T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNİN TİROİD VOLÜMÜNE ETKİSİ

129964

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

129964

**HAZIRLAYAN:**

**DR. DİĞDEM ÖZER**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:**

**DOÇ.DR. MURAT FAİK ERDOĞAN**

**ANKARA**

**2003**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık tezimi sunarken; uzmanlık eğitimi boyunca bana emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Nuri Kamel, tez çalışmasının kurgusunda, hazırlanmasında ve gerçekleşmesinde bana büyük destek olan tez danışmanım Doç.Dr.Murat Faik Erdoğan başta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı tüm değerli öğretim üyelerine; hastaların takibindeki yardımlarından ötürü Uzm.Dr. Osman Köseoğulları ve Uzm.Dr.Mustafa Cesur'a, çalışmaya katılacak olguları bulmamda emeği geçen asistan arkadaşlarıma, tetkik sonuçlarını hızla ulaştıran Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve çalışmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan Doç.Dr. Seçil Özkan'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca her geçen gün değerlerini daha iyi anladığım aileme ve eşime de teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER


| | Sayfa |
|---|---|
| Giriş | 1 |
| Genel Bilgiler | 3 |
| İyot Metabolizması | 3 |
| İyot Eksikliği ve Tiroid | 6 |
| Demir Metabolizması | 8 |
| Demir Eksikliği Anemisi | 10 |
| İyot ve Demir Eksikliğinin Birlikteliği | 13 |
| Demirin İyot Metabolizması Üzerine Etkileri | 13 |
| Olgular ve Yöntem | 15 |
| Olgular | 15 |
| Yöntem | 16 |
| Biyokimyasal Analiz ve Ultrasonografik Ölçüm Metodları | 17 |
| İstatistiksel Değerlendirme | 17 |
| Bulgular | 18 |
| Tartışma | 21 |
| Özet (Türkçe) | 24 |
| Özet (İngilizce) | 25 |
| Literatürler | 26 |

# GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerde en önemli nutrisyonel problem 'büyük üçlü' olarak adlandırılan Vitamin A, iyot, ve demirin eksikliğidir (1,2). İyot, tiroid hormon sentezinin temel elementidir (3-5). İyot eksikliği (İE), endemik guvatr etyolojisinde en önemli faktördür (5). Dünya Sağlık Örgütü 2001 verilerine göre ortalama 740 milyon kişinin İE'ne bağlı hastalıklar için risk altında olduğunu belirtilmektedir (6). Türkiye hafif-orta ve hatta bazı bölgelerinde ciddi derecede bir İE ülkesidir (7). Tüm dünyada ve Türkiye'de iyotlu tuz proflaksisi ile İE'ne bağlı hastalıklar önlenmeye çalışılmaktadır (6,7,8). Demir vücutta hem proteinleri yapısında bulunur (9). Demir eksikliği, demir alım yetersizliği, artan ihtiyacın karşılanamaması, emilim bozukluğu veya tüketime bağlı olarak gelişir (10). Demir eksikliği prevalansının ise dünya genelinde %30 kadar olduğu bilinmektedir (11).

Hem iyot eksikliğine bağlı guvatr hem de demir eksikliği anemisi genç kadın popülasyonda sık görülmektedir (6,11). İyot ve demirin alım yetersizliği, ortak nutrisyonel bir sorundur (2). Demir ayrıca tiroid metabolizması içinde oldukça önemlidir. Demir eksikliğinde tiroid peroksidaz (TPO) enzim aktivitesinin azaldığı, buna bağlı triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) sentezinin etkilendiği, yanısıra 5'Deiyodinaz enzim aktivitesinin dolayısıyla T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı, dokularda T3'ün kullanımının ve T3'ün nükleer reseptöre bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir (12-18).

Literatürde demir eksikliği ve endemik guvatrın birlikte oluşu ile ilgili yayınlar oldukça azdır. Genellikle üçüncü dünya ülkelerinde malnutrisyon ve buna bağlı eksikliklerin önlenmesinde alınacak tedbirler üzerine yayınlar mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü raporlarında Hindistan'da ve batı Afrika ülkelerinde iyot, demir, vitamin A, selenyum gibi mikronutrienlerin alım yetersizliklerinin birlikteliği bildirilmiştir (19-21). Zimmermann'ın yaptığı bir çalışmada guvatr ve demir eksikliğinin birlikte olduğu 6-12 yaş, 109 okul çağı çocuğunda, iyot ve demir kombine tedavisinin guvatrı düzeltmede, iyodun tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu öne sürülmüştür (34,35).

