

18640.

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Günnur Yiğit

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
İNTESTİNAL DEMİR ABSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ

(DOKTORA TEZİ)

M.Sc. Nuran Toktamış

Y. C.
Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1991

TEŐEKKÜR

Araştırmamı çok yakın ilgi ve titizlikle izleyen, üstün bilimsel yeteneği, derin bilgi ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Günnur Yiğit'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalıştığım süre içinde değerli bilgilerinden yararlandığım, Sayın Hocam Prof. Dr. Hüsvrev Hatemi'ye ve ayrıca Fizyoloji ve Biyofizik Anabilim Dalı hocalarıma teőekkür borçluyum.

Deneylerim sırasında büyük yardımı olan Dr. Turan Ertan'a, deneylerin hazırlanmasında emeği geçen başlaborant Nezahat Özen'e, çizimleri için ressam Necati Çeken'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve tezin yazımında yardımcı olan Marmara LTD'ye teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GENEL BİLGİLER	1
AMAÇ	12
GEREÇ ve YÖNTEM	13
BULGULAR	17
YORUM ve TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	48
ÖZET	50
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	65

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ

Tiroid bezi larenksin sonu, trekeanın başlangıcında lokalize olmuş, önemli bir endokrin organıdır. Krikoid kıkırdağın aşağısında, ince bir isthmusla bağlı olup sağ ve sol loblardan oluşur. Erişkin bir insanda bezin ağırlığı 15-20 g olup, lobların vertikal uzunluğu 3.5 cm'dir. Loblar supperior ve inferior tiroid arterleri ile beslenen zengin bir vaskülarizasyona sahiptir. Vücutta birim zamanda en fazla kan içeren (4.6 ml/g/dak) organlardan biridir (30, 32, 33, 39, 40, 55, 104).

HİSTOLOJİK YAPI

Normal insan tiroidi 50-500 µm çapında yaklaşık üç milyon folikülden meydana gelir. Bezin fonksiyonel ana ünitesi foliküldür. Küremsi foliküller, birbirlerinden bağ dokusu ile ayrılmışlardır. Folikülde epitel hücrelerin şekli, hormonun sentez ve sekresyon oranına bağlı olarak değişim gösterir. Bez istirahat halindeyken epitel hücreleri yassı, aktif olduğunda küboid şeklindedir. Folüküllerin lümeni yarı sıvı protein yapıda kolloid maddesiyle doludur. Kolloidin ana maddesi tiroglobulin adı verilen, glikoprotein molekülleridir. Foliküller arasında retiküler lifler, lenfatik damarlar, kan damarları, sempatik lifler ve az miktarda parasempatik lifler yer alır. Bağ dokusu arasında yer alan C hücreleri, kalsiyum metabolizması ile ilişkili olan kalsitonin hormonunun yapımı ile görevlidir. Sinirsel inervasyonun özellikle foliküllerle ilgili olduğu dikkati çekmektedir (36, 39, 104).

TİROİD HORMONLARININ SENTEZİ

Tiroid bezinde foliküllerde sentez edilen hormonlar thyronine amino asidinin iyodlanan türevleridir. Folüküllerde sentezlenen hormonlara genel olarak "iodothyronin"ler adı verilir. Tiroid bezinin temel sekresyon ürünü tiroksin (T_4)'dir. Tiroksin periferal dokularda, güçlü bir hormon olan 3,5, 3' - triiodotironine (T_3) veya inaktif metabolitler 3,3',5 - triiodotironin [reverse T_3 (rT_3)] ve 3,3' diiodotironin (3,3' - T_2)'e dönüşebilir. Belirtilen hormon ve metabolitler az miktarda tiroid bezinde de yapılmaktadır. Folükülde sentezlenen tüm hormonlar tiroglobuline bağlı olarak depolanırlar (39, 40, 55).

Tiroid hormonlarının sentezi kolloid maddesi içinde gelişen ve spesifik en-

zimler tarafından katalize edilen bir dizi kimyasal olay sonucu meydana gelir. Hormon sentezinde gerekli olan en önemli yapı tiroglobulindir.

Tiroglobulin Sentezi: Foliküllerin tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından uyarılmasıyla başlar. Hücre içinde ribozomlu endoplazmik retikulumun polizomlarında sentezlenir. Golgi sisteminde olgunlaşarak ekzositozla lümene verilir. Hormonun sentezinde gerekli en önemli yapı olarak lümene depolanır. Tiroglobulin molekülünün glikoprotein yapıda olduğu, iki eşit hacimli subüniteden oluştuğu ve molekül ağırlığının 66000 olduğu saptanmıştır (37, 55, 108).

Son yıllarda molekülün subünitelerini araştıran çalışmalarda, 333 bin daltonluk subünit bulunmuş, bu yapının sentezi için büyüklüğü 33 S olan spesifik mRNA'nın varlığı tespit edilmiştir (37, 84).

İyod Transportu: Folikül hücrelerinde iyod transportu, tiroid dolaşım sistemindeki iyod miktarına ve iyod gereksinmesine bağımlı olarak gelişebilir. Bazal membranlarda moleküllerin transportu, aktif transport sistemi ile yapılır. Transport olayında Na^+ gradyanı ve $Na^+ - K^+$, ATP az'ın fonksiyonu önemlidir (117). Yeni görüşler iyod taşınımında Na^+ 'un önemini vurgulamakta, Na^+ ve iyodun, Na^+ gradyanına bağlı olarak, birlikte hücre içine taşındığını ileri sürmektedir (8). Tiroid bezi ve benzer iyod taşıyan dokularda, spesifik iyod bağlayıcı, fosfolipid yapıda taşıyıcı moleküller izole edilmiştir. Bu moleküllerin saturasyon yüzdesi, yarı satüre haldeyken, yaklaşık 30 μM olarak bulunmuştur. Folikül hücrelerine aktif transportla alınan iyodun, hücre içindeki ilerleyişi, elektriksel gradyana bağımlı, difüzyon olayı ile açıklanmaktadır (8). Lümene bakan dış yüzeyde pozitif yüklerin varlığı, negatif yüklü iyod iyonlarının belirlenen bölgeye doğru ilerlemesini sağlar. Tiroid bezinde transportu yapılan iyod molekülü daha sonra hızlı bir şekilde protein molekülüne bağlanır. Bu olay bezdeki iyod konsantrasyonunun düşük kalmasına neden olur.

Tiroglobulinin iyodinasyonu: Tiroid bezinde folikül hücrelerinden kolloid matrikse taşınan iyod molekülleri, tiroglobulindeki tirozin amino asidine bağlanarak hormon sentezinin gerçekleşmesini sağlar. İyodinasyon olayında, peroksidaz enziminin katalitik etkisi gereklidir. Enzimin, tiroglobulini sekrete eden, ekzositotik vesiküllerin membranlarında bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu olay peroksidaz enziminin tiroglobulinle birlikte foliküler lümene girmesine neden olur (74).

Tiroglobulin molekülü tirozin amino asidinden zengin bir yapıya sahiptir. Ancak tirozinin iyodinasyonu, her molekül için gerçekleşmez. Araştırmalar, tiroglobulin molekülündeki tirozin artıklarında yalnız beşte bir oranında iyodinasyonunun olduğunu göstermiştir (77). Hormon sentez zincirinde birinci aşama tirozine tek iyodun bağlanmasıyla monoiidotirozin (MIT) oluşumu şeklinde başlar. Daha sonra aynı tirozine iki iyodun bağlanması sonucu diiodotirozin (DIT) oluşur. T_3 ve T_4 oluşumunda ikinci tirozin molekülüne gereksinme vardır. T_3 , MIT ve DIT'in

birleşmesinden, T_4 ise 2 mol DIT'den meydana gelir. Tiroglobulin molekülündeki iyodinlerin %50'si DIT, %30'u MIT, %18'i T_4 ve %2'si T_3 'dür. Yalnızca eser miktarda rT_3 ve $3,3' T_2$ oluşmaktadır (74).

Hormon Salgılanması: Lümeninde depolanan hormonun folikülden salgılanabilmesi için birinci koşul hormonun folikül içine geri alınmasıdır. Olay pinositik vesiküllerle kolloid damlacıklarının inkorporasyonu şeklinde gerçekleşir. İkinci aşamada proteaz salgısının tiroglobulin molekülüne bağlı hormonu hidrolize etmesidir. Enzimin belirtilen etkisinden sonra, serbest hormon ekzositoz şeklinde kana sekrete olur. Belirtilen tüm aşamalarda TSH'nın uyarısı gerekmektedir (39, 108).

TİROİD HORMONLARININ TAŞINMASI

Tiroid hormonlarının transportunu sağlayan üç farklı taşıyıcı protein bulunur. Bunlar tiroid hormon bağlayan globulin (TBG), tiroid hormon bağlayan prealbumin (TBPA) ve tiroid hormon bağlayan albumin (TBA)'dir (27, 39, 40, 73, 81). Sistemik dolaşımdaki hormonların çoğu bu proteinlere bağlıdır. % 0.05'den az bir kısmı serbesttir. Kanda TBG'nin miktarı 100 ml'de 1 - 1.5 mg'dır. Fakat tiroid hormonlarına afinitesi çok olduğundan, hormonların çoğunu bağlayabilir (48, 119). Bağlayıcı proteinlerin afinitesi T_4 için T_3 'den 10 kat daha fazladır. Bu da T_3 'ün hedef dokuya daha fazla etkili olduğunu gösterir. Dolaşımdaki total T_4 'ün %70'i TBG'e, %20'si TBPA'e, %10'u TBA'e bağlanır. TBG, plazma proteinleri içinde α_1 ve α_2 fraksiyonları arasında yer alır. T_3 ise başlıca TBG'e, daha az ölçüde de albumine bağlanır (40).

TİROİD HORMONLARININ SALGI REGÜLASYONU

Tiroid hormonlarının kan ve dokulardaki konsantrasyonu, düzenleyici mekanizmalarla sabit tutulur. Dokulardaki gereksinime göre, kullanımları arttığı oranda salgılanma hızları da yükselir.

T_3 ve T_4 sentezi ve salgılanması hipofiz ön lob hormonu TSH'nın kontrolü altındadır. TSH ise hipotalamik nörohormon TRH (tirotropin salgılatıcı hormon)'nın etkisiyle salgılanır (69). TSH tiroid bezinde folikül hücre membranların da kendine özgü reseptörlere bağlanır ve adenil siklazı aktive eder. Adenil siklaz ATP'nin c AMP'ye dönüşümünü katalize eder. c AMP hormon sekresyonunu stimüle ederek, T_3 ve T_4 sentezini artırır. Kanda T_3 ve T_4 hormon seviyesinin artması negatif feed back mekanizma ile hipofizer TSH ve hipotalamik TRH salgılanmasını inhibe eder (36, 38, 81, 104, 105).

Tiroid hormonlarının salgısını düzenleyen hipotalamik hormonlar, yalnız

stimülan etkiye sahip değildir. Büyüme hormon salgısını inhibe eden hipotalamik somatostatinin, aynı zamanda TSH salgısını da inhibisyona uğrattığı saptanmıştır. Ancak bu yapının, tiroid kontrol sistemlerindeki kesin etkileri, henüz tam anlamıyla bilinmemektedir (39). TSH salgısı üzerine inhibitör etki dopamin ve glukokortikoidlerle de gösterilmiştir. Bu etki TRH'ya rağmen TSH salgısının azalması şeklinde görülmektedir (63).

Tiroid hormonlarının yapımı, sentez, salgı veya metabolik olayların çeşitli evreleri de droglar aracılığı ile inhibe edilerek azaltılabilir. Perchlorate (ClO_4^-), pertechnetate (TcO_4^-), fluoroborat (FBO_4^-) gibi monovalent anyonlarla, iyod pompası inhibe edilebilmektedir. Belirtilen maddelerin pompa üzerindeki etkisi, iyodla yarışmaya girme şeklindedir. Thiocyanate (SCN^-)lar da benzer şekilde iyod pompasını inhibe ederler. Ancak bu maddelerin bez içindeki birikimi, yukarıda belirtilen maddelere oranla oldukça düşüktür. İyod transportunun bloke edilmesi T_3 , T_4 sentezini önemli oranda azaltacağından, bu maddelerin hipertiroidi tedavisinde kullanımı çok önemlidir.

TSH'nun iyod transportu üzerinde birbirine zıt iki etkisi gözlenmektedir. Normalde iyodun hücrelerden çıkışını hızlandırarak, intrasellüler konsantrasyonu düşürücü etkiye sahiptir. Bu etkiyi, ortamdaki Ca^{++} dağılımını değiştirmek suretiyle yapar (35). Kronik TSH stimülasyonunda ise intrasellüler iyod konsantrasyonunu arttırıcı etkiye sahiptir. Bu etki, hücre içinde artan c AMP stimülasyonunun protein sentezini hızlandırması ile gerçekleşir. Belirtilen proteinler iyodu bağladıklarından hücrede iyod konsantrasyonu artmaktadır. İyod transportunun endojen regülasyon mekanizmasında da benzer ilişkiler görülür. Şöyle ki; tiroidin organik iyodu depolama yeteneği ile iyod bağlayan tiroiod proteinleri arasındaki oran iyod transportunu etkilemektedir. İyodun aşırı alınımında organik bağlayıcıların bloke olduğu ve hormon sentezleyen reaksiyonların yavaşladığı bilinmektedir. Bu nedenle aşırı iyod alınımının guatr oluşumuna yol açtığı gözlenir. Lityum tuzlarında benzer şekilde tiroid hormon salgısını inhibe ettiği saptanmıştır (39).

TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİK ETKİLERİ:

Tiroid hormonları genel olarak, tüm vücut hücrelerinin büyüme ve gelişmesi ile enerji metabolizmasını düzenleyen hormonlardır. T_3 ve T_4 hormonlarının sistemler üzerindeki etkileri, çeşitli yönlerden incelenmiştir. Günümüzde özellikle dokular üzerine etkisinde, hormon reseptör ilişkisi kesinleşmiştir (94). İntrasellüler etkisini genellikle c AMP aracılığı ile yapar. Protein sentezinde, transkripsiyon veya translasyon olaylarında etkili olduğu gösterilmiştir. Fötal ve neonetal hipotiroidili sıçanlarda yapılan araştırmalarda, kortikal nöronların yoğunluğunda azalma, miyelinizasyon olaylarında defektler gözlenmiştir (39). Hipotiroidili doğan insanlarda da irreversibl beyin harabiyetleri ve mental gerilikler çok karakteristiktir

(36). Son yıllarda, tiroid hormonlarının çeşitli doku faktörlerinin sentez veya sekresyonunun, büyüme ile ilişkisi üzerinde önemle durulmaktadır. Bu faktörler somatomedinler, epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü gibi yapılardır. Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri bu büyüme faktörleri aracılığı ile olabilir.

Tiroid hormonları tüm vücut hücrelerinde metabolik olayları regüle edici bir etkiye sahiptir. Bu etki kalorijenik etki özelliği olarak tanımlanabilir. Ancak testis, dalak ve erişkinde beyin dokusu bu etkinin dışında kalır (42, 73, 91). Hormonların etisi altında hücrelerde ısı oluşumunu arttıran, bir seri metabolik transformasyon olur. Mitokondrial oksidasyon olayları sonucu fosforilasyon hızlanır. Bu nedenle mitokondri, hücrede ısı jeneratörü haline gelir. ATP boşalımı başlar. ATP / ADP oranı giderek azalır. Hücrede solunumsal olaylar artar. Tiroid hormonları belirtilen etkisiyle özellikle hücre membranlarında Na^+ pompasını hızlandırır. Na^+ 'un hücreden aktif atılımını ve hücre içine pasif difüzyonunu kolaylaştırır. Na^+ pompasının aktivitesi Na^+ , K^+ - ATP az enziminin sentezine bağlıdır. Tiroid hormonları bu sentezi artırır. Hücrede tiroid hormonlarının solunum fonksiyonlarını etkilemesi, hiç şüphesiz yalnız Na^+ pompası ile açıklanamaz. Tiroid hormonları lipid ve karbonhidrat metabolizmasını hızlandırarak bu etkiyi çoğaltırlar. Hormonların ana metabolizma reaksiyonlarını hızlandırıcı etkileri de vardır. Glikoneojenez ve yağ sentezini stimüle eder, hepatik glikojen depolarının boşalmasını sağlar, yağ dokusunda lipoliz hızını artırır. Böylece hormon etkisi altında dolaşımdaki kolesterol ve trigliseridlerin bir yandan sentezi artırılırken, diğer yandan azalmasına neden olunur. Mitokondrilerde α gliserofosfat dehidrogenaz ve malik enzim gibi spesifik enzimlerin sentezini direkt olarak artırabilir (26, 39, 91).

Termojenik etkinin hücresel düzeyde açıklanması dışında tüm vücutta; bazal metabolizma hızını arttırdığı, hipotalamik kontrol merkezlerini etkileyerek vücut ısısında artmaya neden olduğu, bu etkiyi sempatik tonusu artırarak kolaylaştırdığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bazal metabolizmanın artması, vücutta O_2 tüketiminin artmasına neden olduğundan; vücutta O_2 açlığını karşılayacak sistemler devreye girer ve faaliyetlerini artırır. Örneğin solunum frekansı ve derinliğinde artma, kalp debisinde artma, taşikardi, vücut hacminde artma gibi değişimler ortaya çıkar.

Tiroid hormonlarının kardio-vasküler sistem üzerindeki etkisi ile ilgili araştırmalar; hormonun β adrenerjik reseptörlerinin yapımını arttırdığını ortaya koymuştur (26, 91). Nitekim hipo ve hipertiroidili hastalarda, sistemik adrenal medulla veya adrejenik sinirlerin uyarısı olmaksızın, plazma ve idrar katekolaminleri ölçülmüş; hipotiroidide katekolamin düzeyi düşük hipotiroidide ise yüksek bulunmuştur. Bu bulguların nedeni hipertiroidide β adrenerjik reseptörlerin artması sonucu, katekolamin kullanımının artması ile açıklanmıştır (39). Hipotiroidide ise

katekolamin kullanımı azaldığından, plazma ve idrarda düzey yükselir. Trioid hormonları ile katekolaminler arasındaki sinerjik etki, çeşitli eksperimental modellerle araştırılmıştır. İzole kalp dokusunda tiroid hormonlarının kronotrop ve inotrop etkisi, yağ dokusunda lipolitik cevabın alınması, kemik iliği kültürlerinde eritropoietik stimülasyon, eritrositlerde c AMP artışı, T₃ ve T₄ stimülasyonu ile katekolamin etkisinin artışına bağlanmıştır (39, 55). Araştırmacılar kalp kasında belirtilen etkinin β adrenerjik reseptör sayısında artma ile ilgili olabileceğini, diğer dokularda ise katekolamin reseptörlerine bağlı olmadığını ileri sürmüşlerdir (39).

Tiroid hormonlarının metabolik olayları hızlandırması, büyüme olayını stimüle etmesi, diğer endokrin bezlerin etkilenmesine neden olur. Örneğin tiroksin salgısının artması, vücudun genel glikoz metabolizmasını arttırır ve pankreastan buna uygun insülin sekresyonu olur. Tiroid hormonları steroid hormon kullanımını arttırır ve salgılanma hızında dengeleyici bir artışa yol açar. Benzer etki, deneysel olarak tiroid hormonlarının ekzojenik uygulaması sonucu, kortizol salgı ve kullanımının artması şeklinde gösterilmiştir (91). Kemik turnoverinde güçlü bir uyarıcı etkiye sahiptir. Kemik oluşumunu ve reabsorpsiyonunu hızlandırır. Tendon reflekslerinin şiddetlenmesini sağlar. Nitekim tiroid hastalıklarında tendon reflekslerinin süresi, hastalık kriteri olarak alınmaktadır.

Tiroid hormonlarının kemik yapısı üzerindeki düzenleyici etkisi, eritropoez mekanizmasına da yansımaktadır. Hipotiroidili hastalarda kemik iliğinin jelatinimsi bir özellik kazandığı ve hiposellüler olduğu belirtilmektedir. Hipotiroidi çoğunlukla anemi ile seyredir. Bunun yanında lokosit ve trombosit sayısının normal olduğu saptanmıştır. Trombositlerde adezyon bozukluğu, pıhtılaşma faktörlerinden F XIII ve F IX konsantrasyonunun azaldığı, kapiller frajilitenin arttığı gözlenir. Belirtilen nedenlerle hipotiroidili hastalarda kanama diyetezleri gözlenebilir (46).

Tiroid hormonlarının eritropoez üzerindeki etkisi; kemik iliği stem hücrelerinin direkt hormonal stimülasyonu ve eritropoietin üzerinden olabilir. O₂ tüketiminin artması eritropoezin stimülasyonunda önemli olan bir etken olarak kabul edilmektedir. Tiroid hormonları hemapoeitik maddelerin kullanımını düzenleyici bir etkiye sahiptir. Eritrositlerde intrasellüler 2,3 DPG konsantrasyonunu arttırarak, hemoglobinden O₂'nin dissosiyeye olmasını kolaylaştırır. Bu etki dokularda O₂ açığının kompanse edilmesine yardımcı olur. Hipotiroidi olgularında eritrosit ömrünün kısaldığı belirtilmektedir (16, 57). Olayın nedeni eritrosit enzimlerinden G-6 PD'in azalmış olması ile açıklanmaktadır. Bir grup araştırmacı (60), hipotiroidili hastalarda başlangıç dönemlerinde gözlenen aneminin sferositik hemolitik anemi şeklinde olduğunu belirtmektedir. Sferositoz olayında, intrasellüler Na⁺ konsantrasyonunun artmış, K⁺ konsantrasyonunun azalmış olması neden olarak gösterilmektedir.

Tiroid hormonlarının eksikliğinde sıklıkla gözlenen anemi tablosu normo-

sitik, hipokrom mikrositik veya makrositik karakterde bulunmaktadır. Hipertiroidizm vakalarında ise anemi çok seyrek görülür. Morfolojik bulguları hipotiroidizmde gözlenen anemi bulgularına benzerlik gösterir. Pernisiyöz anemi hem hipotiroidi, hem de hipertiroidi olgularında meydana gelebilir. Aneminin düzeltilmesi tiroid fonksiyonların iyileşmesi ile bağıntılıdır. Tiroid hastalarında gözlenen pernisiyöz aneminin nedeni, hipertiroidiklerde serum folat klerensinin artması (61), karaciğerde folat konsantrasyonunun azalması ve folik asit eksikliği ile (14) ilgili bulunmaktadır. Belirtilen hastalarda, benzer şekilde B₁₂ vitamini kullanımındaki artış (45), aklorhidri nedeniyle absorpsiyonun azalması, vitaminin hepatik depolanmasının bozulması hastalığın önemli nedenleri arasında belirtilmektedir.

Tiroid hormonları plazmada demir turnoverini hızlandıran etkiye sahiptir. Radyoaktif Fe atomları ile hormonun eritrositlerde demir kullanımını arttırdığı saptanmıştır (32). Hipotiroidide yapılan ferrokinetik incelemeler: Kemik ilik fonksiyonlarının deprese olduğunu göstermiştir. Serum demir konsantrasyonu ve TIBC düşük bulunmuş, ancak ilikteki demir depolarının genellikle normal olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda eritroblastlara demir inkorporasyonunun azaldığı, bunun yanında karaciğer ve dalakta demir depolanmasının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (32).

Tez konumuzu oluşturan tiroid hormonlarının demir absorpsiyonuna etkisi, farklı bulgularla açıklanmaktadır. Hormonların demir absorpsiyonunu hızlandırıcı etkisi olup olmadığı henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Konuyu demir absorpsiyonu yönünden ele almadan önce, genel "demir metabolizması" konusu ele alınacaktır.

