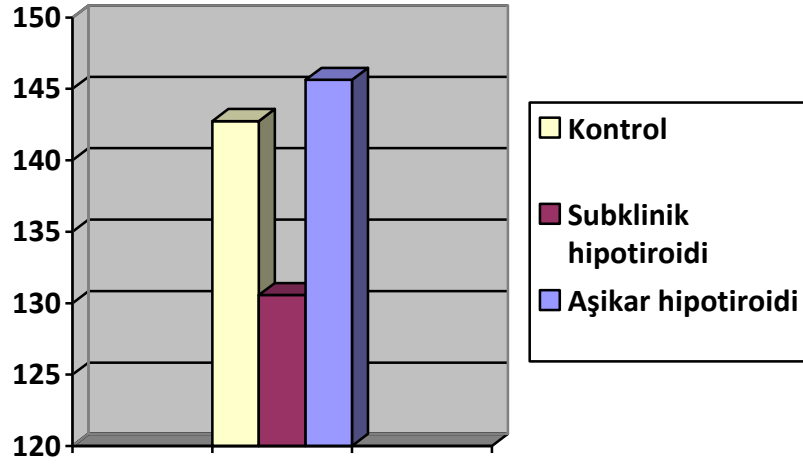
Olguların boy, kilo ve BMI değerleri incelendiğinde; aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,068$). Kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p2=0,031$). Aşikar hipotiroidili grubun ortalama vücut ağırlığı subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p3=0,006$).

Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubunun ortalama boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,110$). Kontrol grubunun ortalama boyları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p2=0,002$). Aşikar hipotiroidili grubun ortalama boyları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p3=0,030$).

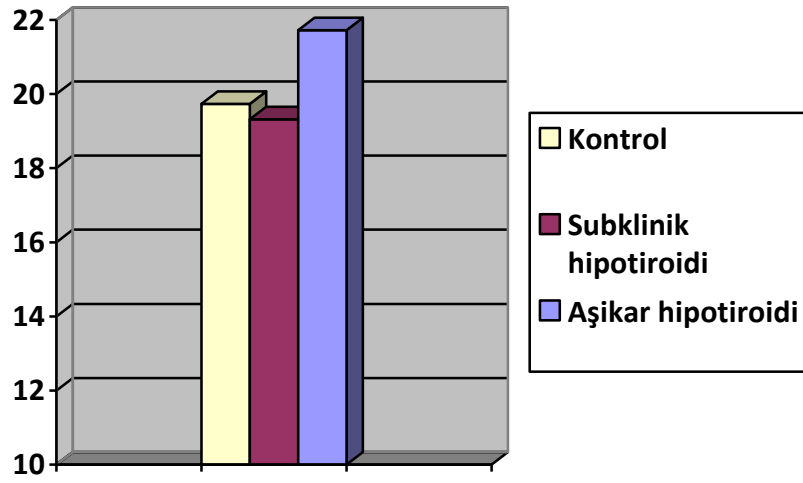
BMI değerleri karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidili hastaların değerleri subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p3=0,031$). Kontrol grubu ile aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,053$, $p2=0,577$).



Grafik 3. Grupların Vücut Ağırlığı Dağılımı



Grafik 4. Grupların Boy Dağılımı



Grafik 5. Grupların BMI Dağılımı

Çalışma gruplarının hematolojik değerleri ve tiroid fonksiyonları Tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. Tüm Grupların Klinik ve Laboratuvar Değerleri

	Aşkar Hipotroidi Grubu	Subklinik Hipotroidi Grubu	Kontrol Grubu	p1	p2	p3
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
Vaka Sayısı	30	65	100			
Hemoglobin(gr/dL)	12,00±1,27	13,14±1,27	13,54±1,31	0,000	0,058	0,000
MCV	81,77±5,96	80,03±5,08	82,03±5,67	0,793	0,190	0,146
RDW	14,02±1,5	13,53±1,79	13,31±1,32	0,007	0,082	0,162
MCH	26,47±2,61	26,66±2,03	27,44±2,12	0,022	0,007	0,558
Demir (mcg/dL)	60,97±29,8	69,91±34,03	79,90±37,41	0,012	0,084	0,219
Demir Bağlama Kapasitesi	373,80±85,72	352,25±77,36	350,91±70,36	0,140	0,909	0,226
Transferin Saturasyonu	18,25±11,56	20,94±10,73	24,46±13,67	0,026	0,082	0,269
Ferritin (ng/mL)	29,10±25,35	38,14±46,94	37,91±21,71	0,021	0,235	0,160
Vitamin B12 (pg/mL)	413,07±188,88	464,85±184,65	487,99±200,68	0,072	0,456	0,210
Folat (ng/mL)	9,57±3,42	11,30±3,43	10,10±3,01	0,411	0,019	0,024
TSH (mlU/mL)	20,90±33,39	6,71±1,98	2,50±0,96	0,000	0,000	0,000
sT3 (ng/dl)	0,34±0,09	0,38±0,08	0,37±0,05	0,031	0,691	0,038
sT4 (ng/dl)	0,71±0,18	1,26±0,15	1,24±0,15	0,000	0,259	0,000
Anti Tg (IU/mL)	111,30±222,55	14,32±10,49	11,80±2,67	0,007	0,967	0,015
Anti TPO (IU/mL)	68,87±161,28	10,51±17,30	6,41±1,68	0,000	0,018	0,008

p1: Aşkar hipotroidi ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel değer

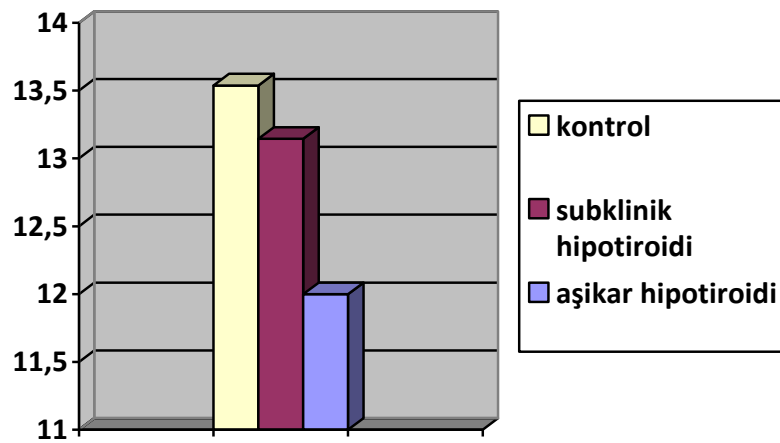
p2: Subklinik hipotroidi ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel değer

p3: Subklinik hipotroidi ile aşkar hipotroidi grubu arasındaki istatistiksel değer

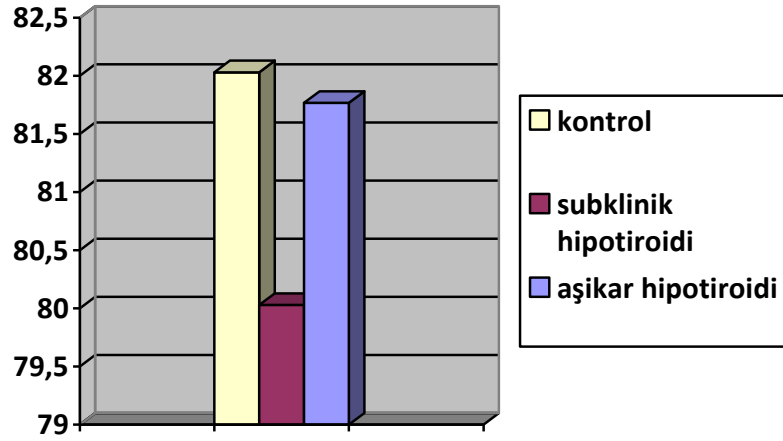
Çalışmamızda hemogram değerleri incelendiğinde Hb değerleri aşikar hipotiroidili grupta $12,00 \pm 1,27$, subklinik hipotiroidili grupta $13,14 \pm 1,27$ gr/dl, kontrol grubunda $13,54 \pm 1,31$ gr/dl olarak tespit edilmiştir. Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubun hemogloblin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p1=0,000$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p2=0,058$). Aşikar hipotiroidili grubun hemogloblin düzeyleri subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p3=0,000$).