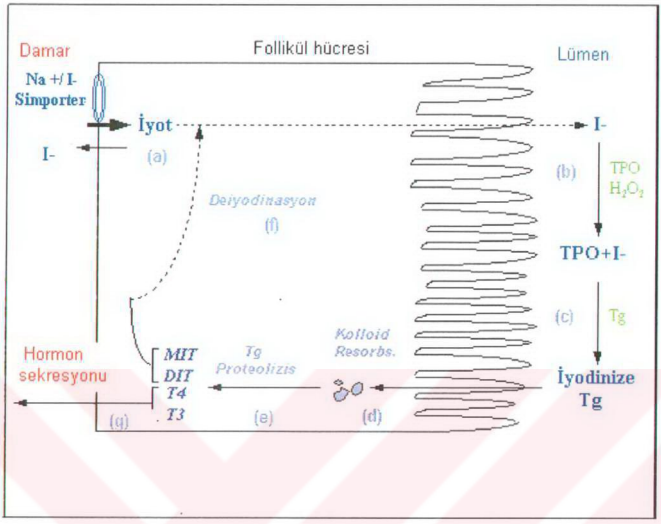
Bu tez çalışmasının amacı; demir eksikliği anemili olgularda, demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizması ve tiroid volümü üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır. Bunun için demir eksikliği anemisi tanısı alan kadınlarda oral demir tedavisi ile aneminin düzelmesinden önce ve sonra tiroid hormon serum düzeyleri ve tiroid volümü ölçülmüştür.

# GENEL BİLGİLER

## İYOT METABOLİZMASI

Tiroid hormonlarının yapısında bulunan temel komponent iyotdur(3,4). Tiroid hormonlarının sentezi bu nedenle iyot metabolizmasına bağlıdır(3). İyot dolaşımdan aktif transportla, özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla tiroid hücrelerinin bazal yüzeyinden alınarak konsantre edilir(3). İyodun bu transportundan Sodyum-İyot Simporter'ı (NIS) sorumludur (4,5). 1996 'da Xenopus laevis oositlerinde NIS'in komplementer DNA'sının klonlanması ve anti-NIS antikorunun saptanması ile moleküler yapısının belirlenmesi yönünde önemli adımlar atılmıştır. NIS, 2:1 oranında $Na^+/I^-$ taşıyıcılığı yapar. Hücrenin bazolateral membranında yerleşik bu özel taşıyıcı protein, iyodun elektrokimyasal gradientine karşı yani aktif transport yaparak iyodu folliküler hücre içine taşır. Hücre içine iyotla birlikte Na girişinin olması, Sodyum-Potasyum ATPaz (Na-K ATPaz) aktivitesinin artışına neden olur, bu sayede Na gradienti yeniden oluşturulur. NIS aktivitesi tiroid stimulan hormon (TSH) tarafından arttırılır(4,5). İyot, plazma düzeyinin 20-40 katı miktarda tiroid bezi içinde konsantre edilir (3,4). Tiroid bezi içinde iyodun büyük kısmı tiroglobin (Tg) içerisindedir. Hücresel iyot alımı TSH ve lokal mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Lokal otokontrol mekanizmaları sayesinde dolaşımdaki düşük iyot seviyelerine karşı tiroid yeterli iyot birikimi sağlamakta ve de aksine dolaşımdaki iyot seviyesinin yüksek olduğu durumlarda aşırı tiroid hormonu yapımına engel olmaktadır (3-5). İyot hücre içine alındıktan sonra hızla okside edilir. Çünkü hücre içine alınan iyot hücre içi–hücre dışı konsantrasyon farkı nedeniyle kolaylıkla hücre dışına kaçabilir. Bu sebeple iyot, $H_2O_2$ ve tiroid peroksidaz aracılığıyla iyonize formdan elementer forma geçer. Bu işleme iyodun organifikasyonu denilmektedir(3). Peroksidazlar, tirosit apikal membranına bağlı, glikolize hemoprotein yapısında enzimlerdir. Bu enzimin N-terminali follikül havuzu içindedir, C-terminali ise tirosit apikal membranı ve sitoplazma içine uzanır. Tiroglobin, tiroid proteinlerinin en büyük bölümünü oluşturur(%80). Peroksidazlar elementer iyodu bu proteinlere bağlama özelliğindedir (4). TPO enzimi sayesinde Tg'in yapısındaki tirozil rezidüleri,