DEMİR METABOLİZMASI

Demir, vücutta çeşitli enzimlerin, oksijen taşıyıcı yapıların ve katalizörlerin yapısında yer alan önemli bir elementtir. Özellikle eritrosit ve kas hücrelerinde heme'in yapısında ve ayrıca fagositlerde ve karaciğer parankimal hücrelerinde, ferritin ve hemosiderine bağlı depo demiri olarak bulunur (31, 33, 38). Sitokrom oksidaz, katalaz, peroksidaz gibi demir içeren enzimler; hücre düzeyinde enerji maddelerinin sağlanmasında, dokuların oksijenlenmesinde ve metabolik zehirlerin hücreden uzaklaştırılmasında önemli etkilere sahiptir. Bu nedenle demir eksikliği, önemli metabolik bozukluklara yol açmaktadır.

Normal erişkin kişilerde yaklaşık olarak 4-5 g. demir bulunur. Bunun yaklaşık 2.5 g'ı hemoglobinde, 150 mg'ı kas miyoglobinde, 15 mg'ı doku enzimlerinde ve 1 g'ı da demir depolarında bulunur. Demirin çok küçük bir miktarı da (yaklaşık 3 mg) plazmada transferrine bağlı olarak görülür. Kadınlar, erkeklerden daha az demir deposuna sahiptir (500 veya daha az). Bunun nedeni, menstrual kanamalar

ve doğum sırasında meydana gelen demir kaybıdır (25, 56).

Sağlıklı bir organizmada kana geçen demir miktarı ile vücuttan atılan demir miktarı eşittir (1 mg). Ancak büyüme, gebelik, laktasyon ve menstruasyon dönemlerinde veya büyük hemorajiler sonunda hemoglobin kayıpları, organizmanın demir gereksinmesinin artmasına neden olur. Bu koşullarda intestinal kanaldan absorbe edilen demir miktarının arttığı gözlenir. Buna karşın, depo organlarında demir düzeyinin yükselmesi durumunda demir absorpsiyonu azalır (7, 9, 56).

DEMİR ABSORPSİYONU

Normal olarak karışık bir beslenme ile günde 15-20 mg demir alınır. Ancak alınan demirin çok az miktarı; erkeklerde 0.5 - 1 mg'ı, kadınlarda ise 1 - 1.5 mg'ı kana absorbe olabilir (9, 67, 72). Besinlerde en çok karaciğerde olmak üzere et, bezelye, pirinç, buğday, patates, yumurta ve sütte demir bulunur. Besinlerle alınan demirin yaklaşık % 30 ile % 60'ı midede serbest hale geçer. Besinler içerisindeki demir, hem demir içeriği hem de içerdiği demirin absorpsiyon hızı bakımından da değişiklik gösterir. Örneğin etteki demir, buğday ve yumurta gibi yiyeceklerdeki demirden daha çabuk absorbe edilir (7, 11).

Besinlerde, genellikle +3 değerli halde bulunan demir, midede özellikle çeşitli asitler (askorbik asit, piruvat, laktat) ile +2 değerlikli hale dönüştürülür. Mide asidi (HCl) iyonize demirin fosfat ve hidroksil grupları ile çözünmeyen kompleks bileşikler oluşturmasını engeller. Demir, midede oxyntic hücreler tarafından salgılanan bir glikoproteine bağlanır. Gastroferrin adı verilen bu yapının % 80'i karbonhidrat, % 20'si proteindir. Gastroferrin +2 değerli demirle birleşerek, demirin presipite olmasını engeller (9).

Demir absorpsiyonu özellikle duodenum ve jejunumun proksimal bölgesinde olur. Demir eksikliği olduğu zaman, ince barsağın daha distal kısımları da demir absorpsiyonuna katılır. İntestinal epitel hücrelerine demir absorpsiyonu; aktif bir olaydır. Difüzyon ve reseptörlere bağlı pinositoz da görülebilir. Absorbe edilen miktar sadece besinlerdeki miktara bağlı değil, mukozal regülasyon mekanizmalarına da bağlıdır. İntestinal mukoza hücresine giren demir (Fe^{++}), doğrudan doğruya kana geçebilir veya ferritin olarak hücre içinde birikir (9, 32, 56). Mukozal hücreye giren demir atomları kanda ve depo organlardaki demir düzeyine bağlı olarak hızlı veya yavaş transport yolunu izler. Yavaş yol intrasellüler ferritine bağlı demiri içerir. Hücre içinde bir taşıyıcı yardımı ile yapılan demir taşınması ise hızlı yolu oluşturur (9).

Mukozal hücrelerin demir absorpsiyonu, transport mekanizmalarını etkileyen ısı, pH, konsantrasyon gradyanı gibi temel etkenlerle de değişebilir (20, 29, 53). Bunun yanında özellikle mukozal hücrelerdeki, ferritin molekül konsantras-

yonunun ve taşıyıcı düzeyinin demir absorpsiyonunu kontrol ettiği belirtilmektedir (43). Eğer depo organlarda ferritin düzeyi fazlaysa, mukozal hücrede taşıyıcı miktarı azalır. Hücreye giren demir ferritine bağlanarak depolanır, absorpsiyon hızı yavaşlatılır. Aksi halde organizmada demir eksikliği bulunuyorsa, intrasellüler transferrin (taşıyıcı) yapımı hızlanır. Demir bu taşıyıcılarla hızla kana verilir. Son yıllarda ileri sürülen bir hipoteze göre mukozal hücrede ferritin yapımı, kandan bu hücrelere geri absorbe olan serbest demir ile kontrol edilir (9). Demir girişi ne kadar fazla ise ribozomların apoferritin yapım hızı o oranda artar. Transferrin yapımı inhibe olur. Bu şekilde barsak düzeyinde vücuttaki genel demir miktarı öğrenilmiş olur (11, 21, 34). Dolaşım sisteminden mukoza hücrelerine giren bu demire messenger demir adı verilmektedir. Eritropoezin aktif olduğu koşullarda demir kullanımı artar. Messenger demirin azalması daha fazla demir absorpsiyonu için mesaj vermiş olur. (15, 21, 66, 112).

Mukozal hücreler içeriğindeki demir (ferritine bağlı) ile birlikte bir süre sonra sindirim kanalına dökülüp kaybedilir. Kaybedilen hücreler yerine yeni hücreler sentez edilir (12, 43, 51, 67). Eğer hücre atılmadan önce demir gereksinmesi olursa, demir atomu gerekli enzimle ferritin molekülünden ayrılıp (yavaş transport yolu) kana verilebilir. Her iki transport sonucunda karşı yüzeye gelen demirin hücreden kana geçebilmesi için, bazal membranda gene aktif transport olaylarının gerçekleşmesi gerekir. Plazmaya geçen demir transferrine bağlanır (Fe^{+++}). Plazmada demir bağlama kapasitesi ölçülerek taşıyıcının miktarı hakkında bilgi edinilir. Demir bağlama kapasitesi (TIBC), transferrinle doğru orantılı olarak artar veya azalır (7, 38, 44, 45, 78).

DEMİR ABSORPSİYONUNU DÜZENLEYİCİ FAKTÖRLER

Demir, organizmanın gereksinmesine göre kana absorbe edilirken seviyesi kontrol edilen tek elementtir. Absorpsiyon organizmanın gereksinimine uygun olarak düzenlenir. Mukoza hücrelerinde demir absorpsiyonunu etkileyen en önemli faktör, depo organlardaki demir miktarıdır. Örneğin hemorajiden sonra demir absorpsiyonu artmaktadır. Depolarda demir miktarının fazla olması koşulunda, mukozal hücrelerde demir, önce apoferritin, sonra ferritin molekülleri halinde depo edilir. Demir miktarının çok fazla olması halinde ise hemosiderin şeklinde birikir. Bu koşullarda mukozal hücrelerde reseptör sayısının ve taşıyıcıların azaldığı gözlenmiştir (9, 43, 56, 88).

Tahıllardaki fitik asidin demir absorpsiyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Ancak sanıldığından daha az düzeyde inhibisyon yaptığı anlaşılmıştır. Çünkü tahıllar, çoğunlukla fitik asidi inhibe eden fitaz enzimi içerirler (2, 73).

Fosfatlar da demir emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle toprak yeme alış-

kanlığı olan kişilerde demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Fosfatlar demir ile insoluble demir tuzları oluşturmakta ve buna bağlı olarak iyonize demir azalmaktadır (7).

Son yıllarda Geophagia'larda demir eksikliği anemisinin, çinko yetmezliği ile yakın ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu kişiler toprak yeme alışkanlıklarını bıraktıkları halde, demir absorpsiyonundaki bozukluğun devam ettiği, aneminin sürdüğü gözlenmiştir. Yapılan araştırmalarda villusların oldukça küt ve absorpsiyona elverişsiz olduğu bulunmuştur (2). Bu kişilere çinko tedavisi uygulandığında villusların derinleştiği, sayıca arttığı ve buna bağlı olarak demir absorpsiyonunun hızlanarak aneminin iyileştiği tespit edilmiştir.

Hipoksi koşullarında, eritropoezin hızlanmasına bağlı olarak demir absorpsiyonu artmaktadır (31).

Yaşam süreci dolan eritrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan demir, tekrar eritrosit hücrelerinde, hemoglobinin sentezine girer veya ferritin havuzunda depo edilir (31).

DEMİR DEPOLARI

Demir karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf düğümleri ve retikuloendotelial hücrelerde ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanır. Ferritin; 900.000 mol. ağırlığında suda eriyebilir bir protein molekülüdür. 450.000 mol. ağırlığında olan apoferritin molekülünün çevresinde hidrosülfid ve demir atomlarının bir kabuk oluşturmasıyla meydana gelir (6, 56). Hemosiderin; granüllerdir, suda çözünmez ve ferritin molekülünün bir araya toplanmasıyla oluşur. Ferrik siyanür (prusya mavisi) ile mavi renk verir. Depo demirinin çoğu ferritin olarak (2/3), geri kalan hemosiderin olarak (1/3) bulunur. Vücutta hemosiderin miktarı çok artarsa, hemokromatozis bulgularıyla karşılaşılır (7, 19, 33, 56, 98, 111, 113).

VÜCUTTA GENEL DEMİR TRANSPORTU

Bilindiği gibi kana absorbe edilen demir atomlarının büyük bir kısmı hemoglobinin sentezinde kullanılmaktadır. Hemoglobine bağlanan demir, yaklaşık 4 ay süre ile dolaşım sisteminde kalır. Yaşlı eritrositlerin retikulum (fagozom) hücresi tarafından fagosite edilmesiyle hemoglobinin molekülü parçalanır. Açığa çıkan demir, tekrar plazmaya geçer. Olay tekrarlanan bir siklus halinde devam eder.

Demir transportunda en önemli fonksiyon demir atomlarını taşıyan, transport proteinine (transferrin) aittir. Transferrinin demir taşınımı sırasında aktif transport mekanizmalarını kullandığı gösterilmiştir. Bu görüşü destekleyen reti-

külozitle ilgili olarak bir çok çalışmaya rastlanmaktadır. Retikülozite membranlarında 25.000 - 50.000/dak'da demir-transferrin kompleksinin oluştuğu belirtilmektedir. Radyoaktif demir (Fe^{59}) ile işaretli transferrin ile yapılan bu çalışmada; moleküllerin retikülozite membranlarına kolaylıkla bağlandığı, lökosit, trombosit ve olgun eritrositlerde bağlanma yapmadığı gösterilmiştir (52, 88, 115). Fe^{59} ile işaretli transferrin retikülozitle inkübe edildikten sonra, farklı aralıklarla incelenmiş ve sitozolik transferrinde bulunan radyoaktif demirin ferritin ve IBP-I (demir bağlayan protein I) adı verilen küçük bir proteine bağlandığı tesbit edilmiştir (75). Hücre içine giren demir, transferrin molekülünden ferritin ve IBP-I aracılığı ile mitokondriye girebilir. Demir atomlarından ayrılan transferrin molekülünün eritroblastlardan tekrar plazmaya verildiği, mitokondrilerdeki demirin ise heme sentezinde kullanıldığı izlenmiştir. Mitokondride Fe^{+3} , ferrokinaز michelleri (amorfe agregatlar) şeklinde bulunur. Sideroblastik anemilerde bu agregatların arttığı gösterilmiştir (10, 33). Heme sentezinin artışının, transferrinden demirin ayrılmasını engellediği belirtilmektedir. Bu etkinin eritroblastlarda hemoglobin sentez hızını düzenleyen feed-back mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (80).

DEMİRİN VÜCUTTAN ATILIMI

Vücudun günlük demir kaybı 1 mg'dan azdır. Atılım feçesle, terle ve idrarla olur. Kadınlarda laktasyon sırasında 0.5 - 1 mg kadar demir kaybedilir. Kanama olayları ise vücut demirinin önemli miktarının kaybına neden olur. Örneğin vücuttan kanın yalnızca 2 ml'sinin çıkarılması 1 mg demirin kaybına neden olmaktadır. Transfüzyon için yaklaşık 450 ml kan verilmesi ile ise depolardan 225 mg demir boşalır. Günlük demir kaybı alınan besinlerle kolaylıkla yerine konabilmektedir (33).

AMAÇ

Tiroid hormonları vücudun genel metabolizmasını düzenleyen hormonlardır. Genel vücut büyümesi, sinir sisteminin gelişimi, üreme fonksiyonları, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarının düzenlenmesi ile çok yakından ilgilidir.

Tiroid hormonlarının fizyolojik sistemler üzerine etkisi özellikle tiroid hastalarında uzun yıllardır araştırılmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar, gelişen teknolojik olanaklarla hormonun etkisini, moleküler düzeyde araştırmaya yönelmişlerdir.

Tiroid hastalarında, sıklıkla gözlenen malabsorbsiyon sendromlarından biride anemidir. Aneminin oluşmasında, demir absorpsiyonundaki değişim etkili olabilir. Ayrıca bu hastalarda anemisiz demir eksikliği gözlenebilir. Tiroid hormonlarının, demir metabolizmasında; kullanım, tüketim, turnover ve depolanmada etkili olduğu konusunda pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu bilgilerin ışığı altında, tiroid hormonlarının yetersizliği ve fazlalığında, özellikle erken evrelerde sindirim kanalında demir absorpsiyonunda meydana gelebilecek değişimlerin incelenmesini amaçladık.

Literatürde malabsorbsiyon olaylarında, mekanizmanın bilinmediği, araştırılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu nedenle hipo ve hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda; radyoaktif demir izotopları ile izleyerek, sindirim kanalından kana absorbe olan demir miktarını, mukozal hücrelerdeki absorpsiyon yüzdesini, depo organlarında dağılımı incelemeyi düşündük. Hipo ve hipertiroidi koşullarında, eritrositer parametrelerdeki değişimleri ve bu değişimlerle demir absorpsiyonundaki ilişkiyi incelemek üzere deney prosedürünü hazırladık. Daha önce yapmış olduğumuz demir absorpsiyonu ile insülin ilişkisini araştırabilmek için, deney hayvanlarında insülin düzeylerinin incelenmesini araştırma programımıza koyduk.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 89-258 g ($152.6 \pm 0,7$ g) ağırlıklarında Wistar türü albino dişi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları, deney öncesi 10 gün süre ile standart yem ve su ile beslenerek aynı koşullarda bulunduruldu. Deney serisi;

1- Kontrol grubu

2- Hipotiroidi grubu

3- Hipertiroidi grubu olarak belirlendi.

Her grupta 24 deney hayvanı kullanıldı. Deney hayvanları deney öncesi yaklaşık 15 sa. aç bırakıldı ve yalnızca su içmeleri sağlandı. Bu uygulama deney hayvanlarını anesteziye hazırlamak amacıyla yapıldı. Anestetik madde olarak pentothal (thiopentone sodium BP) ($25 \text{ mg} / \text{kg}^{-1}$) kullanıldı. Pentothal tüm deney hayvanlarına intraperitonel olarak enjekte edildi.

UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Kontrol Grubu: Normal koşullarda demirin duodenumdan kana transportunun incelendiği bu grupta; narkotize deney hayvanlarına oral yoldan midenin pilor bölgesine kadar, plastik kateter yerleştirildi. Katetere bir enjektör aracılığı ile izotonik sodyum klorür eriyiği içerisinde Fe^{59} radyoizotopu ($0.5 \mu \text{ci} / 0.5 \text{ ml NaCl} / \text{ sıçan}$) enjekte edildi.

Demirin duodenumdan kana maksimal hızda absorbe olduğu süre yaklaşık 1.5 saatlik süredir. Bu süre demir absorpsiyonunda 1. hızlı dönemi oluşturmaktadır. Demir emiliminde 2. faz yavaş faz olarak bilinmektedir. Bu fazın demir alınımından 24 sa. sonra tamamlandığı gösterilmiştir (5, 6).

Bu nedenle, bu gruptaki 20 deney hayvanından Fe^{59} radyoizotopu verilmesinden 1.5 sa. sonra, intrakardiak ponksiyonla liquemimli kan örnekleri alındı. 4 deney hayvanından ise, yavaş faza uyan 24 sa. sonra aynı işlemle kan örneği alındı. Ayrıca bu hayvanların abdominal bölgesinde "V" şeklinde bir kesit yapılarak periton açıldı. Duodenum, dalak ve karaciğerden 200 mg'lık segmentler kesilerek, bu organlarda tutulan radyoaktif demir miktarı incelendi.

Hipotiroidi Grubu: Deney hayvanlarında hipotiroidi oluşturabilmek amacıyla, yaklaşık 20 gün süre ile standart yem içinde, iyod blokeri olan methimazole

(75 mg / 100 g. yem) verildi. Hipotiroidi oluşturulan sıçanlara, pentothal anestezi altında, oral yoldan midenin pilor bölgesine kadar kateter yerleştirildi. Bu kateter aracılığı ile Fe⁵⁹ radyoizotopu enjekte edildi (0.5 µci / sıçan). Bu aşamadan sonra, kontrol grubunda uygulanan işlemler tekrarlandı.

Hipertiroidi Grubu: Bu grupta; deney hayvanlarına 20 gün süreyle standart yem içinde L-tiroksin (0.4 mg / 100 g. yem) verildi. Fe⁵⁹ radyoizotopu, aynı yöntemle anestezi altında deney sıçanlarına uygulandı. Diğer gruplarda uygulanan yöntemlerle, benzer parametreler araştırıldı.

KAN ÖRNEKLERİNDE YAPILAN ÖLÇÜMLER

Her üç deney grubunda, anesteziye deney hayvanlarının kalbinden ponksiyonla liquemimli kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde: Fe⁵⁹ sintilasyonu yapılarak, absorpsiyon yüzdesi saptandı. T₃, T₄, TSH ve insülin düzeyleri ölçüldü. Eritrosit, % hematokrit (Hct), hemogloblin (Hb) gibi çeşitli eritrositer parametreler tayin edildi.

% Fe⁵⁹ Absorpsiyonu: Fe⁵⁹ radyoizotopu, her bir deney hayvanına "0.5 µci / 0.5 ml izotonik NaCl" enjekte edilmek üzere total hayvan sayısına göre hazırlandı. Aynı miktarlarda Fe⁵⁹ standart tüplere konuldu. Deney sonucunda hayvanlardan alınan 0.5 ml'lik kan örneklerinde ve standart tüplerde radyoaktif sayımlar yapıldı. Fe⁵⁹ sintilasyonu için, Nuclear chicao marka ∅ sintilasyon aygıtından yararlandı. Standart tüplerden elde edilen sayımlar ile deney tüplerinden ölçülen değerler, uygun formüle konularak, sindirim kanalından kana absorbe olan % Fe⁵⁹ miktarı saptandı (33).

$$\% \text{ Fe}^{59} \text{ Uptake} = \frac{\text{Kan örneği sayımı} / \text{ml} \times \text{vücut ağırlığı} \times 5}{\text{Standart net sayım} / \text{ml}}$$

Eritrositer Parametreler

Eritrosit sayısı: Neubauer hemasitometresinde çift taraflı sayım yapılarak saptandı.

% Hematokrit: Liqueimli kan örneklerinde mikrohematokrit yöntemi ile (Hawsleg mikrohematokrit) saptandı.

Hemogloblin konsantrasyonu: Fotometrik yöntem ile Hemotest II aygıtı ile yapıldı. Sonuçlar % g. olarak hesaplandı (Aygıt kontrol değeri % 14.8 g / dl'dir).

Bazı Eritrositler Parametrelerin Hesaplanması:

MCV (Tek eritrosit ortalama hacmi)

$$\frac{100 \text{ ml kandaki eritrosit hacmi (\% Hct)} \times 10}{\text{Eritrosit sayısı (1x10}^6\text{)}}$$

MCH (Tek eritrosit ortalama hemoglobin değeri)

$$\frac{\text{Hemoglobin (100 ml. kanda g. cinsinden)} \times 10}{\text{Eritrosit sayısı (1x10}^6\text{)}}$$

MCHC (Eritrosit ortalama hemoglobin konsantrasyonu)

$$\frac{\text{Hemoglobin (100 ml. kanda g. cinsinden)} \times 100}{100 \text{ ml kandaki eritrosit hacmi (\% Hct)}}$$

Formüllerine göre yukarıda belirtilen parametrelerden hesaplandı (99).

Hormon Tayinleri:

Tiroksin (T₄), triiodotironin (T₃), TSH ve insülin hormonlarının tayini için, deney hayvanlarından alınan liqueminli kan örnekleri, santrifüje edilerek plazmaları elde edildi. Tiroksin ve triiodotironin ölçümleri için Diagnostic Products Corporation firmasına ait Coat - A - Count Total T₃ ve Total T₄, TSH ölçümü için yine aynı firmaya ait TSH IRMA, insülin tayini için ise Medgenix firmasının Coat - A - Count INS-RIA-100 metodu kullanıldı. Ölçümler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı.

BULGULARIN İSTATİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm deney gruplarından alınan kan örneklerinin % Fe⁵⁹ absorpsiyon, T₃, T₄, TSH, insülin, eritrosit sayısı, MCV, MCH, MCHC değerlerinin sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki anlamlılıkların hesaplanmasında student's (t) testi kullanıldı (25).

Ayrıca Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri ve eritrositer parametreler arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığını saptamak amacıyla korelasyon katsayıları hesaplandı.

Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren r değeri +1.0 ile -1.0 arasında alın-

rak inceleme yapıldı. Elde edilen r değerlerine göre, değerler arasındaki ilişki şu şekilde açıklandı.

$r = 0$ ise x ile y arasında ilişki yoktur.

$r = 0.8 - 1.0$ arasında ilişki yüksektir.

$r = 0.5 - 0.8$ arasında ise ilişki orta derecededir.

$r = 0.2 - 0.5$ arasında ise ilişki zayıftır.

$r = 0.1 - 0.2$ ise ilişki çok zayıftır.

$r = +1$ ise değişkenler arasında pozitif tam korelasyon vardır.

$r = -1$ ise değişkenler arasında negatif tam korelasyon vardır (25).



BULGULAR

I - HORMON BULGULARI

Triiodotironin (T₃): Bulgularımıza göre T₃ düzeyi kontrol grubunda 48.75 ± 11.78 ng / dl, hipotiroidi grubunda 26.10 ± 6.33 ng / dl olarak saptandı (Tablo 1). Hipotiroidi grubunun hormon düzeyi, kontrol grubuna göre % 46.5 oranında düşük bulundu. Yapılan istatistiksel analiz, farkın çok anlamlı olduğunu gösterdi ($p < 0.001$) (Şekil 1).

Hipertiroidi grubunda ise T₃ değeri 29.75 ± 4.11 ng / dl olarak ölçüldü. Bu değer beklenildiğinin aksine T₃ düzeyinin anlamlı olarak azaldığını (% 39 oranında) kanıtlıyordu ($p < 0,001$) (Tablo 1, Şekil 1,2).

Tioksın (T₄): T₄ değeri kontrol grubunda 2.46 ± 0.53 mcg / dl, hipotiroidi grubunda 1.20 ± 0.54 mcg / dl bulundu (Tablo 1). Hipotiroidi grubunun hormon düzeyi, kontrol grubuna göre % 51 oranında azalma gösteriyordu. Gruplar arası farklılık, istatistiksel olarak çok anlamlı olarak saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 1,2).