MCV değeri aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda sırasıyla $81,77 \pm 5,96$ fl, $80,03 \pm 5,08$ fl, $82,03 \pm 5,67$ fl olarak saptanmıştır. Aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubu, aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,793$, $p2=0,190$, $p3=0,146$).

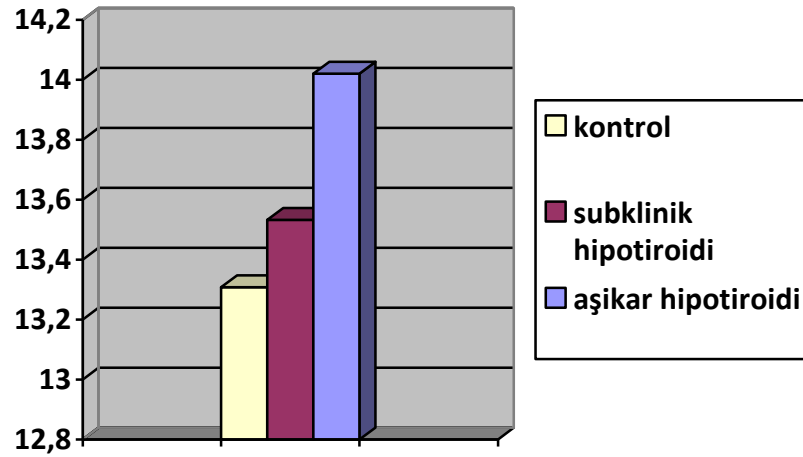
RDW değeri ise aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda sırasıyla $14,02 \pm 1,5$, $13,53 \pm 1,79$, $13,31 \pm 1,32$ olarak tesbit edilmiştir. Aşikar hipotiroidili grubun RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p1=0,007$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p2=0,082$, $p3=0,162$).



Grafik 6. Grupların Hb Dağılımı



Grafik 7. Grupların MCV Dağılımı



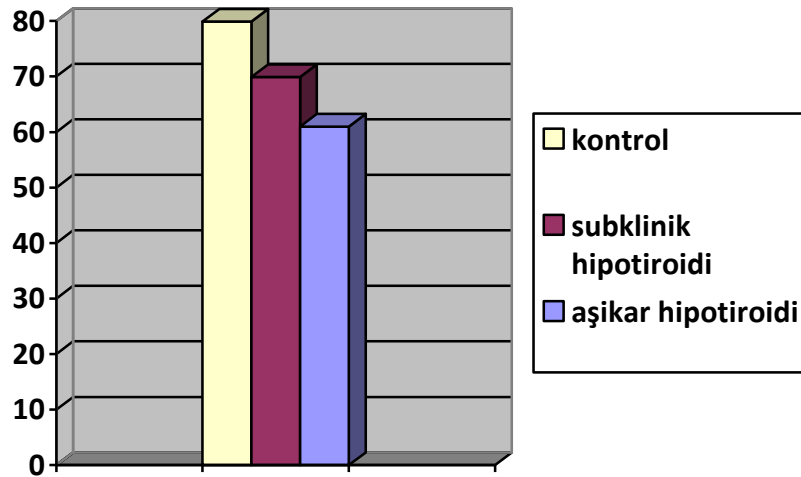
Grafik 8. Grupların RDW Dağılımı

Olguların serum demir düzeyi aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda sırasıyla $60,97 \pm 29,8$ $\mu\text{g/dl}$, $69,91 \pm 34,03$ $\mu\text{g/dl}$, $79,90 \pm 37,41$ $\mu\text{g/dl}$ saptanmıştır. Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidili hastaların demir düzeyinin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p_1=0,012$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,084$, $p_3=0,219$).

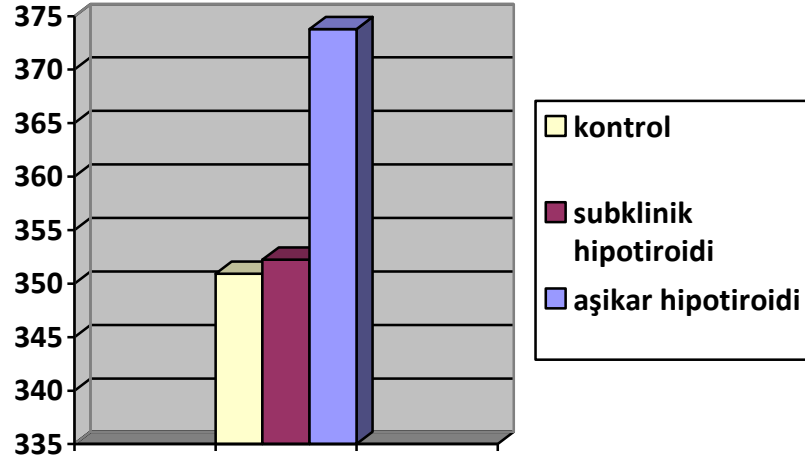
Demir bağlama kapasitesi aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda sırasıyla $373,80 \pm 85,72$ $\mu\text{g/dl}$, $352,25 \pm 77,36$ $\mu\text{g/dl}$, $350,91 \pm 70,36$ $\mu\text{g/dl}$ saptanmıştır. Kontrol grubu ile aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,140$, $p_2=0,909$). Aşikar hipotiroidili hastalar ile subklinik hipotiroidili hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_3=0,226$).

Serum transferrin saturasyon oranı ise aşikar hipotiroidili grupta $\%18,25 \pm 11,56$, subklinik hipotiroidili grupta $\%20,94 \pm 10,73$, kontrol grubunda $\%24,46 \pm 13,67$ olarak bulunmuştur. Aşikar hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_1=0,026$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,082$, $p_3=0,269$).

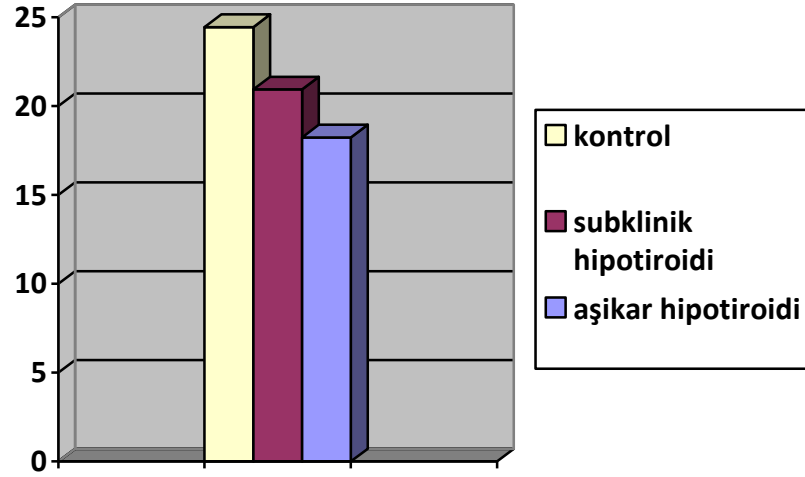
Ferritin düzeyi aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubunda sırasıyla $29,10 \pm 25,35$ ng/ml , $38,14 \pm 46,94$ ng/ml , $37,91 \pm 21,71$ ng/ml saptanmıştır. Aşikar hipotiroidili grubun ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_1=0,021$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,235$, $p_3=0,160$).