iyotla birleşir. Tg'nin iyodinasyonu apikal membrana yakın, hücre – kolloid düzeyindedir. Tg 134 –140 adet tirozin içerir. Bunların büyük bölümüne iyot bağlanır (3-5). Ancak iyot bağlananların sadece 4-5 tanesinden hormon sentezlenir. Görüldüğü gibi bu sentez basamaklarından iyodun oksidasyonu ve Tg'nin iyodinasyonu 'hem' proteini yapısındaki TPO enzimi ile sağlanmaktadır(4). Bu enzimin, yapısında demir taşıması nedeniyle demir eksikliğinden etkilenmesi beklenebilir. Tiroglobin yapısına önce bir iyot girmesiyle monoiyodotirozin (MIT), daha sonra ikinci iyodun katılmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bundan sonra birleşme reaksiyonu ile T4 ve T3 sentezlenir. T4 sentezinde önce iki adet DIT kondanse olur. Buna karşın T3 sentezinde iki yol sözkonusudur. İlki, bir adet DIT ve bir adet MIT'nin kondansasyonudur, diğeri ise T4'deki iyotlardan birinin monodeiyodinaz enzimi ile molekülden çıkarılmasıdır (3-5). Follikül lümeninde yeralan kolloid içinde oldukça bol miktarda MIT, DIT, T4 ve daha az oranda T3 vardır. Hormon ön maddeleri olan MIT ve DIT'nin toplamı, T4 ve T3 toplamından fazladır. Hormonların depolanması Tg ile birlikte ve onun üzerinde olur (3). T4 ve T3'ün sekresyonu TSH kontrolündedir (4). Önce apikal membranda mikrovillusların kapanması ile kolloid dolu vezikül oluşur. TSH uyarısı ile bir kaç dakika içinde vezikül sayısının arttığı görülür. Bu veziküllerle fagozom birleşir. Fagozom proteaz, peptidaz, asit fosfataz enzimi ve düşük pH içeren bir ortama sahiptir. Bu proteazlar Tg'i parçalar ve tiroid hormonu içeren daha küçük peptidlere bölerler. Daha sonra ektopeptidazlarca T4 ve T3 serbest hale geçer. Bu işlemler sırasında vezikül taşıyan fagozomların giderek hücre apikalinden bazaline doğru ilerlediği, çapınında içeriğinin proteazlarla parçalanması ve ürünlerinin vezikülü terketmesi sonucu giderek küçüldüğü görülür. Serbest hale geçen tiroid hormonları hücre bazal mambranından dışarı atılır, buradan da sistemik dolaşıma geçerler (3-5) (Şekil 1).




Şekil 1. İyot Metabolizması (De Groot'dan modifiye edilmiştir)(4)
Aktif iyot transportu (a), İyot oksidasyonu (b), Tiroglobinin iyodinasyonu, Tirozin rezidülerinin iyotla birleştirilmesi (c), Kolloid resorbsiyonu (d), Tiroglobinin parçalanması ve MIT, DIT, T4 ve T3'ün açığa çıkması (e), MIT ve DIT deiyodinasyonu ile kolloid havuzuna yeniden iyot ve tiroglobin sağlanması (f), T4 ve T3'ün kana verilmesi (g).

Normal insanın tiroid bezinden günde 90-100 μg T4 ve 30 μg kadar T3 salınmaktadır (3). Tiroid hormonları dolaşımda tiroglobin, transtretin ve albumin gibi taşıyıcı proteinlere bağlanarak hedef dokulara ulaşırlar (4). T4'ün %0,04'ü ve T3'ün %0,4'ü serbest (sT4 - sT3) formdadır. Hücresel düzeyde tüm hormonal aktiviteden serbest formlar sorumludur (4). Bağlı formdaki hormonlar, her an serbest formda hormon sağlayabilmek için elverişli depo havuzu görevi görür. Ayrıca dokuların masif hormon taaruzundan korunmasını sağlar (4). Dolaşımdaki tiroid hormonları hücre içine diffüzyon ya da taşıyıcı proteinler aracılığıyla geçer (3-5).

Tiroid salgısının fizyolojik koşullarda %10-15'i T3, kalan %85-90'lık bölümü T4'dür. Tiroid metabolizması içinde en önemli reaksiyonlardan biride dokularda T4'ün 5'deiyodinaz yoluyla T3'e dönüşümüdür. Çünkü T3, T4'den sekiz kat daha potentdir. Tiroid hormonlarından hedef dokuda esas etkili olan T3'dür. T3 çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak dokudaki etkilerini gösterir (3-5).

## İYOT EKSİKLİĞİ VE TİROİD

İyot, toprak, hava ve deniz suyunda düşük miktarda bulunan bir eser elemanıdır. Buzullanma, kar, sel ve büyük yağışlar toprağın iyot içeriğini azaltmaktadır. Dolayısıyla bu etkilerin görüldüğü coğrafi bölgelerde iyot yetersizliği daha fazla görülmektedir. İyot alımındaki yetersizlik, endemik guvatr, hipotiroidi, kretenizm, zihinsel ve bedensel gelişim geriliğine neden olabilir (19-23).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlara göre önerdiği iyot alımı; 0-5 yaş için 90 μg/gün, 6-12 yaş için 120 μg/gün, 12 yaş üstü adolesan ve erişkinler için 150 μg/gün, gebe ve laktasyon dönemindekiler için 200 μg/gün'dür. Bireyin idrarla attığı iyot miktarı, besinlerle aldığı iyot miktarı ile orantılı olduğundan, iyot eksikliğinin belirlenmesinde epidemiyolojik bir göstergedir. Buna göre ortalama üriner iyot konsantrasyonunun (ÜİK) 100-200 μg olması optimal iyot beslenmesini işaret eder (6).

