

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutta negatif demir dengesi oluştuğunda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demirin mobilizasyonu ile hemoglobin (Hb) sentezi yapılır; depo demiri Hb sentezi için yeterli olmadığında demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir. Demir eksikliği, anemi gelişmeden önceki demir depolarının boşalması durumudur. DEA eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (1).

Demir eksikliği, en sık rastlanan anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (2, 3). Dünya popülasyonunun yaklaşık % 30'u anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yani 500 milyon insanda DEA mevcuttur (4). Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin % 3'ü, kadınların % 20'si ve gebelerin % 50'sinde demir eksikliği bulunmaktadır. Orta Güney Amerika ve Asya ülkelerinde demir eksikliği anemisi oranı yetişkin erkeklerde % 1,9 - 14 ve kadınlarda % 15 - 64 olarak bildirilmektedir (5, 6).

Demir eksikliği anemisinin etyolojik nedenlerinin sıklığı yaş guruplarına göre değişmektedir. İki yaş gurubu çocuklarda beslenme, doğurgan çağıdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde etyolojide beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar önem kazanmaktadır (5, 6).

Demir eksikliği anemisi hematolojik-nonhematolojik birçok sisteme etkisi olan bir durumdur. Hücrel fonksiyonlarda biyokimyasal değişiklikler, büyüme, psikomotor gelişme, davranış, zihinsel gelişme, immün sistem, fiziksel kapasite, gastrointestinal sistem, termoregülasyon üzerine etkileri vardır.

Son yıllarda yapılan az sayıdaki çalışmada, demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür (33, 34, 35). Demir düzeyinin tiroid ve iyodine metabolizmasını hangi mekanizmayla etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisi tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış

oksijen transportu yoluyla bozabilir (7). Demir eksikliği anemisi aynı zamanda tiroid metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü ve nükleer T3 bağlanmasını değiştirebilir.

Başka bir potansiyel mekanizma ise tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, 103 kilo dalton ağırlığında, tiroid hücresinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin coupling reaksiyonunu katalize eder (33). 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 azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bunun da tiroiddeki iyodine metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür (35).

Kadınlarda sık görülen demir eksikliği anemisinde, tiroid fonksiyonları hakkındaki çalışmalar sınırlı olup bu konudaki verilerin hemen hepsi hayvan deneylerinden sağlanmıştır. Bu çalışma, kadınlarda demir eksikliği anemisinin tiroid hormon metabolizması üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması için planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ANEMİ**

Anemi; eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Hemoglobin (Hb) miktarının erişkin erkeklerde 13,5 gr/dl ve erişkin kadınlarda ise 12 gr/dl' nin altında olması anemi olarak kabul edilir. Yaş ve cinsiyet dışında, ırk, sosyoekonomik düzey, yaşanılan bölgenin deniz seviyesinden yüksekliği, postür, plazma hacim değişikleri gibi çeşitli faktörler hemoglobinin, hematokrit değerlerinde bireysel değişikliklere neden olabilir. Aneminin bir hastalıktan ziyade başka birincil olayların belirtisi olduğunu bilmek önemlidir. Aneminin en kolay nicel tanımlaması hemoglobin ve hematokrit değerlerinin o yaş ve cins için ortalamadan iki standart sapma aşağıda olmasıdır (36, 37, 38).

#### **2.1.1. ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI**

Anemiler neden olan mekanizmaya (etyolojik) ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar (39, 40). Çoğu kez ayırıcı tanıyı yapabilmek için her iki sınıflamanın da kullanılması gerekir.

#### **2.2. DEMİR EKSİKLİğİ ANEMİSİ (DEA)**

Vücudun günlük yitirdiği demirin, gıda ile alınan demir ile kompanse edilemediği zaman ortaya çıkan anemiye demir eksikliği anemisi (DEA) denir. DEA eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferrin satürasyonunun % 15' in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (1).

Vücutta negatif demir balansı oluştuğunda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demirin mobilizasyonu ile hemoglobin (Hb) sentezlenir, depo demiri Hb sentezi için yeterli olmadığında demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir. Demir eksikliği anemisi, kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır. DEA, en sık görülen hematolojik hastalıktır (50).

### **2.2.1. DEMİR METABOLİZMASI**

Demir oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Demir, oksijen transport ve kullanılmasında fonksiyon gösteren hem proteinlerinin üretimi için gereklidir (13). Demir, ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder. Az ama önemli miktarda demir de enzimler ve proteinler tarafından kullanılır (7).

Vücuttaki total demir miktarı 4-5 gramdır, bunun yaklaşık % 65' i hemoglobindedir, % 4 kadarı myoglobinde, % 1' i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, % 0,1' i kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir. Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg' ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır. % 15-30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retiküloendotelial sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır (8). Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır (9). Çoğunlukla duodenumda meydana gelen demir emilimi sadece % 5-10 oranındadır (10). Günlük besinsel demir gereksinimi erkeklerde 1 mg, adoloslarda 2-3 mg, reproduktif yaştaki kadında 2-3 mg, gebelerde 3-4 mg' dir (11). Kanın her mililitresinde 0, 4 mg demir vardır ve aylık 60 ml' lik menstrual kayıp, her ay ek olarak 20-30 mg' lık demir emilimi ihtiyacı oluşturur (12).

Demirin fizyolojik itrahi yoktur. Demirin başlıca kayıp yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır (13, 14). Günlük demir kaybı erişkin erkek ve mensturasyonu olmayan kadında 1 mg, mensturasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg' dır (16). Hemdeki demir ferröz ( Fe+2 ) iyon şeklindedir. Non-hem demirin çoğu ferrik (Fe+3) iyon şeklindedir; Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler ferrik form ile çözünür şelatlar oluşturur. Fitat, tannat ve fosfatlar ise dönüşsüz şelatlar oluşturur ve demir açığa çıkamaz. Ferro tuzlar çözünürdür, bu nedenle şelasyon gerektirmez sonuç olarak emilimi daha iyidir (14).

### **2.2.1.1. Başlıca Demir Kompartmanları:**

**a. Hemoglobin:** Vücuttaki en büyük demir kompartmanıdır.

**b. Depo demiri:** Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki formda bulunur. Serum ferritini başlıca intrasellüler demir depo proteini, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin az miktarda plazmada da bulunur ve çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. Ancak bir akut faz reaktanıdır ve demir eksikliğine işaret eden değeri 20 µg/dl' nin altıdır. Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de düşük bulunabilir.

**c. Hemosiderin:** Kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi organlarda demir birikimi sonucu oluşur. Demirin aşırı arttığı durumlarda tüm dokularda da birikebilir. Hemosiderinin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır.

**d. Myoglobin demiri:** İskelet ve kalp kası miyoglobin içerir ve miyoglobinde yaklaşık 130 mg demir bulunur.

**e. Diğer doku demiri:** Enzimlerin, sitokrom ve miyoglobin yapısındaki demirdir. Yaklaşık 6-8 mg' dır.

**f. Labil havuz:** Hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intrasellüler alana giren demir miktarını gösterir. Yaklaşık 80 mg' dır.

**g. Transport demiri:** Plazmada transferrine bağlı olarak bulunan demirdir. Transferrin, primer olarak hepatositlerde sentezlenen, lokal olarak beyin ve testis dokusunda da sentezlendiği gösterilen, 80000 dalton ağırlığında bir proteindir. Her transferrin molekülünde iki ferrik demir bağlanma kısmı vardır. Normal koşullarda transferrinin 1/3' ü demir ile bağlıdır. Plazmadaki transferrin konsantrasyonu genellikle total demir bağlama kapasitesiyle ölçümü ile hesaplanır.

Dolaşımdaki demirin transferrine bağlanmasının önemi şudur:

- Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar.
- Demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler.
- Demirin hücre içi transportunu kolaylaştırır (51).

Normal koşullarda eritrosit prekürsörleri hem yapımı için gerekenden fazla protoporfirin sentez ederler ve bu fazlalık hücrede yaşamı boyunca kalır, buna serbest eritrosit protoporfirini (FEP) denir. Kandaki hipokromik hücrelerin oranı ile korelasyon gösterir ve demir eksikliğinde aneminin ağırlığından çok süresi ile ilgili bir artma olur (11).

### **2.2.1.2. Demirin Taşınması ve Depolanması**

Duodenumdan absorbe edilen demir apotransferrine bağlanarak transferini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır (8, 15). Transferrin primer olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir (15).

Transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir). Tüm hücreler gelişimlerinin bir döneminde transferrin reseptörü tanımlarlar en çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000-400.000) eritroblastlardır. Diferrik transferrinler transferrin reseptörüne en

çok afiniteye sahip olanlardır (16). Transferrin reseptörleri ise çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran disülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar.

Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retiküloendotelyal hücrelerinde depo edilir. Demir apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir (8). Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır (15). Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir (8). Hemosiderin apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür (15).

### **2.2.1.3. Demirin Gastrointestinal Kanaldan Emilimi**

Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin dökülmesi ile kaybedilen 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:

- Diyet demirinin tipi ve miktarı
- Vücut demir ihtiyacı
- Vücut demir depolarının durumu
- Eritropoez
- Hipoksi (51).

Demir emilimi, sınırlı olarak intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de, başlıca emilim yeri duodenumdur (11). Emilim hem veya ferröz şeklinde olmaktadır, buranın asidik ortamı ferröz (+ iki değerli) demirin emilimine yardımcıdır. Hidroklorik asit, askorbik asit gibi diğer indirgeyici maddeler de emilime yardımcı olurken; fosfatlar, fitatlar, tannat, antasitler olumsuz etkiler. Ferrik

(+3 değerli) demir ise ancak mide asiti ile +2 değerli ferröz haline indirildikten sonra absorbe edilebilir (11).

Emilen demir miktarı, sindirilen demir miktarının artması ile artar; ancak çok fazla miktarda alındığında emilim yüzdesi azalır. Sağlıklı insanlarda diyetteki demirin yaklaşık % 10' u emilir. Emilen demir miktarı, anemi varlığında veya artmış eritropoez varlığında artarken, kemik iliği hipoplazi varlığında azalır (52).

Demir barsaklardan emildikten sonra mukozal hücrelerden kana geçer, transferrin proteini ile kemik iliğindeki gelişmekte olan eritrositlere taşınır. Kemik iliği, karaciğer ve dalakta başlıca retikuloendotelial hücrelerde depolanır (11).

Demirin efektif kullanımını için;

1. Transferrin ile demirin transportu
2. Kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin hücre membranındaki transferin reseptörlerine transferin - 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 (52).

Emici hücrelerin fırçası kenarında, ferrik demir ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 tarafından (DMT-1, aynı zamanda N ramp-2 ya da DCT-1 olarak bilinir) sağlanır.

DMT-1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Benzer şekilde başka bir ferrokسيدaz olan hefaestin burada diğer bir taşıyıcı ile hareket eder. Hefaestin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzer (16, 17).



Demir dengesi bütünüyle demir alımının düzenlenmesiyle sağlanır. Hepsidin (hepatik bakterisidal protein) karaciğerde sentezlenen bir peptiddir. Bağırsaktan emilimi düzenleyerek hücre dışı demirini kontrol eder. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin artması halinde demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir (18).

#### **2.2.1.4. Demir Desteği ve Depolarının İncelenmesi**

Hemoglobin (Hb) sentezi için geçerli demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferin saturasyon yüzdesidir. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiriX100/TDBK transferrin saturasyonunu gösterir ve % 20-45 sınırları normal değerleri oluşturur (53).

Total demir depolarının değerlendirilmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon varlığında yükselir (16). Plazma demir düzeyi sabahları daha yüksek akşamları daha düşük değerlerde olması nedeniyle kan örneklerinin sabah ya da öğleden önce alınması önerilmektedir (54).

#### **2.2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN OLUŞUM AŞAMALARI**

Demir eksikliği oluşumu üç aşamaya ayrılır:

İlk basamak vücudun demir gereksiniminin (ya da kan kaybının) emilen demir miktarını aştığı negatif demir balansıdır. Demir açığı depolama bölgelerinden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kapatılır. Ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi düşecektir. Serum demir, TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada eritrosit morfolojisi ve ölçütleri normaldir.

İkinci basamak eritropoez aşamasıdır. Demir depoları tükendiğinde, serum demiri düşmeye başlar, yavaş yavaş TDBK, FEP düzeyi gibi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi < 15 mcg/dl olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu % 15-20' ye düştüğünde, Hb sentezi bozulur. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünümleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür (16).

Üçüncü basamakta hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği hipokromik mikrositik eritrositlerle anemi gelişmiştir (9).

**Tablo 1:** Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri (11)

Bulgular	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken Dönem	Geç Dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritin	N	↓	<12	<12	<12
Transferin sat.	N	N	<16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑ ↑	↑ ↑
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epitelyal değişim	N	-	-	-	+

FEP: Serbest eritrosit protoporfirini, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Sat.: Saturasyon

### 2.2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ETYOLOJİSİ

Demir eksikliği sıklığı, menstürasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Adelosan döneminde kan

hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturur, hatta sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile gebelik oluşumu ile belirginleşir (12). Gebelerin % 73'ünde, emziren annelerin % 65'inde demir eksikliği vardır ve beraberinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği sinir sistemi, entelektüel kapasite, fiziksel performans ve gebeliğin seyri üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur (55).