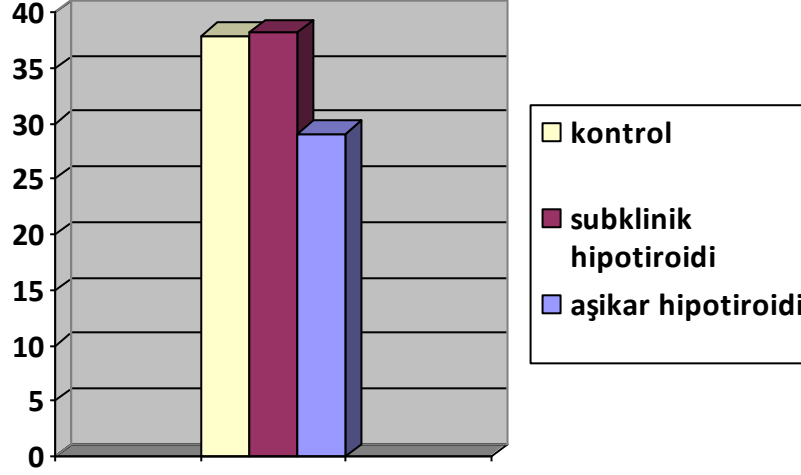
Grafik 9. Grupların Fe Dağılımı



Grafik 10. Grupların Fe Bağlama Kapasitesi Dağılımı



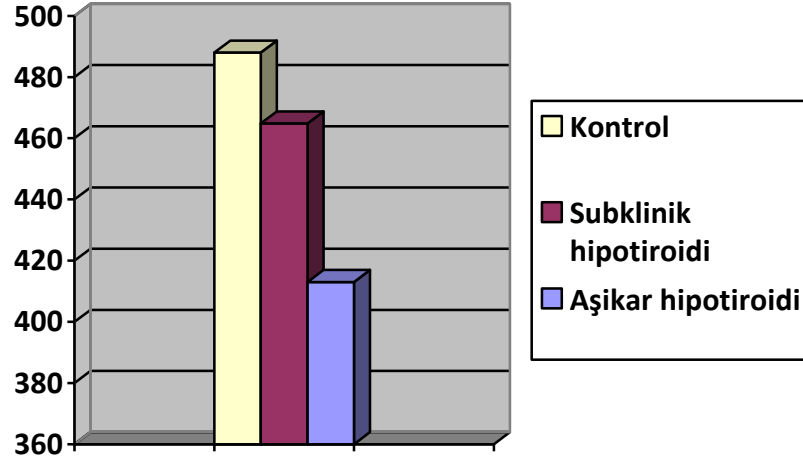
Grafik 11. Grupların TS Dağılımı



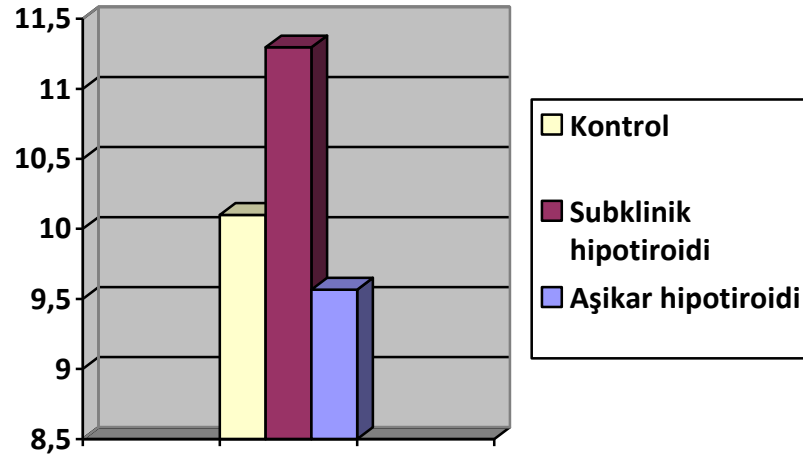
Grafik 12. Grupların Ferritin Dağılımı

Olguların vitamin B 12 düzeyi aşikar hipotiroidili grupta $413,07 \pm 188,88$ pg/mL, subklinik hipotiroidili grupta $464,85 \pm 184,65$ pg/mL, kontrol grubunda $487,99 \pm 200,68$ pg/mL olarak bulunmuştur. Aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubu, aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,072$, $p_2=0,456$, $p_3=0,210$).

Folik asit düzeyleri aşikar hipotiroidili grupta $9,57 \pm 3,42$ ng/ml, subklinik hipotiroidili grupta $11,30 \pm 3,43$ ng/ml, kontrol grubunda $10,10 \pm 3,01$ ng/ml olarak bulunmuştur. Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,411$). Folik asit düzeyi kontrol grubunda ve aşikar hipotiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_2=0,019$, $p_3=0,024$).



Grafik 13. Grupların Vitamin B12 Dağılımı



Grafik 14. Grupların Folat Dağılımı

Tüm olguların serum TSH, sT4, sT3, Anti Tg, Anti TPO düzeylerine bakıldı. TSH aşık hipotiroidili grupta $20,90 \pm 33,39$ mIU/mL, subklinik hipotiroidili grupta $6,71 \pm 1,98$ mIU/mL, kontrol grubunda $2,50 \pm 0,96$ mIU/mL olarak saptanmıştır. Aşık hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre, subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre ve aşık hipotiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p_1=0,000$, $p_2=0,000$, $p_3=0,000$)

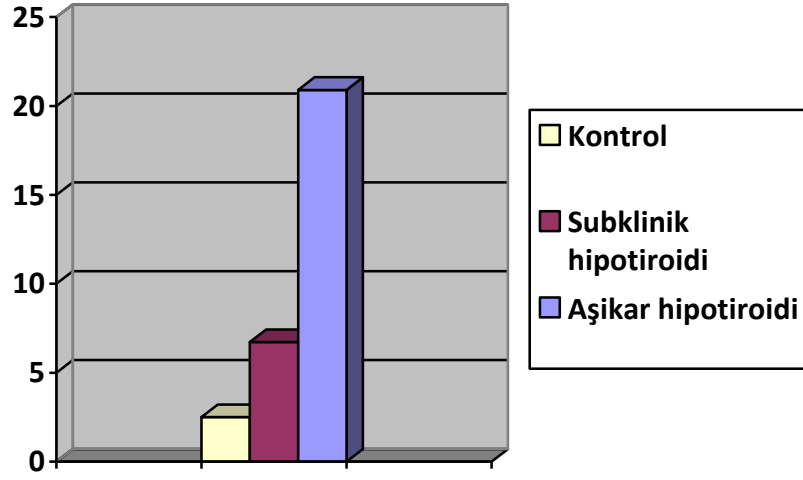
Serbest T4 aşikar hipotiroidili grupta $0,71\pm0,18$ ng/dl, subklinik hipotiroidili grupta $1,26\pm0,15$ ng/dl, kontrol grubunda $1,24\pm0,15$ ng/dl olarak saptanmıştır. Serbest T4 Aşikar hipotiroidili grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p1=0,000$, $p3=0,000$).Subklinik hipotiroidili grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p2=0,259$).