Tiroid hormonlarının sentezinde üç temel öge mevcuttur: İyot, tiroid dokusu ve TSH'dır. Hammade sıkıntısı çeken bir fabrika gibi düşünülürse, iyot yetersizliğinde kompanzasyon sağlamak için tiroid dokusunun üretim etkinliğini arttırması gerekir (3). Bu amaçla tiroid dokusu kendisine daha fazla iyodun ulaşmasını sağlar. Tiroid dokusuna iyot girişi hızlanır. Her iyot atomu için yapılan tiroid hormon miktarı en yüksek değere çıkar. Yani iyot atomu en ekonomik şekilde kullanılır, öncelikle MIT oluşur, hormon yapımı T4'den T3'e yönelir (3,4). İyot yetersizliği bölgelerinde serum T4'de azalma, T3 normal veya artmış ve TSH normal veya hafif artmış olarak saptanmıştır (3,4). İyot yetersizliğinde tiroid bezi büyür. Bu büyük oranda TSH uyarısına bağlı olarak gelişir. Tiroid bezi normalde 15-25 gram ağırlığındadır. Tiroid bezinin enfeksiyöz ve malign nedenler dışında büyümesine guvatr denir

(3-5). Tiroid fonksiyonlarının normal sınırlarda olduğu ve diğer tiroid hastalıklarının (otoimmünite, enfeksiyon, malignite vb.) bulunmadığı tiroid bezi büyümesine ötiroid guvatr adı verilmektedir (3). Belirli bir yerleşim bölgesinde yaşayan nüfusun %10'undan fazlasında veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inden fazlasında guvatr saptanması endemik guvatr olarak adlandırılabilir (6,26). Ötrioid ve endemik guvatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir (4,5,19,20). Bir başka deyişle, guvatr iyot eksikliğine bir adaptasyon yanıtıdır (26). Guvatrojen maddeler içeren besinlerin tüketimi, sigara, kadın cinsiyet guvatr sıklığının arttışında iyot eksikliği dışında diğer önemli risk faktörleridir (19-22).

Dünyada Himalayalar, Alpler, Pakistan, Hindistan, Nepal, Tayland, Vietnam, Endonezya en ciddi endemik guvatr bölgeleridir. Dünya Sağlık Örgütü 2001 verilerine göre dünya nüfusunun %13'ünün iyot eksikliğine bağlı hastalıklar için risk altında olduğu bilinmektedir (6). Almanya'dan yapılan bir çalışmada üriner iyot konsantrasyonunun ortalama 12,4 μg/dL olduğu iyot eksikliği bölgesinde 20-79 yaş arası 4310 katılımcıda guvatr prevalansı %35,9'dur (27). Türkiye orta ciddi derecede iyot eksikliği bölgesidir. 1997-1999'da Erdoğan ve ark. yaptıkları çalışmada 9-11 yaş okul çağı çocuklarında guvatr prevalansını %31,8 olarak saptamışlardır (7).

İyot eksikliğinden korunmanın en kolay ve ucuz yöntemi iyotlu tuz kullanımıdır (8). Ülkemizde 1998 yılından itibaren devlet kontrolü ve desteği ile tüm sofra tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirilmiştir. Erdoğan ve arakadaşları, 1997-1999'da tarama yaptıkları bölgelerde, 2002 yılındada tarama yaparak, ülkemizdeki iyot proflaksisinin başlamasından önceki ve sonraki idrar iyot düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu bölgelerde üriner iyot konsantrasyonlarının 36 μg/L'den 53 μg/L'e artış gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca daha önce tarama yapılmamış 10 yeni bölgede, 2002 yılı itibariyle, yani iyot proflaksisi sonrasında ortalama üriner iyot konsantrasyonlarını 87,5 μg/L olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre ülkemizde her ne kadar iyotlu tuz tüketimi ve dolayısıyla iyot statusu iyileşme gösterse de, istenen hedefe henüz ulaşılamamıştır(24).