Erişkin bir erkek ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebinin gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları olduğunu göstermektedir (16). Peptik ülser, gastrit hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir (56).

Dışkıda gizli kanın ve öyküde melenanın yokluğunda bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Sıklıkla bu klinik tabloya sahip olan sağ kolon tümörleri ile bağırsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir (12). DEA ile başvuran ve aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir neden olmayan olgularda çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kısım biopsisi alınmalıdır (57,58). Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak Crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA' si sık olarak görülür (44).

Pernisiyöz anemide gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir (59). Parsiyel ve total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra da DEA gelişebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anastomoz yerinde ülser oluşumu en önemli sebebidir.

Mide, duodenum ve proksimal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GIS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açarak DEA yol açabilir (60).

Menstürasyon çağındaki kadınlarda ise hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar ön planda düşünülmelidir (16).

Diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerekir. Parazit enfestasyonlarından kancalı kurt infeksiyonları (başlıca *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*) dünyanın birçok yerinde endemik olan ve sıklıkla asemptomatik seyreden infeksiyonlardır ve bunlar mikroskopik kan kaybına yol açarak demir eksikliğine sebep olurlar (61).

#### **2.2.4. KLİNİK BULGULAR**

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur (64). DEA' nde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA' nde birçok sistemle ilgili bulgular olabilir (51). Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin hangi hızla geliştiğine ve derecesine bağlıdır (11, 51). Solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan bulgulardır (64). Vakaların % 10 - 15' inde dalak büyümüştür (1, 20, 27). PİKA dikkat çekebilir; buz (pagofaji), toprak (jeofaji) gibi değişik maddeler yiyebilir.

İştahsızlığın bir sonucu olarak büyümesi geri kalabilir. DEA olan çocukların boylarına göre düşük tartılı oldukları ve demir ilavesi ile büyümenin normaleştiği bildirilmektedir. Demir eksikliğinin anemi dışı bulguları arasında özellikle üzerinde durulan psikomotor gelişim, davranış ve bilişsel işlev üzerine etkisidir.

Demir eksikliğinde eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar.

Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkileri olduğu, tiroid hormon sentezinin başlangıç basamaklarını katalizoru olan tiroid peroksidaz enziminin demire bağımlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir (25).

Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (64).

Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür (11). Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillerinde atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir (44). Özefagial webe bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer–Winson veya Paterson–Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir (12). Gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir (20).

Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir. Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skorlara yol açtığı bildirilmiştir (65).

Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, iritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir (18). Pikalı hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak demir emilimini bozan kil

(jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir (12).

Granülositler fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (12).

#### **2.2.4.1. Demir Eksikliğinin Dokular Üzerine Etkisi:**

##### **1. Gastrointestinal sistem**

- Anoreksi ( sık-erken dönemde)
- Pika - pagofaji (buz) ve jeofaji (toprak)
- Atrofik glossit
- Disfaji
- Ösofageal webler
- Gastrik asidite azalması
- Eksüdatif enteropati-GİS' ten protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum, eritrosit kaybı
- Malabsorpsiyon sendromu–sadece demir veya generalize malabsorpsiyon (xyloz, yağ, vitamin A, duodenojejenal atrofi)
- Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrojenaz aktivitesi azalması
- Disakkaridaz azalması (özellikle laktaz)
- Kurşun ve kadmiyumun emiliminin artması
- İntestinal permeabilite indeksinin artması

##### **2. Santral sinir sistemi**

- İrritabilite
- Halsizlik ve azalmış aktivite
- İletişim bozuklukları
- Mental - motor gelişim testlerinde gerilik
- Okul başarısında belirgin azalma

- Kognitif performansda azalma
- Papilödem

### **3. Kardiovasküler sistem**

- Egzersiz ve istirahat kalp tepe atımında ve kardiyak outputta artma
- Kardiyak hipertrofi
- Plazma volüm artışı
- Diğital tolerans artışı
- Kalp yetmezliği

### **4. Kas- iskelet sistemi**

- Miyogloblin ve sitokrom C' de azalma
- Uzun süreli çalışma performansında azalma
- Egzersizde doku laktik asidozunda hızlı artış ve mitokondrial o-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma
- Kırık iyileşmesinde gecikme

### **5. İmmünolojik sistem**

- İnfeksiyonlara eğilimin artması

Klinikte demir tedavisi ile akut hastalık sıklığında azalma, iyileşme hızında artma; demir eksikliğinde solunum yolu hastalıklarında artış görülür.

### **Laboratuar olarak ise,**

- Lökosit transformasyonunda azalma
- Lökosit öldürme fonksiyonunda azalma
- Lökosit myeloperoksidazında azalma olur.

### **6. Hücresel değışiklikler**

Eritrositler;

- İnefektif eritropoez
- Eritrosit yarı ömründe azalma
- Otohemolizde artış
- Eritrosit rijiditesinde artış
- Sülfhidril inhibitörlerine artmış hassasiyet
- Hem yapımında azalma
- Gama ve alfa globin sentezinde azalma
- Alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu
- Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz hızında artış
- NADH- methemoglobim reduktazda artış
- Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazda artış
- Serbest eritrosit protoporfirininde artış
- Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma

Diğer dokular;

- Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
- Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz)
- Monoamin oksidazda azalma (MAO)
- Üriner norepinefrin ekskresyonunda artma
- Tirozin hidroxilazda azalma (tirozin=> dihidroxifenilalanin)
- Hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler
- Plazma çinko düzeyinde azalma (25)

### **2.2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN TANISI**

Demir eksikliğinin nedeninin alım azlığı mı, kan kaybı mı olduğunu ortaya çıkaracak dikkatli anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır.



Erken dönem DEA normokrom normositer anemi saptanabilir (1). Hematokrit değeri % 31 - 32' nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur (12). Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu MCV 80 fl altında, MCHC 27 pikogramdan küçüktür (16). MCHC'nin 35 gr / dl' nin üstündeki yüksek değerleri sferositoz için karakteristik iken, düşük düzeyler en çok DEA' nde görülür.

DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri % 13,4' dür. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talesemide normaldir (25). Anemisi olmayan ancak RDW' si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin erken teşhisde diğer tetkiklerle birlikte kullanılacak bir parametre olabileceği gösterilmiştir (25).

Retikülosit yüzde ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur (11).

Azalmış serum demiri yanısıra TDBK' nin artmış olması DEA tanısını koydurur. Serum demiri kronik hastalık anemisinde (KHA) de düşüktür ancak serum TDBK de azalmış veya normal olarak bulunur (44).

Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi serum ferritin ölçümüdür. Serum ferritin konsantrasyonu 20 ng / ml' den az olan hastalarda yüksek olasılıkla demir eksikliği vardır. Ferritin birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta bir akut faz reaktanı olarak artmış miktarlarda sentezlenir (44). Sağlıklı bireylerde serum ferritin seviyesi vücut demir depolarının klinik olarak yararlı bir göstergesidir. Transferrin, demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve Hb sentezi yapan yerlerden apoferritin salınımındaki artma nedeniyle yükselir (12). Bu molekülü tutmak için demir miktarı düşürülür, bu da transferin saturasyonunda (serum demiri /TDBK x100) düşüğe ve TDBK' de bir artışa neden olur. Hücresele seviyede serum transferrin reseptör ölçümlerinde artan seviyeler demir eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır ve normal veya hafif yüksek seviyeler KHA olan

hastalarda bulunmaktadır. Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığında, kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin %10' dan daha azı demir yüklü granüller içerir. Demir depolarının olmaması demir eksikliğinin varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır (12). Demir eksikliğinde trombositoz görülürken ağır demir eksikliğinde trombositopeni olabilir.

### **Demir Eksikliği Anemisi Bulguları:**

1. Eritrosit morfolojisi: (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indexleri ile desteklenmesi
  - a. MCV' de azalma ( $< 80$  fl)
  - b. MCH' nin  $27$  pg' ın altında olması
  - c. MCHC' nin  $30$  g/dl' nin altına düşmesi
  - d. RDW' nin  $17$ ' nin üzerinde olması
3. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
4. Serum ferritininde azalma
5. Serum demirinde azalma
  - a. TDBK' de artma
  - b. Transferrin saturasyonunda azalma ( $\% 16$ ' nin altında)
6. Terapötik demir tedavisine cevap
  - a. Tedaviyi takiben  $5 - 10$  gün arasında retikülositoz
  - b. Retikülositozu takiben Hb' de  $0,25 - 0,4$  g/dl/gün ve Hct' de  $\% 1$ /gün artış
  - c. Mikrositozda  $3 - 4$  ayda tam düzelme
7. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış
8. Kemik iliği incelemesi
  - a. Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
  - b. Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk

DEA' nin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir:

- **Prelatent dönem:** Anemi görülmez, demir depoları azalır, ferritin düşer.
- **Latent dönem:** Eritropoez etkilenir. Ferritin düşük, demir depoları tükenmiştir. Eritrosit protoporfirini, RDW ve serbest transferrin düzeyi artar.
- **Demir eksikliği:** Erken ve geç döneme göre MCV, hemogloblin değerinde hafiften ağıra kadar düşme görülür (12).

### 2.2.6. AYIRICI TANI

Kadınlarda hipokrom mikrositer anemi nedenleri arasında en sık demir eksikliği anemisi gözlenmesine rağmen diğer hipokrom mikrositer anemi nedenlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

#### **Kronik Hastalık Anemisi:**

Kronik infeksiyon, kronik inflamasyon veya değişik malignitelerin seyrinde görülen normokrom normositer anemidir (66). GİS demir absorpsiyonu azalmıştır, kemik iliğinin kısalmış eritrosit yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı eritropoetin cevabı azalmıştır (67). Kronik hastalık anemisinde MCV normaldir, fakat bu hastaların yaklaşık %15-20' sinde MCV düşük olabilir (67). Serum demiri düşük, transferrin saturasyonu % 15-20 düzeyinde, serum ferritin düzeyi 100 ng / ml' nin üzerindedir (68). Ayrıca hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklemesinde 100 kat artış gösterir (69).

#### **Sideroblastik Anemi:**

Sideroblastik anemiler, heterojen bir hastalık grubunu oluşturmalarına rağmen ortak özellik olarak ineffektif eritropoez, doku demirinde artış, kanda hipokromik eritrositler ve kemik iliğinde çok sayıda halkalı sideroblast ile karakterizedir. Akkiz ve herediter şekilleri vardır (70). Sideroblast, stoplazmasında veya nukleusları etrafında (mitokondride) demir birikimi ile karakterize

normoblastlara denir. Eritrosit prekürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir (71).

### **Talasemi:**

Kalıtımsal defekt sonucu bir veya daha fazla globin zincirlerinde yapısal bir bozukluk görülmesinin sayısal azalmaya bağlı olarak hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır (72). En sık görülen şekilleri beta talasemi, alfa talasemi, hemoglobin E' dir (72).

### **Beta talasemi minor (Beta talasemi taşıyıcısı):**

Hb. 9 - 11 gr / dl civarındadır. Heterozigot beta talasemide eritrosit sayısı yüksek, Hb düşük olduğu için MCV demir eksikliğinde tespit edilenden daha düşüktür. DEA' nin tersine demir, TDBK ve serum ferritin değerleri genellikle normaldir. Hb elektroforezinde HbA2 (% 3,5 üzeri) artar, HbF normal ya da hafif artmıştır. Periferik yaymada hipokrominin yanısıra bazofilik noktalar, hedef hücreleri, anizositoz, poikilositoz, ovalasitoz ve eliptositoz dikkati çeken eritrosit şekil değişiklikleridir (72).

**Tablo 2:** Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı (11)

<b>Bulgu</b>	<b>Demir Eksikliği</b>	<b>Kronik Hastalıklar</b>	<b>Talasemi</b>	<b>Sideroblastik Anemi</b>
<b>MCV</b>	Azalmış	N, Azalmış	Azalmış	Değişken
<b>Serum Ferritin</b>	Azalmış	N, Artmış	N	Artmış
<b>TDBK</b>	Artmış	Azalmış	N	N
<b>Serum Demiri</b>	Azalmış	Azalmış	N	Artmış
<b>Transferin sat.</b>	Azalmış	N, Azalmış	N	N, Artmış
<b>İlik Demiri</b>	—	+	+	+
<b>FEP</b>	Artmış	Artmış	N	N
<b>HbA<sub>2</sub>, HbF</b>	N	N	N, Beta artmış	N
<b>Hb</b>	Azalmış	Azalmış	N, Azalmış	Azalmış
<b>Retikülosit</b>	Azalmış	N	N, Artmış	N

FEP: Serbest eritrosit protoporfirini, Hb: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Sat.: Satürasyon, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

## 2.2.7. TEDAVİ

### 2.2.7.1. İlkeler:

- Demir eksikliği nedeninin ortadan kaldırılması,
- Yeterli süre, efektif tedavi verilmesi,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir.

Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden tedavi edilmeli, bütün hastalar aneminin düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir tedavisi almalıdır (11, 19). Bu günde 2 kez 100 mg elementer demir alınması ile çok basit ve ucuz bir şekilde elde edilebilir

Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Demir tuzları astrenjan etkilidir, gastrik irritasyona yol açabilir, bulantı ve epigastrik ağrı doz ile ilişkilidir. Mide barsak ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde ilacı yemek arasında hatta yemekten sonrada alabilir (9).

Tein içeren yiyecekler (çay), tahıllar (kepek, tahıl) ya da tıbbi tedaviler mide asidi pH<sup>c</sup> sını (antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleri) artırarak demir emilimini düşürmektedir (10). Demirin portakal suyu ya da kırmızı etli gıdalar ile alınması ise emilimini artırır (9).

**Tablo 3.** Farklı Oral Demir Preparatlarının Elemental Demir Değerleri (11)

<b>Preparat</b>	<b>mg/tablet</b>	<b>Elemental Demir (mg)</b>
Ferrous fumarate	200	65
Ferrous glukonat	300	35
Ferrous succinate	100	35
Ferrous sulphate	200	65

mg: Miligram

#### **2.2.7.2. Oral Demir Tedavisine Yanıt**

Etkili bir demir tedavisi Hb konsantrasyonunu 3 - 4 hafta sonra 2 gr / dl yükseltmelidir. Hemoglobın değerinde yükselme 2 - 3 haftada başlar, normal düzeye 1 - 2 ayda ulaşır (34). Hemoglobın konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha devam edilmelidir (11,19). Tedaviye yanıtın en erken belirtisi tedavinin 5. - 10. günlerinde ve maksimum % 5 - 10 arasında bir artışla gelişen retikülositozdur (11,16).

Demir tedavisi ile ilk önce Hb demirinin doyduğunu gösteren yorgunluk ve zayıflık semptomları ile anemi ortadan kalkar. Daha sonra doku demirinin doyması

ile deri kuruluğu kırılan saçlar, saç dökülmesi ve kırılan tırnaklar şeklindeki derinin trofik bozuklukları geriler. Sinirlilik, depresif ruh hali ve uykusuzluk şeklinde görülen vejetatif distoni semptomları da kaybolur (76).

Epitelyal belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye en çok yanıt alınanlardır. Bir iki haftada filiform papillarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dahil üç ayda normalleşebilir (11). Enterik kaplı demir preparatları, kaplama işlemi maksimal demir emilim yeri olan ince barsak üst kısmında demir emilimini engellemesi nedeniyle kontrendike olabilir (12). Sıvı demir preparatları bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir (19). Gastrojejunostomisi veya hızlı barsak geçişi zamanı olan hastalarda absorpsiyon daha iyi olabilir (12). Sıvı preparatların kullanımını dişlerde boyanma yapabilir (16).

**Tablo 4.** DEA’ da Tedaviye Cevap Süreci (28)

<b>Tedavi Süresi</b>	<b>Cevap</b>
12-24 saat	Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması, iştahta artma
36-48 saat	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz (5-7 günde max.)
4-30 gün	Hb düzeyinde artma
1-3 ay	Depoların dolması

### **2.2.7.3. Oral Demir Tedavisine Yanıt Alınmamasına Yol Açan Nedenler**

- Kanama kontrol altında alınmaması: Hemoglobin üretiminden daha fazla kan kaybı vardır.
- İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar: Doz ve / veya süre yeterli değil, kullanım aksamış.

- Ek bir anemi nedeni var: Folik asit, kobalamin eksikliği, bakır eksikliği, kurşun zehirlenmesi, tiroid hormonu yetersizliği, böbrek yetersizliği, inflamasyon, karaciğer hastalığı v.b.
- Emilim bozukluğu var: Çözünür olmayan, enterik kaplı ya da az miktarda demir içeren preparatlar kullanılmış.
- Demir eksiliği tanısı yanlış olabilir. (9).

#### **2.2.7.4. Parenteral Demir Tedavisi**

##### **Endikasyonlar:**

- a) Hastanın oral tedaviye uyumsuzluğu
- b) İntestinal malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı varsa (emilim sorunu)
- c) Cerrahi olarak kontrol edilemeyen kanama
- d) Total parenteral besleme
- e) Akut ishaller
- f) Kronik düzelmeyen kanama
- g) Oral demir tedavisine göre yüksek demir açığı

Parenteral demir tedavisi ağırlı, pahalı bir yöntemdir. Anafilaktik reaksiyona neden olabilir (19). İntravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) olarak uygulanabilir (16). Verilecek demir dozu (15 - hasta hemoglobini g/dL) X vücut ağırlığı (kg) X 2,2 (sabit sayı) formülü ile hesaplanır. Bu değere kadınlar için 600 mg. ve erkekler içinde 1000 mg. kadar demir depolarını doldurmak için eklenilerek tam doz hesaplanır (11, 16).

##### **Parantral Demir Tedavisinin Yan etkileri:**

Enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf düğümü hassasiyeti lokal etkilerdir. Damar içi uygulamalarda vende ağrı kızarıklık yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir (16).



Sistemik belirtiler de her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir. Hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anaflaktoid reaksiyonlar erken; lenfadenomegali, miyalji, atralji, ateş ve serum hastalığı geç sistemik yan etkiler olarak ortaya çıkabilir (16).

#### **2.2.7.5. Demir Eksikliğinde Transfüzyon Endikasyonları**

Yaşlı, kardiyak ve serebral hipoksi belirtileri, ağır akciğer yetmezliği olan hastalarda veya Hb düzeyinde hızlı düzelme gerektiren durumlarda kan transfüzyonu, eritrosit süspansiyonu olarak, yavaş bir şekilde verilmelidir (16). Hb değeri 10 gr/dl olan asemptomatik kardiyak hastalar için de transfüzyon düşünülmelidir. Transfüzyon anemiyi akut olarak düzeltir (10).

### **2.3. TİROİD BEZİ VE METABOLİZMASI**

Tiroid hormonları, protein sentezi, kolesterol turnoverı, su ve iyon transportu ve termogenesis gibi olaylarda rol alır. Büyüme ve santral sinir sistemi gelişimi üzerine direk ve büyüme hormonu sentezi gibi indirek etkileri vardır (74).

Tiroid hormonlarının başlıcaları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), yapılarında iyot bulunan biyolojik etkili bileşimlerdir. İnsanların ve tüm memelilerin farklılaşmaları için gerekli olan bu hormonlar aynı zamanda bütün dokularda hücrel oksidasyon hızını regüle ederek metabolik işlevleri düzenleyici olarak görev yaparlar. Tiroid bezi, tiroid hormonlarının yapımının yanı sıra hormonların depolama yeri olarak da görev yapar (20, 77).

#### **2.3.1. Tiroid Bezi Anatomisi**

Tiroid bezi boyunda krikoid kıkırdağın önüne yerleşik, iki lateral lob ve bunları birbirine bağlayan istmustan oluşan bir bezdir. Yaklaşık üç kişiden birinde

istmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunur. Erişkinde 15 - 20 grama ulaşır, hacmi 10 - 30 ml arasındadır (20, 77).

### **2.3.2. Tiroid Bezi Histolojisi**

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

Altıncı haftada iniş kanalı olan duktus tiroglossus kapanır (78, 79). Tiroid bezinin oluşumunda, farklılaşmasında ve migrasyonunda TTF 1, TTF 2 ve PAX 8 adı verilen 3 transkripsiyon faktörünün rolü vardır. Bu faktörler tiroglobulin promotor bölgesine ve tiroid peroksidaz genine bağlanır ve böylece tiroid hormon fonksiyonlarını etkiler (20, 32). Diğer bir transkripsiyon faktörü Pit-1 tiroid hormonlarının büyümesinde ve farklılaşmasında önemlidir (32). Tiroidin fetal dönemde iki loblu görünümü 7. gestasyonel haftada, tiroglobulin sentezi gebeliğin sekizinci haftasında, iyot tutulması 10. haftada başlar; 10 - 12. haftada tiroid folikül hücreleri ve kolloid formasyonu gözükür. T4 ve T3 sekresyon ve sentezi 12. gestasyonel haftada meydana gelir (32, 80, 28). Tiroid bezi içi kolloidle dolu çok sayıda folikülden oluşur. Folikül hücrelerinin arasında parafoliküler hücreler veya C hücreleri vardır. Bunlar nörojenik orjinlidir ve kalsitonin salgılar. Folikülleri tek katlı küboid epitel hücreleri çevreler. Sentezlenen tiroid hormonları folikül epiteli yolu ile dolaşıma geçer (78, 81) Tiroid bezi uyarıldığında hücreler kolumnar duruma gelir ve kolloid boşalır; baskılandığında folikül hücreleri basıklaşır ve lümende kolloid artar (20). Kolloidi oluşturan başlıca madde tiroglobindir. Normal tiroid dokusunun her gramında 50 - 100 mg. tiroglobin vardır. Her tiroglobin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu aminoasitler iyotla birleşerek tiroid hormonlarını oluştururlar (82, 83).

### 2.3.3. İyot Metabolizması

İyot, tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir elementtir. Bir toplumda günlük iyot alımı gereksinimi karşılamadığında fonksiyonel ve gelişimsel bozukluk ortaya çıkar. DSO ve UNİCEF günlük iyot gereksinimini;

- Okul öncesi (0- 6 yaş) için: 90 µg
- Okul çocukluğunda (6- 12 yaş): 120 µg
- >12 yaş için: 150 µg
- Gebe ve emziren kadında: 200 µg olarak önermiştir (28). Alınan iyodun 50 mcg / g altına düşmesi belirgin iyot eksikliğine yol açar.

İyot ince bağırsaklardan iyodür olarak emilir, dolaşıma geçer ve tiroid bezi tarafından alınır. Tiroid bezinin fonksiyonu kandan iyotu konsantre ederek periferik dokulara aktif hormon olarak vermektir (20,84). Tükrük bezleri, mide mukozası, uterus, meme dokusu, ince bağırsaklar da inorganik iyodu konsantre edebilir; ancak iyodoprotein sentezi yapamazlar (20). Diyetle alınan iyodun % 30 - 40' ı tiroidde tutulur, % 60 - 70' i idrarla atılır, feçesle atılım yoktur (32, 85, 86) .

### 2.3.4. Tiroid Hormonlarının Sentez Aşamaları

Tiroid hormon sentezinin ana maddeleri iyot ve tirozindir (84). Tiroid bezi iyotu konsantre edip, tiroid folikül hücrelerinde tirozin ile birleştirerek metabolik olarak aktif hale dönüştürür (74, 87). İyodun hücre membranından tiroid folikül hücresine transportu, tiroid hormon biyosentezinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır (84, 88).

#### **Tiroid hormon sentez basamakları (45, 48):**

1. Plazmadan inorganik iyodidin tiroid hücrelerine aktif transportu
2. Tirozin içeren tiroglobin sentezi

3. Serbest iyodun iyodotirozine organifikasyonu
4. Monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozinlerin (DİT) birleşerek tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) oluşturması: coupling
5. Kolloid tiroglobulinin endositozu ve proteolizisi ile MİT, DİT, T3 ve T4 serbestlenmesi
6. İyodun tekrar kullanımı için tiroid hücrelerinde iyodotirozinlerin (MİT ve DİT) deiyodinizasyonu

İyodid, peroxidaz enzim sistemiyle tiroglobulinle iyodinasyon için aktif hale çevirilir. Tiroglobulin foliküler hücrelerin ribozomlarında sentezlenen bir glikoproteindir (26). Tiroid hormon sentez ve depolanması için iskeleti oluşturur. Okside olmuş iyot tiroglobulin üzerindeki bir tirozine, tiroid peroksidaz enzimi ile bağlanarak monoiyodotirozin (MİT), MİT' in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile diiyodotirozin (DİT) 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 (86). TSH birleşme sürecini hızlandırır. İyodinasyon ve coupling işlemlerinden sonra üzerinde tiroid hormonlarını taşıyan tiroglobulin kolloid içinde depolanır.

### **2.3.5. Tiroid Hormonlarının Dolaşıma Verilmesi ve Yıkımı**

Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobinden ayrılması gerekir. Hormonun dolaşıma verilmesi için önce tiroglobin, TSH etkisiyle folikül hücrelerine girer. 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 MİT ve DİT de serbestleşir. Ancak tiroid dokusunun dış bölgelerinde bulunan tip 1 5' - deiyodinaz enzimi etkisi ile MİT ve DİT' in büyük bir bölümü deiyodinize olur, açığa çıkan iyot intrasellüler iyot havuzuna girer ve tiroid bezinde yeniden hormon sentezi için kullanılır (intratiroidal siklus) (84, 85, 86). Normalde

MİT ve DİT' in küçük bir bölümü dolaşıma geçer. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği durumunda MİT ve DİT' ler dolaşıma geçerek idrarla atılırlar. Bu organizmadan önemli oranda iyot kaybına yol açar (20, 32).