Hipertiroidi grubunda, T₄ düzeyi 6.35 ± 1.38 mcg / dl olarak saptandı (Tablo 1). Bu değer hipertiroidi grubundaki hormon düzeyinin, kontrol grubuna göre % 158 oranında daha yüksek olduğunu gösteriyordu. Gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 1,2). Bu sonuçlara göre, T₄ verilen deney hayvanlarında T₄ düzeyinin çok önemli oranda yükseldiği anlaşıyordu.

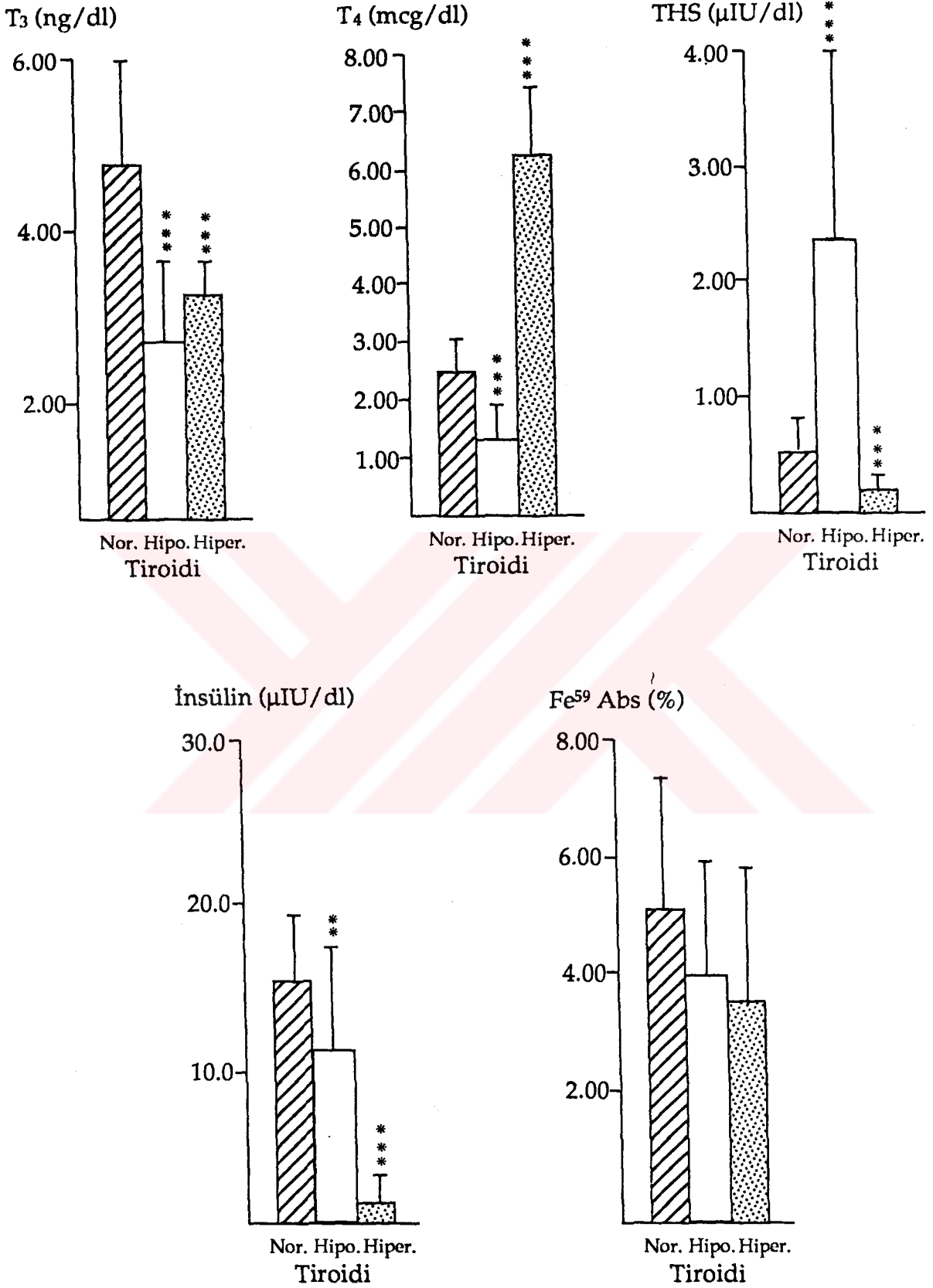
TSH: Tiroid stimülan hormon seviyesi kontrol grubunda 0.54 ± 0.33 µIU / dl, hipotiroidi grubunda 2.26 ± 1.53 µIU / dl, hipertiroidi grubunda ise 0.23 ± 0.17 µIU / dl olarak saptandı. (Tablo 1). Gruplar arasındaki fark, kontrol grubuna göre, hipotiroidi grubunda % 318.5 oranında artış, hipertiroidi grubunda ise % 58 oranında düşüş şeklinde bulundu. Belirtilen farklılık, her iki grupta da önemli anlamlılık derecesi gösterdi ($p < 0.001$) (Şekil 1, 2).

İnsülin: Bulgularımıza göre insülin değeri, kontrol grubunda 15.5 ± 5.06 µIU / dl, hipotiroidi grubunda 11.37 ± 5.70 µIU / dl olarak saptandı (Tablo 1). Kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda gözlenen % 26.6 oranındaki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.02$) (Şekil 1, 2).

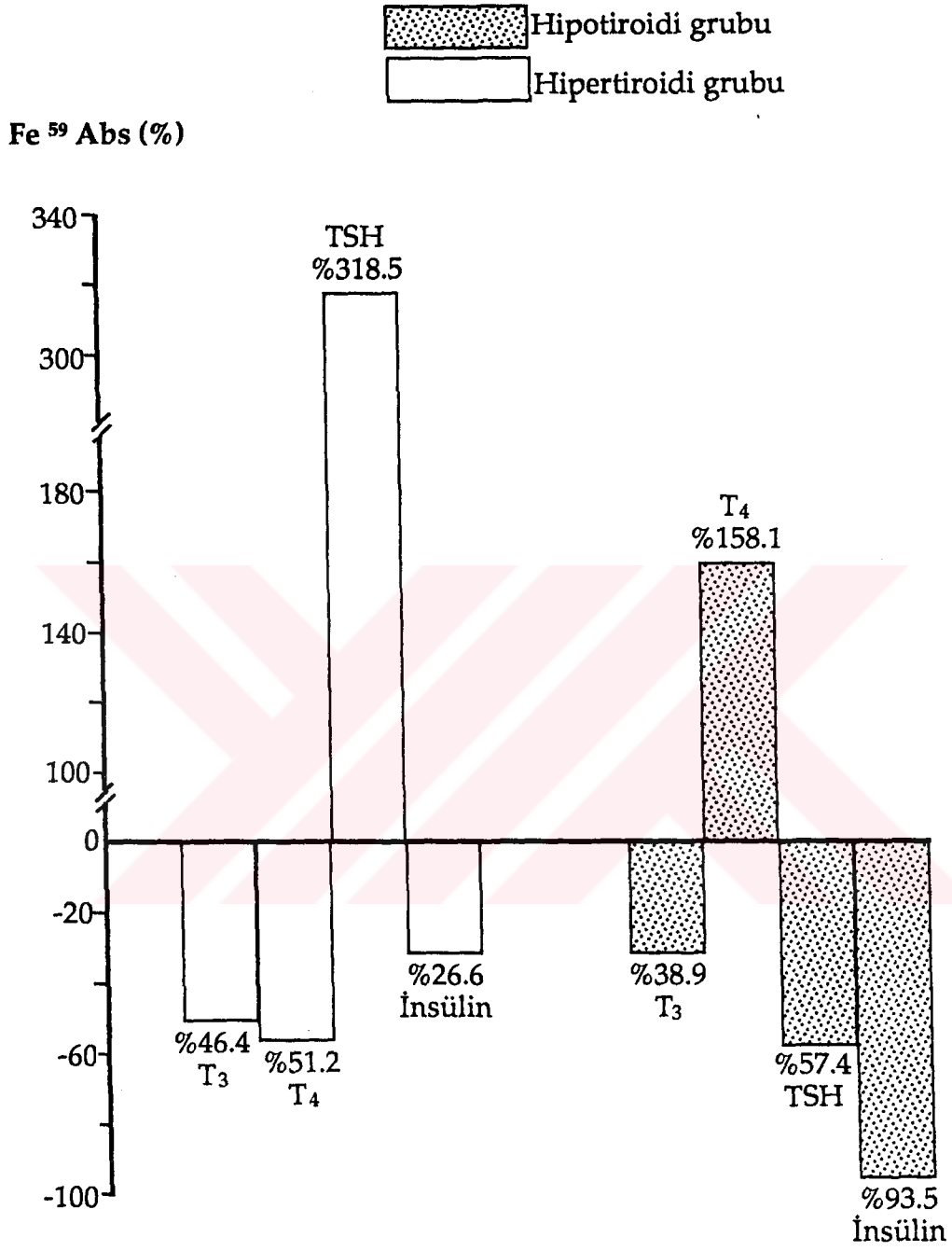
Hipertiroidi grubunda, insülin değeri 1'den küçük bulunmuştur. Ancak uygulanan yöntemle, hormon düzeyinin gerçek değeri, grafikten elde edilememiştir. Bu gruba ait istatistiksel analiz, hipertiroidi grubu için 1 değeri verilerek yapılmış ve sonuçta farkın, çok anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1: Kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında belirtilen parametrelerin ortalama (\bar{x}) ve standart sapma (SD) değerleri (***) $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.02$.

	Ağırlık (g)	Hct (%)	Hb (g/dl)	Eritrosit $\times 10^6$	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Fe ⁵⁹ Uptake (%)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	TSH (μ IU/dl)	İnsülin (μ IU/dl)
KONTROL GRUBU	166.25 ± 32.49	41.60 ± 2.87	11.76 ± 1.72	7.95 ± 1.33	53.69 ± 9.39	15.30 ± 3.18	28.07 ± 3.11	5.14 ± 2.15	48.75 ± 11.78	2.46 ± 0.53	0.54 ± 0.33	15.5 ± 5.06
HİPOTİROİDİ GRUBU	124.30 ± 23.03	38.15 ± 7.89	10.81 ± 1.81	6.87** ± 1.22	56.63 ± 10.30	16.00 ± 3.37	29.07 ± 5.70	4.13 ± 1.87	26.10*** ± 6.93	1.20*** ± 0.54	2.26*** ± 1.53	11.37** ± 5.70
HİPERTİROİDİ GRUBU	144.80 ± 34.05	41.95 ± 4.28	11.59 ± 1.17	6.91** ± 1.22	62.27* ± 11.59	17.47 ± 3.76	27.79 ± 3.83	3.76 ± 2.30	29.75*** ± 4.11	6.35*** ± 1.38	0.23*** ± 0.17	1'den*** küçük



Şekil 1: Belirtilen gruplara ait hormon ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerlerinin karşılaştırılması (**p < 0.01, ***p < 0.001).



Şekil 2: Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarına ait hormon değerlerinin, kontrol grubuna göre % farklılığı.

II - % Fe⁵⁹ ABSORBSİYON BULGULARI

A-Kan Örneklerinden Elde Edilen Bulgular

Duodenal bölgeden, kana absorbe olan demir yüzdesini ölçebilmek için, deney hayvanlarına uygulanan radyoaktif Fe⁵⁹ miktarı, başlangıçta standart tüplerde ölçüldü. Bu tüplerden elde edilen sayımlar, kan örneklerinden alınan sonuçlarla karşılaştırılarak, kana absorbe olan % Fe⁵⁹ miktarı bulundu. Bulgularımıza göre; Fe⁵⁹ absorpsiyon yüzdesi, kontrol grubunda % 5.14 ± 2.15, hipotiroidi grubunda % 4.13 ± 1.87, hipertiroidi grubunda ise % 3.76 ± 2.30 olarak saptandı (Tablo 1). Belirtilen bulgular, absorpsiyon yüzdesinin, kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda % 20, hipertiroidi grubunda ise % 28 oranında azaldığını gösterdi (Şekil 7). Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Şekil 1).

B-Doku Örneklerinden Elde Edilen Bulgular

Duodenum:

Bulgularımıza göre Fe⁵⁹ radyoizotop uygulamasından 24 sa. sonra alınan doku örneklerinde Fe⁵⁹ absorpsiyon miktarı; kontrol grubunda 25.1 ± 3.1, hipotiroidi grubunda 26.0 ± 15.9, hipertiroidi grubunda ise 73.2 ± 37.1 olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 3). Fe⁵⁹ absorpsiyonu, kontrol grubuna göre, hipotiroidi grubunda %3.58, hipertiroidi grubunda ise %191.6 oranında yüksek bulundu (Şekil 4).

Dalak:

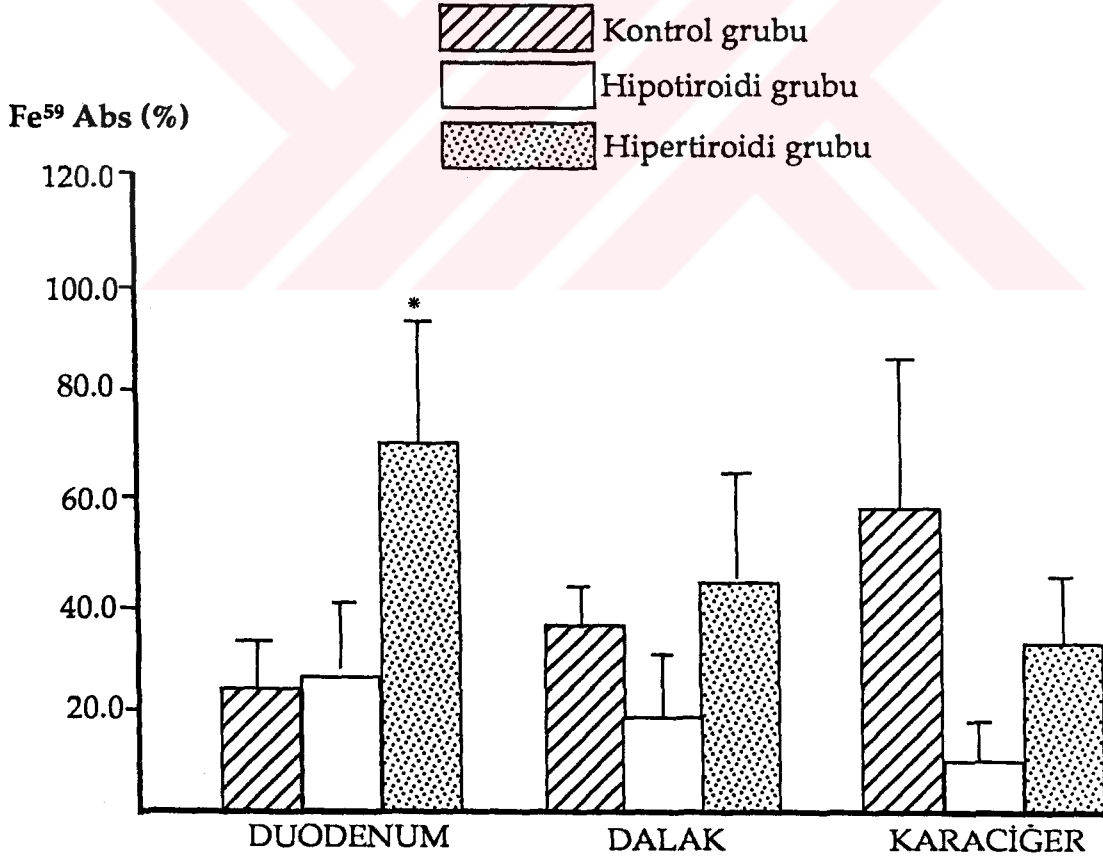
Dalak dokusunda elde edilen ölçümlere göre Fe⁵⁹, kontrol grubunda 29.8 ± 6.3, hipotiroidi grubunda 18.9 ± 7.8, hipertiroidi grubunda 43.2 ± 26.2 olarak saptandı (Tablo 2, Şekil 3). Fe⁵⁹ absorpsiyonu hipotiroidi grubunda, kontrol grubuna göre % 37 oranında düşük bulundu. Hipertiroidi grubunda ise kontrol grubuna göre farklılık % 44 oranında yüksek bulundu (Şekil 4).

Karaciğer:

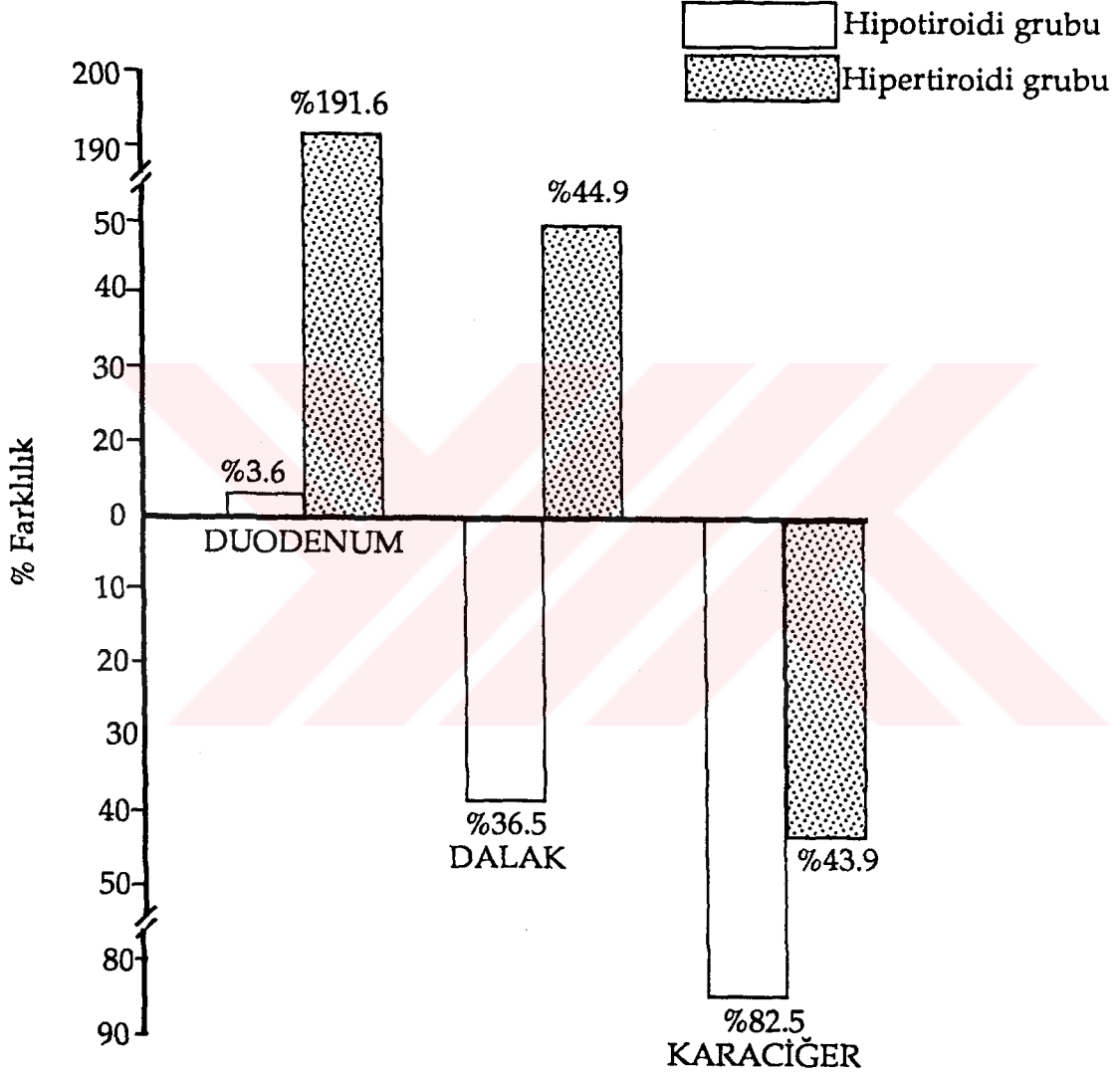
Karaciğere absorbe olan Fe⁵⁹ miktarı; kontrol grubunda 59.6 ± 30.8, hipotiroidi grubunda 10.4 ± 2.8, hipertiroidi grubunda ise 33.4 ± 10.6 olarak saptandı (Tablo 2). Kontrol grubuna göre absorpsiyon oranları, hipotiroidi grubunda % 83, hipertiroidi grubunda ise % 44 oranında düşük bulundu (Şekil 3, 4).

Tablo 2: Dokulardaki demir absorpsiyon değerleri ($\bar{X} \pm SD$) (* $p < 0.02$).

	DUODENUM	DALAK	KARACİğER
KONTROL GRUBU	25.1 \pm 3.1	29.8 \pm 6.3	59.6 \pm 30.8
HİPOTİROİDİ GRUBU	26.0 \pm 15.9	18.9 \pm 7.8	10.4 \pm 2.8
HİPERTİROİDİ GRUBU	73.2 \pm 37.1*	43.2 \pm 26.2	33.4 \pm 10.6



Şekil 3: Dokulardaki demir absorpsiyon değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0.02$).



Şekil 4: Dokulara ait demir absorpsiyon değerlerinin, kontrol grubuna göre % farklılığı.

III - ERİTROSİTER PARAMETRELER İLE İLGİLİ BULGULAR

Eritrosit: Deney gruplarının eritrosit sayısı ile ilgili bulgular; kontrol grubunda ortalama 7.95 ± 1.33 ($\times 10^6 / \text{mm}^3$), hipotiroidi grubunda 6.87 ± 1.22 ($\times 10^6 / \text{mm}^3$), hipertiroidi grubunda ise 6.91 ± 1.22 ($\times 10^6 / \text{mm}^3$) olarak bulundu (Tablo 1). Gruplar arasında; kontrol grubu ile hipotiroidi grubu arasında % 13.6, kontrol grubu ile hipertiroidi grubu arasında ise % 13.1'lik düşüş saptandı. Kontrol grubu ile deney grupları arasında yapılan istatistiksel analiz, tüm farklılıkların anlamlı olduğunu gösterdi ($p < 0.01$) (Şekil 5, 7).

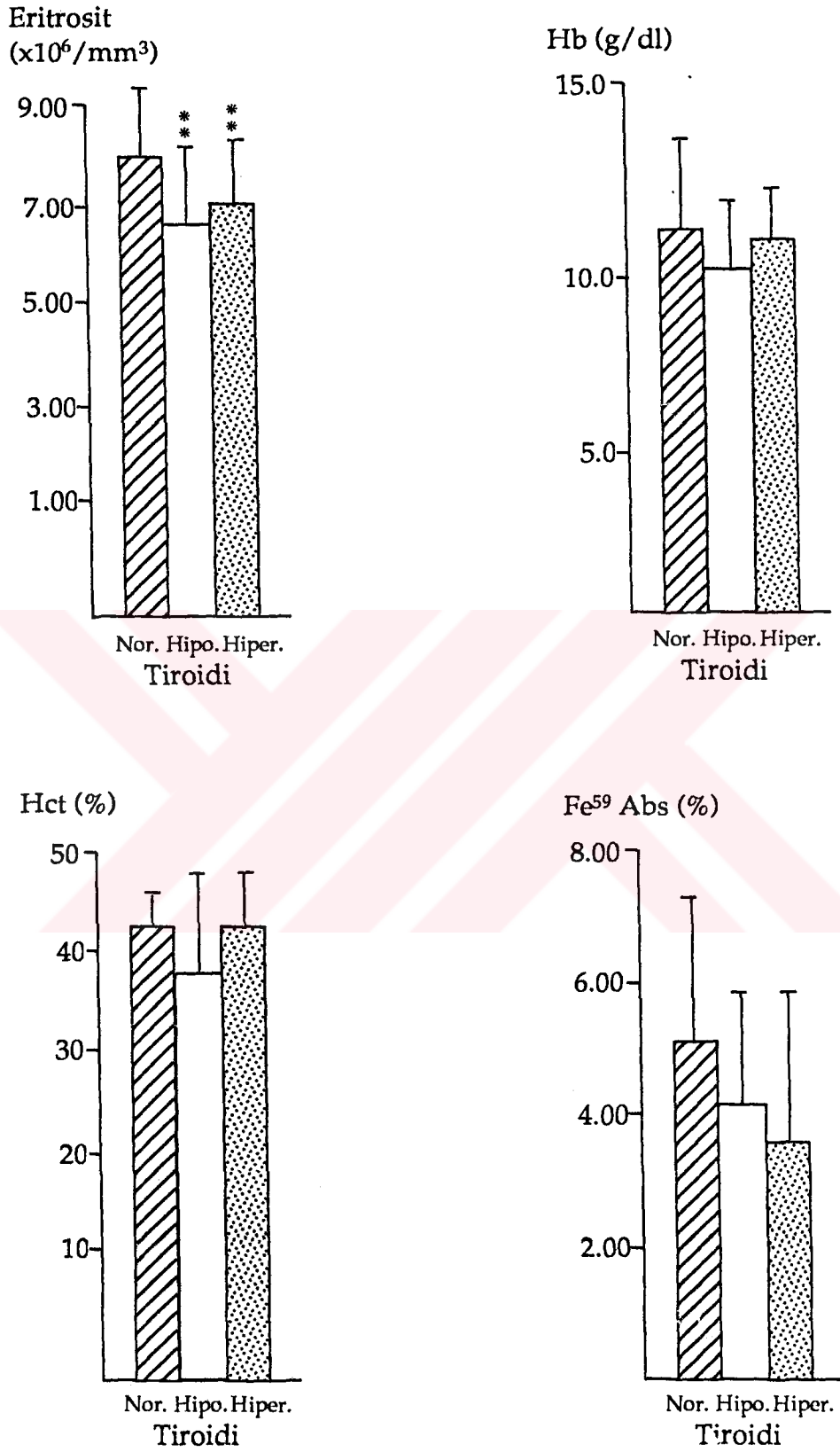
% Hematokrit: Kontrol grubunda % Hct değeri 41.60 ± 2.87 , hipotiroidi grubunda 38.15 ± 7.89 , hipertiroidi grubunda ise 41.95 ± 4.28 olarak saptandı. Belirtilen parametrelerin istatistiksel incelenmesinde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 1, Şekil 5).