## DEMİR METABOLİZMASI

Demir, yaşayan tüm canlılar için hayati değerde bir elementdir(1,9). Oksijen transportundan DNA sentezine, mitokondrial elektron transportundan $H_2O_2$'nin kontrolsüz oksidasyon reaksiyonlarının engellenmesi görevine kadar pekçok yaşamsal olayda rol oynamaktadır(9,25). 70 kg'lık bir kişide ortalama 3,5-4 gr kadar demir bulunur. Günlük demir gereksinimi 1-2 mg'dır. Bir Batı ülkesi diyeti günlük 15 mg demir içermektedir ve bununda %5-10'u absorbe edilmektedir. Diyetteki demirden maksimum biyoyararlanım 4 mg olarak belirtilmektedir (28). Vücuttaki demir dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir (9).

| Kompartman | Demir miktarı ( mg) | Total vücut demiri (%) |
|---|---|---|
| Hemoglobin | 2500 | 67 |
| Ferritin, hemosiderin | 1000 | 27 |
| Myoglobin | 150 | 3,5 |
| Labil havuz | 80 | 2,2 |
| Katalaz, Peroksidaz | 8 | 0,2 |
| Transferrin | 3 | 0,08 |
| Toplam | 3750 | 100 |

Tablo 1. Sağlıklı bireyde vücut demir dağılımı
( Mazza ve ark.'dan modifiye edilmiştir) (9)

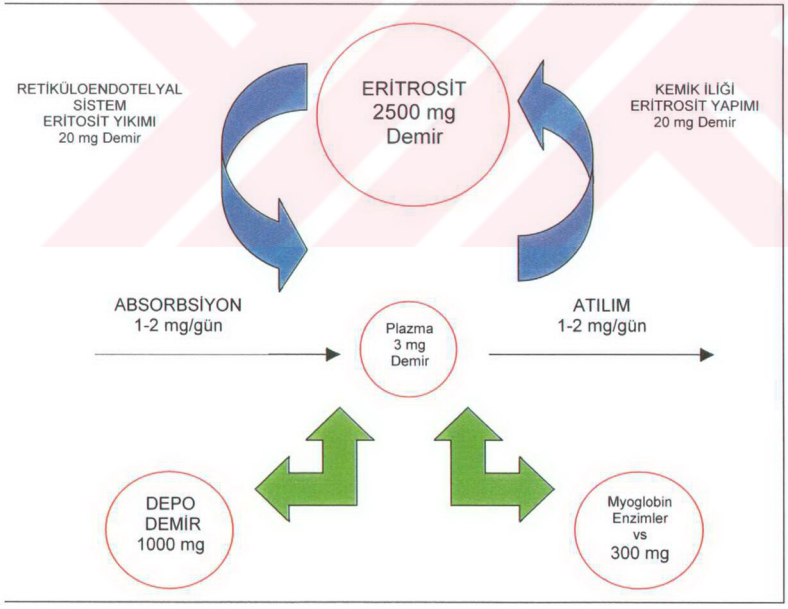
Demirin alımı, depolanması, atılımı ve vücut içindeki döngüsü aşağıda detaylı olarak anlatılmış ve Şekil 2'de özetlenmiştir:

**Demir Absorbsiyonu:** Demir emilimi duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir (9,28). Dietle alınan demir "hem" ve "non-hem" demiri olmak üzere iki formda bulunur (9,28). Hem demiri hemoglobin ve miyoglobinde bulunur. İntestinal lümende globin kısmı sindirilirken kalan metaloporfirin endozom ile enterosit içine alınır. Hücre içinde hem oksijenaz enzimi ile hem parçalanarak demir açığa çıkar (28). Non-hem demiri ferröz veya ferrik formda bulunabilir. Ferrik formdaki +3 değerlikli demir; müsin, askorbat, hisitidin, früktoz vs. ile şelasyon gösterir. Bu, demiri indirgeyerek daha çözünebilir halde kalmasını sağlar ve alkali ortamda polimerizasyonunu,

presipite olmasını engeller.+2 değerlikli demir Divalant Metal Taşıyıcısı(DMT), +3 değerlikli demir ise Paraferritin olarak adlandırılan integrin, mobilferrin gibi taşıyıcılarla hücre içine alınır (28). Enterosit içine alınan demir ya ferritine katılarak depolanır ya da bazolateral membrandaki holotransferrin reseptörüne bağlanarak dolaşıma geçer. Demir transferrin proteini ile vücutta ihtiyaç duyulan bölgelere taşınır (28).

**Demirin Depolanması:** Demir kemik iliği, dalak ve karaciğerde başlıca retiküloendotelyal hücrelerde depolanır. Demir depolarını demir için kullanıma hazır kaynak olan, birçok hücrede bulunan, apoferritin içeren ferritin ve ağırlıklı olarak makrofajlarda bulunan insolubl hemosiderin oluşturur (9,10,28).

**Demir Atılımı:** Günde yaklaşık 1mg demir idrar, dışkı, ter ve cilt ile gastrointestinal sistemin dökülen hücreleriyle kaybedilir. Menstrüel kayıp buna 20mg daha ek getirir (9).