Tiroid bezi tarafından en fazla salgılanan hormon tiroksindir. Erişkinde dolaşımdaki T4' un tek kaynağı tiroid bezi iken, dolaşımdaki T3' un % 20' si tiroid tarafından sekrete edilir, geri kalan T4' un karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda tip 1 5' deiyodinaz ile deiyodinasyonu ile oluşur (32, 86). Erişkinlerde tiroid 100 µg T4, 20 µg T3 üretir. T3 / T4 oranı 1 / 5' dir. T3 T4' den hemen hemen dört - beş misli daha fazla etkilidir, fakat tiroksine oranla çok daha ufak miktarda bulunur ve çok daha kısa ömürlüdür (33, 85). T3 etkinliğinin sebebi tiroid response element (TRE) ile etkileşiminin olmasındandır (86). Tiroid dokusu içinde tip 1 iyodotironin deiyodinaz enzimi bulunur. Bu enzim tiroid içinde bulunan T4' un % 10' unu T3' e ve az bir miktarını da revers T3' e (rT3) dönüştürür.

Tiroglobine bağlanan iyotun % 70' i MİT ve DİT yapısında toplanır. Tiroglobulinden ayrılarak hücre içine alınan MİT ve DİT' in büyük bir kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. MİT, DİT ve T4' ün deiyodinasyonu yolu ile elde edilen iyot tiroid içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır (29). Deiyodinasyon iyodotironinlerin major metabolizma yoludur ve monodeiyodinasyon ya dış halka (fenolik) veya iç halka (tirozil) iyodotironin molekülleri ile meydana gelir. Tiroksinin dış halka deiyodinasyon ürünü hücrel nukleer reseptörlerin afinitesinin yüksek olduğu aktif tiroid hormonu olan T3' dür. Tiroksinin iç halka monodeiyodinasyonu yolu ile inaktif bir metabolit olan rT3 üretilir. Erişkinlerde dolaşımdaki T3' ün % 70 - 90' ı T4' ün periferik dönüşümü ile % 10- 30' u tiroid bezinden direkt salgı yoluyla oluşur. Dolaşımdaki rT3' ün tamamına yakını periferik dönüşüm ile çok az bir kısmı ise direkt tiroid bezinden salgı ile oluşur.

T3 ve rT3, progresif olarak tironin' in hiçbir biyolojik aktivitesi olmayan diiyodo, monoiyodo ve iyotsuz formlarına dönüştürülerek metabolize edilir. İki tip dış halka iyodotironin monodeiyodinaz tanımlanmıştır. Tip I, yoğun olarak karaciğer

ve böbrekten salgılanır, selenyum içerir ve propiltiourasil ile inhibe edilirken tiroid hormonları ile aktivitesi artırılır. Tip II, yoğun olarak beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda bulunur, sistein içerir ve tiroid hormonları tarafından inhibe edilir (20, 89). Tip I karaciğer, böbrek ve kasta T4' ün deiyodinizasyonundan sorumludur. Tip II beyin ve hipotalamusta T3' un lokal intraselüler düzeyinin artışından sorumludur. Tip I ve II dış halka iyodotironin monodeiyodinaz 3. trimester fetusta bulunur (41, 90). İç halka iyodotironin monodeiyodinaz plasentayı da içeren çoğu fetal dokuda bulunur (42,8 6). Bu enzim sistemi T3' ün rT3 ve diiyodotironine dönüşümünü katalize eder. Bu enzim sisteminin olgunlaşması primer olarak sıçan ve koyunlarda incelenmiştir. Sıçan fetuslarında T3 plazma düzeyleri çok düşük olmasına rağmen serebral kan konsantrasyonu erişkin seviyesine erişir (32).

### **2.3.6. Tiroid Hormonlarının Taşınması**

Kandaki T3 ve T4, TBG, tiroksin bağlayıcı prealbumin (transtiretin) ve albumin gibi proteinlerle ilişki içindedir (88, 89). Dolaşımdaki total tiroid hormonlarının % 99' u bağlı olarak bulunur. T3 ve T4' ün primer taşıyıcı proteini TBG' dir; total T4' un % 70' i, T3' ün % 40 - 60' ı TBG' e bağlanır. Geriye kalan serbest T4 ve T3 tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile taşınır. T3 tiroksin bağlayan globulin ve albumine bağlanır fakat tiroksin bağlayan prealbumine bağlanamaz (32, 43, 86).

TBG, dokuları T4 düzeyindeki dalgalanmalardan koruyucu bir tampon görevi görür (88). Plazma proteinlerinin tiroksine olan afinitesi T3' e olandan 10 misli daha fazladır. T4' ün ancak % 0.1 kadarı kanda serbest şekilde iken T3' ün % 1 kadarı serbest şekilde bulunur.

### **2.3.7. Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü**

Tiroid bezinin aktivitesi tiroid stimulan hormon (TSH) ve tiroid içi kendini düzenleme (otoregülasyon) mekanizmalarıyla düzenlenir (20). 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 birbirine kovalan olmayan bağlarla bağlanan alfa ve beta alt birimlerinden oluşur. Alfa subünit LH, FSH ve karyonik gonadotropinde ortaktır. Beta subünit her hormon için spesifiktir (32, 45, 86, 88,). Plazmadaki yarı ömrü yaklaşık bir saattir. TSH etkilerini (iyodür tutulumu, tiroglobulin sentezi, iyodotironin sentezi, glukoz oksidasyonu, pinositoz, hormon salgılama ve tiroid bezinin hacim ve vaskülaritesinin artışı) foliküler hücre membranında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla adenilat siklazı ve tirozin kinazı aktive edip, siklik adenzin monofosfat (cAMP) yapım ve depolanmasını artırarak gösterir (47, 84, 86). TSH' un etkileri dakikalar içinde başlar, salgılanması diurnal değişiklikler gösterir. Noradrenalin ve diğer adrenerjik ajanlar da tiroid hücre membranlarına bağlanarak cAMP yapımını artırır (47).

TRH üretimi, periferik ve santral ısı reseptörleri vasıtasıyla çevre ısısına göre uyarılır. Çevre ve vücut ısısının düşmesi, TRH salgısını artırır ve TSH salgısı artar (47, 84, 86). Glukokortikoidler hipotalamik düzeyde TSH salınımını inhibe ederler. Somatostatin ve dopamin TSH salgısını hipofiz düzeyinde baskılayabilir. Norepinefrin ve serotoninin de TSH salgısını baskıladıkları sanılmaktadır (20, 47, 84). TRH ilk olarak TSH salınımına etki eder ve sonra da TSH sentezini stimüle eder. Tiroid hormonları ise TSH salınımını ve sentezini inhibe ederler. Hipofiz T3 hormonuna daha duyarlıdır (20). Feedback mekanizması ile tiroid hormonları TSH üretimini inhibe ettiği kadar TRH' yı da suprese ederler (43, 86).

Hipotalamus-hipofiz regülasyonunun yanında tiroid bezi, intrinsik otoregülasyonu sağlayan iyot miktarına da duyarlıdır (86). Tiroid fonksiyonlarının kontrolünde ortalama plazma iyot düzeyleri de önemlidir. İyod alımında fizyolojik sınırlarda değişiklikler, tiroid membranında iyot tutulumu ile düzenlenirken, farmakolojik dozda iyot alımı, organifikasyonu, tiroglobin sentezini, hormon salgılanmasını ve tiroid büyümesini bloke eder (47). Artmış iyot alımının  $H_2O_2$  yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi,  $H_2O_2$  üretiminin dolayısıyla tiroglobinin tirozin uçlarının iyodinasyonu azalması 'Wolff-Cheikoff

etkisi' olarak tanımlanır. Azalmış bu organifikasyon yüksek hücre içi iyot konsantrasyonundan korunmayı sağlayan akut yanıtıdır (20).

### 2.3.8. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişmeyi, oksijen tüketimini ve ısı oluşumunu, sinirsel fonksiyonları, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizması üzerinde etkileri vardır (32, 84). Tiroid hormonlarının major etkileri nükleer T3 reseptörleri aracılığıyla olur.

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri tiroid hormonlarının growth faktör sentezini uyarması ve growth faktör reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir. Bu hormonların diğer bir etkisi de katekolamin işlevlerini arttırmasıdır.

#### **Tablo 5.** Tiroid Hormonlarının Etkileri (84).

1. Mitokondrilerin sayı, büyüklük ve aktivitesinin arttırırlar.
2. Hücrede Na-K-ATPaz pompasını indükleyerek ATP kullanımını arttırırlar.
3. Büyüme ve gelişme üzerine etkisi
  - a. Hipofizer büyüme hormonu (GH) sentezinde artma
  - b. GH'un insülin-like growth faktör sentezine etkisinde artma.
  - c. Epidermal growth faktör sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması.
  - d. Sinirsel GH sentezinin uyarılması.
  - e. Ertiropoetin üretiminde artma.
4. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri
  - a. Glikozun hücreler tarafından tutulmasında artma.



- b. Glikolizde ve glikojenlizde artma
  - c. Sindirim sisteminden emilimin artması
5. Yağ metabolizması üzerine etkileri
- a. Serbest yağ asitlerinin artmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını azaltır.
  - b. Karaciğerde kolesterol sentezini artırır.
6. Hücrelerin vitaminlere ve koenzimlere gereksinimini artırır.
7. Vücudun hemen hemen bütün hücrelerinde metabolizmayı arttırdığından, aşırı miktarlarda bazal metabolizma hızını normalin % 60-100'üne kadar artırır. Diğer taraftan, hiç tiroid hormonu oluşmadığında bazal metabolizma hızı normalin yarısına kadar düşer.
8. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri
- a. Kan akımında artış ve bir sonucu olarak kalp debisinde artma.
  - b. Kalp hızında artma.
  - c. Kalbin atım gücünde artma.
  - d. Nabız basıncı sıklıkla artar.
9. Oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşumunun artması ile solunumun derinliği ve hızı artar.
10. Gastrointestinal motilitede artma.
11. Merkezi sinir sisteminde eksitasyon olur. Hipertiroidizmde aşırı sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilir.
12. Kas fonksiyonlarına etkisi

- a. Hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğunda, aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir.
- b. Eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kas relaksasyon hızı yavaşlar.
- c. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi, ince kas tremorudur.

#### 13. Kemik ve kalsiyum metabolizmasına etkileri

- a. Kemik aktivasyon frekansını artırır.
- b. Kemik “turn over”ını artırır.
- c. Hafif bir hiperkalsemi oluşturur.
- d. Paratiroid baskılanır.
- e. Böbrekte aktif D vitamini yapımı azalır.
- f. Böbrek ve feçesten kalsiyum atılımı artar.
- g. Barsaktan kalsiyum emilimi azalır (37).

14. Uyku üzerine etkileri: Kas sistemi ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak hormonların sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler.

### **2.3.9. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ**

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

### **2.3.9.1. Statik Testler**

Total T3 ve T4 düzeyleri TBG seviyesini yansıtır; serbest T3 ve T4 ise tiroid bezinin fonksiyonel durumunun daha kesin göstergesidir. Tüm tiroid aksını değerlendirmede TSH ve FT4 ölçümü en uygundur (74).

#### **TSH:**

TSH düzeyi primer hipotiroidizm tanısı için en duyarlı testtir. Hipotalamus - hipofiz aksının sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumda serum TSH düzeyi tiroid hormon sentezi ve tiroid hormon replasmanının yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serum FT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup minimal azalma veya artmada TSH düzeylerinde logaritmik değişiklikler olur. Son yıllarda TSH' nin diurnal varyasyonu olduğu gösterilmiştir. TSH özellikle akşam ile gece arasındaki periodda en yüksek değerine ulaşır (27, 86).

#### **Total T4:**

Total T4 düzeyi hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde yükselir. Dolaşımdaki T4 'ün % 99' u tiroid hormon bağlayıcı proteinlere bağlıdır. Tiroid disfonksiyonu olmadığı halde total T4 düzeyindeki değişiklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle de TBG ile ilgilidir. T4 değerleri yaşla değişiklik göstermektedir (27).

#### **Total T3:**

Günlük alınan kalori miktarı ile değişir. Aşırı yeme durumlarında yükselme, açlıkta ise düşme görülür. Taşıyıcı protein düzeylerindeki değişimler T3 düzeyini etkiler. Total T3 düzeyi hipotiroidizmde düşer, hipertiroidizmde yükselir. T3 / T4 oranı, hipotiroidizm, hipertiroidizm, iyot eksikliğinde yükselir. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4' e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4' e göre daha az düşer.

Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle serum T3 düzeyi hipertiroidizm, T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır.

Tiroid ile ilgisi olmayan pek çok akut ve kronik hastalıkta veya kalori kısıtlamasında T4' ün T3' e dönüşümü azalarak T3 düzeyi düşer, T4 düzeyi ise normal sınırlarda kalır (27).

### **Serbest tiroid hormonları:**

Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle ölçümleri tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede değerlidir.

Serbest tiroid hormonları hipertiroidizmde artar, hipotiroidizmde azalır, dolaşımdaki düzeyleri TBG' deki değişikliklerden etkilenmez. Serbest tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler olmasına rağmen metabolik olarak ötiroidizmin korunduğu iki durum vardır. Bunlar, tiroid hormon rezistansı ve nontiroidal hastalıktır (27).