Serbest T3 aşikar hipotiroidili grupta $0,34\pm0,09$ ng/dl, subklinik hipotiroidili grupta $0,38\pm0,08$ ng/dl, kontrol grubunda $0,37\pm0,05$ ng/dl olarak saptanmıştır. Aşikar hipotiroidili grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p1=0,031$, $p3=0,038$). Subklinik hipotiroidili grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p2=0,691$).

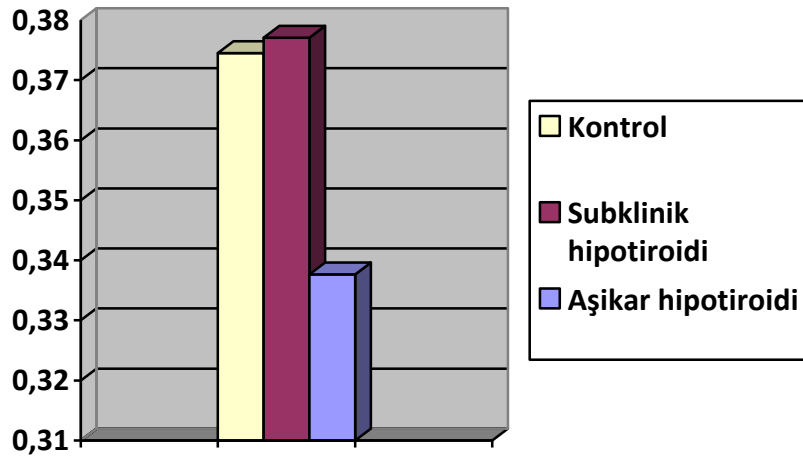
Anti Tg aşikar hipotiroidili grupta $111,30\pm222,55$ IU/mL, subklinik hipotiroidili grupta $14,32\pm10,49$ IU/mL, kontrol grubunda $11,80\pm2,67$ IU/mL olarak saptanmıştır. Aşikar hipotiroidili grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p1=0,007$, $p3=0,015$).Subklinik hipotiroidili grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p2=0,967$).

Anti TPO aşikar hipotiroidili grupta $68,87\pm161,28$ IU/mL, subklinik hipotiroidili grupta $10,51\pm17,30$ IU/mL, kontrol grubunda $6,41\pm1,68$ IU/mL olarak saptanmıştır. Aşikar ve subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p1=0,000$, $p2=0,018$). Aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidili grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p3=0,008$).

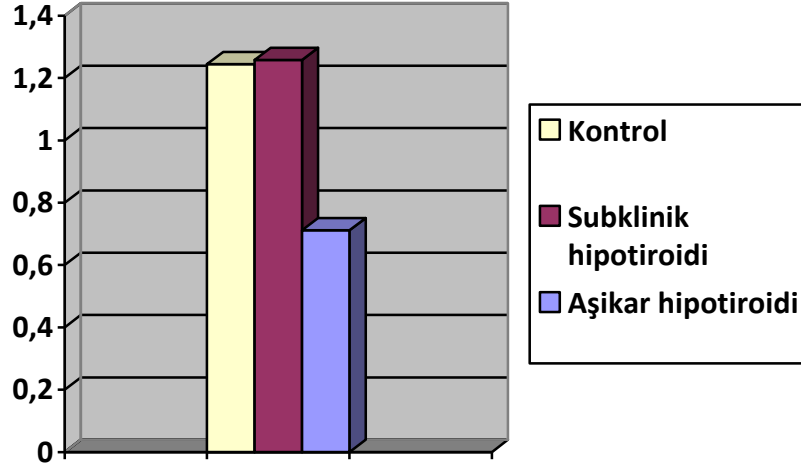
Aşikar hipotiroidili hastalarda yüksek oranda antikor pozitifliği saptanmıştır. Hipotiroidisi olan tüm hastalarımızın %32,6'sında antikor pozitifliği bulunmuştur.



Grafik 15. Grupların TSH Dağılımı



Grafik 16. Grupların sT3 Dağılımı



Grafik 17. Grupların sT4 Dağılımı

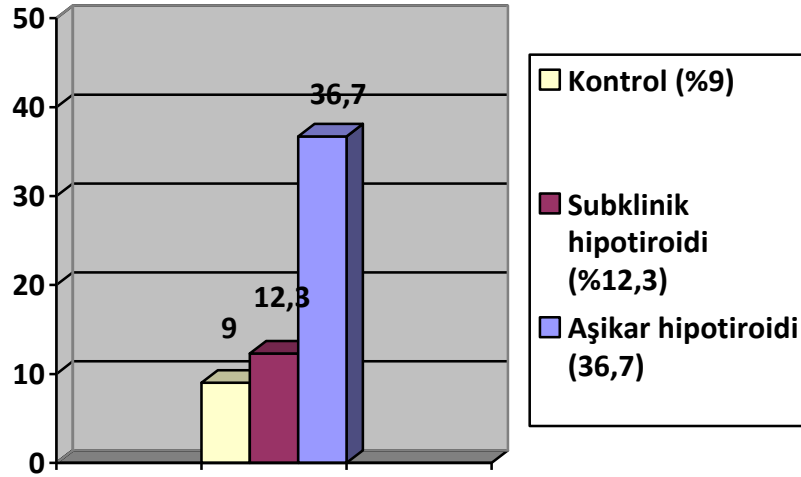
Gruplarda anemi görülme sıklığı ve etyolojik faktörlerin dağılımı Tablo 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Gruplarda anemi görülme sıklığı ve etyolojik faktörlerin dağılımı

	Vaka Sayısı	Anemisi olan Hastalar	Fe Eksikliği Anemisi	Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı Anemi	Folat Eksikliğine Bağlı Anemi	Kronik Hastalık Anemisi
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Aşık Hipotiroidi	30	11 (36,7)	7 (23)	1 (3,3)	0 (0)	3 (10)
Subklinik Hipotiroidi	65	8 (12,3)	7 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)
Toplam Hasta	95	19 (20)	14 (14,7)	1 (1,1)	0 (0)	4 (4,2)
Kontrol	100	9 (9)	7 (7)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

Aşık hipotiroidili grupta anemi görülme sıklığı %36,7, subklinik hipotiroidili grupta %12,3, kontrol grubunda %9 olarak saptanmıştır (Tablo 12, Grafik 18). Aşık hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anemi görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanmış ($p=0,00$), subklinik hipotiroidili grupta ise

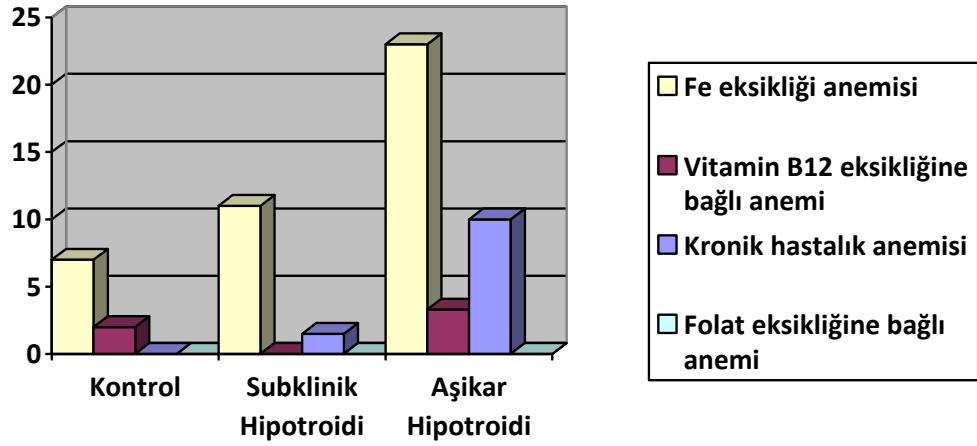
anemi sıklığı anlamlı bulunamamıştır ($p=0,496$). Aşık hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup arasında anemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,006$).