Şekil 2. Demir Kinetiği (Conrad ve ark'dan modifiye edilmiştir) (28)

**Demirin Yeniden Kullanımı:** Bir eritrosit ömrü 120 gündür. Bu sürenin sonunda yaşlı eritrositler uzaklaştırılır ve yerine kemik iliğinde genç eritrositler üretilir (10). Bu döngüde retiküloendotelyal sistem hücreleri yaklaşık 20-25 ml kadar eritrositi parçalar. Bu 20-25 mg demirin açığa çıkması demektir. Hemoglobin katabolizması ile elde edilen demirin büyük kısmı genç eritrositlerin üretiminde yeniden kullanılmaktadır (9).

Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktası genelde serum demiri ve demir bağlama kapasitesidir. Demir bağlama kapasitesi transferrinin indirekt ölçümüdür. Depo demir ise serum ferritin ölçümü, karaciğer ve kemik iliği biyopsisi ile değerlendirilebilir (9).

## DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ (DEA)

Demir eksikliği anemisi önemli bir halk sağlığı sorunu olup dünya genelinde prevalansının %30 kadar olduğu bilinmektedir (11). Orta Asya Cumhuriyetleri ve Kazakistan'da 1994 yılında, reproduktif dönemdeki kadınlarda, demir eksikliği anemisi insidansının %50'nin üzerinde olduğu belirlenerek UNİCEF 'in katkıları ile yiyeceklere demir takviyesi yapılmış; 2010'da hedefin, bu değeri %30'un altına indirmek olduğu ifade edilmiştir (29). Oysa Amerika Birleşik Devletleri'nde premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisi prevalansı %5'dir (11). Türkiye'den Kılınç ve ark. Güneydoğu Anadolu'da, 19-40 yaş arası kadınlarda anemi prevalansının %40, demir eksikliği anemisi prevalansının ise %23,8 olduğunu rapor etmişlerdir (30).

**Etiyoloji:** Demir eksikliği respiratuvar, genitoüriner, gastrointestinal sistemden kanamaya bağlı demir kaybına; gebelik, laktasyon, büyüme çağında artmış demir gereksinimine; yetersiz demir alımına veya demirin emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişir (10,28). Gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğinin en sık nedeni yetersiz beslenme iken gelişmiş bölgelerde premenopozal kadınlarda artmış. menstrüel kanamalar, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ise gastrointestinal sistemden gizli kanama en sık nedenlerdir (10,28).

**Tanı:** Demir eksikliğinde pekçok metabolik olay etkilenir. Özellikle biosentezinde demir, protoporfirin ve globine gerek gösteren hemoglobin

sentezi bozulur (10,28). Daha küçük ve daha az hemoglobin içerikli eritrositler oksijen transpotunun bozulmasına yolaçar. Demir eksikliğine bağlı olarak gliserofosfat dehidrogenaz, miyeloperoksidaz, monoamin oksidaz gibi enzim aktivitelerinin yavaşlaması ile de beyin motor fonksiyonları, immünolojik savunma, epitelyal hücre bölünmesi bozulur (10).

Demir dengesinin negatif olduğu durumlarda önce karaciğer, dalak ve kemik iliğinin demir depoları boşalır. Bu dönem bazı kaynaklarda "Prelatent" demir eksikliği dönemi olarak adlandırılır. Bunu plazma demirinin azalması izler yani "Latent" demir eksikliği dönemine geçilir. Kemik iliğine normal eritrosit rejenerasyonu için gerekli olan demir sunumu yetersiz hale geldiğinde kan hemoglobin düzeyi düşer ve anemi meydana gelir (9,10,28,31).

**Klinik ve Laboratuvar Bulguları:** DEA'ne eşlik eden semptomlar aneminin hangi hızla geliştiğine bağlıdır. Kronik, yavaş gelişen kayıplarda meydana gelen anemiye uyum sağlanırken; akut, hızlı gelişen anemilerde semptomlar şiddetli, ağır olabilir (10). Hastaların yakınmalarının çoğunu halsizlik, başağrısı, çarpıntı, egzersiz toleransında azalma ve efor dispnesi oluşturur. Daha az sıklıkla tinnitus ve tat değişikliği görülür. DEA'de cilt, tırnak ve diğer epitelyal doku değişiklikleri görülebilir. Ciltte solukluk, atrofi, ağız kenarında ağrılı çatlaklar 'anguler stomatit', ağrılı dil 'glossit', dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak görülebilir. "Pika" yani taş, buz gibi sert malzemelerin kompulsif tüketimi aneminin hem sebebi ve hem sonucu olabilir. Sideropenik disfaji, 'farengeal veya özefageal web' ile ilişkili olup yaşlı kadınlarda görülebilir(9,10). Defektif hücresel immünite ve buna bağlı enfeksiyonlara yatkınlık, splenomegali oldukça nadir bulgulardır. Yine özellikle yaşlılarda, derinleşen anemi, artan kalp yetmezliği bulguları ile dekompanze kalp yetmezliğine işaret eder (9).