### **Reverse T3 (rT3):**

T3, T4' ün yıkımı sırasında elde edilen inaktif bir tiroid hormonudur. Tiroid bezinden az miktarda salgılanmakta olup, asıl kaynağı periferel dokularda T4' ün dönüşümünden gelir. Bu nedenle rT3 ölçümü T4' un hem metabolizması hem de periferel dokudaki düzeyleri hakkında bilgi verir. Hipotiroidizmde düşüktür, ancak tiroksin tedavisi alanlarda normal düzeye çıkar. Hipertiroidizmde yüksektir (27).

### **Tiroglobin (Tg ):**

Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda (hipertiroidizm, Graves hastalığı), inflamasyonda ve travmada (ince iğne aspirasyonu, cerrahi gibi), differansiye tiroid

kanserlerinde, endemik guatrda, subakut tiroiditte serum Tg düzeyinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, süpresif dozda tiroid hormon alımlarında, Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür. Tg ölçümünün klinikte kullanıldığı alanlar kısıtlıdır. Ekzojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidizmin ayırıcı tanısına düşük Tg düzeylerini göstermek yararlıdır (32)

### **Serum Tiroxin Bağlayıcı Globulin (TBG):**

Tiroid hormonları plazmada karaciğerde sentezlenen TBG' e bağlı olarak dolaşır. TBG T4' ün % 70, T3' ün % 50' sini bağlar. TBG düzeylerinin değişmesi total T3 ve T4 düzeylerini değiştirir. TBG, gebelikte ve yenidoğan döneminde, östrojen, ferfenazin, eroin kullanımında artar; androjen, anabolik steroidler, glukokortikoidler ve L-Asparaginaz kullanımı ile azalır.

Fenitoin T3 ve T4' ün TBG' e bağlanmasını engeller. Fenitoin, ayrıca karaciğer enzim indüksiyonu ile T4' ün hepatik degradasyonunu uyarır ve T4' ün dokulara transportunu artırır.

Fenobarbital ve karbamazepin de benzer etkilere sahiptir (32).

### **2.3.9.2. Dinamik Testler**

#### **TRH Testi:**

Sentetik TRH normal insanlarda ön hipofizden TSH salınmasına sebep olur. Serum TSH düzeyi normal insanlarda TRH' nın intravenöz uygulanmasından 10 dakika sonra yükselmeye başlar, 20 - 45 dakikada peak yaparak iki saat sonra bazal değerine iner.

TRH testi:

- Hipotiroidizmde, hipotalamik TRH eksikliği ile hipofizer TSH eksikliğini ayırt etmede

- Hipofizer TSH rezervini belirlemede kullanılır (34).

### **T3 Supresyon Testi:**

Otonom bez hiperfonksiyonunun sebep olduğu hipertiroidizmi diğer sebeplerden ayırmada kullanılır (88).

### **2.3.9.3. Radyolojik İnceleme**

Tiroid bezinin radyolojik incelemesi, tiroid bezi tarafından tutulan bazı radyoaktif izotopların verilmesi ile yapılır. Anatomik olarak değerlendirmek için yapılabilir.

Endikasyonları; tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi, hipertiroidizm sebebinin saptanması, ektopik tiroid dokusunun belirlenmesi ve diğer dinamik ve statik testlerin yetersiz kalmasıdır. Tiroid sintigrafisinde I123 veya teknesyum 99m perteknetat kullanılabilir. Ultrasonografi tiroid boyutunu saptamada, diffüz guatr sebebini ortaya çıkarmada ve tiroidal-nontiroidal kitlenin ayırımını yapmada değerlidir.

24 saatlik radyoaktif iyot uptake testi, tiroid dokusunun varlığı ve tiroid bezindeki günlük iyodin turnoverını belirlemek için yapılmaktadır.

Perklorat veya tiosiyanat deşarj testi ise uygulandıktan 20 dakika sonra bezden salınan iyodin miktarının ölçümü ile yapılır. Dishormonogenesis şüphesinde kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans inceleme yapılabilir ancak çok pahalıdır. Ayrıca bu incelemeler ile yüksek rezolüsyonlu sonografi arasında tiroid kitlelerini saptamak açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (77, 88).

## 2.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TİROİD HORMONLARI METABOLİZMASI İLİŞKİSİ

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermiştir. Demir eksikliği anemisi, plazma total tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonlarını düşürür, T4' ün periferik T3' e dönüşümünü azaltır ve dolaşan TSH' yı arttırabilir (46-49). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azaltarak, T4' ün T3' e periferal dönüşümünü bozarak ve TRH' a TSH cevabını azaltarak plazma tiroid hormon konsantrasyonlarını azalttığı öne sürülmüştür (62).

Demir eksikliği olan sıçanlarda T3, T4 değerleri bazı çalışmalarda normal (103, 46), bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur (33, 107). DEA olan sıçanların hepatik-tiroksin-5'-deiyodinaz aktivitesi kontrol grubunun % 46'sı kadar bulunmuştur (103). Soğuk bir çevreye transfer edilen deney hayvanlarının serum TRH, TSH ve katekolamin düzeylerinde yükselme, T4 sekresyonunda ve periferik T4 ve T3 dönüşümünde artış gözlenmektedir (108, 109). Muhtemelen demir eksikliği diğer beslenmeye bağlı stresler gibi tiroid hormon feedback olayını etkileyerek hipofizer eşiği bozarak düşük TSH sekresyonuna yol açmaktadır.

Endemik guatr görülen bölgelerde, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iyodize edilmiş yağa verilen tiroid cevabı, demir eksikliği olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında azalmış olarak bulunmuştur (62). Ayrıca, guatr ve demir eksikliği olan çocuklarda demir ilavesi ile iyodize yağ ve tuzun etkinliği artmıştır (25, 30).

Demir düzeyinin tiroid ve iyodine metabolizmasını hangi mekanizmayla etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisi tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış oksijen transportu yoluyla bozabilir (63, 73). Demir eksikliği anemisi aynı zamanda tiroid metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü (31) ve nükleer T3 bağlanmasını değiştirebilir (75). Başka bir potansiyel mekanizma ise tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, 103 kilo

dalton ağırlığında, tiroid hücrenin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin coupling reaksiyonunu katalize eder.

TPO, aktivitesi için ferriprotoporfirin IX' a bağılı bir hem proteine gereksinim duyar. Demir eksikliği anemisi sırasında demir miktarındaki azalmaya hassas olan, hem içeren sitokrom oksidaz, myeloperoksidaz ve suksinat-ubikinon oksidoredüktaz gibi enzimlerin de aktivitesi azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bu da tiroiddeki iyodine metabolizmasını etkiler (35).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ağustos 2011 - Mayıs 2012 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı' na başvuran 40 demir eksikliği anemisi tanılı hasta, 40 sadece demir eksikliği saptanan hasta ve 40 sağlıklı kişi alındı. Çalışmaya 18 - 65 yaş arası kadınlar dahil edildi. Tüm hasta ve sağlıklı bireylere bilgilendirilmiş onay formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

Çalışmaya tiroid fonksiyonlarını etkileyecek hastalığı olan, ilaç kullanan ve enfeksiyonu olan hastalar alınmadı.

#### 3.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Erkek cinsiyet
- 18 yaş altı kadınlar
- 65 yaş üstü kadınlar
- Demir replasman tedavisi alan hastalar
- Önceden diğer nedenlere bağlı anemi öyküsü bulunması (hemolitik anemi, talasemi v.b.)
- Önceden diğer nedenlere bağlı tiroid hastalığı öyküsü bulunması (Hashimoto, basedow graves hastalığı v.b.)
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek başka bir sistemik hastalığı olması
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanım hikayesinin olması
- Geçirilmiş hipofiz, hipotalamus tiroid cerrahisi, radyoterapisi ya da travma öyküsü
- Yakın zamanda geçirilmiş akut veya kronik enfeksiyon öyküsü olanlar

#### 3.3. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

Araştırma esnasında tiroid antikorlarından biri ya da her ikisi yüksek olarak saptanan olgular, yapılan tiroid ultrasonografisinde infiltratif bozukluklar, diffüz hiperplazi, kongenital atrofi, nodül gibi tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açacak

patoloji saptanan olgular, araştırma esnasında kardiyovasküler, serobrovasküler hastalığı saptananlar ve kendi isteği ile ayrılanlar çalışmadan çıkarıldılar.

### **3.4. Çalışma Yöntemi**

Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, venöz kan örneği alınarak hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, TSH, free T4, free T3 düzeylerine bakıldı.

Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için yaklaşık 2 ml venöz kan, EDTA'lı hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı 'Beckman Coulter HMX Hematology Analyzer, Miami, FL, USA' cihazında otomatik olarak yapıldı.

Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi tayini için 8-12 saatlik açlığı takiben kuru tüpe alınan kan örnekleri Olympus AU 680 cihazında otomatik olarak ölçüldü. Demir, demir bağlama kapasitesi değerleri oranlanarak serum transferin % satürasyonu değeri hesaplandı.

TSH, free T3, Free T4 ve ferritin ölçümleri 'Roche-Hitachi E170, Raritan, NJ, USA' cihazı ile çalışıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgularda saptanan tiroid fonksiyon bozukluğunun komorbid bir durum olabilme olasılığını ekarte etmek için de tiroid antikorları olan anti tiroglobin ve anti mikrozomal antikor (anti TPO) düzeylerine bakıldı ve tiroid ultrasonografisi yaptırıldı. Tiroid antikorlarından biri ya da her ikisi yüksek olan veya çekilen tiroid ultrasonografisinde infiltratif bozukluklar, diffüz hiperplazi, kongenital atrofi, nodül gibi tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açacak patoloji saptanan olgular çalışmamızdan çıkarıldı.

### **3.5. İstatistiksel İncelemeler**

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi* ile incelendi. Yaş, kan sayımı parametreleri, demir

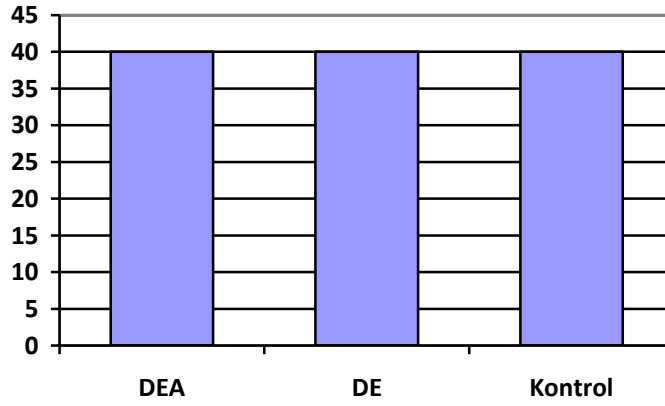
parametreleri ve Tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırmasında *One-Way ANOVA testi* kullanıldı. Post-hoc analiz için *Tukey testi* kullanıldı. Tüm değişkenler arasındaki korelasyon analizlerinde *Pearson Korelasyon testi* kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, s¼rekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort $\pm$ SS) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde  $p<0.05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi Etik Kurulu tarafından 22.08.2011 tarih, 11-14 sayılı ve 11-157 karar numaralı etik kurul onayı almıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza demir eksikliği anemisi olan 40 hasta, sadece demir eksikliği olan 40 olgu ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile beraber toplam 120 kadın dahil edildi (Grafik 1).



**Grafik 1.** Çalışmaya dahil edilen olguların dağılımı

DEA: Demir eksikliği anemisi, DE: Demir eksikliği

DEA grubunun yaş ortalaması  $37.30 \pm 9.92$  yıl, DE grubunun yaş ortalaması  $29.98 \pm 12.15$  yıl ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $43.88 \pm 12.00$  yıl olarak hesaplandı. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (DEA ile DE için  $p=0.013$ , DEA ile Kontrol için  $p=0.03$ , DE ile Kontrol için  $p<0.001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Gruplar Arası Yaş Ortalaması

	DEA Ort.±S.D	DE Ort.±S.D	Kontrol Ort.±S.D	p*
Yaş (yıl)	$37.33 \pm 9.92$	$29.98 \pm 12.15$	$43.88 \pm 12.00$	<0.001

DEA: Demir eksikliği anemisi, DE: Demir eksikliği, Ort.: Ortalama, S.D: Standart deviasyon

\*: One-Way ANOVA, Post-hoc Tukey

#### 4.1. Hematolojik Parametreler

DEA grubunda; hemoglobin ortalaması 10.06±1.25 g/dl, hematokrit ortalaması % 31.41±2.86, kırmızı küre ortalaması 4.22±0.32 X10<sup>6</sup>/UL, MCV ortalaması 73.67±7.73 fl, ortalama RDW % 16.60±2.44 olarak bulundu.

DE grubunda; hemoglobin ortalaması 13.28±0.66 g/dl, hematokrit ortalaması % 39.79±1.85, kırmızı küre ortalaması 4.46±0.34 X10<sup>6</sup>/UL, MCV ortalaması 88.05±3.74 fl, ortalama RDW % 12.75±1.27 olarak bulundu.

Kontrol grubunda; hemoglobin ortalaması 13.86±0.69 g/dl, hematokrit ortalaması % 40.91±12.05, kırmızı küre ortalaması 4.42±0.28 X10<sup>6</sup>/UL, MCV ortalaması 87.7±3.25 fl, ortalama RDW % 12.47±0.27 olarak bulundu.