Grafik 18. Anemi Görülme Sıklığı

Çalışma grubumuzda görülen aneminin etyolojisine yönelik yapılan değerlendirmede; hasta grupta demir eksikliği anemisi %14,7, vitamin B 12 eksikliğine bağlı anemi %1,1, kronik hastalık anemisi %4,2 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda demir eksikliği anemisi %7, vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi %2 oranında görülmüştür. Aşık hipotiroidili grupta demir eksikliğine bağlı anemi %23, vitamin B 12 eksikliğine bağlı anemi %3,3 ve kronik hastalık anemisi %10 olarak saptanmıştır. Subklinik hipotiroidili grupta demir eksikliğine bağlı anemi %11, kronik hastalık anemisi %1,5 olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili grupta vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi saptanmamıştır. Folik asit eksikliği ise her üç grupta da görülmemiştir.

Aşık hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi hasta grupta anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,012$, $p=0,001$). Subklinik hipotiroidili grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında görülen aneminin etyolojisine yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



Grafik 19. Anemi Etyolojilerinin Gruplara Göre Dağılımı

Üç grupta da en sık demir eksikliğine bağlı anemi geliştiği görülmüştür. Aşikar ve sublinik hipotiroidili grupta kronik hastalık anemisi sırasıyla %10 ve %1,5 oranında bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.410$).

Hematolojik parametreler, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B12, folat ve tiroid hormon değerleri arasında korelasyona bakıldığında TSH ile hemogloblin arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$).

5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir hastalık grubudur. Bu konuda yapılan çalışmalar Türkiye’de toplumun önemli bölümünde tiroid hastalığı bulunduğunu ortaya koymaktadır (20,25). Tiroid hastalıklarının tanısı günümüzde mevcut laboratuvar yöntemleriyle kolaylıkla konulabilmektedir. Çocukluk çağında tiroid hormon yetersizliğinden şüphelenilerek erken tanı konulması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi çocuğun normal büyüme ve gelişimi açısından çok önemlidir. Tanıda gecikme özellikle yenidoğan döneminde geri dönüşü olmayan mental retardasyona neden olabilmektedir.

Tiroid hormon bozuklukları içinde en fazla görüleni subklinik hipotiroididir. Yapılan çalışmalarda toplumun demografik yapısına, yaş ve cinsiyete bağlı olarak prevalansı %4-10 arasında değişmektedir (2,3). Pediatrik popülasyonda subklinik hipotiroidi prevalansı yaklaşık olarak %2 oranında tespit edilmiştir. Ancak çocukluk çağında sıklığına ilişkin veriler yeterli değildir (4). Lazar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 121,052 çocuk incelenmiş ve subklinik hipotiroidi görülme oranı %3 olarak bulunmuştur (5). Çocukluk çağında akkiz hipotiroidinin prevalansı yapılan çalışmalarda %0,04-0,06 olarak belirtilmiştir (83,84). Erdoğan ve arkadaşlarının subklinik ve aşikar hipotiroidili yetişkin hastalarda yaptığı bir araştırmada aşikar hipotiroidili grupta anemi prevalansı %43, subklinik hipotiroidili grupta %39, kontrol grubunda ise %26 olarak bulunmuştur (1).

Hasta grubumuzun %32’sinde aşikar hipotiroidi, %68’inde subklinik hipotiroidi olduğu görülmüştür. Subklinik hipotiroidisi olan hasta popülasyonu literatür ile uyumlu olarak çoğunluktadır. Hipotiroidisi olan tüm hastalarımızın %32,6’sında tiroid antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu da bize hastalarımızın hipotiroidilerinin nedeninin otoimmün tiroiditten çok primer hipotiroidi olduğunu düşündürmektedir. Otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi endemik iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde hipotiroidinin en sık sebebidir (85,86).

Anemi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen genel bir halk sağlığı problemidir. WHO’nun verilerine göre aneminin dünyada 2 milyar kişiyi etkilediği

bilinmektedir. Bu verilere göre dünya nüfusunun %24,8'inin, okul öncesi çocukların %47,4'ünün, okul çağı çocukların %25,4'ünün anemik olduğu bildirilmiştir (57).

Hipotiroidi vücudumuzdaki tüm organ sistemlerini etkilemekte, bunların başında hematopoetik sistem gelmektedir. En belirgin etkiyi eritropoez üzerinde yapmakta ve anemi gelişimine neden olmaktadır (1). Hipotiroidinin hangi mekanizmayla anemiye sebep olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde çocukluk çağında hipotiroidizm ve anemi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (74-78).

Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastaların %20-60 'ında anemi saptanmıştır (9,10). Çalışmamızda aşikar hipotiroidili grupta anemi görülme sıklığı %36,7, subklinik hipotiroidili grupta %12,3 olarak saptanmıştır. Subklinik hipotiroidili grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anemi sıklığı açısından anlamlı fark yokken ($p=0,4$), aşikar hipotiroidili grupta anemi sıklığının anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,00$). Bu sonuçlar bize anemi gelişiminde hipotiroidinin bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid hormonları kemik iliğinde eritroid koloni gelişimini direkt ya da indirekt olarak uyarmaktadır. Tiroid hormonlarının yokluğunda eritropoetin seviyesinde azalma ve dokulara oksijen geçişinde bozulma sonucunda anemi geliştiği düşünülmektedir. Christ-Crain ve arkadaşları subklinik hipotiroidili hastalara levotiroksin verildiğinde eritropoetin düzeyinin yükseldiğini belirtmişlerdir (10).

Dünya genelinde en sık görülen anemi nedeni demir eksikliğidir. Ülkemizde bazı bölgelerde 4 yaş altı nüfusun %48'inde demir eksikliği olduğu bilinmektedir (52). Ankara ilinde Sipahi ve arkadaşlarının random seçilmiş çeşitli okullarda yaptığı tarama çalışmasında 11-17 yaş grubunda anemi prevalansı %7,6 olarak bulunmuştur (58). Manisa ilinde 0-14 yaş grubunda yapılan bir çalışmada çocukların %44'ünde anemi bulunduğu, bunların %17,8'inde demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır (87). Bahar ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı bir çalışmada süt çocuklarında anemi prevalansı %39 bulunmuş ve yaş ilerledikçe anemi prevalansının azaldığı gösterilmiştir. Süt çocuklarında demir eksikliği anemisi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (88).

İncelediğimiz hasta grubunda demir eksikliği anemisi %14,7 olarak bulunmuştur. Gruplar tek tek değerlendirildiğinde aşikar hipotiroidili grupta %23, subklinik hipotiroidili grupta %11 ve sağlıklı kontrol grubunda %7 oranında demir eksikliği anemisi saptanmıştır. İstatistiksel olarak da aşikar hipotiroidili grup sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi anlamlı olarak daha fazla görülmektedir. Bu nedenle demir eksikliği anemisi ile hipotiroidi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Demir eksikliğin tiroid hormon seviyelerini değiştirdiğini belirten bir çok çalışma bulunmaktadır (14-16).

Hess ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda demir eksikliğin, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azaltarak, T4'ün T3'e periferal dönüşümünü bozduğunu ve TRH'a TSH cevabını azaltarak plazma tiroid hormon konsantrasyonlarını azalttığını öne sürmüşlerdir (16). Demir eksikliği anemisine bağlı gelişen hipoksi sonucunda oksijen transportu azalmakta ve bunun sonucunda da santral sinir sisteminin tiroid metabolizması üzerindeki kontrolü bozulmaktadır. Ayrıca tiroid peroksidaz aktivitesinin de demir bağımlı olduğu ve demir düzeyindeki azalmaya hassas olduğu belirtilmektedir. Demir eksikliği, TPO aktivitesini azaltarak iyodinin tiroglobuline alınmasını ve dolayısıyla da iyodotirozinlerin tiroid hormonlarına coupling yapmasını azaltmaktadır (16). İnsanlarda Martinez Torrez ve arkadaşları demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde T3 düzeylerinde %10 azalma bildirmiştir (89).