Hemoglobin: Kontrol grubunda Hb değeri 11.76 ± 1.72 g / dl, hipotiroidi grubunda 10.81 ± 1.81 g / dl, hipertiroidi grubunda ise 11.59 ± 1.17 g / dl olarak saptandı. Yapılan istatistiksel incelemede, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 1, Şekil 5).

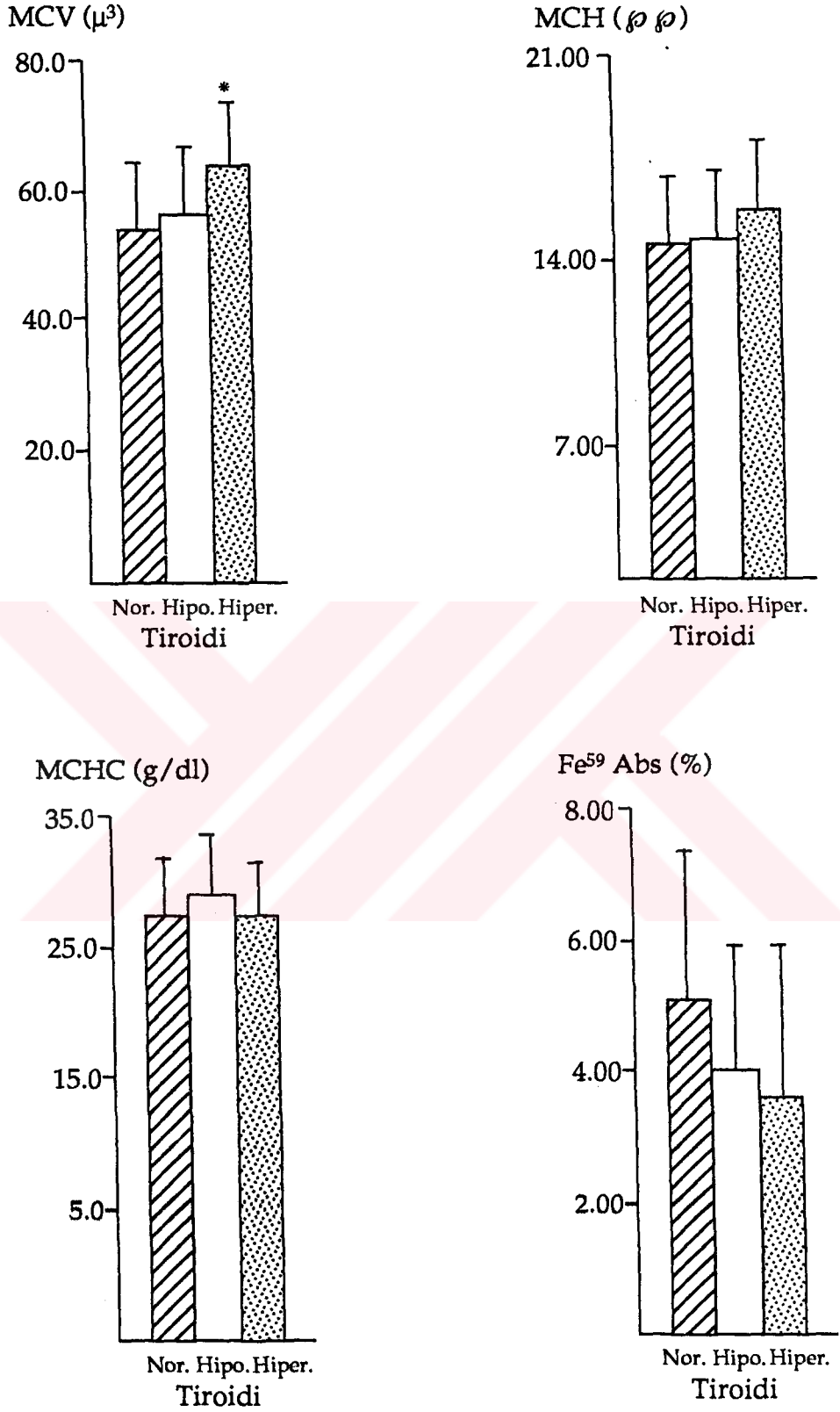
MCV: Bulgularımıza göre tek eritrosit ortalama hacmi; kontrol grubunda $53.69 \pm 9.39 \mu^3$, hipotiroidi grubunda $56.63 \pm 10.30 \mu^3$, hipertiroidi grubunda ise $62.27 \pm 11.59 \mu^3$ bulundu. Hipotiroidi grubunun MCV değeri kontrol grubuna göre % 5,5 oranında yüksek bulundu. Ancak bu farklılığın istatistiksel anlamlılığı saptanamadı. Hipertiroidi grubunda ise belirtilen artış % 16 oranındaydı ve farklılığın istatistiksel anlamlılığı belirlendi ($p < 0.02$) (Tablo 1, Şekil 6, 7).

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini kontrol grubunda 15.30 ± 3.18 g / dl, hipotiroidi grubunda 16.00 ± 3.37 g / dl, hipertiroidi grubunda 17.47 ± 3.76 g / dl değerlerinde bulundu. Kontrol grubu ile deney grupları arasındaki farklılık; hipotiroidi grubunda % 4.5, hipertiroidi grubunda % 14.2 oranında bulundu. Ancak, belirtilen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 1, Şekil 6, 7).

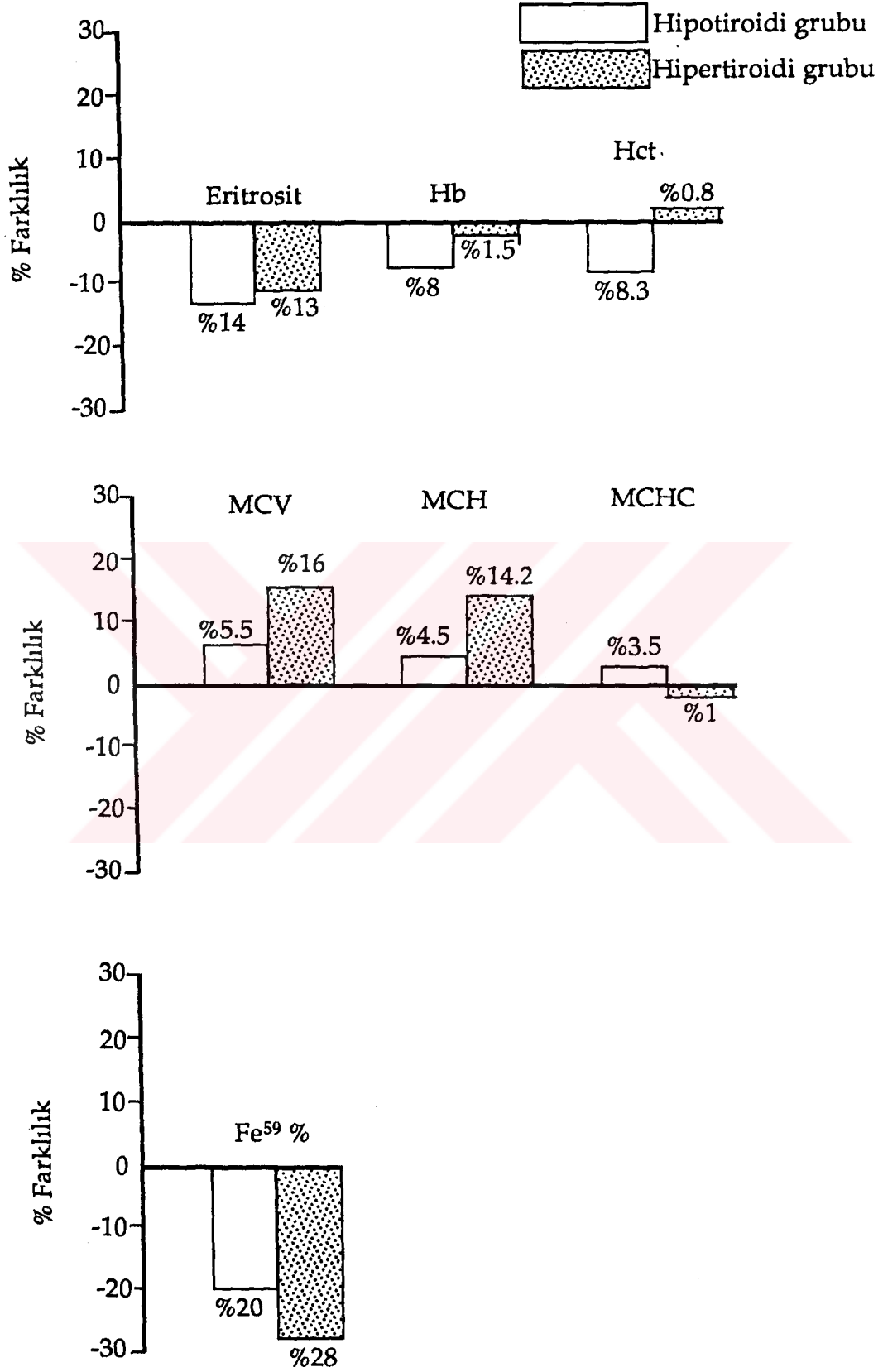
MCHC: Bulgularımıza göre, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonları; kontrol grubunda 28.07 ± 3.11 g / dl, hipotiroidi grubunda 29.07 ± 5.70 g / dl, hipertiroidi grubunda ise 27.79 ± 3.83 g / dl olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 1, Şekil 6, 7).



Şekil 5: Tüm gruplara ait eritrositer parametrelerin ve % Fe^{59} absorpsiyon değerlerinin karşılaştırılması (** $p < 0.01$).



Şekil 6: Belirtilen gruplara ait MCV, MCH, MCHC ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerlerinin karşılaştırılması (* p < 0.02).



Şekil 7: Tüm gruplara ait eritrositer parametrelerin ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerlerinin kontrol grubuna göre % farklılığı.

IV-KORELASYON BULGULARI

Korelasyon incelemesi % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri ile eritrositer parametreler arasında yapıldı (Tablo 3, 4, 5).

Duodenumdan kana absorbe olan % Fe⁵⁹ miktarları ile eritrosit sayıları arasında yapılan korelasyon incelemesinde; korelasyon katsayısı, kontrol grubunda $r = 0.15$, hipotiroidi grubunda $r = 0.18$, hipertiroidi grubunda ise $r = -0.36$ olarak bulundu. Elde edilen korelasyon değerlerine göre Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile eritrosit sayısı arasında; kontrol grubu ve hipotiroidi grubunda çok zayıf pozitif bir ilişki bulunurken, hipertiroidi grubunda, her iki parametre arasında negatif zayıf bir ilişki saptandı (Şekil 8).

% Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile % Hct değerleri arasında yapılan incelemede, korelasyon katsayısı kontrol grubunda $r = 0.08$, hipotiroidi grubunda $r = 0.06$, hipertiroidi grubunda $r = 0.04$ olarak bulundu. Bu sonuçlar Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile % Hct değeri arasında ilişki olmadığını gösterdi (Şekil 9).

% Fe⁵⁹ absorpsiyonu ve Hb arasında; kontrol grubunda çok zayıf pozitif bir ilişki gözlendi ($r = 0.19$). Hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında, demir absorpsiyonu ve Hb değeri arasında bir ilişki bulunamadı (Şekil 10).

% Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile tek eritrosit ortalama hacmi arasındaki korelasyon incelemesinde; kontrol ve hipotiroidi grubunda, parametreler arasında ilişki görülmedi. Buna karşın, hipertiroidi grubunda % Fe⁵⁹ ve MCV arasında orta dereceye yakın, pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.45$) (Şekil 11).

% Fe⁵⁹ -MCH arasında, kontrol grubunda ilişki bulunmadı ($r = 0.07$). Hipotiroidi grubunda negatif zayıf bir ilişki ($r = -0.21$), hipertiroidi grubunda ise pozitif orta dereceye yakın bir ilişki ($r = 0.42$) bulundu (Şekil 12).

Bulgularımıza göre % Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile MCHC arasında; hipotiroidi grubunda ilişki gözlenmedi ($r = -0.01$). Kontrol ve hipertiroidi grubunda ise pozitif çok zayıf bir ilişki bulundu (Şekil 13).

Tablo 3 : Kontrol grubuna ait eritrositer parametreler ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri.

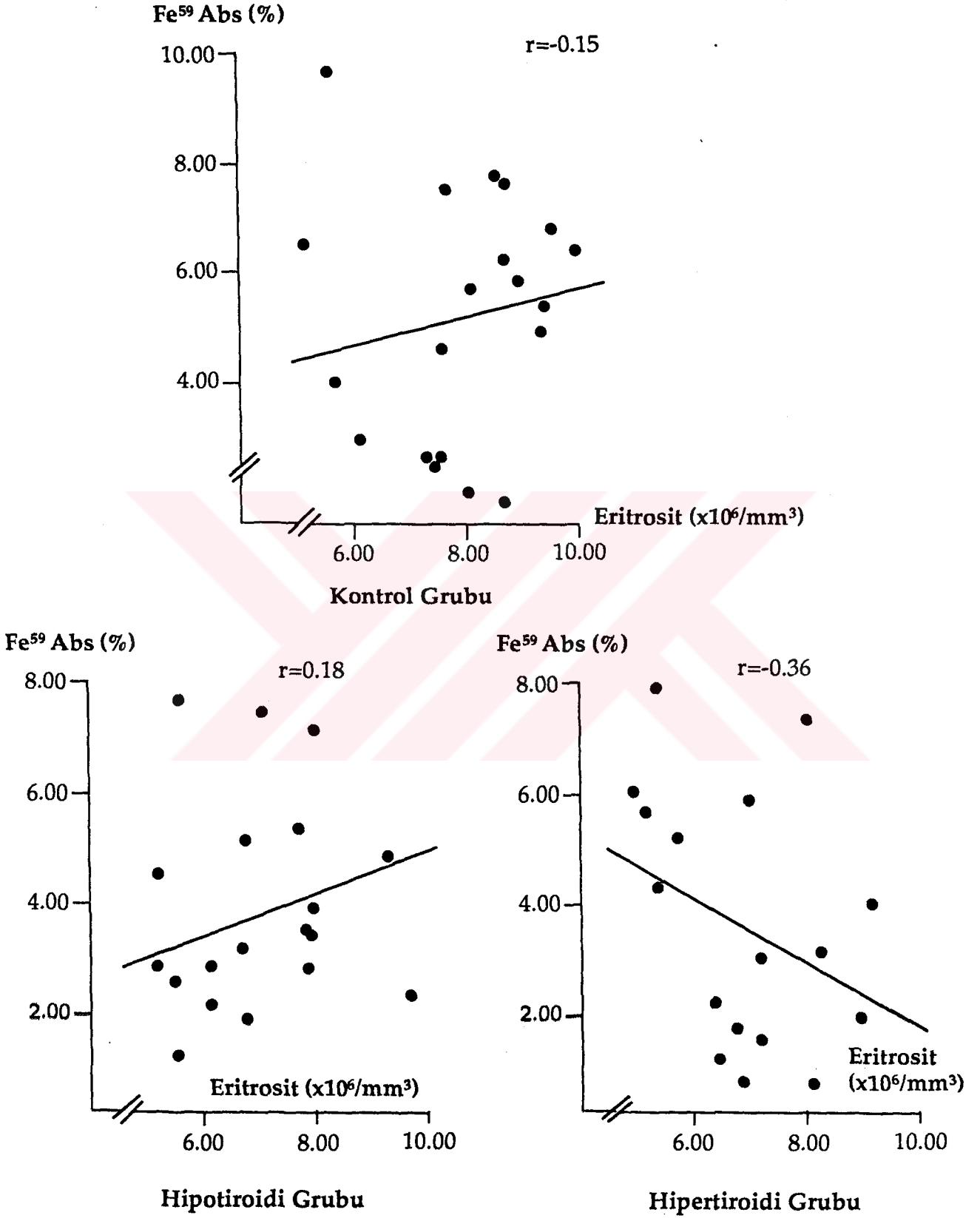
No	Ağırlık g.	Hct %	Hb g/dl	Eritrosit x10 ⁶ mm ³	MCV μ ³	MCH ρ ρ	MCHC g/dl	Fe ⁵⁹ Uptake %
1	132	38	-	9.50	40.0	-	-	6.70
2	139	44	13.4	8.71	50.5	15.4	30.4	6.08
3	140	41	13.7	9.85	41.6	13.9	32.7	6.48
4	154	45	13.7	9.38	47.9	14.6	30.4	4.75
5	168	40	12.4	5.28	75.7	23.5	31.0	6.80
6	137	44	14.1	7.62	57.7	18.5	32.0	7.33
7	129	38	9.6	8.82	43.1	10.9	25.2	7.54
8	157	48	13.9	8.92	53.8	15.6	28.9	5.52
9	168	37	11.1	5.89	63.8	18.9	30.0	2.94
10	179	42	11.4	8.08	51.9	14.1	27.1	2.33
11	127	41	11.5	5.64	72.7	20.4	28.0	4.04
12	258	42	11.8	9.35	44.9	12.6	28.1	5.17
13	202	43	11.1	8.66	49.6	12.8	25.8	2.71
14	157	39	9.6	7.46	52.3	12.8	24.6	2.06
15	163	38	9.8	7.35	51.7	13.3	25.7	2.55
16	177	42	13.9	8.24	50.9	16.9	33.1	5.53
17	213	40	9.0	6.64	60.2	13.5	22.5	9.76
18	190	41	9.5	7.25	56.5	13.1	23.2	2.61
19	185	44	11.7	8.99	48.9	13.0	26,6	7.39
20	150	45	12.7	7.49	60.1	16.9	28.2	4.50

Tablo 4 : Hipotiroidi grubuna ait eritrositer parametreler ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri.

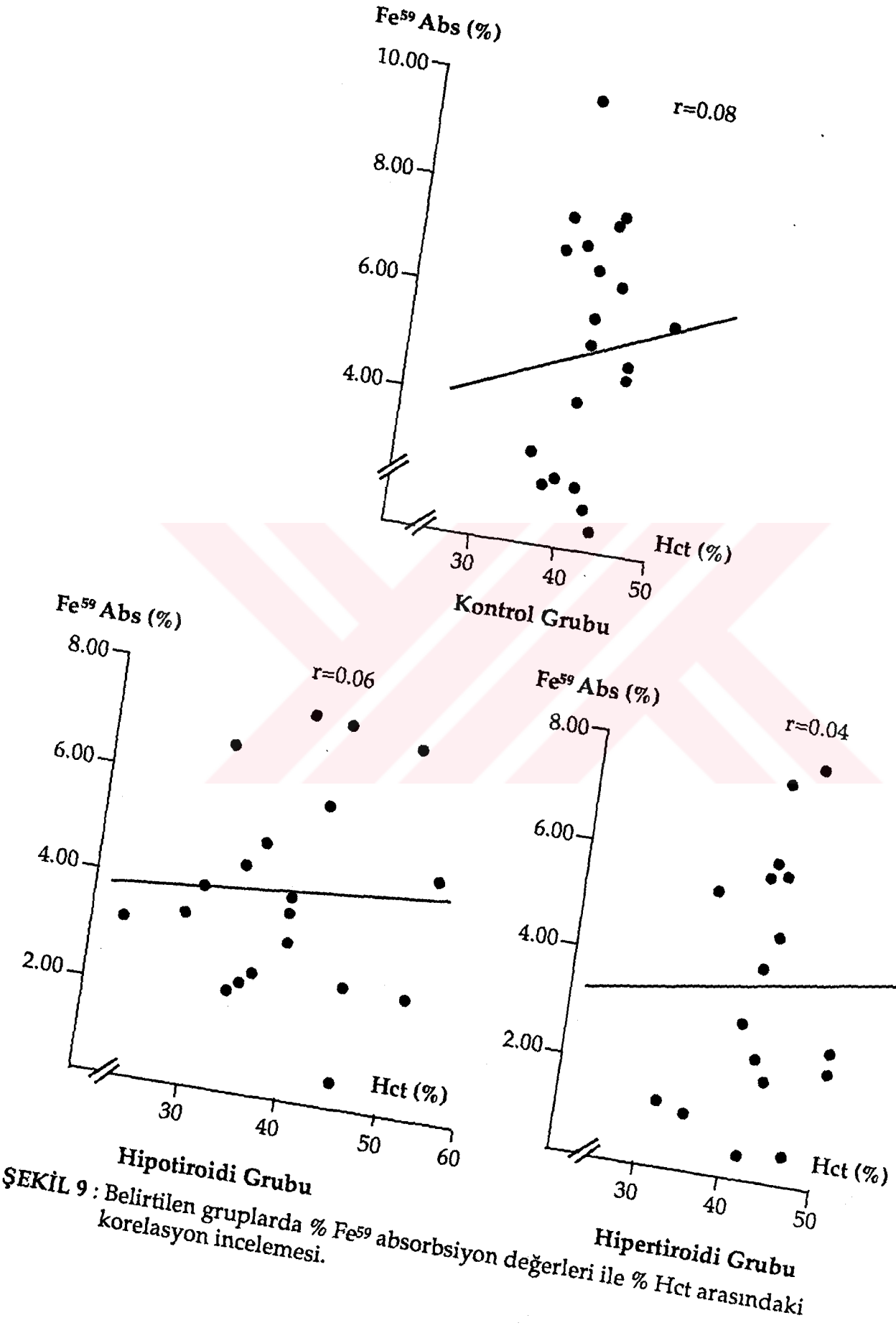
No	Ağırlık g.	Hct %	Hb g/dl	Eritrosit x10 ⁶ mm ³	MCV μ ³	MCH ø ø	MCHC g/dl	Fe ⁵⁹ Uptake %
1	117	29	10.4	7.72	37.5	13.5	35.8	3.95
2	148	38	6.6	7.87	48.2	8.4	17.4	3.54
3	147	49	14.8	8.07	60.7	18.3	30.2	7.11
4	135	53	10.6	8.46	62.6	12.5	20.0	4.56
5	143	45	13.3	5.41	83.1	24.6	29.5	1.07
6	180	52	11.5	9.54	54.5	12.0	22.1	2.48
7	107	45	13.3	7.71	58.3	17.3	29.5	2.56
8	135	40	11.8	7.63	52.4	15.5	29.5	5.86
9	105	35	10.4	5.94	58.9	17.5	29.7	2.35
10	147	35	9.6	6.79	51.5	14.1	27.4	4.94
11	106	28	11.1	6.41	43.7	17.3	39.6	3.36
12	89	30	11.7	-	-	-	39.0	6.71
13	145	38	10.9	7.72	49.2	14.1	28.7	3.63
14	115	36	10.8	5.49	65.5	19.7	30.0	2.88
15	120	34	10.6	6.29	54.0	16.8	31.2	2.17
16	100	38	10.9	5.99	63.4	18.2	28.7	3.14
17	115	23	8.3	5.21	44.1	15.9	36.1	3.22
18	95	42	11.2	7.18	58.5	15.6	26.6	7.30
19	132	39	9.8	5.79	67.3	16.9	25.1	7.41
20	105	34	8.6	5.43	62.6	15.8	25.3	4.47

Tablo 5 : Hipertiroidi grubuna ait eritrositer parametreler ve % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri.