**Tablo 7.** Gruplar Arası Hematolojik Parametrelerin Dağılımı

	<b>DEA</b> Ort.±S.D	<b>DE</b> Ort.±S.D	<b>Kontrol</b> Ort.±S.D	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
<b>HB</b> (g/dl)	10.06±1.25	13.28±0.66	13.86±0.69	<0.00 1	<0.00 1	0.014
<b>HTC</b> (%)	31.41±2.86	39.79±1.85	40.91±12.0 5	<0.00 1	<0.00 1	0.077
<b>RBC</b> (X10 <sup>6</sup> /UL)	4.22±0.32	4.46±0.34	4.42±0.28	0.003	0.016	0.840
<b>MCV</b> (fl)	73.67±7.73	88.05±3.74	87.7±3.25	<0.00 1	<0.00 1	0.953
<b>RDW</b> (%)	16.60±2.44	12.75±1.27	12.47±0.27	<0.00 1	<0.00 1	0.743

DEA: Demir eksikliği anemisi, DE: Demir eksikliği, Ort.: Ortalama, S.D: Standart deviasyon, HB: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, RBC: Kırmızı kan hücresi, MCV: Ortalama eritrosit volümü, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, g: Gram, dl: Desilitre, fl: Femtolitre

One-Way ANOVA, Post-hoc Tukey

\*: DEA ile DE arasında

\*\* : DEA ile Kontrol arasında

\*\*\*: DE ile Kontrol arasında

#### 4.2. Demir Parametreleri (Tablo 8)

Serum demir düzeyi ortalaması; DEA grubunda  $27.10 \pm 15.88$   $\mu\text{g/dl}$  (Normal aralık 60-180  $\mu\text{g/dl}$ ), DE grubunda  $49.15 \pm 9.73$   $\mu\text{g/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $84.97 \pm 25.73$   $\mu\text{g/dl}$  olarak bulundu. Üç grup arasında serum demir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Serum ferritin düzeyi ortalaması; DEA grubunda  $10.15 \pm 3.63$   $\text{ng/dl}$  (Normal aralık 20-200  $\text{ng/dl}$ ), DE grubunda  $14.80 \pm 3.73$   $\text{ng/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $59.27 \pm 30.04$   $\text{ng/dl}$  olarak bulundu. Serum ferritin düzeyi açısından DEA grubu ile DE grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.467$ ). Kontrol grubu ile DEA ve DE grupları arasında serum ferritin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ).

Transferin saturasyonu ortalaması; DEA grubunda %  $5.50 \pm 3.41$  (Normal aralık %20-50), DE grubunda %  $11.95 \pm 3.33$  ve kontrol grubunda ise %  $26.37 \pm 10.66$  olarak bulundu. Transferin saturasyonu açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ).

TDBK ortalaması; DEA grubunda  $506.70 \pm 52.92$   $\mu\text{g/dl}$  (Normal aralık 250-400  $\mu\text{g/dl}$ ), DE grubunda  $425.92 \pm 43.57$   $\mu\text{g/dl}$  ve kontrol grubunda ise  $336.47 \pm 32.61$   $\mu\text{g/dl}$  olarak saptandı. TDBK ortalaması açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 8.** Gruplar Arası Serum Demir Parametrelerinin Dağılımı

	<b>DEA</b> Ort.±S.D	<b>DE</b> Ort.±S.D	<b>Kontrol</b> Ort.±S.D	<b>p*</b>	<b>p**</b>
<b>Demir</b> (µg/dl)	27.10±15.88	49.15±9.73	84.97±25.7 3	<0.00 1	
<b>Ferritin</b> (ng/dl)	10.15±3.63	14.80±3.73	59.27±30.0 4	<0.00 1	<b>0.467</b>
<b>Transferin Sat.</b> (%)	5.50±3.41	11.95±3.33	26.37±10.6 6	<0.00 1	
<b>TDBK</b> (µg/dl)	506.70±52.92	425.92±43.57	336.47±32. 61	<0.00 1	

DEA: Demir eksikliği anemisi, DE: Demir eksikliği, Ort.: Ortalama, S.D: Standart deviasyon, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, Sat.: Satürasyon, µg: Mikrogram, dl: Desilitre

\*: One-Way ANOVA, Post-hoc Tukey \*\*: DEA ile DE arasında

### 4.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirmesi (Tablo 9)

Tüm hasta ve kontrol grubunda TSH, free T<sub>3</sub> ve free T<sub>4</sub> düzeyleri normal olarak bulundu.

TSH düzeyi ortalaması; DEA grubunda 1.91±1.01 µIU/ml (Normal aralık 0.34-5.6 µIU/ml), DE grubunda 1.63±0.72 µIU/ml ve kontrol grubunda 2.12±0.92 µIU/ml olarak saptandı. Sadece DE grubu ile kontrol grubu arasında TSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.039).

Free T<sub>3</sub> düzeyi ortalaması; DEA grubunda 3.12±0.29 pg/ml (Normal aralık 2.5-3.9 pg/ml), DE grubunda 3.23±0.32 pg/dl ve kontrol grubunda 3.23±0.21 pg/ml olarak bulundu. Üç grubun free T<sub>3</sub> düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.119).

Free T<sub>4</sub> düzeyi ortalaması; DEA grubunda 0.75±0.11 ng/dl (Normal aralık 0.61-1.12 ng/dl), DE grubunda 0.80±0.11 ng/dl ve kontrol grubunda 0.82±0.10 ng/dl olarak bulundu. Sadece DEA grubu ile kontrol grubu arasında free T<sub>4</sub> düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.008).

**Tablo 9.** Gruplar Arası Tiroid Fonksiyon Testleri Parametrelerinin Dağılımı

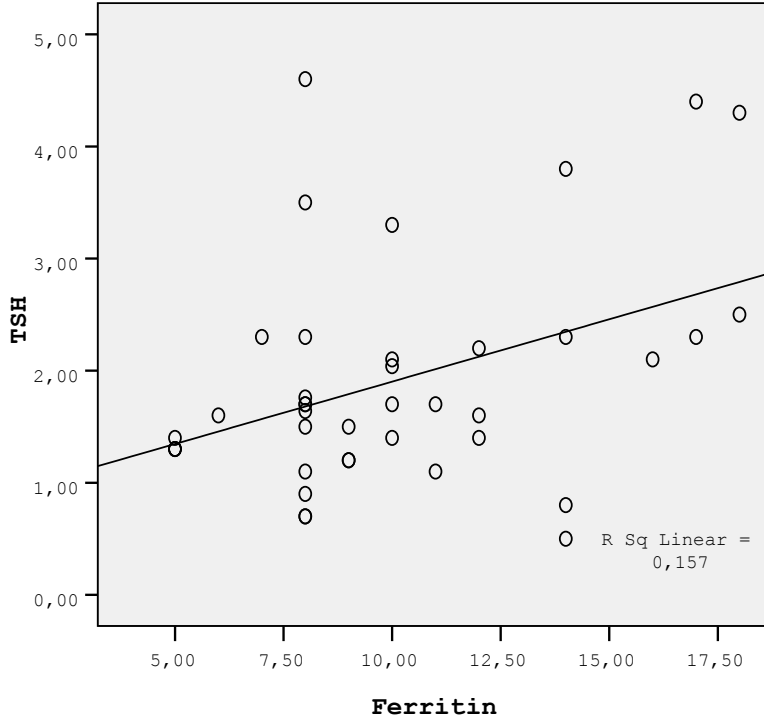
	<b>DEA</b> Ort.±S.D	<b>DE</b> Ort.±S.D	<b>Kontrol</b> Ort.±S.D	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
<b>TSH</b> (µIU/ml)	1.91±1.01	1.63±0.72	2.12±0.92	0.326	0.553	<b>0.039</b>
<b>Free T<sub>3</sub></b> (pg/ml)	3.12±0.29	3.23±0.32	3.23±0.21	0.186	0.162	0.992
<b>Free T<sub>4</sub></b> (ng/dl)	0.75±0.11	0.80±0.11	0.82±0.10	0.135	<b>0.008</b>	0.506

DEA: Demir eksikliği anemisi, DE: Demir eksikliği, Ort.: Ortalama, S.D: Standart deviasyon, TSH: Tiroid stimulan hormon, µIU: Mikrouslararası ünite, ml: Mililitre, pg: Pikogram, ng: Nanogram, dl: Desilitre  
One-Way ANOVA, Post-hoc Tukey  
\*: DEA ile DE arasında  
\*\*: DEA ile Kontrol arasında  
\*\*\*: DE ile Kontrol arasında

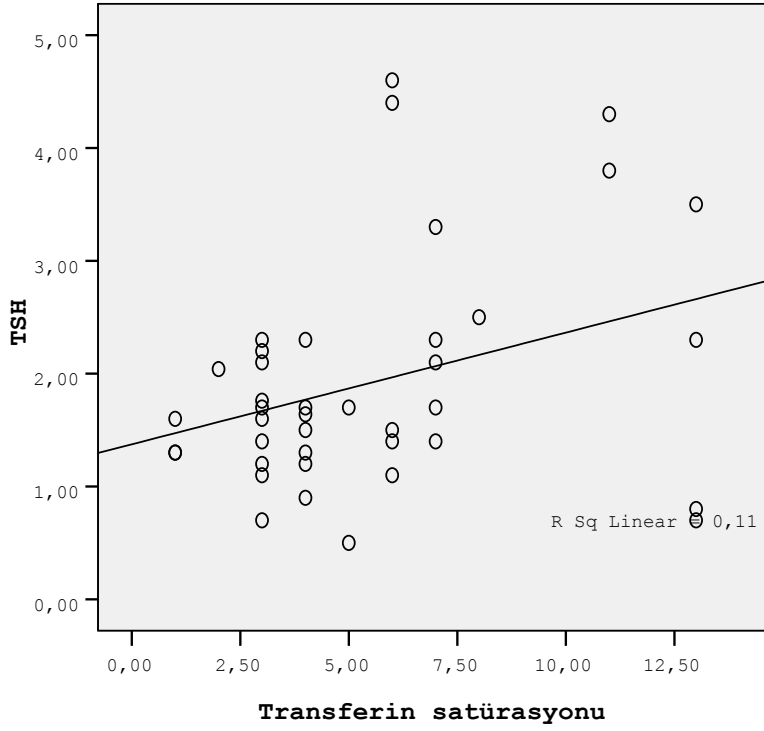
#### 4.4. Tiroid Hormonları ve TSH Düzeyinin Kan Sayımı ve Demir Parametreleri ile İlgili Korelasyonu

DEA grubunda; TSH ile ferritin ve transferin saturasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=0.397, p=0.011 ve r=0.332, p=0.036) (Grafik 2, 3).





**Grafik 2.** DEA grubunda TSH ile ferritin düzeyi arasındaki korelasyon

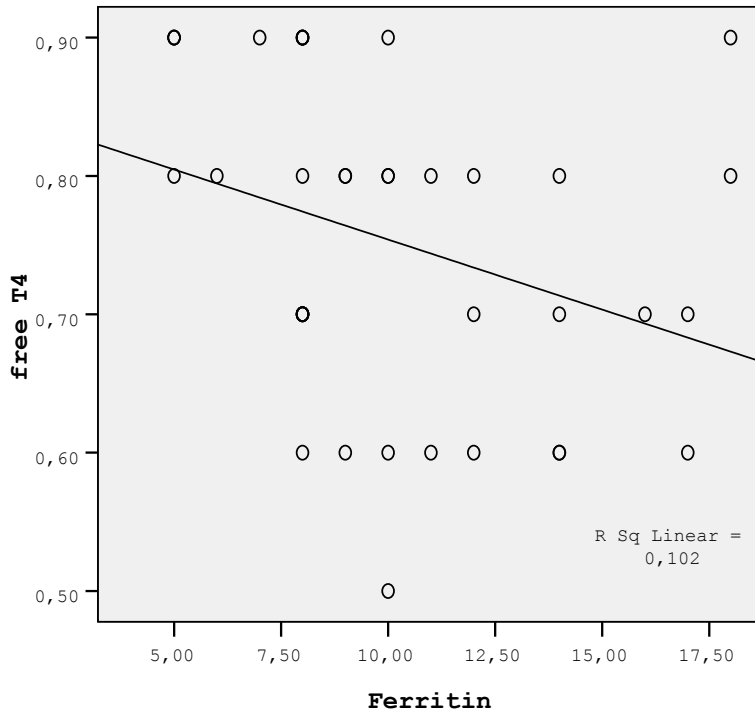


**Grafik 3.** DEA grubunda TSH ile transferin satürasyonu düzeyi arasındaki korelasyon

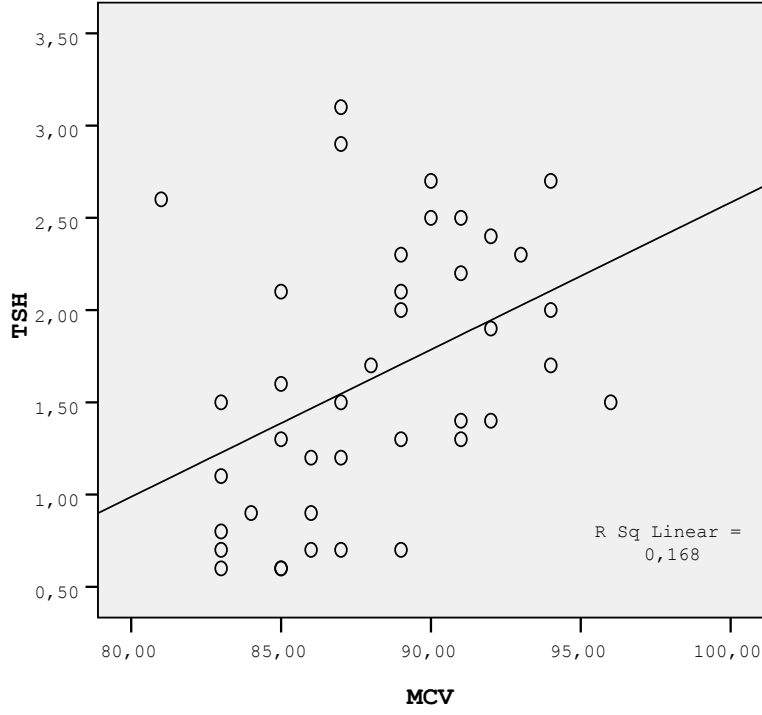
Yine DEA grubunda; Free T<sub>4</sub> ile ferritin düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ( $r=-0.319$ ,  $p=0.045$ ) (Grafik 4).