Zimmermann ve arkadaşları yaptıkları bir çok çalışmada özellikle guatrın endemik olduğu bölgelerde demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tiroid bezinin iyoda verdiği cevabın yetersiz olduğunu ve demir tedavisi ile iyoda verilen cevabın etkinliğinin arttığını belirtmişlerdir (76,77,78).

Beard ve arkadaşları ratlarda yaptıkları birçok deneysel çalışmalarda demir eksikliğin tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermişlerdir. Demir eksikliği olan ratların kontrole göre daha düşük T3 ve T4 düzeylerine sahip olduklarını ve T4'ün T3'e dönüşümünü yapamadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca demir eksikliği olan ratların hepatik –tiroksin-5'-deiyodinaz aktivitesi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (75,81,90).

Arthur JR. Ve Beckett GJ. 1999 yılında İngiltere’de yaptığı bir çalışmada tiroid hormon sentez ve metabolizmasının normal olarak sürdürülebilmesi için iyot dışında demir, çinko ve bakır gibi başka eser elementlere de gereksinim olduğunu ileri sürmüşlerdir (91).

Yavuz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada demirin, tiroid hormon metabolizmasını etkileyen faktörlerden biri olabileceğini ileri sürerek 330 çocukta Hb, MCV, Fe, TDBK, ferritin, sT3, sT4 ve TSH düzeylerini incelemişlerdir. Tiroid hormonları ile hastaların demir durumu arasında anlamlı korelasyon saptayamamışlardır (92).

Çalışmamızda hastaların hemoglobin, MCV, RDW, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, vitamin B 12 ve folat düzeyleri ile tiroid hormonları ilişkisi incelenmiştir. TSH ile hemoglobin arasında istatistiksel olarak zayıf negatif korelasyon, hasta grupta demir eksikliği anemisinin anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır.

İpek ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada demir eksikliği anemisinin tiroid hormon metabolizması üzerine etkilerini araştırmışlardır. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan 1-14 yaş arası 90 çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 38 çocuğun tam kan sayımı, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, TSH, TT4, TT3, sT4, sT3 düzeyleri incelenmiştir. İki grup arasında sT3 ve sT4 değerleri açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Transferrin saturasyonu ve ferritini düşük olan hastaların TT3 düzeyi de düşük saptanmıştır. Demir eksikliği anemisinde total tiroid hormon düzeylerinin etkilendiği biyolojik olarak etkin serbest hormon düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı görülmüştür (93).

Hipotiroide makrositer anemini varlığında vitamin B 12 eksikliği de akla gelmelidir. Otoimmün tiroid hastalığına pernisiyöz anemi eşlik edebilmekte ve gastrik pariyetal hücrelere karşı gelişen antikolar sebebiyle vitamin B 12 malabsorpsiyonu görülebilmektedir. Literatürde sağlıklı erişkinlerde, vitamin B12 eksikliği %6 oranında görülmektedir ve yaş arttıkça bu oran yükselmektedir (94).

Ülkemizde vitamin B12 eksikliğinin prevalansı ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Şanlıurfa’da yapılan bir çalışmada 6-12 aylık çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin sıklığı araştırılmış ve %39,8 oranında bulunmuştur (95).

Diyarbakır'da yapılan bir diğer çalışmada ise 12-22 yaş grubu 889 öğrencide vitamin B 12 ve folik asit düzeyleri çalışılmış, %2,2 oranında vitamin B12 eksikliği, %21,8 oranında da folik asit eksikliği saptanmıştır (96). Çalışmamızda kontrol grubunda vitamin B 12 eksikliği %2, hipotiroidili grupta ise %1,1 oranında saptanmış bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hipotiroidide besinlerle yetersiz alımla birlikte folik asit absorpsiyonunda da bozukluk olabilmesi nedeniyle folik asit eksikliği görülebilmektedir. Hipotiroidinin hepatic dihidrofolat redüktaz seviyelerini azaltarak folat metabolizmasını bozması sonucunda da folik asit eksikliği meydana gelmektedir (12). Erdoğan ve arkadaşları 200 hipotiroidili hastayı ve 200 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında folik asit eksikliğini sırasıyla %1,5 ve %0,5 olarak bulmuşlar bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (1). Literatürde bu konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hem hipotiroidili hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubumuzda folik asit eksikliği bulunmamıştır. Bu durum ülkemizde kadınlarda perikonsepsiyonel dönemden itibaren folik asit kullanımının yaygınlaşması ile çocuklarda folik asit görülme sıklığının azalması ve ayrıca folat eksikliği olan annelerin plasentadaki folat reseptörleri ile folik asitin selektif olarak fetüse transferi sayesinde bebeklerin normal folat depolarına sahip olmalarıyla açıklanabilmektedir (67).

Hastanede yatan hastalar arasında en sık, ayaktan izlenen hastalarda ise demir eksikliğinden sonra ikinci sıklıkta görülen anemi kronik hastalık anemisi. Hipotiroidizm de en sık kronik hastalık anemisi yapan nedenlerin başında gelmektedir (97).

Erdoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipotiroidili hastalarda kronik hastalık anemisini en sık anemi nedeni olarak vurgulamışlar, aşikar hipotiroidili hasta grubunda %31, subklinik hipotiroidili hasta grubunda %24 oranında bildirmişlerdir (1). Bizim çalışma gruplarımızda ise aşikar hipotiroidili grupta %10, subklinik hipotiroidili grupta %1,5 oranında kronik hastalık anemisi saptanmıştır.

Sonuç olarak toplumda endokrin hastalıklar içinde hipotiroidi, hematolojik hastalıklar içinde de anemi ve demir eksikliği anemisi en sık rastlanan ve önemli sağlık problemi oluşturabilen nedenlerdendir. Çalışmamızda literatürle uyumlu

olarak hipotiroidili hastalarda anemi sıklığının arttığını, birinci sıklıkta demir eksikliği anemisi ikinci sıklıkta ise kronik hastalık anemisi görüldüğünü saptadık. Ancak benzer çalışmanın daha geniş hasta ve sağlıklı kontrol grubunu içerecek şekilde planlanması ve yapılması literatüre ışık tutması açısından uygun olacaktır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda hasta grubumuz 95 hipotiroidili çocuktan, kontrol grubumuz 100 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Subklinik hipotroidi grubu 65 ve aşikar hipotroidi grubu 30 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubumuz 51 (%51) erkek, 49 (%49) kız çocuktan, hasta grubumuz 46 (%48) erkek, 49 (%52) kız çocuktan oluşmaktadır. Aşikar hipotiroidili grubumuz 14 (%47) erkek, 16 (%53) kız çocuktan, subklinik hipotiroidili grubumuz 32 (%49) erkek, 33 (%51) kız çocuktan oluşmaktadır. Üç grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,91$).
2. Aşikar hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,97\pm 23,6$ ay, subklinik hipotiroidisi olan hastaların yaş ortalaması $120,2\pm 21$ ay, kontrol grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması $120,28\pm 17,74$ ay olarak bulunmuştur. Üç grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,78$).
3. Olguların boy, kilo ve BMI değerleri incelendiğinde; aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,068$). Kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p2=0,031$). Aşikar hipotiroidili grubun ortalama vücut ağırlığı subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p3=0,006$). Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubunun ortalama boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p1=0,110$). Kontrol grubunun ortalama boyları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p2=0,002$). Aşikar hipotiroidili grubun ortalama boyları subklinik hipotiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p3=0,030$). BMI değerleri karşılaştırıldığında aşikar hipotroidili hastaların değerleri subklinik hipotroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur

($p_3=0,031$). Kontrol grubu ile aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,053$, $p_2=0,577$).