Demir eksikliği anemisinde tanı için yönlendirici laboratuvar bulguları ve normal değerler Tablo 2'de özetlenmiştir (9,10).

| Parametreler | DEA* Lab. Bulguları | Normal Değerler |
|---|---|---|
| **Hb** | < 13,5 g/dl (erkek) ve <11,5-12 g/dl (kadın) | 16 ± 2 g/dL (erkek) 14 ± 2 g/dL (kadın) |
| **MCV** | < 80 fL | 80-100 fL |
| **MCH** | < 27 pg | 27-34 pg |
| **MCHC** | < 32 g/dL | 32-36 g/dL |
| **RDW** | > %15 | %11,6-14,8 |
| **Periferik yayma** | Hipokrom, Mikrositer eritrosit morfolojisi | Normokrom, Normositer eritrosit morfolojisi |
| **Ferritin** | < 10 ng/mL | 13-150 ng/mL |
| **Serum demir** | Azalır | 35-140 µg/dL |
| **Serum demir bağlama kapasitesi** | Artar | 245-450 µg/dL |
| **Transferrin satürasyonu** | < %15 | %15-45 |
| **Serbest eritrosit protoporfirini** | Artar | 1-10 µg/dL |
| **Kemik İliği** | Hemosiderin ve sideroblast azalır | Depo demiri yeterlidir |

*DEA: Demir Eksikliği Anemisi

Tablo 2. Demir Eksikliği Anemisinin Laboratuvar Bulguları

**Tedavi:** Demir eksikliği anemisinin tedavisinde hedef azalan hemoglobin değerini normal düzeye yükseltmek ve boşalan demir depolarını doldurmakla birlikte etiyolojiyi saptayarak buna yönelik stratejiyi belirlemek olmalıdır (9,10,28,31). Oral, +2 değerlikli demir tuzları seçilecek standart tedavidir (9). Çoğunlukla tercih edilen ferröz sülfat preparatlarıdır. Alternatif preparatlar ferröz fumarat, ferröz glukonat ve ferröz süksinatdır. Başlangıç dozu, 65-80 mg elementer demir, yani günde 1 tablet olup hastanın tolere edebildiği ölçüde 200 mg elementer demir eşdeğeri kullanıma kadar çıkılması önerilmektedir (10,32). İlacın açken en iyi absorbe olduğu belirtilsede bu durum sıklıkla karın ağrısı, bulantı, dispepsi, diare ve kabızlık yaratmaktadır. Bu nedenle öğün arası veya yemeklerle birlikte kullanımı önerilebilir (32). Tedaviye en erken yanıt semptomlardaki düzelme ve maksimal retikülositozdur (32). Demir tedavisinde hemoglobinin normale dönmesi

yaklaşık 2 ay sürebilir. Bundan sonra demir depolarını doldurmak üzere 3 ay daha tedaviye devam edilmelidir. Total tedavi süresinin buna göre 6-8 ay olması önerilmektedir (10,32).

## İYOT VE DEMİR EKSİKLİĞİNİN BİRLİKTELİĞİ

İyot ve demir eksikliğinin dünya nüfusunun üçte birini etkilediği sanılmaktadır (2). Bu mikronutrientler büyüme, gelişme ve yaşamsal olayların sürekliliği için gereklidir (2). Düşük sosyoekonomik durum, yetersiz gıda alımı, besin kalitesinin düşük olması ve zayıf biyoyararlanım eksikliklerine yolaçar. Ayrıca gelişme çağındaki çocuklar ve gebeler artmış fizylojik ihtiyaçları nedeniyle büyük risk altındadırlar (19,20).

Kuzeybatı Afrika'da hem demir eksikliği hem de guatrın birlikte, okul çağı çocuklarının %20-30'unda olduğu belirlenmiştir (21). Hindistan'da adolesan gebe kadınların %15'inde guatr ve demir eksikliği bulunmuştur (1). İran'da 36178 okul çağı çocuğunun demir eksikliği olanların %80'ninde guatr; demir eksikliği olmayanların ise %20'sinde guatr saptanmıştır (33). Ayrıca Zimmermann demir eksikliği ve guatrın birlikte olduğu okul çağı çocuklarını, demir tedavisi yapmadan yalnız iyotlu tuz vererek takip etmiş ancak bu süreçte tiroid volümünde anlamlı küçülme olmadığını saptamıştır. Bu çocuklara iyotlu tuzun yanında demir tedavisi başlanması ile tiroid volümünde belirgin küçülme sağlanmıştır. Yani demir ve iyot eksikliğinin birlikte olduğu hastlarda, demir tedavisi yapılmadan yalnız iyotlu tuz verilerek tiroid volümünde küçülmenin sağlanamayacağını, demir eksikliğinin iyotlu tuzun etkinliğini azalttığını göstermiştir (34-37).