DE grubunda; TSH ile MCV arasında pozitif yönlü, RDW ve RBC ile negatif yönlü korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.410$ ,  $p=0.009$ ;  $r=-0.315$ ,  $p=0.048$ ;  $r=-0.320$ ,  $p=0.044$ ) (Grafik 5,6,7).

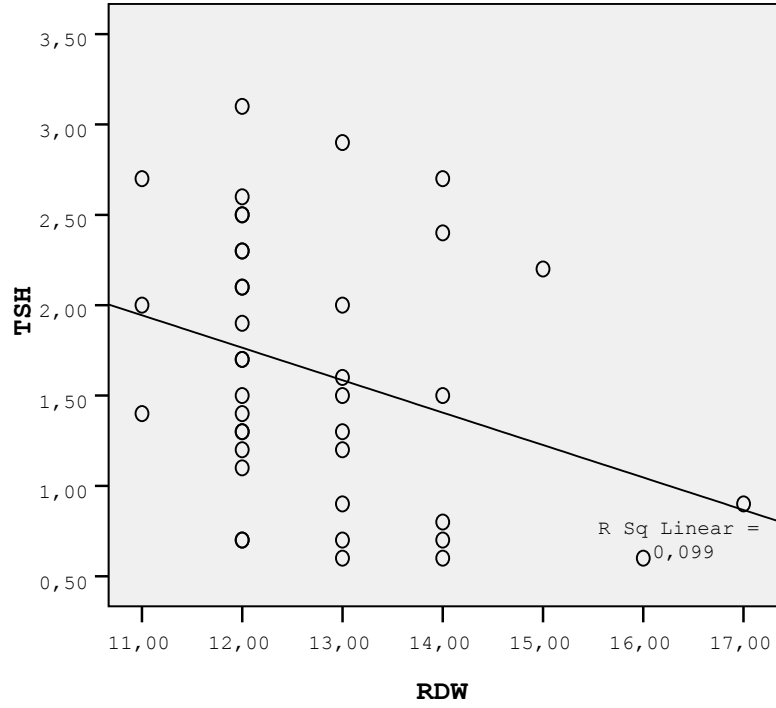
Free T<sub>3</sub> ile kan sayımı ve demir parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.



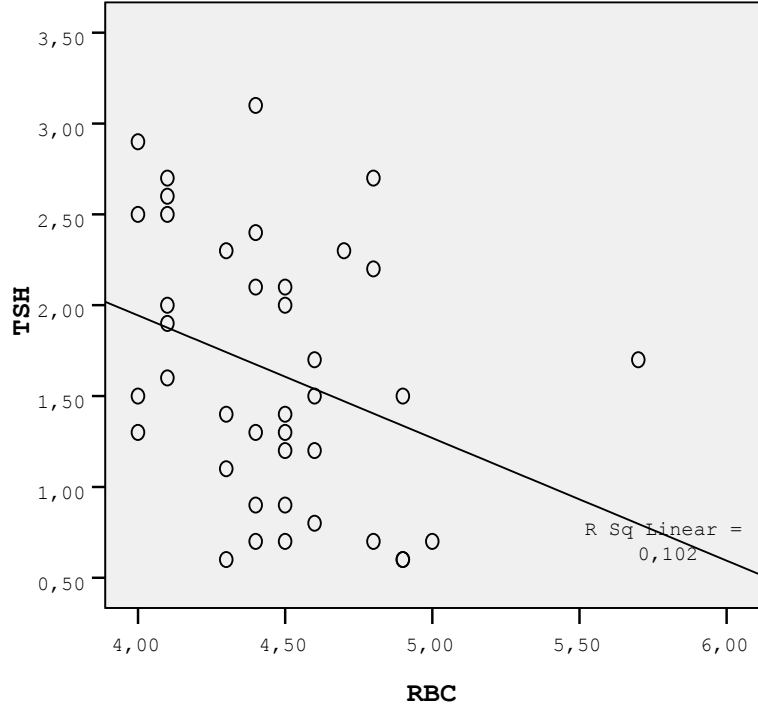
**Grafik 4.** DEA grubunda free T<sub>4</sub> ile ferritin düzeyi arasındaki korelasyon



**Grafik 5.** DE grubunda TSH ile MCV düzeyi arasındaki korelasyon



**Grafik 6.** DE grubunda TSH ile RDW düzeyi arasındaki korelasyon



**Grafik 7.** DE grubunda TSH ile RBC düzeyi arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Demir eksikliği tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkelerden daha fazla görülmektedir (91, 92, 93). Gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların %30 'undan fazlasının anemik olduğu, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği, anemi etyolojisi açısından ülkemizde olduğu gibi dünyada da en sık neden olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin % 3 'ü, kadınların % 20 'si ve gebelerin % 50 'sinde demir eksikliği bulunmaktadır (94, 95).

DEA yaş guruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir. İki yaş grubu çocuklarda beslenme, doğurgan çağdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde etyolojide önem kazanmaktadır (94, 95).

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir (96). İnsan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeni ile eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (54).

Demir düzeyinin tiroid ve iyodine metabolizmasını hangi mekanizmayla etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisi tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış oksijen transportu yoluyla bozabilir (63, 73). Demir eksikliği anemisi aynı zamanda tiroid metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü (31) ve nükleer T3 bağlanmasını değiştirebilir (75). Başka bir potansiyel mekanizma ise tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesinin bozulmasıdır. TPO, 103 kilo dalton ağırlığında, tiroid hücresinin apikal membranında yerleşmiş olan demir bağımlı bir enzimdir. TPO tiroid hormon sentezinin ilk iki basamağı olan tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin coupling reaksiyonunu katalize eder.

TPO, aktivitesi için ferriprotoporfirin IX' a bağılı bir hem proteine gereksinim duyar. Demir eksikliği anemisi sırasında demir miktarındaki azalmaya hassas olan, hem içeren sitokrom oksidaz, myeloperoksidaz ve suksinat-ubikinon oksidoredüktaz gibi enzimlerin de aktivitesi azalır. Aynı şekilde TPO aktivitesi de azalabilir ve bu da tiroiddeki iyodine metabolizmasını etkiler (35).

Demir eksikliği anemisi, tiroid metabolizmasını anemi ve azalmış oksijen transportu ile santral sinir sisteminin tiroid metabolizması üzerindeki kontrolünü ve nükleer T3 bağlanmasını bozabileceği ifade edilmiştir (97). DEA'nde tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasının diğer bir nedeni de demirin tiroid hormon sentezinde önemli bir rolünün olmasıyla ilişkili olabilir. Tiroid hormon sentezinde ilk basamaklar olan tiroglobulinin tirozin rezidülerine iyot bağlanması ve tirozin rezidülerin kovalent bağlanmaları hem içeren tiroperoksidazlar tarafından katalize edilmektedirler (99). Zimmerman ve arkadaşlarının 2002'de yapmış oldukları çalışmada demir eksikliği bulunan sıçanlarda T3, T4 ve tiroid peroksidaz aktivitesi kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (97). Ayrıca guatrı ve demir eksikliği olan çocuklarda tiroid bezinin iyotlu yağa cevabının yetersiz olduğunu ve demir ilavesi ile iyotlu yağ ve tuzun etkinliğinin arttığını göstermişlerdir (98).

Gökdeniz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEA bulunan hasta grubunun yaklaşık yarısında sekonder ve subklinik hipotiroidi olduğunu saptamışlardır. Bu hasta grubunda free T4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulurken, TSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Demir replasman tedavisi sonrası free T4 ve TSH düzeylerinin normale döndüğünü göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında FT3, FT4, TSH düzeyleri normal sınırlarda bulunsa da; DE grubunda TSH düzeyi kontrol grubuna göre ( $p=0.039$ ), DEA grubunda ise FT3 düzeyi ( $p=0.008$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. (100).

Demir eksikliği ve orta düzeyde DEA olan sıçanların T4'ün T3 dönüşümünü yapamadığı (46), ve kontrol grubuna göre daha düşük T3 ve T4 konsantrasyonlarına sahip oldukları belirtilmiştir (99). DEA olan sıçanların hepatik-tiroksin-5-deiyodinaz aktivitesi kontrol grubunun % 46'sı kadar bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda

DEA olan hasta grubunda kontrol grubuna göre free T4 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olup bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Ötiroidik premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkisini konu alan bir çalışmada; TSH ile ferritin ve free T4 ile free T3 düzeyi arasında pozitif yönlü, TSH ile free T4 düzeyi arasında ise negatif korelasyon saptanmıştı (101). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TSH ile ferritin düzeyi arasında pozitif yönlü ve free T4 ile TSH düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Ek olarak çalışmamızda TSH düzeyi ile transferin saturasyonu yüzdesi arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı bir orelasyon bulunmuştur.

Beard ve arkadaşlarının DEA olan, demir eksikliği saptanan ve anemisi olmayan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada grupları 28 °C'de vücut banyosuna tabi tutmuşlardır. DEA olan hastaların vücut ısılarının ve oksijen tüketimlerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. DEA olan kadınlarda kontrollere göre plazma T3 ve T4 konsantrasyonlarının hem bazal hem de soğuk strete kontrollere göre daha düşük ölçmüşler. Beard ve ark. DEA olan hastalara üç aylık demir tedavisi vermişler ve bu tedavi ile hastaların hemoglobin değerleri yükselmiş ancak hastaların demir depoları dolmamış ve bu durumdaki T3 ve T4 ölçümleri kontrollere göre düşük kalmıştır. Sonuç olarak DEA olan kişilerde soğuk strete termoregülasyonun sağlanamaması muhtemelen zayıf tiroid hormon cevabına bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir (102). Çalışmamızda DEA grubunda free T4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bizim çalışmamızın, sadece bazal durum ölçümleri dahil edildiğinden ve demir tedavisi sonrası ölçümler alınmadığından kısıtlılıkları vardır. Ancak bazal free T4 düzeyi DEA grubunda düşük saptanması mevcut literatür verileri ile uyumludur.

Demir eksikliği olan sıçanlarda T3, T4 değerleri bazı çalışmalarda normal (103, 46), bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur (33, 107). DEA olan sıçanların hepatik-tiroksin-5'-deiyodinaz aktivitesi kontrol grubunun % 46'sı kadar bulunmuştur (103). Soğuk bir çevreye transfer edilen deney hayvanlarının serum TRH, TSH ve katekolamin düzeylerinde yükselme, T4 sekresyonunda ve periferik T4 ve T3 dönüşümünde artış gözlenmektedir (108, 109). Muhtemelen demir eksikliği

diğer beslenmeye bağlı stresler gibi tiroid hormon feedback olayını etkileyerek hipofizer eşiği bozarak düşük TSH sekresyonuna yol açmaktadır.

Beard ve arkadaşlarının hematokriti % 25-30'un altında olan sıçanlarda soğuk strese karşı TSH, T4 ve T3 cevaplarını kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. TSH yanıtı baskılanmış olduğundan fonksiyonel lezyonun muhtemelen pituiter veya daha yüksek merkezlerde olabileceğini iddia etmişlerdir (103). Hipotalamusta soğuk uyarının nöroendokrin yollardaki iletiminde bazı basamaklarda aneminin rol oynayabileceği görüşü de ön planda tutulmuştur. Muhtemelen demir eksikliği diğer beslenmeye bağlı stresler gibi tiroid hormon feedback olayını etkileyerek pituiter eşiği bozarak düşük TSH sekresyonuna yol açmaktadır (104) alışmamızdaki DE olan hastalarda TSH düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunması bahsedilen çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

2002 yılında yapılan bir çalışmada DEA olan hasta grubunda demir tedavisi öncesi serum T3 ve T4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve TSH seviyesinde her iki grup arasında fark saptanmamıştır (105).