4. Aşikar hipotiroidili grupta anemi görülme sıklığı %36,7, subklinik hipotiroidili grupta %12,3, kontrol grubunda %9 olarak saptandı. Aşikar hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anemi görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p_1=0,00$). Kontrol grubu ile subklinik hipotiroidili grup arasında anemi sıklığı açısından anlamlı bulunamamıştır ($p_2=0,496$). Aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup arasında anemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p_3=0,006$).
5. Üç grupta en sık demir eksikliği anemisi görüldüğü saptanmıştır.
6. Çalışmamızda hemogram değerleri incelendiğinde aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubun hemoglobin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p_1=0,000$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p_2=0,058$). Aşikar hipotiroidili grubun hemoglobin düzeyleri subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p_3=0,000$).
7. MCV düzeyi incelendiğinde aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubu, aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,793$, $p_2=0,190$, $p_3=0,146$).
8. Aşikar hipotiroidili grubun RDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p_1=0,007$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,082$, $p_3=0,162$).
9. Demir düzeyleri incelendiğinde aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidili hastaların demir düzeyinin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p_1=0,012$). Subklinik hipotiroidili grup ile

kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,084$, $p_3=0,219$).

10. Demir bağlama kapasitesi yönünden kontrol grubu ile aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,140$, $p_2=0,909$). Aşikar hipotiroidili hastalar ile subklinik hipotiroidili hastalar karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_3=0,226$).
11. Serum transferrin saturasyon oranı aşikar hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_1=0,026$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,082$, $p_3=0,269$).
12. Aşikar hipotiroidili grubun ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_1=0,021$). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve aşikar hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_2=0,235$, $p_3=0,160$).
13. Olguların vitamin B 12 düzeyi yönünden aşikar ve subklinik hipotiroidili gruplar ile kontrol grubu, aşikar hipotiroidili grup ile subklinik hipotiroidili grup karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,072$, $p_2=0,456$, $p_3=0,210$).
14. Folik asit eksikliği hiçbir grubumuzda saptanmamıştır. Folik asit düzeyi yönünden aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p_1=0,411$). Folik asit kontrol grubunda ve aşikar hipotiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır ($p_2=0,019$, $p_3=0,024$).
15. TSH ile hemoglobin arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$).
10. Aşikar hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi hasta grupta istatikselsel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,012$).

Çalışmamızda aşikar ve subklinik hipotiroidili hasta gruplarında anemi sıklığı ve gelişen aneminin nedeninin belirlenmesi amaçlanmıştır. Anemi ile hipotiroidi arasında bir ilişki olduğu, hipotiroidili hastalarda en sık demir eksikliği anemisinin görüldüğü vurgulanmıştır. Ancak bu ilişkinin hangi mekanizmalar ile olabileceğinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Erdoğan M, Kösenli A, Sencer G. and Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients *Endocrine Journal* 2012, 59 (3), 213-220
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526-534
3. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E 1999 Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *Endocrinol. Invest* 22:693-697.
4. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:23-8. doi: 10.4274/jcrpe.851. Epub 2012 Nov 15.
5. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1678-1682. Epub 2009 Feb 24
6. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinal* 1977,7: 481 – 493.
7. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appieton D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty –year follow up of the Whickam Survey. *Clin Endocrinal* 1995,43 : 55 – 69.
8. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, et al. The aging thyroid. Increased prevalance of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*.1979, 242: 247–250.
9. Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R (1999) Anemia in hypothyroidism. *Med Pregl* 52(3-5): 136-140 (In Croatian).

10. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B (2003) Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2:237-242.
11. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL (1976) The hematology of hypothyroidism. *Q J Med* 45(177):101-123
12. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Das RJ, Rastogi GK (1975) Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 40:211-220
13. Fein HG, Rivlin RS. (1975) Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am* 59:1133-1145
14. Yazar A, Pata C, Altıntaş E, Kıyıkım AA, Gen R, Polat G. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisinin plazma tiroid hormon düzeylerine etkisi. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002; 65: 125-8.
15. Beard J, Tobin B, Gren W. Evidence for the thyroid hormone deficiency in iron deficient anemic rats. *J Nutr* 1989; 119: 772-8.
16. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *Nutr. Metabolism* 2002; 132: 1951-1955.
17. Kazemi-Jahromi M, Shahriari-Ahmadi A, Samedanifard S, Doostmohamadian S, Abdollahpoor E, Allameh SF. The Association Between Hypothyroidism and Anemia: a Clinical Study. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 2010;4:6-9
18. Günozü H. Tiroid bezi. *Pediatrici*, Neyzi O, Ertuğrul T, 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2002; 1229-1247.
19. Hung Wellington. Thyroid gland. In: Hung W. Editor: *Clinical pediatric endocrinology*, Mosby Year book, 1992;129-178.

20. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Gunoz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors: Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Mat, 2003; 261-360.
21. Zeitler PS, Travers SH, Nadeau K, Barker J, Kelsey M, Kappy M, Tiroid Bezi. Pediatri Tanı ve Tedavi. Current, Bölüm 32. Güneş Tıp Kitabevi 20. Baskı, 2013; 953-959
22. Kalaycı Ş. Prof Dr: Histoloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1986; 300-301.
23. Behrman RE., Kliegman R., Jenson HB. Disorders of the thyroid gland. Nelson Textbook of Pediatrics 17th editon W.B. Saunders Company, 2004; 550-553.
24. Kandemir N, Yordam N. Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidizm taraması. Pediatri yeni bilgiler, Yurdakok M, Coşkun T, Güneş Kitabevi, Ankara, 1995; 81-89.
25. Özön A, Yordam N. Konjenital hipotiroidi, Katkı dergisi, 1999; 615-624.
26. Torman Alleraud CD: Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. İn İngbar SH, Braverman LE eds. The Thyroid, Philadelphia: JB Lippincott. 1990; 7-23.
27. Fisher DA, Dussault JH. Development of the mammalian thyroid gland. İn Greer MA, Solomon DH eds. Handbook of Physiology: Endocrinology III, The Thyroid Washington DC, American Physiological Society, 1974; 21-38.
28. Fisher DA, et al: Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in sheep and rat. recent Prog Horm Res 1977; 33-59.
29. Özön A, Yordam N. İyot Eksikliğinin Çocuk Sağlığındaki Önemi. Katkı Pediatri Dergisi, 2003; 25(1): 347-355.
30. Fisher DA. The thyroid. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. Rudolph's pediatrics 20 th edition, 1996: 1750- 1755.46.