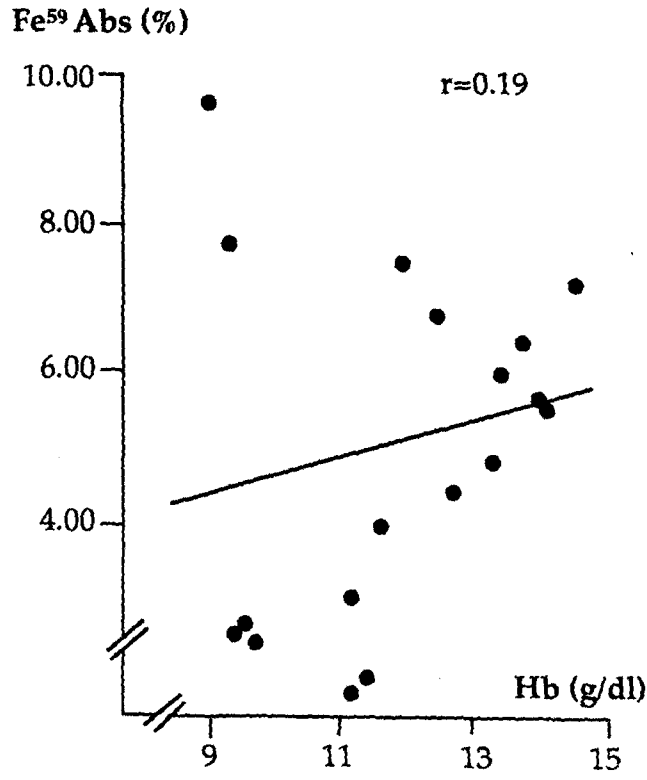
No	Ağırlık g.	Hct %	Hb g/dl	Eritrosit x10 ⁶ mm ³	MCV μ ³	MCH ø ø	MCHC g/dl	Fe ⁵⁹ Uptake %
1	147	45	12.4	6.61	68.0	18.7	2.75	0.92
2	140	32	10.4	7.05	45.4	14.7	32.5	1.49
3	175	35	10.8	6.34	55.2	17.0	30.8	1.28
4	172	43	9.2	6.66	64.5	13.8	21.4	1.79
5	152	41	12.4	7.98	51.4	15.5	30.2	7.54
6	147	44	10.9	7.62	57.7	14.3	24.8	-
7	166	42	11.7	6.73	62.4	17.4	27.8	5.91
8	115	36	13.6	5.61	64.2	24.2	37.7	5.31
9	140	42	12.7	6.37	65.9	19.9	30.2	2.33
10	95	41	10.5	5.04	81.3	20.8	25.6	6.03
11	107	41	12.1	5.18	79.1	23.3	29.5	5.69
12	103	45	11.9	5.36	83.9	22.2	26.4	7.86
13	118	42	12.5	5.54	75.8	22.5	29.7	4.61
14	90	50	13.3	7.29	68.6	18.2	26.6	3.00
15	115	40	-	8.45	47.3	-	-	3.02
16	210	50	11.8	8.99	55.6	13.1	23.6	2.30
17	170	41	11.6	9.12	44.9	12.7	28.3	4.05
18	195	44	9.5	7.10	61.9	13.4	21.6	-
19	174	43	11.8	7.08	60.7	16.6	27.4	-
20	165	42	11.1	8.14	51.6	13.6	26.4	0.88



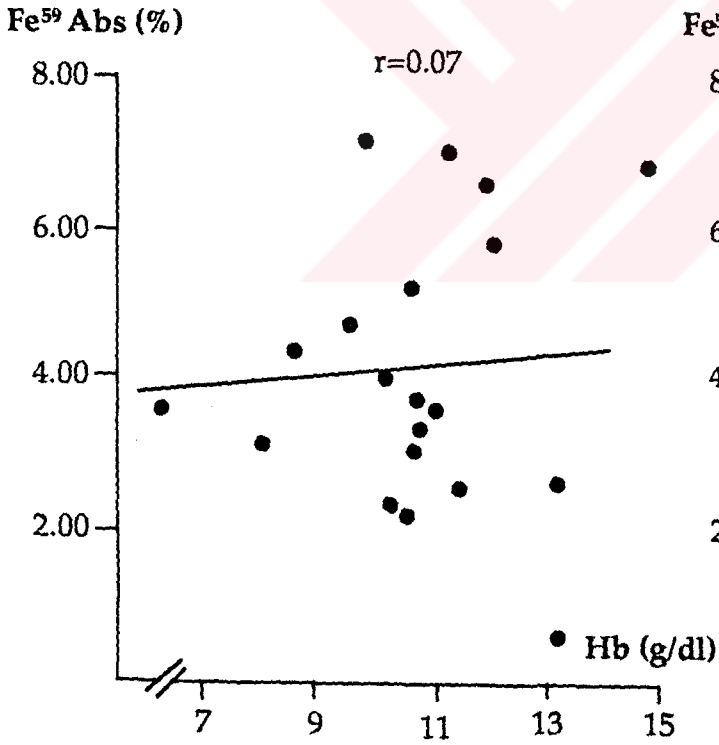
ŞEKİL 8 : Belirtilen gruplarda % Fe^{59} absorpsiyon değerleri ile eritrosit arasındaki korelasyon incelemesi.



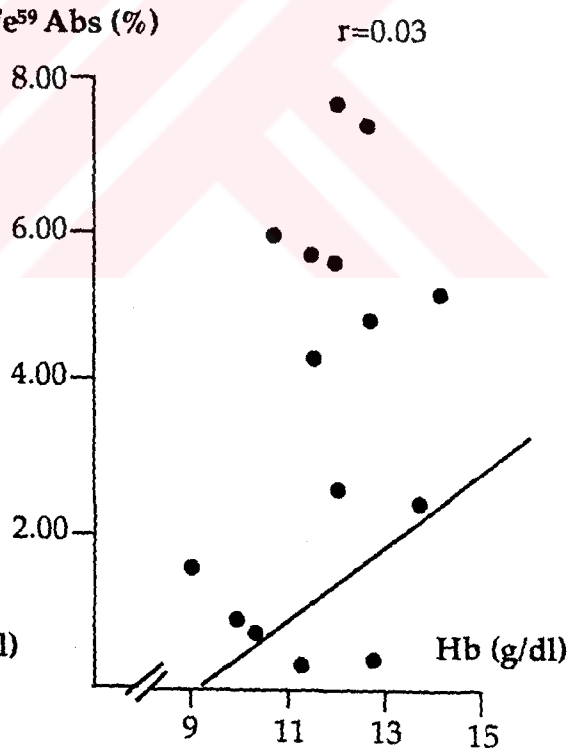
ŞEKİL 9 : Belirtilen gruplarda % Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri ile % Hct arasındaki korelasyon incelemesi.



Kontrol Grubu

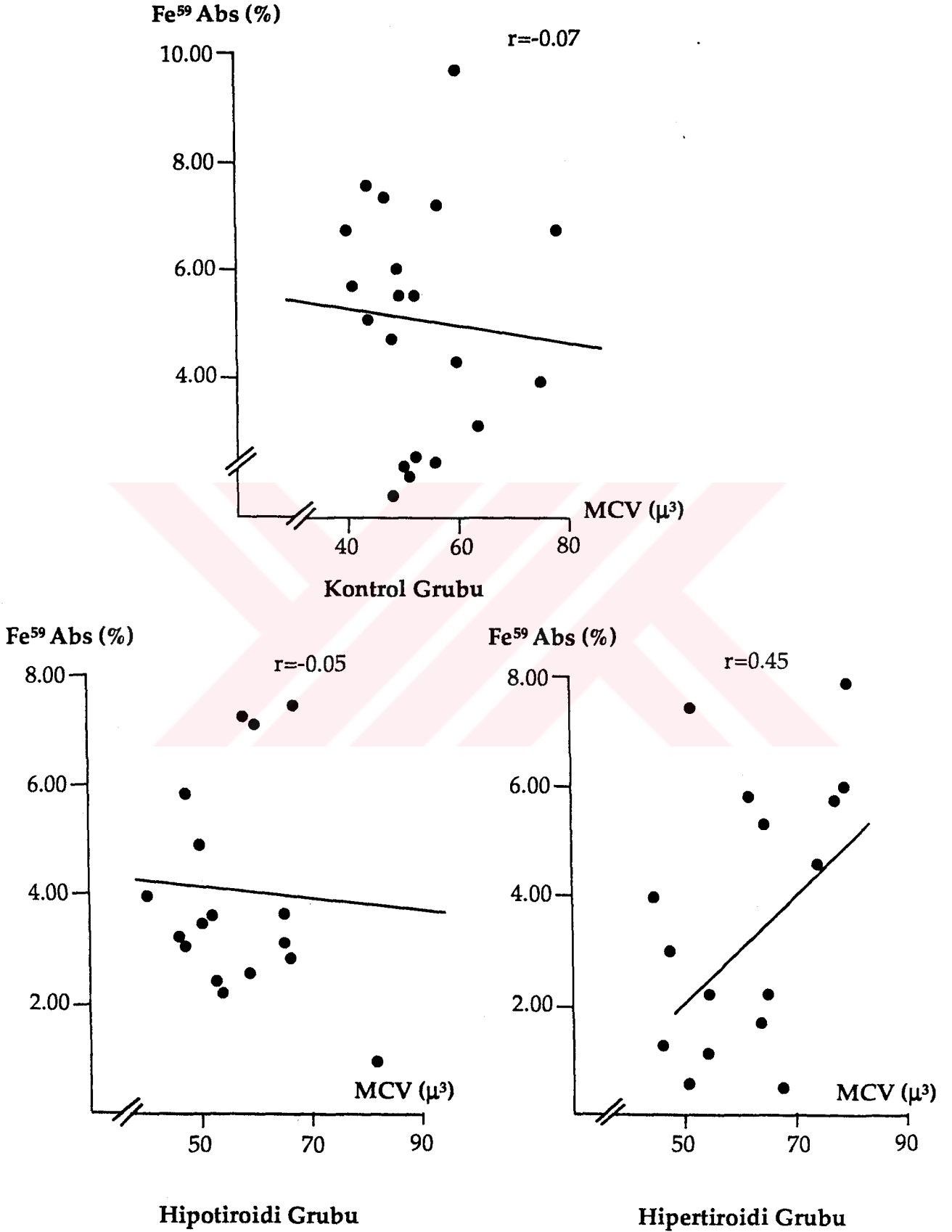


Hipotiroidi Grubu

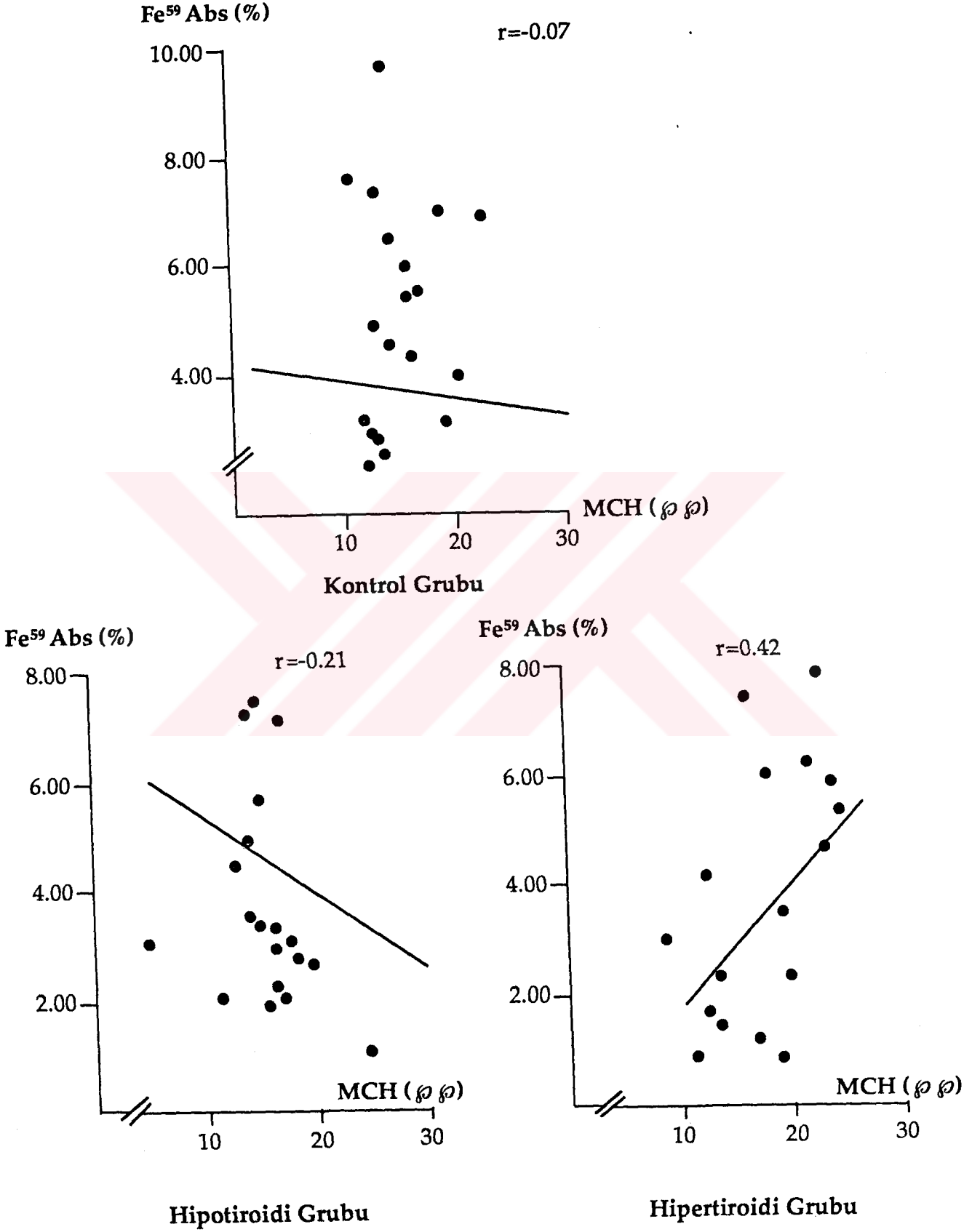


Hipertiroidi Grubu

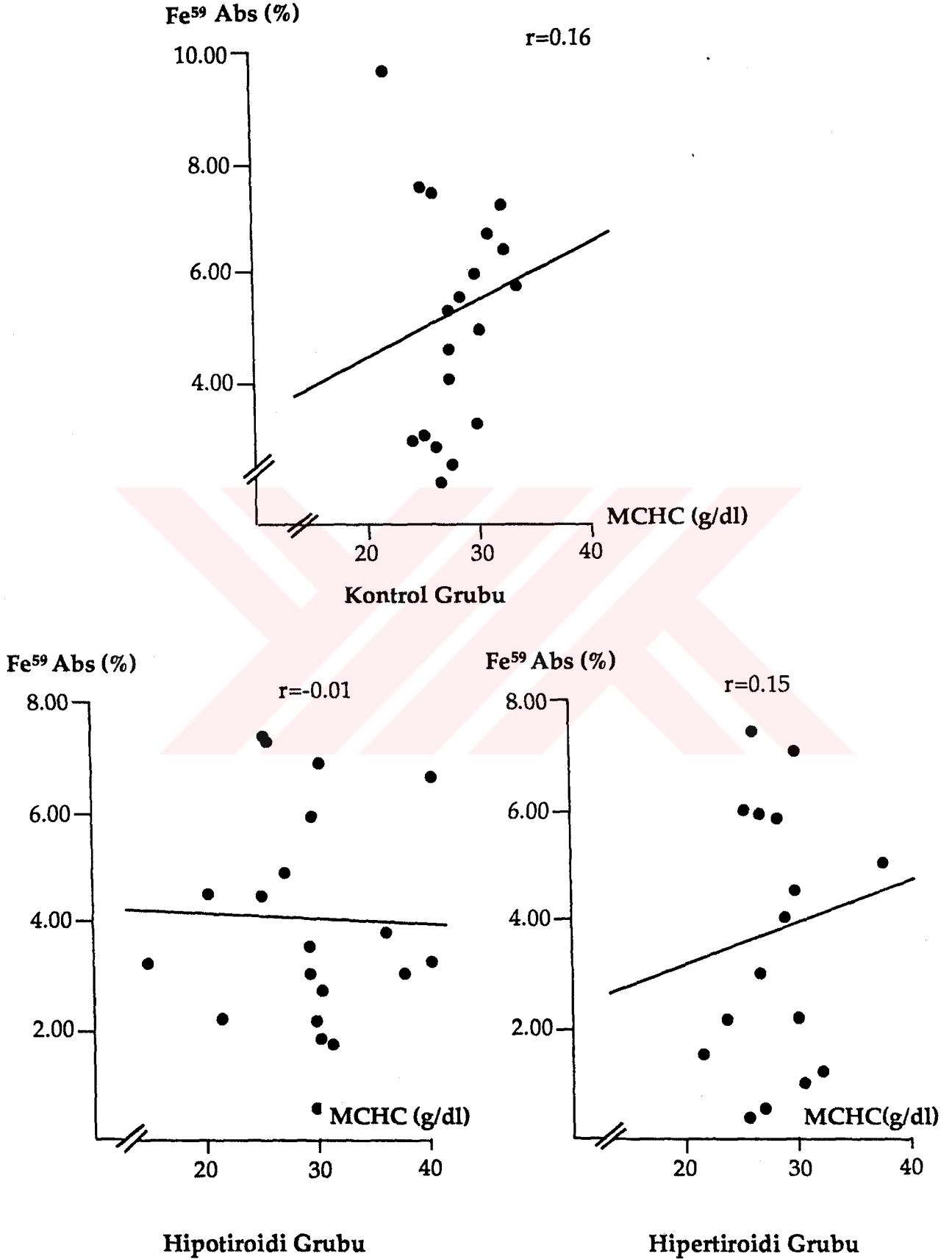
ŞEKİL 10 : Belirtilen gruplara ait Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri ile hemoglobin değerleri arasındaki korelasyon incelemesi.



ŞEKİL 11 : Belirtilen gruplara ait Fe^{59} absorpsiyon değerleri ile MCV değerleri arasındaki korelasyon incelemesi.



ŞEKİL 12 : Belirtilen gruplara ait Fe⁵⁹ absorpsiyon değerleri ile MCH değerleri arasındaki korelasyon incelemesi.



ŞEKİL 13 : Belirtilen gruplara ait Fe^{59} absorpsiyon değerleri ile MCHC değerleri arasındaki korelasyon incelemesi.

YORUM VE TARTIŞMA

Hipo ve hipertiroidi koşullarında, duodenal bölgede demir absorpsiyonunun incelenmesini amaçlayan araştırmamızda, deneysel hipo ve hipertiroidi oluşumu, hormon düzeylerinin izlenmesi ile saptanmıştır. Şekil 1 ve Tablo 1'de görüldüğü gibi iyod blokerlerinin (methimazole, 75 mg / 100 g yem), sıçanlarda tiroid fonksiyonlarını inhibe ettiği gözlenmiştir. Hipotiroidili sıçanlarda TSH hormonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgu T_3 T_4 hormon düzeylerinin azalmasına bağlı olarak TSH ve TRH üzerindeki inhibisyonun ^{azalması} sonucudur. Araştırmamızda saptanan hormon bulguları, uyguladığımız yöntemin primer hipotiroidi oluşumunda başarılı olduğunu göstermektedir. Mannisoto ve arkadaşları; sıçanlarda uyguladıkları benzer yöntemde, 14 gün methimazole verilmesi sonucu TSH'nın arttığı, T_3 - T_4 düzeylerinin ise azaldığını saptamışlardır (65). Belirtilen bulgular sonuçlarımıza paralel bir uygunluk göstermektedir.

Hipertiroidi grubunda ise uygulanan L-tiroksin (T_4 hormonu) deney hayvanlarının T_4 düzeyinde çok anlamlı artış oluşturmuştur (Şekil 1, Tablo 1). Buna karşın T_3 düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu (% 39) gözlenmiştir. Hipertiroidi grubunun hormon düzeyleri, T_4 artışı, T_3 azalması ile TSH azlığı ile sonuçlanmıştır. T_4 fazlalığı TSH inhibisyonuna neden olmakta, hipotiroidik sıçanlarda gözleendiği gibi TSH artışı saptanmamaktadır. TSH azlığı nedeniyle tiroid bezinin uyarılması azalmakta, endojen T_3 salgısı yavaşlamaktadır. Belirtilen bulgular deney hayvanlarında T_4 fazlalığı, TSH azlığı ile karakteristik bir hipotiroidi tablosunun oluştuğunu göstermektedir.

Araştırmamızda deney hayvanlarının insülin düzeyleri de saptanmıştır. Bu hormonun ölçülmesindeki amaç, hipo ve hipertiroidi koşullarında insülin düzeyinin değişimi ile demir absorpsiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Demir absorpsiyonunda etkili faktörleri inceleyen daha önceki araştırmalarımızda; glukozun demir absorpsiyonunu arttırdığı (100), diabetik hayvanlarda glukozun etkisiz kaldığı (102), insülin tedavisi ile transport olaylarının düzeldiği (101, 118) saptanmıştır. İnsülin demir transportundaki etkisini vurgulayan bu araştırmaya bağlı olarak hipo ve hipertiroidili olgularda da insülin değişiminin transporta etkisi izlenmiştir. Bulgularımıza göre, hipotiroidi grubunda, insülin düzeyi kontrol grubuna göre % 26.6 oranında düşük bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 1, 2). Klinik araştırmalarda, hipotiroidili hastaların bir kısmında insülin, büyüme hormonu ve somatomedin eksikliğinden bahsedilmektedir (106). İnsülin azlığı, hipotiroidi koşullarında genel metabolizmanın azalmasına bağlı olarak, glukoz kullanımının azalması

sonucu olabilir (62, 76).

Pedersen ve arkadaşları hipotiroidili hastalarda, yağ dokusunda glukoz kullanımı ve insüline karşı direnci incelemişlerdir. Araştırmanın sonucu hipotiroidide insülinin yağ dokusuna daha az bağlandığı, bu nedenle glukoz transportunun ve kullanımının (lipogenez) azaldığı belirtilmektedir (76). Hipotiroidi koşulunda dokularda glukoz kullanımının azalması, kanda glukoz düzeyinin yüksek kalmasına neden olacağından, sindirim kanalında glukozun konsantrasyon gradyanına bağlı taşınımı yavaşlayacak, buna bağlı olarak demir absorpsiyonu azalacaktır.