Yavuz ve arkadaşlarının orta dereceli iyot eksikliği bölgesi olan Düzce'de yaşıyan 330 adolesanda yaptıkları çalışmada ise DEA saptananların tiroid hormon düzeyleri ile anemik olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tiroid hormonları ile demir durumu arasında korelasyon saptamamışlar (106).



## 6. SONUÇ

DEA ile tiroid hormonlarının ilişkisini insanlarda araştıran çalışma sayısı sınırlıdır.

Sonuç olarak alışmamızda DEA olan kadınlarda free T4 düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu ve DE olan kadınlarda TSH düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösterdik. Ayrıca TSH düzeyi ile ferritin düzeyi ve transferin satürasyonu yüzdesi arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Ek olarak TSH düzeyi ile free T4 düzeyinin negatif korele olması mevcut verileri destekler niteliktedir.

Çalışmamız demir eksikliği anemisinin tiroid hormon düzeyine önemli bir etkisinin olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir. Ancak bu etkinin hangi mekanizmalar ile olabileceğini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ali R.Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları. 1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.s.553- 57.
2. Bainton D F, Finch C A. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med; 37:62-69,1967.
3. WHO; Diet nutrition and the prevention of choronic diseases. WHO tecnical report series. Geneva, 1990;7.
4. Aydın Y.Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.145-47.
5. Beutler E, Lichman M A, Coller B S:Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia 1995; 4905-511.
6. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,1999. Lea-Febiger. Chapter 34:979-1010.
7. Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004; 13(12):446-50.
8. Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar, anemi ve polistemi. In Textbook of Medical Physiology. çev. ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996. s.425-33.
9. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
10. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007;75(5): 1-10.

11. Ülkü B.Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC 'si. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; .s.23-32.
12. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.
13. Neyzi O,Ertuğrul T.Pediatric. Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.373.
14. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. s.47-62
15. Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatric dergisi 1995; 16(1) ;265-86.
16. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıkker Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660-666.
17. Nielsen P, Kongi R, Buggich p, Fischer R.Bioavailability of oral miron drugs as judged by a 59e-whole-body counting technique in patients with iron deficiency anemia. Therapeutic efficacy of iron (II)-glcine sulfate. Arzneimittelforschung 2005;55(7):376-81.
18. Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı. Pierre Fabre Medicament, tıbbi eğitim bölümü. s.1-28.
19. Goddard AF, McIntrye AS, Scott BB.Guidlines for the management of iron deficiency anemia.Download from gut.bmj.com 2000; 46 (suppl IV) :1-5
20. Günöz H. Tiroid bezi. Pediatric, Neyzi O, Ertuğrul T. 5.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010;1229-1247.

21. Drew Provan. ABC of Clinical Haematology, 2nd edn. London: BMJ Books, 2003: 1-5.
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-38.
23. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared to WHO 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. Eur J Endocrinol 2000;143:727-31.
24. Dunn, J. T. & Dunn, A. D. (2001) Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid 11: 407-414.
25. Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C. & Hurrell R. F. (2000) Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. Eur. J. Endocrinol. 142: 217-223.
26. Rose SR. Thyroid disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal - Perinatal medicine 7th edition, volume 2, Mosby, 2002:1392- 1416.
27. Gönc N, Yordam N.Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S editors: Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Mat, 2003; 261-360.
28. Ozon A, Yordam N. İyot eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi, Katkı dergisi, 2003:25 (3),347- 356.
29. Mehmetoğlu İ.Tiroid hastalıkları biyokimyası. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı Konya: Yelken basım, 2004; 263-268.
30. Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Hurrell RF. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire. Am. J. Clin. Nutr. 2002; 75: 743-748.

31. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron- deficient rats. *J Nutr.* 1998; 128: 1401- 1408.
32. Behrman R.E, Kliegman R, Jenson H.B. Disorders of the thyroid gland. *Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition W.B. Saunders Company, 2004; 550-553.*
33. Gündüz Z, Kumandaş S, Kurtoğlu S, Üzüm K. Demir Eksikliği Anemisinin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi. *Türk J Med Res* 1992; 10(4): 205-209.
34. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr.* 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
35. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. İron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *Nutr. Metabolism* 2002; 132: 1951-1955.
36. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2009. s.9-16.
37. Tunalı A. Anemiler. In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji. 2.B.İstanbul: Alfa Kitapevleri; 2007.s.668-76.
38. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010.s.142-44
39. Kalinyak KA. Çev. Kazık M. Hematopoetik sistem hastalıkları. In Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, editors. *Pediatri. Çev. ed. Yurdakök M.İstanbul: Güneş Kitapevi;2011.s.686-92.*
40. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. *Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2010;10(3):198-201

41. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age. *Pediatr Res* 2007; 42: 604-609.
42. Frank JE, Faix J, Hermos RJ et al. Thyroid function in very low birth weight infants. Effects on neonatal hypothyroid screening. *J Pediatr* 2006; 128: 548-554.
43. Arthur C: Tiroid Fizyolojisi, Guyton MD, 1.baskı, cilt 3, 1998; 329-344
44. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009; 2(2): 89-95.
45. Styne D, Glaser NS. Tiroid. Endokrin hastalıkları. *Nelson Essentials of Pediatrics* 3. baskı. Türkçe. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 663-668.
46. Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am. J. Physiol.* 1990; 239: 377-381.
47. Delange F, Fisher A. The thyroid gland. In: Brook CGD ed. *Clinical pediatric Endocrinology*. 3 nd ed. Oxford, Blackwell Science Ltd, 2005:397-406.
48. Soldin SJ, Morales A, Albalos F, et al. *Pediatric reference ranges* 2nd edition, 2007:138-143.
49. Brigham D. E, Beard J. L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am. J. Physiol.* 2005; 38: 1140-1147.
50. Aslan Y, Erduran E, Moacan H, Gedik Y, Oktan A, Soylu H et al. Absorption of iron from grape molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subject and subjects with iron deficiency anemia. *Turk J ped* 2007; 39(4):465-71.
51. Unal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2009; 25(3); 327- 345.

52. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: Manual of Clinical Hematology 2nd edition, 2005; 17-38.
53. Dündar S. Demir eksikliği anemisi. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. In Hacettepe İç Hastalıkları kitabı. 2B. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010. s.867-72.
54. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2009 Kasım;8(11) .
55. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan trasfüzyonun karşılaştırılması. Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi 2010;16:45-42.
56. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları. Cilt 1.2. B. Ankara: Güneş Kitapevi;2010. s.1791-95.
57. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, Aktunç E, Numanoğlu G. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi 2008; 15:101-105.
58. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia: a forgetting link. Dig Liver Dis 2009;35(4): 288-95.
59. Demiroğlu H, Dündar S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2001;1(2):114-16
60. Aydın O, Şahin M, Ergene Ü, Çiriş İM. Gastrointestinal sistem amiloidozisine bağlı demir eksikliği anemisi: olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 2008;13(3):28-31.

61. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 2008;351:485-9.
62. 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.* 2009; 71: 88-93.
63. Surks MI. Effects of thyrotropin and thyroidal iodine metabolism during hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1989; 216: 436-439.
64. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. *Anemiler*. Neyzi O, Ertuğrul TY, eds. *Pediatric Cilt 2:İstanbul, Nobel, 2010; 1051-1054.*
65. Berrak SG, Tůrkan E, Canbolat C, Kahveci S. Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisi düşük gelişim test skorlarına etkisi. *İstanbul Tıp Fakóltesi Mecmuası* 2010;65(3):1-7.
66. Ali R. Kronik hastalık anemisi. . In Dolar E.İç hastalıkları. 1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010.s.558-9.
67. Kůk DE, Dođru T, Turhan V, Kocabalkan F. Yaşlılarda kronik hastalık anemisinin tanısı ve tedavisi. *Turkish Journal of geriatrics* 2010;3(4):163-68.
68. Beşışık SK. Kronik hastalık anemisi. *Tůrkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009;2(2):103-107.
69. Kaplan M, Solmazgůl E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin. *Tůrkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;26:538-544.
70. Yavuz S. Sideroblastik anemiler. *Tůrkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009;2(2):108-112.
71. Vural Ő, Gůkmen L, Çelebi M. Sideroblastik anemi. *Tůrkiye Klinikleri* 1994;4(3):239-242.
72. Dinçol G. Thalassemia. *Tůrkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009; 2(2):144-153.



73. Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. *Endocrinology* 1992;91:1393-1403.
74. 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, 2009; 506-514
75. Smith SM, Finley J, Jonhson LK, Lukaski HC. Indices of in vivo and in vitro thyroid hormone metabolism in iron- deficient rats. *Nutr. Res* 2004; 14: 729-739.
76. Dietzfelbinger H. Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. *Deutsches Arztemagazin*; özel baskı. 2001; 39: 30-36.
77. Hung Wellington. Thyroid gland. In: Hung W. Editor: *Clinical pediatric endocrinology*, Mosby Year book, 2002;129-178.
78. Değerli U, Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi 3.baskı. 1998; 300-303
79. Kalaycı Ş. Prof Dr: *Histoloji*, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1996; 300-301.
80. Kandemir N, Yordam N. Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidizm taraması. *Pediatric yeni bilgiler*, Yurdakok M, Coşkun T, Guneş Kitabevi, Ankara, 2005; 81-89.
81. Torman Alleraud CD: Normal development of the hypothalamic-pituitary thyroid axis. İn İngbar SH, Braverman LE eds. *The Thyroid*, Philadelphia: JB Lippincott. 2010; 7-23.
82. 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, 2004; 21-38.
83. Fisher DA, et al: Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in sheep and rat. *recent Prog Horm Res* 2007; 33-59.
84. Fisher DA. The thyroid. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. *Rudolph's pediatrics* 20 th edition, 2006:1750- 1755.

85. Urgancıoğlu İ: Tiroid bezi ve hipotiroidi, İç Hastalıkları, A. Obek, 1997; 10-15.
86. Charles GD Brook: The Thyroid Gland. Clinical Paediatric Endocrinology Third Edition, 1995; 397-435.
87. 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, 2008; 1224-1234.
88. Donohoue PA. Thyroid gland. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. Oski's pediatrics 3rd edition. Lippincott, 2009; 1803-1812.
89. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference range for newer thyroid function tests in premature infants. J Pediatr 2005; 126:122-127.
90. Wu SY, et al: Alterations in tissue thyroxine 5' monodeiodinating activity in the perinatal period. Endocrinology 1998; 103:235.
91. Bainton D F, Finch C A. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med; 37:62-69, 1967.
92. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. World Health Stat Q 1985; 38:302-6.
93. Frewin R, Henson A, Provan D. Iron deficiency anemia. BMJ 1997; 314:360-3
94. Beutler E, Lichman M A, Coller B S: Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition .Philadelphia 1995; 4905-511,.
95. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: Wintrobe's clinical Hematology 10 th edition, 1999. Lea-Febriger. Chapter 34:979-1010.
96. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu 2007; 9-15.

97. Hess SJ, Zimmerman MB, Arnold M, Langhans W. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *The J. of Nut.* 2002;132:1951-1955.74
98. Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, Torresani T, Saad A, Hurrell RF. Addition of microencapsulated iron to iodized salt improves the efficacy of iodine in goitrous, iron-deficient children: a randomized, double-blind, controlled trial. *European Journal of Endocrinology* 2002;147:747-753.
99. Zimmermann 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.
100. Gökdeniz E, Demir C, Dilek İ. Demir eksikliği anemisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi. *Klin Deney Ar Derg* 2010; 1(3): 156-60.
101. Özdemir A, Sevinç C, Türkmen F, Bayoğlu V, Işık E, Uprak B. Ötiroidik Premenopozal Kadınlarda Demir Eksikliği Anemisinin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi. *Journal of Internal Medicine.* 2008; 3 (3): 177.
102. Beard J, Green W, Miller L, and Finch C: Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 247:R114 (1984).
103. Beard JL, Borel MJ, and Derr J: Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52: 813-819.
104. Harris ARC, Fang SL, Azizi F, Lipworth L, Vagenakis AG and Braverman LE: Effect of starvation on hypothalamic-pituitary-thyroid function in the rat. *Metabolism* 127:1074(1978).
105. Yazar A, Pata C, Altıntaş E, Kıyıkım A, Gen R, Polat G. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisinin plazma tiroid hormon düzeylerine etkisi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası,* 2002. 65:2.

- 106.** Yavuz O, Yavuz T, Kahraman C, Yeşildal N, Bundak R. The relation between iron status and thyroid hormones in adolescents living in an iodine deficient area. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004;17(10):1443-1449.
- 107.** Tang F, Wong T.M, Loh T.T. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron deficient rat. *Horm. Metab. Res.* 1988;20:616-619.
- 108.** Beard J, Finch CA, Gren WL. Interactions of iron deficiency anemia and thyroid hormone levels in the response of rats to cold exposure. *Life Sci.* 1982;10:691-697.
- 109.** Beard J, Tobin B, Smith SM. Norepinephrine turnover in iron deficiency at tree environmental temperature. *Am. J. Physiol.* 1988;255:R90-R96.