31. Charles GD Brook: The Thyroid Gland. Clinical Paediatric Endocrinology Third Edition,1985; 397-435.
32. Kelnar CJH, Butler GE. The thyroid gland. İn: Mc Intosh N, Helms P, Smyth R editors. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics 6th edition Elsevier Livingstone, 2003; 506-514
33. Polk DH, Fisher DA. Disorders of the thyroid gland. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors: Avery's Diseases of Newborn 7th edition W.B. Saunders Company,1998; 1224- 1234.
34. Donohoue PA. Thyroid gland. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. Oski's pediatrics 3rd edition. Lippincott, 1999:1803-1812.
35. Rose SR. Thyroid disorders. İn: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal – Perinatal medicine 7th edition, volume 2, Mosby, 2002:1392- 1416.
36. Mehmetoğlu İ.Tiroid hastalıkları biyokimyası. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı Konya: Yelken basım, 2004; 263-268.
37. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 1995; 126:122-127.
38. Delange F, Fisher A. The thyroid gland. In: Brook CGD ed. Clinical pediatric Endocrinology. 3 nd ed. Oxford, Blackwell Science ltd,1995:397-406.
39. Arthur C: Tiroid Fizyolojisi, Guyton MD, 1.baskı, cilt 3, 1978; 329-344.
40. İşgör A. Tiroid Fizyolojisi. İşgör A. Editor. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. Baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000;69-122.
41. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Tiroit Bezi ve Metabolik Hormonlar. Gökhan N, Çavuşoğlu H ed. Tıbbi Fizyoloji 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1989;1293-1309.

42. Kelnar CJH, Butler GE. The thyroid gland. In: Mc Intosh N, Helms P, Smyth R editors. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics 6th edition Elsevier Livingstone, 2003; 506-514
43. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. ed. Thyroid Disease 2nd ed, Lipincott Raven Philadelphia, 1997;4:41-52.
44. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct; 86(10):4591-9.
45. Geul KW, Van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Sep; 39(3): 275-80.
46. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ 1997 Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 82:771-776
47. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. JAMA. 1995;273:808-812.
48. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. The New England Journal of Medicine. 2001, 345: 260-265.
49. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, et al. 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 341:549-555
50. Vahab Fatourechi 2002 Subclinical hipothyroidism: How should it be managed? Trea Endocrinol. 1(4):211-216
51. Heeney M. Rudolph Pediatri; Eritrosit Hastalıkları ve Anemi. 2013 (22. baskı) Bölüm 23; 1542

52. Erduran E, Özbek N, Koç A. Anemilerin Tanısı ve Sınıflaması. Eritrosit Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji, bölüm 5. İstanbul Tıp Kitabevi 2011;177-180
53. Brugnara C, Oski Fa, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patients. In: Orkin SH, Nathan and Oski's. Hematology of Infancy and Childhood. 7 th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier;2009.s.455-466
54. Kliegman Robert SG, Schor, Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics, Iron Deficiency Anemia. 2012(19 th Edition):Chapter 449;1648-58
55. Soycan LY. Çocukta anemiye yaklaşım: Sınıflama ve ayırıcı tanı. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu 2001;127-135.
56. Hillman RS, Leporrier M, Ault KA, Rinder HM. Anemiye Klinik Yaklaşım. Klinik Uygulamada Hematoloji, Türk Hematoloji Derneği Güneş Tıp Kitabevi 5'inci Baskı
57. World Health Organization. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M ed. Worldwide prevalence of anaemia, 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia, 2008
58. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler Kongre Konuşması, Ulusal Hematoloji Kongresi. 2006
59. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi klavuzu, Türk Hematoloji Derneği 2011
60. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 521-70.
61. Will AM. Iron metabolism, sideroblastic anemia and iron overload. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (eds). Pediatric Hematology. Second ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 105-26.

62. Hoffbrand A, Catovsky D, Edward G. Iron Metabolism, Iron deficiency and disorders of haem synthesis, Postgraduate Haematology. 2011 6th edition, chapter 3; 26-46.
63. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi-Derleme. Türk Ped Arş 2009;44 Özel sayı:14-18.
64. Dallman PD. Iron deficiency. Nutritional anemias. İn: Rudolph AM, Hoffman JİE, eds. Rudolph's Pediatrics 20th edition, 1996; 1176-1180.
65. Mackenzie B, Garrick MD. Iron imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 289: 981–986, 2005.
66. Lanzkowsky P. Iron deficiency anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition. USA, Academic Press, 2005;31-46.
67. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. Megaloblastik Anemiler. Nelson Pediatri. Nobel Tıp Kitabevi 17.Baskı s:1611
68. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 2005;p.47-70
69. Tavil B.Sipahi T. Masked deficit of vitamin B12 in a Turkish girl with thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2004 Jun;21(4):363-5.
70. Kliegman Robert SG, Schor, Behrman. Kronik Hastalık Anemisi ve Böbrek Hastalığı Anemisi. Nelson Pediatri, Bölüm 443,s:1609. Nobel Tıp Kitabevi 17.Baskı.
71. Kronik Hastalık Anemisi Tanı ve tedavi Klavuzu 2011. Türk Hematoloji Derneği.
72. Uysal Z. Demir eksikliği Anemisi ve Kronik Hastalık Anemisi. Pediatrik Hematoloji. Bölüm 5, s:235. İstanbul Tıp Kitabevi 2011.
73. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Hematologic Manifestations of Systemic Illness (4th ed.) 2005;71-93

74. Dillman E., Gale C., Green W., Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am. J. Physiol.* 1980; 239: 377-381.
75. Brigham D. E., Beard J. L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 38: 1140-1147.
76. Zimmermann MB, Adou P, Zeder C, Torresani T, Hurrell RF. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 88-93.
77. Zimmerman M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur. J. End.* 2000;142;217-223.
78. Hess SY, Zimmerman M, Adou P, Torresani T, Hurrell R. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Côte d'Ivoire. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:743-748.
79. Surks MI. Effects of thyrotropin and thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1969; 216: 436-439.
80. Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology* 1972;91:1393-1403.
81. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron- deficient rats. *J Nutr.* 1998; 128: 1401- 1408.
82. Smith SM, Finley J, Jonhson LK, Lukaski HC. Indices of in vivo and in vitro thyroid hormone metabolism in iron- deficient rats. *Nutr. Res* 1994; 14: 729-739.
83. Lafranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:33–51.
84. Ian Hunter er all. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the Young. *Arch Dis Child* 2000;83:207–210

85. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J) 2007 83: 209 16. çıkarılacak
86. Demirbilek H, Kandemir N, Gönç EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 1199-205.
87. Eren EÇ: Çocuklarda yaş gruplarına ve cinlerine göre anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığının incelenmesi Uzmanlık Tezi.2008:47-50
88. Bahar A,Karadem F,Aral Z,Göçmen İ,Gültepe M.Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin /hem oranının yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:24-9
89. Martinez-Torres C, Cebeddu L, Dillmann E, Brengelmann GL, Leets I, Layrisse M,Jonhson DG, Finch C. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subject. Am. J. Physiol. 1984; 246: 380- 383.
90. Beard J., Borel M. J., Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 52: 813-819.
91. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. Br Med Bull.1999; 55(3): 658- 668.
92. Yavuz O, Yavuz T, Kahraman C, Yeşildal N, Bundak R. The Relationship between iron status and thyroid hormones in adolescents living in iodine deficient area. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Oct; 17(10): 1443-1449.
93. İpek ve ark. Demir eksikliği anemisinde tiroid hormon düzeyleri. Türk Pediatri Arşivi 2011; 46: 129-32
94. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B12 and folate deficiency in older persons. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1241-1247.

95. Koç A, Kocyigit A, Soran M, et al: High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa Province of Turkey. Eur J Nutr 2006; 45:291-7.
96. Öncel K, Özbek M, Onur H, Söker M, Ceylan A. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi, 2006 Cilt:33, Sayı:3, (163-169)
97. Şaylı T. Sistemik Hastalıklarda Hematolojik Bulgular, Endokrin Hastalıklar. Pediatrik Hematoloji Bölüm 13,s:1025. İstanbul Tıp Kitabevi 2011