Hipertiroidi grubunda ise; insülin düzeyi, hem kontrol hem de hipotiroidi grubuna göre çok düşük bulunmuştur (Tablo 1 Şekil 1, 2). Literatürde hipertiroidi ve insülin ilişkisi ile ilgili pek çok çalışmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda hipertiroidik koşullarda insüline direncin arttığı, insülin reseptörlerinin azaldığı, glukoz metabolizmasının bozulduğu, pankreatik hormon salgısının azaldığı gösterilmiştir (1, 24, 50, 54, 62, 71, 85). Bunun yanında Raboudi ve arkadaşları köpeklerde yapmış oldukları deneysel çalışmalarda, kısa süreli tirotoksikosis sonucu (10 gün), insülin ve glukagon sekresyonunun değişmediğini belirtmiştir. Bu hayvanlarda açlık kan şekerinin yüksek olduğu, hepatik glukoz oluşumunun arttığı, bunun glukoneogenez veya glukojenolizin artması ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (83). Çalışmamızda, hipertiroidi oluşum süresi daha uzundur ve T₄ fazlalığında insülin düzeyinin, önemli oranda azaldığı saptanmıştır (Tablo 1, Şekil 1, 2). İnsülin azlığı demir transportunda engelleyici bir faktör olabilir.

Çalışmamızın ana konusunu oluşturan duodenal bölgedeki demir absorpsiyonu ile ilgili bulgularımızda; hipertiroidili hayvanlarda radyoaktif demirin kana absorpsiyonu, kontrol grubuna göre % 20 oranında düşük bulunmuştur. Hipertiroidi grubunda ise demir absorpsiyonu, hipotiroidi grubunda olduğu gibi azalma (% 28) göstermiştir (Tablo 1, Şekil 7). Ancak her iki deney grubuna ait % absorpsiyon azalması, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemiştir. Kanımızca deney hayvanlarında hipo ve hipertiroidi koşullarının kronik süreçler içinde olmaması, bu sonuçların anlamlılık göstermemesine neden olabilir.

Hipo ve hipertiroidi koşullarında demir absorpsiyonunda meydana gelen değişimler deney hayvanlarının genel demir metabolizmasında, hemopoitik sistemlerinde ve demir depolanmasında meydana gelebilecek değişimlerle ilgili bulunmaktadır. Bu nedenle, deney koşullarında hayvanların eritrositer parametreleri ve depo organlardaki demir miktarını inceleyen sonuçlarımızı ele alıp, tekrar konu üzerinde durmak istiyoruz.

Demirin dokularda tutulması ile ilgili sonuçlarımızda; kontrol grubuna göre hipotiroidi grubunda, karaciğer dokusunda % 82.5, dalak dokusunda % 36.5 oranında daha az demir absorbe edildiği saptanmıştır. Aynı hayvanların duodenum segmentlerinde, demir absorpsiyonu kontrol grubuna göre önemsiz bir artış gös-

termiştir (% 3.6 oranında) (Tablo 2, Şekil 3, 4).

Tiroid hormonları karaciğerde sitokrom oksidaz, δ - aminolevülinat sentetaz (ALAS) (93), $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, ATP az (18), malik enzim (82), α gliserofosfat dehidrogenaz (59, 82) gibi birçok metabolik enzim üzerinde etkilidir. Bu enzimler, karaciğerde farklı yollar üzerinden demirin depolanmasını ve kullanımını etkilerler. Örneğin tiroid hormonlarının yüksek dozda verilmesi sonucunda, heme proteinlerini okside eden sitokromların azaldığı belirtilir (86, 94). Bu etkinin seks steroidleri tarafından düzenlendiği, endojen steroidlerin tiroid hormonlar aracılığı ile etkili olduğu ileri sürülür (70, 109).

Hepatik ALAS tiroid hormonlarının etkisi altında heme sentezini başlatan ve sonlandıran bir enzimdir. Bu enzimin, porfirinin heme sentezini regüle eden, etkisi internal hormon düzeyiyle yakından ilgilidir. T_3 hormonunun karaciğerde, 15 farklı proteinin sentezini regüle ettiği saptanmıştır (93). Bu etki enzimler aracılığı ile olur. Örneğin ferritin sentezi, $\text{T}_3 - \text{T}_4$ hormonlarının etkisi altında düzenlenir. Bu nedenle, tiroid hastalarında tiroid fonksiyonlarının değişimi ile serum ferritin düzeyinin de değiştiği belirtilmektedir (64, 97). Takamatsu ve arkadaşları araştırmalarında, T_3 ve T_4 düzeyi ile serum ferritin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, tirotoksikozis tedavisinden sonra $\text{T}_3 - \text{T}_4$ azalması ile serum ferritininin azaldığını saptamışlardır (97). Araştırmamızda hipotiroidili sıçanların karaciğer dokusunda absorpsiyon yeteneğinin kontrole göre çok düşük bulunması (farklılık % 82.5), ferritin metabolizmasının bozulmasına bağlı olabilir. Hipotiroidi koşullarında demir turnover hızının azaldığı gözlenmiştir. Serumdaki serbest demir konsantrasyonu, demir bağlama kapasitesi düşer. Bunun yanında kemikilikte depolanan demir miktarı normaldir. Radyoaktif demirle izlenen, eritroblastların demir uptake'i hipotiroidide normale göre düşük bulunmuştur. Hipotiroidi koşullarında demir metabolizmasının yavaşlamasına karşın, karaciğer ve dalak retiküloendotel-yel hücrelerinde demir birikiminin nispeten fazla olduğu vurgulanmaktadır (4). Bulgularımızda dalak ve karaciğerde demir tutulmasının azalmış olarak görülmesi, demir kullanımının azalmasına bağlı olarak, depoların doluluğunu ve bu organlara transportun yavaşladığını gösterebilir.

Hipotiroidi koşullarında eritrosit metabolizmasının, özellikle G-6-PD (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz) enziminin azalması sonucu eritrosit ömrünün kısaltıldığı ileri sürülmektedir. Periferik kan preparatlarında, anormal şekilli eritrositler saptanmıştır (32). Bazı hastalarda sferositik hemolitik anemi bulguları rapor edilmektedir (60). Hormon eksikliğine bağlı olarak oluşan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, ATP az enzim yetersizliği nedeniyle, hücre içinde Na^+ konsantrasyonunun arttığı veya genel elektrolit dengesinin bozulduğu ileri sürülmektedir (32). Bu bilgilerin ışığı altında RES'de eritrosit yıkımının fazla olacağı ve yıkım ürünleri arasındaki demirin depoları dolduracağı düşünülür. Depo hücrelerde demirin fazla olması ve transpor-

tun yavaşlaması radyoaktif demir absorpsiyonunun yavaşlamasına neden olabilir.

Duodenal segmentlerde absorbe olan demir miktarı, hipotiroidi ve kontrol grubunda eşdeğer düzeylerde bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 3). Bu bulgu, hipotiroidi grubunun mukozal hücrelerinde demir absorpsiyonunun normal olduğunu gösterir. Buna karşın, mukozal hücrelerden kana geçen demir miktarının (% Fe⁵⁹ absorpsiyonu) az olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 1). Bu olay hipotiroidik koşullarda TIBC'nin azalmasına, yani transferrin azalmasına bağlı olabilir. Nitekim tiroid hormonlarının azlığında mukozal transport mekanizmalarının yavaşladığı, transport enzimlerinin aktivitesinin bozulduğu, protein metabolizmasının yetersiz kaldığı birçok çalışmada belirtilmektedir (31, 89).

Hipertiroidi grubuna ait organ incelemelerinde ise; duodenal segmentin demir absorpsiyonunun kontrol grubuna göre çok yüksek olduğu (% 191, 6) gözlenmiştir (Tablo 2, Şekil 3, 4). Duodenal bölgede demir absorpsiyonunun yüksek düzeyde olmasına karşın, kana geçen demir miktarı oldukça düşüktür (Şekil 1). Karaciğer dokusunda absorblanan demir, kontrole göre % 43.9 oranında düşük bulunurken, dalakta absorpsiyon olayının % 44,9 oranında yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 4).

Literatürde, vücuttaki demir depolarının göstergesi olarak, ferritin ölçümü ile ilgili çalışmalara rastlanmaktadır (79, 87). Genellikle, hipertiroidik hastalarda serum ferritininin yüksek olduğu, anti-tiroidal ilaçların kullanımı ile T₃ ve T₄ düşmesine paralel olarak serum ferritin seviyesinin de düştüğü belirtilmektedir (97). Hiperferritinemi patogenezinde etkili faktör, kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalarda retikuloendotel hücrelerin haraplandığı ve ferritin bu hücrelerden sızdığı ileri sürülmektedir (64). Bir başka görüş; hipertiroidide plazma ferritin klerensinin zayıfladığını ileri sürmektedir. Moleküllerin ilgili organlara taşınması, serumdaki ferritin miktarının artması şeklinde yorumlanmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, hipertiroidizmde serum ferritininin demir deposu göstergesi olamayacağı üzerinde durmaktadırlar (64, 107). Serum ferritininin hipertiroidik koşullarda fazla olması, mukozal hücrelerde ferritin artması demektir. Bu nedenle duodenumdan hücrelere absorbe olan radyoaktif demir, ferritin moleküllerinde depolanacaktır. Ferritin fazlalığı aynı zamanda taşıyıcı sentezini inhibe edeceğinden, demirin kanda taşınımı, bulgularımızda da gözlemlendiği gibi (% Fe⁵⁹ absorpsiyonu), (Tablo 1 ve Şekil 7) azalacaktır.

Dalak dokusunda gözlenen demir absorpsiyonunun artması, hipertiroidik koşullarda eritrosit ömrünün normal olması, G-6-PD enziminin fazla ve buna bağlı olarak eritrosit metabolizmasının hızlı olması ve eritrosit yıkımının, hipotiroidik gruba göre, düşük olması ile açıklanabilir. Dalakta depo hücrelerin absorpsiyon kapasitesi yükselebilir (31, 110).

Eritrositer parametreler ile ilgili bulgularımız; hipotiroidi ve hipertiroidi ko-

şullarında eritrosit sayısının kontrol grubuna göre azaldığını göstermiştir. Azalma oranı hipotiroidi grubunda % 14, hipertiroidi grubunda ise % 13 olarak bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 1, Şekil 5, 7).

Hemoglobin ve % hematokrit değerleri ise her üç grupta da eşdeğer düzeylerde bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 5). Hipotiroidi olgularında hemotolojik değerleri irdeleyen araştırmalarda farklı verilerle karşılaşılmaktadır. Bu hastaların bir grubunda eritrosit, hemoglobin, hematokrit değerleri normal sınırlarda bulunurken, farklı bir grupta; örneğin hemoglobin değeri 9 g / dl'nin altında bulunmakta, başka bir grupta ise % Hct normal, hemoglobinden fakir makrositer karakterde anemiden söz edilmektedir (23, 103). Bulgularımızda hipotiroidi grubunun eritrosit sayısında kontrole göre anlamlı azalma saptanmasına karşın, bu değerlerin anemik sınırlarda olmadığı gözlenmiştir. Aneminin önemli kriterini oluşturan Hb ve %Hct değerleri de normal sınırlarda bulunmuştur. Hipotiroidede oluşan aneminin ana nedeni olarak, kemik ilikte eritroid hücre hipoplasizi üzerinde durulmaktadır. Tiroid hormonlarının azlığında metabolik olayların yavaşlaması, kemik iliği fonksiyonlarına da yansımakta, eritrosit yapım hızı azalmaktadır. Buna ilave olarak tiroid hormonlarının eksikliği, B₁₂ vitamini, folik asit, demir gibi hemopoetik maddelerin yetersizliğine neden olmakta ve anemi oluşabilmektedir. Eritropoezin yavaşlamasında etkili bir başka faktör, dokularda O₂ kullanımının azalmasıdır (23, 45, 120). Belirtilen koşullarda eritropoietin salgısı azalacağından, eritropoetik stimülasyonda yavaşlar. Das ve arkadaşları hipotiroidili olgularda eritropoietin düzeyinin düşük veya normal sınırlarda olduğunu bulmuşlardır (23). Bizim hipotiroidili hastalarda yapmış olduğumuz bir çalışmada, eritropoietinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır (95).

Literatürde hipotiroidi anemileri eritrosit morfolojisine göre farklı şekillerde tanımlanmaktadır. Hipotiroidili hastalarda anemiler; a- Normokrom normositik, b- Hipokrom mikrositik, c- Makrositik, genellikle megaloblastik özelliklerde bulunabilir (32, 46, 49). Bunun yanında araştırmamızda gözlendiği gibi, hematolojik değerleri normal hipotiroidi olgularına da rastlanmaktadır (23). Eritropoezin yavaşlamasına karşın, eritrositer parametrelerin normal sınırlarda bulunması, hipotiroidi koşullarda plazma hacminin azalmasıyla açıklanmaktadır. Hipotiroidili hastalarda hem plazma hacminin, hem de total eritrosit kitlesinin azaldığı saptanmıştır. Ancak plazma hacmindeki azalma, hücresel azalmaya oranla daha fazla bulunmuştur (23).

Hipotiroidili sıçanlarda tek eritrosit hacmi (MCV) ve hemoglobin değerleri ile ilgili bulgularımız (Tablo 1, Şekil 6), hücrelerin normositik karakterde, normal hemoglobin içeriğine sahip olduğunu göstermiştir. Hipotiroidide MCV değerleri özellikle hemopoetik maddelerin yetersizliğinde makrositer veya mikrositer karakterde olmaktadır. Hastada tiroid hormonlarının eksikliği, mide mukozasının

bozulmasına ve aklorhidriye neden olabilir. B₁₂ vitamini taşıyıcısı intrinsik faktöre karşı otoantikorlar oluşabilir. Bu olayların sonucu hastada B₁₂ vitamin yetersizliği ortaya çıkar ve pernisiyöz anemi riski oluşur. Aynı nedenlerle folik asit yetmezliğine de yol açarak riski arttırır (3, 36, 46). Hipotiroidi olgularında megaloblastik eritropoezin göstergesi olarak serum laktik dehidrogenaz (LDH) seviyesinin yüksekliği, eritroblastlarda DNA sentezine giren H³ - timidin'in anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (23).

Mikrositer karakterdeki eritrosit oluşumu ise genellikle demir eksikliğinin sonucudur. Hipotiroidi koşulunda oluşan aklorhidri Fe⁺³'ün redüklenmesini engeller ve absorblanan demir miktarı azalır. Fe⁺³ moleküllerinin mukozal hücrelerde birikimi hücre yıkımına ve absorpsiyonun bozulmasına neden olabilir. Ancak bu hastalarda demirin kullanım hızı da yavaşladığından demir eksikliği oluşum sıklığı fazla değildir. Örneğin kemik ilikte demir miktarının yüksek olduğu ölçülmüştür. Nitekim hipotiroidi hastalarının çoğunda plazma demiri normal sınırlarda bulunmuştur (23). Bir grup hipotiroidili hastada ise hematolojik değerler normal olduğu halde, demir eksikliğine rastlanabilmektedir (23). Özellikle kadınlarda bulunan demir eksikliği anemisi, hipotiroidiye bağlı menoraji ile açıklanmaktadır (114). Bulgularımızda; Hb, MCH ve MCHC değerleri demir eksikliğini göstermektedir. Ancak duodenal segmentte saptanan Fe⁵⁹ absorpsiyonundaki artış, demir gereksinmesinin arttığını kanıtlayabilir. Bu nedenle ilerideki çalışmalarımızda deney hayvanlarında demir parametreleri ile ilgili ölçümlerin yapılması planlanmıştır.

Hipertiroidi grubunun eritrosit parametrelerinde de, hipotiroidi grubuna benzer şekilde yalnız eritrosit azalması saptanmıştır (Tablo 1, Şekil 5). Eritrosit sayısının kontrol grubuna göre % 13 oranında azalması anlamlı bulunmuş, bunun yanında Hb'nin % 1.5 oranında azalması, Hct'in % 0.8'lik artışı anlamlılık göstermiştir (Şekil 5, 7). Literatür bilgileri hipertiroidili hastalarda eritropoezin hızlandığını, eritrosit sayısındaki artışın plazma hacminin artmasıyla maskelendiğini göstermektedir (26). Hipertiroidi tedavisi ile eritrositer parametrelerin normale döndüğü saptanmıştır. Çalışmamızda hipertiroidili sıçanların eritrosit sayısı, hipotiroidi grubunda olduğu gibi kontrole göre düşük fakat normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 1). Hipertiroidili hastaların eritrosit sayılarını inceleyen araştırmalarda, bazı kişilerde eritrosit artışının olduğu, bir kısmının normal eritrosit taşıdığı, bazı kişilerin ise anemik olabildiği belirtilmektedir (23, 31, 45). Ancak tiroid hormonlarının seviyesi ile eritrosit sayısı arasında bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (58). Hipertiroidide gözlenen aneminin nedeni konusunda; demir eksikliği, demir kullanımının azalması, mide asidinin azalmasına bağlı olarak demir absorpsiyonunun azalması, folat eksikliği, B₁₂ vitamininin kullanım hızının artmasına bağlı olarak B₁₂ azlığı, B₁₂'nin idrarla atılmasının fazla olması gibi çeşitli nedenler üzerinde durulmaktadır (32, 47, 116). T₃ - T₄ hormonlarının eritropoeze direkt etki-

sini inceleyen araştırmalarda ise; T₃ - T₄ fazlalığında metabolizmanın hızlanmasına bağlı olarak O₂ kullanımının arttığı, dokuda hipoksi oluşunu sonucunda eritropoietin salgısının fazlaľařtıėı ve kemik iliğin stimölasyonu sonucu eritropoezin hızlandığı belirtilmektedir (58). Das ve arkadaşlarının hipertiroidili hastalarda yaptıkları eritropoietin ölçümlerinde plazma eritropoietin düzeyi 0.1 - 0.2 IU arasında bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise hormon düzeyinin 0.08 IU düzeylerinde ölçülmesi, hipertiroidide hormonun sentez ve salgısının arttığını kanıtlamaktadır (23). Bizim hipertiroidili hastalarda yapmuş olduğumuz bir başka araştırmada ise eritropoietin düzeyleri 0.055 - 0.350 IU arasında bulunmuştur (95). Bu sonuçlar hipertiroidili hastalarda eritropoietin düzeyinin farklı bulunacağını kanıtlamaktadır. T₃ - T₄ hormonlarının hipoksiden bağımsız olarak, eritropoietin yapımı üzerine direkt stimölün etkisinin olduğu ileri sürölmektedir (49, 92). T₃ - T₄ hormonlarının eritroid hücelere etkisini, in vitro koloni kültürlerinde araştıran çalışmalar da; hormonun koloni stimölasyonu yaptığı saptanmuştur (47).

Son yıllarda tiroid hormonlarının etki mekanizmasını, moleküler düzeyde inceleyen çalışmalarda, hormon reseptörlerinin plazma membranlarında ve nukleus membranlarında bulunduğu gösterilmiştir. Reseptör uyarısı hücrede spesifik mRNA'ların artışına neden olur ve yapısal proteinlerin sentezi artar. Hücre aktivitesi hormon düzeyine bağımlı olarak hızlanır veya yavaşlar (26, 41). Hipertiroidide T₃ - T₄ artışı kemik ilikteki eritroid hücelerin metabolik aktivitesini hızlandırarak eritropoezi stimöl eder. Nitekim hipertiroidili hastalarda saptanan % retikülosit artışı (% 1.5 - 2.5), eritropoezin hızlandığını kanıtlamaktadır (23). Kemik ilikte hücelerin aşırı stimölasyonu nedeniyle eritroid hiperplasizi, megaloblastik veya normoblastik tiplerde gözlenmektedir. Kemik iliğindeki demir depolarının azaldığı belirtilmektedir (23). Spesifik hormon reseptörlerinin yalnız blastik hücelerde olmadığı, eritrosit membranlarında da bulunduğu saptanmuştur (26). Sıçan eritrositlerinde yapılan çalışmalarda; hormon reseptör kompleksinin oluşması sonucu Ca⁺² - ATPaz'ın aktive olduğu bulunmuştur. Enzim aktivasyonu ile intrasellöler kalsiyum konsantrasyonunun fizyolojik sınırlarda tutulması sağlanarak, eritrositlerin fonksiyonel özelliği korunmaktadır (90). Eritrosit membranlarındaki T₃ - T₄ reseptörlerinin dolaşım sisteminde hormon transportu bakımından da önemli olduğu ileri sürölmektedir (26).

Hipertiroidi grubunda eritrositlerin, kontrol grubuna oranla, daha büyük hacimli oldukları saptanmuştur. Kontrol grubu ile hipertiroidi grubunun MCV değerleri arasında bulunan % 16 oranında farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 1, şekil 6, 7). Hipertiroidik sıçanların eritrosit sayısındaki anlamlı azalmaya rağmen, % Hct değerinin farklılık göstermemesi, MCV değerindeki artışla ilgili olabilir. Literatür taramasında, hipertiroidili hastaların MCV değerleri hakkında farklı bilgiler verilmektedir. Hipertiroidide eritrositler, hastanın hematolojik özelliklerine göre makrositer, mikrositer veya normasiter tipte bulunabilmek-

tedir. Kuhn ve arkadaşları anemik olmayan hipertiroidili hastalarda, Hb subfraksiyonlarını, eritrositer parametreleri ve hacim değişimlerini incelemişlerdir. Araştırmacılar hipertiroidide eritrosit sayısının kontrole göre yüksek, Hb değerinin aynı düzeyde MCV'nin ise azalmış olduğunu saptamışlardır (58). Eritrosit artışı yanında artan mikrositik karakterdeki hücrelerde Hb A₂ veya Hb F'nin yükseldiği gözlenmiştir. Bu çalışmada T₄ düzeyi ile MCV arasında (-) bir korelasyondan söz edilmektedir. T₄ artışı ile eritropoezin hızlandığı ve farklı Hb moleküllerini içeren küçük hacimli hücrelerin oluştuğu ileri sürülmektedir (58). MCV değişimleri, eritrositlerdeki Hb'nin yapısal özellikleri ile yakından ilgilidir. Tiroid hormonları Hb molekülünde özellikle, globin zincirinin sentezinde önemli etkinliklere sahiptir. Uzun süreli T₄ fazlalığında β zincir yapımının bozulduğu ileri sürülmektedir (13, 58). Hb A molekülünün bozulması ile yerine Hb A₂ veya Hb F'in oluştuğu ve bu nedenle MCV'nin değiştiği belirtilmektedir.

Hemoglobin değerleri ile ilgili bulgularımız; hipertiroidi grubunda hemoglobinin kontrol grubuna göre % 1.5 oranında düşük, MCH'in % 14.2 oranında yüksek, MCHC'nin ise % 1 oranında düşük olduğu gösterilmiştir (Şekil 7). Gruplar arasındaki farklılığın anlamsız bulunması, eritrosit azalmasına rağmen Hb içeriğinin normal olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca Hb ve MCHC değerleri, kontrol grubuna yakın düzeylerde olmasına karşın, MCH değerinin % 14.2 oranındaki yüksekliği, bu grupta plazma hacminin arttığını da kanıtlayabilir. Tiroid hormonlarının vücut sıvılarının regülasyonundaki etkisi farklı hormonları etkileyerek meydana gelmektedir. T₃ - T₄ hormonları; örneğin aldesteron ve kortizolün etkisini arttırıcı bir özelliğe sahiptir. Bu nedenle T₃ - T₄ fazlalığında vücutta su tutulması artmakta ve plazma hacmi fazlalaşmaktadır (55, 99).

Duodenal demir absorpsiyonunu eritrositer parametreler ile karşılaştıran korelasyon araştırmalarımızda, kontrol ve hipotiroidi grubuna ait parametrelerde genel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fe⁵⁹ absorpsiyon %'nin eritrosit, hemoglobin, % hematokrit, MCV, MCH, MCHC değerleri ile karşılaştırılması sonucu, elde edilen dağılım grafiği, regresyon eğrisi ve regresyon katsayısı (r) anlamlı bir sonuç vermemiştir (Şekil 8, 9, 10, 11, 12, 13). Sağlıklı kontrol grubunda demir absorpsiyonu ile eritrositler parametreler arasında bir korelasyon bulunamaması, tarafımızca beklenen bir bulguydu. Sağlıklı organizmada demir absorpsiyonu, depolardaki demir düzeyi ile kontrol edilir. Bu nedenle eritrositler parametrelerdeki değişimler, demir absorpsiyonunu fazlaca etkilemez. Bu konuda daha önce yapmış olduğumuz araştırmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (96, 100). Son yıllarda ferritinin depo demir göstergesi olduğu kabul edilmekte, serum ferritin düzeyi ile demir absorpsiyonu arasında önemli bir ilişkinin olduğu üzerinde durulmaktadır (79, 87).

Hipotiroidi grubunda korelasyon bulunmamasının nedeni; yine depo demiri ile ilgilidir. Hipotiroidide metabolik olayların yavaşlaması nedeniyle demir kul-

lanımı azalmakta ve depolarda demir düzeyi yüksek kalmaktadır. Bu nedenle eritrositer parametrelerdeki küçük değişimler, demir absorpsiyon hızını etkilememektedir. Hipotiroidili hastalarda yapılan ferrokinetik araştırmalarda; plazma Fe⁵⁹ klerensinin genellikle uzadığı, plazma demir turnover hızının normalden farklı olmadığı, eritroid hücrelerde demir kullanımının normalden daha düşük olduğu ve kemik ilikteki depo demirinin normal düzeyde bulunduğu yapılan birçok araştırmada saptanmıştır (23, 46, 55). Bu nedenle demir absorpsiyonu yine depolardaki demir düzeyine bağlı bir değişim gösterecektir.

Hipertiroidi grubunda eritrosit -% Fe⁵⁹ korelasyonunda $r = -0.36$ değerinde az anlamlı bir (-) korelasyon saptanmıştır (Şekil 8). % Fe⁵⁹ - MCH karşılaştırılmasında $r = 0.42$ 'ye uyan yine az anlamlı (+) korelasyon bulunmuştur (Şekil 12). Bir başka anlamlı bulgu ise % Fe⁵⁹ ile MCV değerleri arasında saptanmıştır ($r = 0.45$) (Şekil 11). % Fe⁵⁹ değerleri ile karşılaştırılan diğer parametrelerde ise anlamlılık tespit edilememiştir (Şekil 9, 10, 13).

Hipertiroidili hastalarda yapılan hematolojik incelemelerde; hastaların çoğunda aneminin gözlenmediği, eritropoezin hızlı olduğu, kemik iliğinin hipersellüler, çoğunlukla normoblastik veya megaloblastik karakterde olduğu, plazma hacminin ise önemli oranda arttığı saptanmıştır (23, 28, 32). Bu nedenle, hastalarda demir kullanımının fazlalaşması, depolarda demirin tükenmesi, serum demirinin azalması sonucu, demir ihtiyacı artar ve duodenal mukozal hücrelere demir absorpsiyonu kolaylaşır. Dokulardaki absorpsiyon %'si ile ilgili bulgularımızda aynı paralelde bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 7). Bunun yanında kana absorbe olan % Fe⁵⁹ miktarının normalden düşük bulunması, ya plazma hacminin artmasına bağlı olarak hemodilüsyondan veya transport olaylarının yavaşlamasından kaynaklanabilir. Hipertiroidili olgularda, depo organlarda depolama özelliğinin bozulduğu belirtilmektedir. Buna bağlı olarak ferritin plazmadaki düzeyi yüksek bulunmakta ve serum ferritininin depo demiri için gösterge olamayacağı vurgulanmaktadır (64). Buna bağlı olarak plazmada bulunan serbest demir, transferrin yerine ferritine bağlanarak taşınımın yavaşlamasına neden olabilir. Nitekim bulgularımızda da karaciğer dokusunda absorbe olan demir düzeyi düşük bulunmuştur (Şekil 6, 7). Konunun detaylı incelenmesi gereklidir.

Hipertiroidi grubunda duodenal bölgede % Fe⁵⁹ absorpsiyonu ile eritrosit sayısı arasında (-) ilişki bulunmuştur. Gutnisky ve arkadaşları izole sıçan barsaklarında demir transportu ile ilgili araştırmalarında; eritropoetin, eritropoez hızı ve serum demiri arasında bir ilişki bulmuşlardır. Araştırmada izole seğment, eritropoetin ile etkileştirilmiş, intestinal mukoza ve serozal tabakalarda Fe⁵⁹ absorpsiyonunun anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Araştırıcı absorpsiyon olayındaki hızlanmayı, eritropoetin etkisiyle sindirim kanalındaki absorban fonksiyonların artmasına bağlamıştır (43). Hipertiroidi koşullarında artan metabolik olaylar eritro-

poietin salgısını artırır ve eritropoez hızlanır. Hipertiroidi olgularında eritropoietin düzeyleri kontrole göre yüksek, O_2 gereksinmesine göre farklı düzeylerde bulunabilir (45, 55). Eritrosit sayısının yüksek olduğu koşullarda O_2 ihtiyacı azalacağından, bu olguların eritropoietin düzeyi daha düşük olacaktır. Buna bağlı olarak eritropoez hızı, Hb sentezi ve demir kullanımı birbirleriyle ilişkili olarak azalacaktır. Bu nedenle hipertiroidili deney hayvanlarında, eritrosit sayısı yüksek olanlarda demir absorpsiyonu düşük, düşük olanlarda ise yüksek bulunabilir. Konunun detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Hipertiroidi grubunda MCV - Fe^{59} ilişkisi (+) yönde bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Şekil 11'de de görüldüğü gibi ortalama eritrosit hacmi büyük olan deney hayvanlarında, demir absorpsiyonunun yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Hipertiroidi grubundaki deney sıçanlarında, ortalama eritrosit hacminin normal sınırlarda bulunması, kemik iliğindeki eritropoez olayının ve eritrokinetik olayların normal olduğunu gösterir. Normosellüler bir popülasyonda genç hücrelerin hacmi, yaşlı hücrelere göre büyüktür (68). Buna göre MCV değeri yüksek olan hayvanlarda, eritrosit yapım hızının daha fazla olduğu ve buna bağlı olarak demir absorpsiyonunun arttığı düşünülebilir. Hipertiroidide depolardaki demir yetersizliği nedeniyle, eritropoezin hızlanması, demir ihtiyacının artışına ve absorpsiyona yansır.

MCH ile Fe^{59} absorpsiyon %'si arasındaki (+) ilişkide; tiroid hormonlarının Hb sentezi üzerindeki etkisi ortaya çıkmaktadır. Hormonların Hb sentezini düzenleyici etkisi nedeniyle, hipertiroidili hayvanlarda genel olarak Hb değerleri normal sınırlarda bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 3). Hipertiroidiye bağlı eritropoetik stimülasyon sonucu, hemoglobin sentezinin artması ile demir kullanımı artmaktadır. Depolardaki demirin yetersizliği söz konusu edildiğinden, tüketim oranında demir absorpsiyonu da artacaktır. Belirtilen ilişki korelasyon eğrisinde ortaya çıkmıştır (Şekil 11).

SONUÇLAR

I - HİPOTİROİDİ GRUBU

1 - Hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda tiroid hormonlarının azlığı ile birlikte insülin hormonu da azalmaktadır. İnsülin azlığı duodenal bölgede demir absorpsiyonunun azalmasında etkili bir faktördür.

2 - Hipotiroidi, deney hayvanlarında anlamlı, eritrosit azalmasına neden olmuştur. Diğer eritrositer parametreler, kontrol grubu ile eşdeğer düzeydedir.

3 - Eritrosit sayısındaki azalmanın % Hct ve Hb değerlerine yansımaması plazma hacmindeki azalma ile açıklanmaktadır.

4 - Tek eritrosit ortalama hacmi ve hemoglobin değerleri ile ilgili bulgular, hücrelerin normositik karakterde, normal hemoglobin yapısına sahip olduklarını göstermiştir.

5 - Duodenal segmentte demir absorpsiyonu kontrol grubu ile aynı düzeydedir. Kana absorbe olan demir miktarı ise % 20 oranında düşük bulunmuştur. Bu bulgu mukozal hücrelerde demir absorpsiyonunun normal olduğunu, transport mekanizmasının ise yavaşladığını kanıtlar.

6 - Karaciğer ve dalakta demir depolanması önemli oranda azalır. Bu bulgu demir metabolizmasının yavaşlaması ile ilgili olabilir.

II - HİPERTİROİDİ GRUBU

1 - Hipertiroidi oluşturulan sıçanlarda, T₄ artışı TSH azalması ile birlikte, insülin hormonu da önemli oranda azalmaktadır.

2 - T₄ fazlalığı deney hayvanlarında anlamlı eritrosit azlığına neden olmuştur. Diğer eritrositer parametreler, kontrol grubu ile yakın düzeydedir.

3 - Eritrosit sayısındaki azalmaya rağmen % Hct değerinin farklılık göstermemesi, MCV değerindeki artış ile ilgilidir.

4 - Hemoglobin değerleri ile ilgili bulgular, deney grubunda Hb içeriğinin normal olduğunu ve plazma hacminin arttığını kanıtlamaktadır. Bu nedenle Hb ve MCHC değerleri kontrol grubuna yakın düzeylerde bulunurken, MCH değerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

5 - Duodenal segmentte demir absorpsiyonu kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir. Kana absorbe olan demir miktarı ise % 28 oranında düşük bulunmuştur.

6 - Karaciğer dokusunda absorblanan demir miktarı kontrole göre % 43.9 oranında düşük, dalakta ise % 44.9 oranında yüksektir.

ÖZET

Araştırmamız, hipo ve hipertiroidi koşullarında duodenal bölgede demir absorpsiyonunu incelemek amacıyla yapıldı. Çalışmada Wistar tipi albino, erişkin toplam 72 sıçan kullanıldı. Deney hayvanları; I - Kontrol grubu, II - Hipotiroidi grubu, III - Hipertiroidi grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Hipotiroidi oluşumu, deney hayvanlarına 20 gün süre ile standart yem içerisinde, iyod blokeri methimazol verilerek (75 mg / 100 g yem) sağlandı. Hipertiroidi oluşumu için ise aynı süre içinde L-tiroksin (T_4 hormonu) (0.4 mg / 100 g yem) verildi. Deney hayvanlarının T_3 , T_4 , TSH hormon düzeyleri ölçülerek hipo ve hipertiroidi oluşumu izlendi. Hipo ve hipertiroidi oluşturulan deney hayvanlarına ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı hayvanlara pentothal anestezi altında (25 mg / kg), oral yoldan midenin pilor bölgesine kadar, kateter yerleştirildi. Katetere bir enjektör aracılığı ile izotonik NaCl çözeltisinde (0.5 ml) Fe^{59} radyoizotopunu enjekte edildi (0.5 μ ci / sıçan). İzotop uygulamasından yaklaşık 1.5 sa. sonra, intrakardiyak ponksiyonla liqueminli kan örnekleri alındı. Bu süre duodenal demir absorpsiyonu için, maksimal - hızlı absorpsiyon süresi olarak verilmektedir. Her grubun 4 hayvanında, kan örnekleri uygulamadan 24 sa. sonra alınarak, demirin depo organlara dağılımı incelendi. Bu hayvanlarda duodenum, dalak, karaciğer dokularından 200 mg'lık kesitler alındı, absorbe olan demir saptandı. Tüm grupların kan örneklerinde % Fe^{59} absorpsiyonu ϕ sintilasyon aygıtında ölçülen Fe^{59} miktarından hesaplandı. Deney hayvanlarının eritrosit sayısı Hb ve % Hct değerleri, hemositometrik yöntemlerle ölçüldü. Bu değerlerden MCV, MCH ve MCHC değerleri uygun formüllerle bulundu. Deney hayvanlarının T_3 , T_4 , TSH ve insülin hormonları RIA yöntemiyle saptandı. Tüm parametrelere ait bulgular, gruplar arasında karşılaştırılarak, student's (t) testine göre istatistiksel analiz uygulandı. % Fe^{59} absorpsiyon değerleri, eritrositer parametreler ile karşılaştırılarak, korelasyon grafikleri, regresyon eğrisi ve korelasyon katsayısı (r) saptandı.

Bulgularımıza göre tiroid hormonları; kontrol grubunda $T_3 = 48.75 \pm 11.78$ ng / dl, $T_4 = 2.46 \pm 0.53$ mcg / dl, TSH = 0.54 ± 0.33 μ IU /dl, hipotiroidi grubunda

$T_3 = 26.10 \pm 6.93$ ng /dl, $T_4 = 1.20 \pm 0.54$ mcg /dl, TSH = 2.26 ± 1.53 μ IU / dl olarak bulundu. Belirtilen değerler hipotiroidi oluşumunu kanıtlıyordu. Hipertiroidi grubunda ise $T_3 = 29.75 \pm 4.11$ ng / dl, $T_4 = 6.35 \pm 1.38$ mcg / dl, TSH = 0.23 ± 0.17 μ IU /dl olarak saptandı. TSH azlığı, T_4 fazlalığı nedeniyle inhibisyon sonucu oluştu.

Duodenal bölgeden kana absorbe olan demir miktarı, kontrol grubunda % 5.14 ± 2.15 , hipotiroidi grubunda % 4.13 ± 1.87 , hipertiroidi grubunda ise % 3.76 ± 2.30 olarak saptandı. Hipotiroidi grubundaki demir absorpsiyonunun, kontrolle göre % 20 oranında düşük olması ve hipertiroidi grubunda % 28 oranındaki farklılık (azalma) istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Dokuların demir absorpsiyonu, duodenal segmentte hipotiroidi grubunda, önemli bir farklılık göstermedi (fark % 3.8). Buna karşın hipertiroidili sıçanların duodenumunda Fe^{59} miktarı, kontrol grubuna göre çok yüksek (fark % 191.6) bulundu. Dalak dokusunda Fe^{59} absorpsiyonu kontrol grubuna göre hipotiroidide % 37 oranında düşük, hipertiroidi grubunda ise % 44.9 oranında yüksekti. Karaciğer dokusunda ise Fe^{59} absorpsiyonu kontrol grubuna göre, hipotiroidi grubunda % 82.5, hipertiroidi grubunda % 43.9 oranında düşük bulundu. Sonuçlar hipotiroidide depolarda demir absorpsiyonunun azaldığını, hipertiroidide ise karaciğerde azalıp, dalakta arttığını gösteriyordu.

Eritrositer parametreler ile ilgili bulgular: Eritrosit sayısı, kontrol grubunda 7.95 ± 1.33 ($\times 10^6$ / mm^3), hipotiroidi grubunda 6.87 ± 1.22 ($\times 10^6$ / mm^3), hipertiroidi grubunda ise 6.91 ± 1.22 ($\times 10^6$ / mm^3) olarak bulundu. Hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre % 13.6, hipertiroidi grubunda ise % 13.1 oranında saptanan azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Deney hayvanlarının Hb değeri kontrol grubunda 11.76 ± 1.72 g /dl hipotiroidi grubunda 10.81 ± 1.81 g / dl, hipertiroidi grubunda ise 11.59 ± 1.17 g / dl olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. % Hct değerleri her üç grupta yakın düzeylerde (kontrol grubunda % 41.60 ± 2.87 , hipotiroidi grubunda 38.15 ± 7.89 , hipertiroidi grubunda % 41.95 ± 4.28) bulundu. MCH ve MCHC değerleri de benzer şekilde, her üç grupta normal sınırlarda ve eşdeğer düzeylerde saptandı. Tek eritrosit hacmi, kontrol grubunda 53.69 ± 9.39 μ^3 , hipotiroidi grubunda 56.63 ± 10.30 μ^3 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. Buna karşın hipertiroidi grubunun, MCV = 62.27 ± 11.59 μ^3 lük değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.02$).

Duodenal bölgeden kana absorbe olan % Fe^{59} değerleri ile eritrositer parametreler arasında yapılan korelasyon incelemelerinde; yalnız hipertiroidi grubuna ait % Fe^{59} - Eritrosit ($r = -0.36$), % Fe^{59} - MCH ($r = 0.42$) ve % Fe^{59} - MCV ($r = 0.45$) değerleri arasında zayıf korelasyonlar saptandı.

Araştırmamızda deney hayvanlarının insülin düzeyleri; kontrol grubunda

15.5 ± 5.06 µ IU / dl, hipotiroidi grubunda 11.37 ± 5.70 µ IU / dl hipertiroidi grubunda ise 1'den küçük değerlerde bulundu. Hipotiroidi grubundaki insülin azlığı (% 26.5 fark) istatistiksel olarak anlamlı (p<0.02), hipertiroidi grubundaki insülin azlığı ise (% 93.5 fark) çok anlamlı (p<0.001) olarak değerlendirildi. Hipo ve hipertiroidi gruplarında saptanan insülin azlığının duodenal bölgede demir absorpsiyonunun azalmasında etkili bir faktör olacağı sonucuna varıldı.

Kontrol ve hipotiroidi gruplarında duodenal demir absorpsiyonuna eritrositer parametrelerin etkili olmadığı, mukozal hücrelere demir girişinin normal olduğu, depolarda yeterli demirin bulunduğu, ancak transport mekanizmalarının yavaşladığı belirlendi. Hipertiroidi grubunda ise depo demirinin azalmasına bağlı olarak, mukozal hücrelere fazla miktarda demir alındığı, eritrositer parametrelerle bağıntılı olarak absorpsiyon %'sinin değiştiği, karaciğerde depolanmanın azaldığı önemli bulgular olarak değerlendirildi.

Araştırmamızda absorpsiyonun incelendiği dönemler, hipo ve hipertiroidi evrelerinin erken fazlarına uyuyordu. Bu nedenle absorpsiyonu etkileyebilecek sekonder faktörler oluşmadan, incelenmenin yapılması önemliydi.

SUMMARY

In order to investigate, the changing of duodenal iron absorption in hypo and hyperthyroidism conditions, these experiments were carried out. In experiments, wistar, albino, adult totally 72 rats were used. These are divided into 3 groups as; 1- Control, 2- Hypothyroidism and 3- Hyperthyroidism

Hypothyroidism were developed in assay rats by given methimazole as I-blocker in food (75 mg / 100 g. food) during 20 days.

In hyperthyroidism, L - thyroxin were given to assay rats (0.4 mg / 100 g food, 20 days). The hormones levels for T_3 , T_4 and TSH of rats were measured as a criteria of hypo and hyperthyroidism conditions.

A catheter were applied into upper digestive system until pyloric region of stomach by orally in all groups rats which is anesthsied by penthotal (25 mg /kg) ^{59}Fe radioisotop was given in ringer solution (0.5 μ ci / rat in 0.5 ml ringer). At the and of application, approximately 1.5 hrs after, the heparinized blood samples of rats were taken by cardiac puncture. That is accepted maximal fast absorption time for iron in intestinal segment. In each group, 4 rats were separetted to studies the iron storage in some organs such as liver, spleen and duodenal tissues.

In each blood samples, ^{59}Fe absorption % were calculated from counting ^{59}Fe in ϕ syntillation apparatus. RBC, Hb concentration, Htc % of assay rats were measured by hemocytometric methods. MCV, MCH and MCHC values were faund by adequat formules. T_3 , T_4 , TSH and insulin hormones levels were obtained by RIA methodds. The findings of each parameters were compared between themselves. Statistical analysis were applied by student's (t) test. Correlation studies were investigated.

According to our findings the hormone levels of assay rats were found; in control group - $T_3 = 48.75 \pm 11.78$ ng / dl, $T_4 = 2.46 \pm 0.53$ mcg / dl, TSH = $0.54 \pm$

0.33 μ IU / dl, in hypothyroidism - $T_3 = 26.10 \pm 6.93$ ng / dl, $T_4 = 1.20 \pm 0.54$ mcg / dl, TSH = 2.26 ± 1.53 μ IU / dl. These results demonstrated that assay rats were hypothyroidic conditions. The hormones levels of hyperthyroidic rats were $T_3 = 29.75 \pm 4.11$ ng / dl, $T_4 = 6.35 \pm 1.38$ mcg / dl and TSH = 0.23 ± 0.17 μ IU / dl. Decreasing of TSH levels in this group result from increasing T_4 hormone and inhibition of TSH secretion.

The iron absorption % were determined in the blood as 5.14 ± 2.15 % in control group, 4.13 ± 1.87 % in hypothyroidism and 3.76 ± 2.30 % in hyperthyroidism. There were no significant differences between these values.

The iron absorption of duodenal tissues of control and hypothyroidic rats have not been show any differences between these groups. However, in hyperthyroidism, ^{59}Fe absorption of duodenum were found to be increase (191,6 %, differences).

In the spleen; it was observed the decreasing ^{59}Fe absorption capacity in hypothyroidism (37 %), but increasing in hyperthyroidism (44.9 %) In the liver; it was observed that decreasing ^{59}Fe absorption capacity in hypothyroidism (82.5 %) and also hyperthyroidism (43.9 %).

Erythrocyte counts were found 7.95 ± 1.33 ($\times 10^6$ / mm^3) in control group, 6.87 ± 1.22 ($\times 10^6$ / mm^3) in hypothyroidism and 6.91 ± 1.22 ($\times 10^6$ / mm^3) in hyperthyroidism. The differences between hypothyroidy and control groups RBC counts were 13.6 % decreasing, hyperthyroidy and control group RBC counts were 13.1 % decreasing. These results were found statistically significant ($p < 0.01$).

Hb values of assay rats were found 11.76 ± 1.72 g / dl in control group, 10.81 ± 1.81 g / dl in hypothyroidism and 11.59 ± 1.17 g / dl in hyperthyroidism. There were no statistically significant difference between groups.

Hct % were 41.60 ± 2.87 % in control, 38.15 ± 7.89 % in hypothyroidism and 41.95 ± 4.28 in hyperthyroidism. The values of MCH and MCHC in each group rats were also found in normal and similar levels. Mean corpuscular volume of RBC were calculated 53.69 ± 9.39 μ^3 in control group, 56.63 ± 10.30 μ^3 in hypothyroidism. There were no differences between groups. However in hyperthyroidism, MCV values were 62.27 ± 11.59 μ^3 and the differences between both groups were statistically significant ($p < 0.02$).

^{59}Fe absorption % and erythrocyter parameters were compared and stadied correlation between in each group. It was observed that along in hyperthyroidism groups, between ^{59}Fe % -RBC count ($r = -0.36$), ^{59}Fe % - MCH ($r = 0.42$) and ^{59}Fe % -MCV ($r = 0.43$).

These observations supported that in hyperthyroidism, iron storage in the

tissues were defective.

Insulin levels of assay rats were $15.5 \pm 5.06 \mu \text{IU} / \text{dl}$ in control group, $11.37 \pm 5.70 \mu \text{IU} / \text{dl}$ in hypothyroidism and less $1 \mu \text{IU} / \text{dl}$ in hyperthyroidism. Decreasing insulin levels in hypothyroidism (difference 26.5 %) were significant ($p < 0,02$) and also in hyperthyroidism (93.5 % difference) were highly significant ($p < 0.001$).

Insulin deficiency in both hypo and hyperthyroidism were an important factor which is effected on decreasing iron absorption in duodenal segment.

In control and hypothyroidic groups, there is no effect of erythrocyte parameters on iron absorption. The iron absorption is normal in mucosal cells. There is sufficiency iron in the storage organs but transporter systems, work slowly in hypothyroidism. In our investigation, second important point is that assay rats in hypo and hyperthyroidism conditions were early phases. For this reason, the secondary factors which is effected on iron absorption were not produce yet. Then we can observed the changing of iron absorption in hypo and hyperthyroidism.

KAYNAKLAR

- 1- Ahren, B.: Effects of gastrin- releasing peptide on basal and stimulated thyroid hormone secretion in the mouse. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 120: 245 - 249, 1989.
- 2- Aksoy, M. : Demir ve demir metabolizması: Hematoloji-I Anemiler ve Polisitemiler. İstanbul, 139-199, 1975.
- 3- Alperin, J.B. Hagard, M. E., Haynie, T.P.: A study of vitamin B₁₂ requirements in a patient with pernicious anemia and thyrotoxicosis: Evidence of increased need for vitamin B₁₂ in the presence of hyperthyroidism. *Blood*, 36:632, 1970. (45 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 4- Austoni, M. E., Ziliotta, D., Odeblad, E.: Thyroid and iron metabolism. *Acta Med. Scand.*, 155 : 329, 1956. (32 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 5- Be´dard, Y. C., Pinkerton, P. H. Simon, G. T. : Radioautographic observations on iron absorption by the normal mouse duodenum. *Blood*, 38:2, 1971.
- 6- Be´dard, Y. C., Pinkerton, P. H., Simon, G. T. : Radioautographic observations on iron absorption by the duodenum of mice with iron overload, iron deficiency and x-linked anemia. *Blood*, 42:1, 1973.
- 7- Berkarda, B., Müftüoğlu, A. Ü., Ulutin, O.: Kan Hastalıkları. İ. Ü. C. T. F. yayınları, Rek. No. 2823, Dek. No. 76. İstanbul, 1981.
- 8- Berkowitz, M., Daugtridge, D., Sherwin, J. R.: Autoregulation of thyroid iodide transport; possible mediation by modification in sodium transport. *Am. J. Physiol.*, 240 : E37 - E42, 1981.
- 9- Berne, R. M., Levy, M. N. : *Physiology*. The C.U. Mosby Company. St. Louis, Toronto, 1983.
- 10- Bessis, M., Breton - Gorius, J. : Accumulation de granules ferrugineus dans les mitochondries des erythorblastes. *C. R. Acad., Sci.*, 244 : 2546, 1957. (31 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 11- Biasco, G., Marchesini, F., Minarini, A., Caleoni, P., Dalaiti, A., Santini, D., Barbara, L.: Appraisal of a method for the study of cell kinetics on normal gastric mucosa biopsy fragments. *Min. Dret. Gastr.*, 25 : 173 - 180, 1979.
- 12- Bouchier, I. A.D.: Iron absorption. *Recent advances in Gast.*, 62-63, 1983.
- 13- Bradley, T.B. Ranney, H.M.: Acquired disorders of hemoglobin. *Prog. Hematol.*, 8:77, 1973.

- 14- Caplan, R.H., Davis, K., Bengston, B., Smith, M.J.: Serum folate and vitamin B₁₂ levels in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Arch. Intern Med.*, 135: 701-704, 1975.
- 15- Charlton, R.W., Bothwell, T.H.: Iron absorption. *Annu. Rew. Med.*, 34: 55-68, 1983.
- 16- Cline, M. J., Berlin, N. I.: Erythropoiesis and red cell survival in the hypothyroid dog. *Am. J. Physiol.*, 204: 415, 1963.
- 17- Conrad, M.E., Barton, J. C.: Factors affecting iron balance *Am. J. Hematol.*, 10(2): 199 - 225, 1981.
- 18- Coulombe, P., Ruel, J.: Mechanism of action of thyroid hormones. In congenital hyhothyroidism. Edited by Dussault, J. H., Walker, P., NewYork, Marcel Dekker, 37-61, 1983.
- 19- Cox, T. M., Peters, T. J.: In vitro studies of duodenal iron uptake in patients with primary and secondry iron storage disease. *Q. J. Med.*, 49 (195): 249-257, 1980.
- 20- Cox, T. M., Peters, T. J.: The kinetics of iron uptake in vitro by human duodenal mucosa; studies in normal subjects. *J. Physiol*, 289: 469-478, 1979.
- 21- Cox, T. M., Peters, T. J.: Cellular mechanisms in the regulation of iron absorption by the human intestine; studies in patients. *Heamatol.*, 44 (1) : 75-86, 1980.
- 22- Çağlar, M. K.: Demir eksikliği ve anemisi. *Katkı*, 3: 9.2.1025-1046- 1982.
- 23- Das, K. C., Mukherjee, M., Sarkar, T. K., Dash, R. J., Rastog, G. K.: Erythropoiesis and erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *The J. of Clin. End. and Met.*, 40 (2): 211-220, 1975.
- 24- Debiec, H., Cross, H. S., Heterlik, M.: D-glucose uptake is increased in jujenal brush-border membrane vesicles from hyperthyroid chicks. *Acta. End.*, 120: 435-441. 1989.
- 25- Derman, U., Aktaç, G. A., Büyükünäl, E.: Klinik epidemiyoloji ve sosyal tıp kitabı. İ.Ü.C.T.F. Yayınları, Rek. No: 3025, Dek. No. 111, İstanbul 1982.
- 26- Dillmann, W. H.: Mechanism of action of thyroid hormones. *Med. Clin. of North America*, 69 (5): 849-861, 1985.
- 27- Distefano, J. J., Fisher, D. A.: Peripheral distribution and metabolism of thyroid hormones; a primarily quantitative assessment. In *The Thyroid: Physiology and treatment of disease*. Edited by Hershman, J. M., Bray, G. A.: Oxford, Pergamon Press, 1979.
- 28- Donati, R. M., Warnecke, M. A., Gallagher, N. I.: Ferrokinetics in hyperthyroidism. *Ann. Intern. med.*, 63:945, 1965.

- 29- Eastham, E. J., Bell, J. I., Douglas, A. P.: Iron - transport characteristics of vesicle of brush - border and basolateral plasma membrane from the rat enterocyte. *Biochem. J.*, 164 (2): 289-94, 1977.
- 30- Ekholm, R.: Anatomy and Development. In *Endocrinology*. Edited by De Groot, L. J., Cahill, G. F., Odell, W. D., Martini, L., Potts, J. T., Nelson, D. H., Steinberger, E., Winegrad, A. I., Vol. 1, New York, Grune & Stratton, 1979.
- 31- Fairbanks, V. F., Beutler, E.: Iron Metabolism. In *Hematology*. Edited by Williams, W. J., Ernest, B., Erslev, A. J., Lichtman M. A., Mc. Graw - Hill Book Company, 300-310. 1986.
- 32- Fein, H. G., Rivlin, R. S.: Anemia in thyroid diseases. *The Med. Clin. of North America*, 59 (5): 1133-1144, 1975.
- 33- Ganong, W. F. : *Review of medical Physiology*, Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut. /Los Altos, California, Fourteenth Edition, 1989.
- 34- Garzoni, A. M., Hahn, D., Spati, B.: Plasma iron transport absence of a uniform system. *Blut, Zeitschrift für die Gesamte Blutforschung*. XXIV, 269-273, 1972.
- 35- Geras, E., Rebecchi, M. J., Gershengorn, M. C.: Evidence that stimulation of thyrotropin and prolactin secretion by thyrotropin releasing hormone occur via different calcium mediated mechanisms; studies with verapamil. *Endocrinology*, 110: 901-906. 1982.
- 36- Gill, G. N.: The thyroid gland. In *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*. Edited by West, J. B., Williams & Wilkins, Baltimore, London, sect. 8, 872-880, 1985.
- 37- Godelaine, D., Spiro, M. J., Spiro, R. G.: Processing of the carbohydrate units of thyroglobulin. *J. Biol Chem*, 256: 10161-10168, 1981.
- 38- Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., Kayserilioğlu, A.: *İnsan Fizyolojisi I. Sermet mat-babası, Kırklareli*, 1983.
- 39- Green, W. L.: The thyroid gland. In *Textbook of Physiology*. Edited by Patton, D., Funchs, A. F., Hille, B., Scher, M., Steiner, R., W.B. Saunders Company, 1480-1500, 1989.
- 40- Greenspan, F. S., Rapoport, B.: Thyroid gland. In *Basic & Clinical Endocrinology*. Edited by Greenspan F. S., Forsham, P. H. Drawer L, Losaltos, California, 130-186, 1983.
- 41- Guernsey, D. L., Edleman, I. S.: Regulation of thermogenesis by thyroid hormones. In *Molecular basis of thyroid hormone action*. Edited by Oppenheimer, J. H., Samuels, H. H. New York, Academic Press, 293-294, 1983. (39 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

- 42- Gutnisky, A., Speziale, E., Gimeno, M. F., Gimeno, A. L.: Direct evidence favoring the notion that erythropoietin alters iron transport across the isolated intestinal tract of the rat. *Experientia.*, 35: 623-624, 1979.
- 43- Guyton, A. C.: *Tıbbi Fizyoloji, Çevirenler; Gökan. N., Çavuşoğlu, M., Türkçe Birinci Baskı, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1987.*
- 44- Harper, H. A.: *Fizyolojik Kimyaya Bakış. Ege Üniversitesi Matbaası, Bornova-İzmir, 1976.*
- 45- Herbert, V.: The Blood. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Braverman, L. E.; J. B. Lippincott company, 878-883, 1986.
- 46- Herbert, V.: The Blood. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Braverman, L. E., J. B. Lippincott Company, 1162-1168, 1986.
- 47- Herbert, V.: Megaloblastic anemia with two nutrient deficiencies: Two cases. *Med. Grand Rounds*, 1: 320-366, 1982.
- 48- Hoffenberg, R., Ramsden, D. B.: The transport of thyroid hormones. *Clin. Sci.*, 65: 337-342, 1983.
- 49- Hollonder, C. S., Thompson, R. H., Barrett, P.V.P., Berlin, N. I.: Repair of the anemia and hyperlipidemia of the hypothyroid dog. *Endocrinology*, 81: 1007, 1967. (45 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 50- Holness, M. J., Sugden, M. C.: Continued glucose out put after re-feeding contributes to glucose intolerance in hyperthyroidism. *Biochem. J.*, 247: 801-804, 1987.
- 51- Hoglund, S.: Studies in iron absorption VI. transitory effect of oral administration of iron on iron absorption. *Blood*, 34: 4, 1969.
- 52- Huebers, A. H., Huerbers, E., Csiba, E., Rummel, W., Finch, A. C.: The significance of transferrin for intestinal iron absorption. *Blood*, 61: 2, 1983.
- 53- Humphrys, J., Walpole, B., Worwood, M.: Intracellular iron transport in rat intestinal epithelium: Biochemical and ultrastructural observations. *Br. J. Haematol.*, 35 (2): 321-330, 1977.
- 54- Ida, H., Yamamoto, T., Ninomiya, H., Sasaki, N., Asano, T., Okumura, M.: Changes in plasma glucose, insulin (IRI), glukagon (IRG) and fatty acids (FFA) following alanine loading in hyperthyroid patients. *End. Japon.*, 34 (6): 937-945, 1987.
- 55- Ingbar, S. H., Woeber, K. A.: The thyroid gland. In *Textbook of Endocrinology*. Edited by Williams, R. H.; W. B. Saunders company Philadelphia, 117-247, 1982.
- 56- Keele. C. A., Neil, E., Joels, N.: *Somson wright's applied physiology*. Oxford University Press. New York Toronto, 1982.

- 57- Kiely, J. M., Purnell, D. C. Owen, C. A.: Erythrokinetics in myxedema. *Ann. Intern. Med.*, 67: 533, 1967. (32 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 58- Kuhn, J. M., Rieu, M., Rochetta, J., Krishnamoorthy, R., Labre, D., Elion, J., Luton, J., Bricaire. H.: Influence of thyroid status on hemoglobin A₂ expression. *J. of Clin. End. and Met.*, 57 (2): 344-348, 1983.
- 59- Lenzen, S., Kloppel, G.: Insulin secretion and the morphological and metabolic characteristics of pancreatic islets of hyperthyroid ob / ob mice. *Endocrinology*, 103 (5): 1546-1555, 1978.
- 60- Leone, N.T., Narasimhan, P., Watson-Williams, E. J.: Hypothyroidism and atypical spherocytic hemolytic anemia with high-sodium, low - potassium red cells. *J. Clin End.*, 55: 548, 1971.
- 61- Lindenbaum, J., Klipstein, F.: Folic acid clearances and basal serum folate levels in patients with thyroid disease. *J. Clin. Path.*, 17: 666, 1964. (32 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 62- Loeb, J. N.: Metabolic changes. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Brauerman, L. E.; J. B. Lippincott Company Philadelphia, 1209-1210, 1986.
- 63- Maayan, M. L., Sellitto, R. V., Volpert, E. M.: Dopamine and L-dopa; inhibition of thyrotropin - stimulated thyroidal thyroxine release. *Endocrinology*, 118: 632-636, 1986.
- 64- Macaron, C. I., Macaron, Z-G.: Increased serum ferritin levels in hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 96 (5): 617-618, 1982.
- 65- Männisto, P. T., Ranta, T., Leppäluoto, J.: Effects of methylmercaptoimidazole (MMI), propylthiouracil (PTU), potassium perchlorate (KClO₄) and potassium iodide (KI) on the serum concentrations of thyrotrophin (TSH) and thyroid hormones the rat. *Acta Endocrinol.*, 91: 271-281, 1979.
- 66- Marx, J. J.: Normal iron absorption and decreased red cell iron uptake in the aped. *Blood*, 53 (2): 204-211, 1979.
- 67- Marx, J. J.: Iron absorption and its regulation: A review., *Haematologica*, 64: 4. 1979.
- 68- Mohandas, N., Groner, W.: Cell membrane and volume changes during red cell development and aging. In *Molecular and cellular controls of hematopoiesis*. Edited by Orlic D.; *Ann. N. Y. Acad. sci. New York*, 554: 717-224, 1989.
- 69- Morley, J. E.: Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.*, 2: 396-436, 1981.
- 70- Murkin, J. M.: Anesthesia and hypothyroidism, a review of thyroxine physiology, pharmacology and anesthetic implications. *Anesth Analg.*, 61: 371, 1982.

- 71- Müller, M. J., Burger, A. G., Jequier, E. F. E., Acheson, K. J. : Glucoregulatory function of thyroid hormones; role of pancreatic hormones. *The Am. Phy. Soc.*, 89: E 101 - E110, 1989.
- 72- Nathan, D. G., Oski, F. A.: The nutritional anemias. In *hematology of infancy and childhood*. Philadelphia, Toronto, London, W. B. Saunders Company, 97-151, 1974.
- 73- Noyan, A.: Tiroid bezi ve hormonu. *Fizyoloji, Meteksan A. Ş.*, 1007-1033, 1989.
- 74- Nunez, J., Pommier, J.: Formation of thyroid hormones. *Vitam. Horm.*, 39: 175-229, 1982.
- 75- Nunez, M. T., Coles, E. S., Glass, J.: Cytosol intermediates in the transport of iron. *Blood*, 55: 1052, 1980.
- 76- Pedersen, O., Richelsen, B., Bak, J., Arnfred, J., Weeke, J., Schmitz, O.: Characterization of the insulin resistance of glucose utilization in adipocytes from patients with hyper and hypothyroidism. *Acta. Endocrinol.*, 119: 228-234, 1988.
- 77- Peschle, C., Zanjani, E. D., Gidari, A.S.: Mechanism of thyroxine action on erythropoiesis. *Endocrinology*, 89: 609, 1971.
- 78- Peter, F., Wang, S.: Serum iron and iron-binding capacity compared with serum ferritin in assessment of iron deficiency. *Clin. Chem.*, 27 (2): 276-279, 1981.
- 79- Pilon, U. A., Howanitz, P. J., Howanitz, J. H., Domres, N. : Day-To-day variation in serum ferritin concentration in healthy subjects. *Clin-Chem.*, 27 (1): 78-82, 1981.
- 80- Ponka, P., Neuwirt, J., Brova, J.: The role of heme in the release of iron from transferrin in reticulocytes. *Enzyme*, 17:91, 1974.
- 81- Price, S. A., Wilson, L. M.: *Pathophysiology; Diseases of the thyroid gland*. McGraw-Hill Book Company, 747-755, 1982.
- 82- Raboudi, N., Arem, R., Jones, R. H., Chap, Z., Pene, J., Chou, J., Field, J. B.: Characterization of triiodothyronine transport and accumulation in rat erythrocytes. *Endocrinology*, 123 (5): 2303-2311, 1988.
- 83- Raboudi, N., Arem, R., Jones, R. H., Chap, Z., Pene, J., Chou, J., Field, J. B.: Fasting and postabsorptive hepatic glucose and insulin metabolism in hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.*, 256: E159-E166, 1989.
- 84- Ravithc, A. B., Chernoff, S. B., Litwer, M. R., Rouse, J. B., Hamilton, J. W.: Thyroglobulin structure-function; the amino acid sequence surrounding thyroxine. *J. Biol. Chem.* 258: 2079-2082, 1983.

- 85- Rovira, A., Valdivielso, L., Ortega, R., Valverde, I., Pombo, J. L. H.: Plasma glucose, insulin, proinsulin, C-peptide, and glucagon before and after a carbohydrate - rich meal in hyperthyroid patients. *Diabete & Metabolism*, 13: 431-435, 1987.
- 86- Rumbaugh, R. C., Kramer, R. E., Colby, H. D.: Dose - dependent actions of thyroxine on hepatic drug metabolism in male and female rats. *Biochem. Pharmacol.*, 27: 2027, 1978.
- 87- Savin, M. A., Cook, J. D.: Iron transport by isolated rat intestinal mucosal cells. *Gastroenterology*, 75 (4): 688-694, 1978.
- 88- Savin, M. A., Cook, J. D.: Mucosal iron transport by rat intestine. *Blood*, 56:6, 1980.
- 89- Sellin, J. H., Sellin, R. V., Lester, R.: The gastrointestinal tract and liver. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Broverman, L. E.; J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1156 - 1162, 1986.
- 90- Segal, J.: Adrenergic inhibition of the stimulatory effect of 3,5, 3' - triiodothyronine on calcium accumulation and cytoplasmic free calcium concentration in rat thymocytes. Further evidence in support of the concept that calcium serves as the first messenger for the prompt action of thyroid hormone. *Endocrinology*, 122 (2): 2240-2246, 1988.
- 91- Shambaugh, G. E.: Thyroid hormone action, biologic and cellular effects. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Braverman, L. E., J. E., J. B. Lippincott company. Philadelphia. 201-218. 1986.
- 92- Shurakura, T., Azuma, M., Maekawa, T.: A study on the erythropoiesis stimulating effect of the thyroid hormone. *Blut*, 21: 240, 1970.
- 93- Smith, T. J., Drummond, G. S.: Thyroid hormone regulation of heme synthesis in rat liver. *Endocrinology*, 122 (5): 1964-1967, 1988.
- 94- Suziki, M., Lmai, K., Ho, A., Omura, T., Sato, R.: Effects of thyroidectomy and triiodothyronine administration on oxidative enzymes in rat liver microsomes. *J. Biochem.*, 62: 447, 1967. (93 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 95- Şimşek, G., Toktamış, N., Yılmaz, B., Yiğit, G., Hatemi, H.: Hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda eritropoietin düzeyinin incelenmesi. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XVI. Ulusal Kongresi Bildiri Özetleri*. İ. Ü. F. F. Döner Sermaye İşletmesi Prof. Dr. Nazım Terzioğlu Basım Atömyesi, İstanbul - 1990.
- 96- Şimşek, G. : Tam Sağlıklı Erişkinlerde Eritrositer Parametreler, Demir ve Eritropoietin İlişkisinin Araştırılması. *Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi* 15-16, 1988.
- 97- Takamatsu, J., Majima, M., Miki, K., Kuma, K., Mozai, T.: Serum Ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues. *J. Clin. End. Met.*, 61(4): 672-676, 1985.

- 98- Tavill, A. S., Bacon, B. R.: Hemochromatosis. How much iron is too much? *Hepatology*. 142-145, 1986.
- 99- Terzioğlu, M., Çakar, L., Yiğit, G.: *Fizyoloji Pratik Kitabı*. İ. Ü. Basımevi ve Filim Merkezi, İstanbul, 1990.
- 100- Toktamış, N.: Sıçan duodenal mukoza hücrelerinde glukoz-demir ko-transport sisteminin incelenmesi. *Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi*. 1987.
- 101- Toktamış, N., Yiğit, G., Altuğ, T., Büyükdevrim, A. S.: Glikoz ve insülin duodenal bölgede demir absorpsiyonuna etkisi. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XIV. Ulusal Kongresi. Bildiri Özetleri*. İ. Ü. F. F. Dön. Sermaye İşletmesi Prof. Dr. Nazım Terzioğlu Basım Atölyesi, 13-14, İstanbul - 1988.
- 102- Toktamış, N., Yiğit, G., Altuğ, T.: Sağlıklı ve diabetik sıçanlarda glukozun demir absorpsiyonu ile ilişkisinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Basımevi*, 1988.
- 103- Tudhope, G. R.: Hematologic aspects of endocrine diseases. *Clin. Haematol.*, 1: 475, 1972.
- 104- Urgancıoğlu, İ., Hatemi, H., Kapıcıoğlu, T., Seyahi, V.: *Endocrinoloji*. Dergah Yayınları, Emek Matbaacılık. 1983.
- 105- Utiger, R. D.: Thyrotropin: Assay and secretory physiology in man. In *Werner's The Thyroid*. Edited by Ingbar, S. H., Braverman, L. E. J. B. Lippincott company. Philadelphia, 1986.
- 106- Valcavi, R., Dreguez, C., Preece, M., Taylor, A., Portioli, I., Scanlon, M. F.: Effect of thyroxine replacement therapy on plasma insulin - like growth factor 1 levels and growth hormone responses to growth hormone releasing factor in hypothyroid patients. *Clin. Endocrinology*. 27: 85-90, 1987.
- 107- Van De Vyver, F. L., Blockx, P. P., Abs. R. E., Van Den Bogaert, W. G., Bekert, J. L. : Serum ferritin levels in hyperthyroidism. *Annals of Internal Medicine*, 97 (6): 930-931, 1982.
- 108- Von Herle, A. J. Vassart, G., Dumont, J. E.: Control of thyroglobulin synthesis and secretion. Part I. *N. Engl. J. Med.*, 301: 239-249, 1979. (39 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 109- Vesell, E. S., Shapiro, J. R., Passanantı, G. T., Jorgensen, H., Shively. C. A.: Altered plasma half-lives of antipyrine propylthiouracil and methimazole in thyroid dysfunction. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 17: 48, 1975. (93 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 110- Viherkoski, M., Lamberg, B. A.: The glucose -6- phosphate dehydrogenase activity (G - 6 - PD) of the red blood cells in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 25: 137, 1970. (23 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

- 111- Weintraub, L.R., Goral, A., Grasso, J., Franzblau, C., Sullivan, A., Sullivan, S.: Pathogenesis of hepatic fibrosis experimental iron overload. *British Journal of Haematology* 59:321-331, 1985.
- 112- Wheby, M. S., Spyker, D. A.: Hemoglobin iron absorption kinetics in the iron deficient dog. *A. J. Clin. Nutr.*, 34(9): 1686-1698, 1981.
- 113- Whittaker, P., Skikne, B. S., Covell, A. M., Flowers, C., Cooke, A., Lynch, S. R., Cook, J. D.: Duodenal iron proteins in idiopathic hemochromatosis. *J. Clin. Invest.* 83: 261-267, 1989.
- 114- Wilansky, D. L., Greisman, B.: Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am. J. Obstet Gynecol.*, 160 (3): 673-677, 1989.
- 115- Wilms, J. W., Batey, R. G.: Effect of iron stores on hepatic metabolism of transferrin - bound iron. *Am. J. of Physiol.*, 244(2): 6138-6144, 1983.
- 116- Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 85-134, 1968. (58 no'lu kaynaktan alınmıştır.)
- 117- Wollf, J.: Congenital goiter with defective iodide transport. *Endocr. Rev.*, 4: 240 - 254, 1983.
- 118- Yiğit, G., Toktaşı, N., Altuğ, T.: The effect of insulin on iron absorption of duodenal mucosal cells. 5 th. Meeting of the mediterranean blood club., 21-24 September, 1990.
- 119- Young, R. A., Mayers, B., Alex, S., Frang, S. L., Braverman, L. E.: Thyroxine Binding to serum thyronine - binding globulin in thyroidectomized adult and normal neonatal rats. *Endocrinology*, 112(5): 2318-2323, 1988.
- 120- Zaroulis, C. G., Kourides, I. A., Valeri, C. R.: Red cell 2,3 diphosphoglycerate and oxygen affinity of hemoglobin in patients with thyroid disorders. *Blood*, 52(1): 181-185, 1978.

ÖZGEÇMİŞ

1958 yılında Ankara'da doğdum. İlk, Orta ve Lise öğrenimimi Düzce'de tamamladım (1975). 1977 yılında öğrenime başladığım, Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1982 yılında mezun oldum. 1983 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Biyolog kadrosu ile göreve başladım. 1987 yılında Yüksek Lisans eğitimimi bitirdim. Halen bu bölümde görevime devam etmekteyim.