Günümüzde pek çok ülkede artık yalnız iyotlu tuz kullanımı değil, hem iyot hemde demirin eklendiği ürünler üzerinde tartışılmakta ve araştırılmaktadır (36,37).

## DEMİRİN İYOT METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

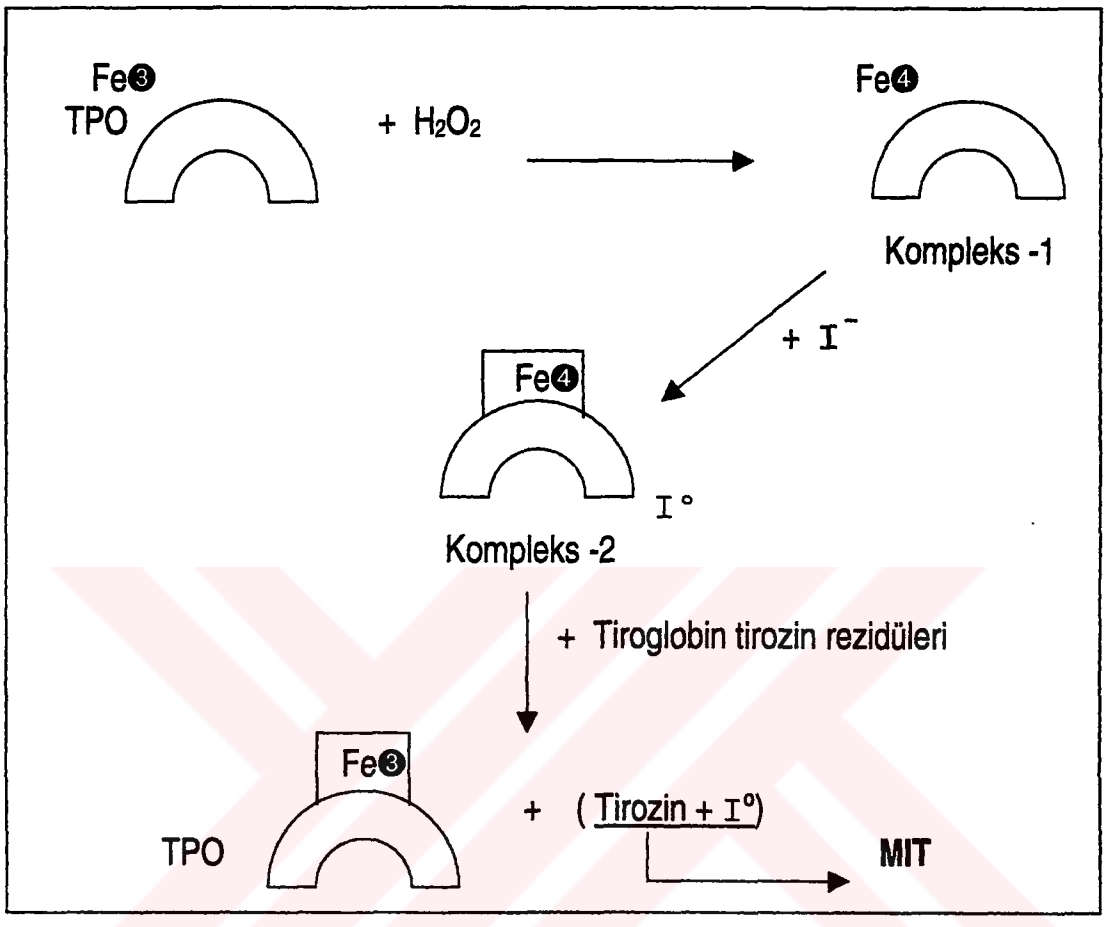
Demirin hangi mekanizmalar ile iyot, dolayısıyla tiroid metabolizmasını etkilediği henüz çok net değildir. Demir eksikliği anemisinin azalan oksijen transportu yoluyla iyot metabolizmasını bozması öne sürülen mekanizmalardan biridir (34-37). Bir diğer mekanizma demir eksikliği

anemisinin, santral sinir sistemi tarafından tiroid hormon metabolizmasının kontrolünü değiştirebilmesidir (12,15) Tang ve Beard, yaptıkları çalışmalarda demir eksikliği olan grupta kontrol grubuna göre TRH enjeksiyonuna gecikmiş veya belirsiz TSH yanıtı olduğu görmüşlerdir (15,16). Demir eksikliği olan grupta doğrudan TRH ölçümü yapılmamış, ancak TRH supresyonunun ventral orta beyindeki dopaminerjik yolak ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (15,16).

Demir eksikliği olan ratların soğuk maruziyeti altında termoregülasyonlarının yetersiz olduğu, metabolizma hızlarını yeterince arttıramadığı ve kolaylıkla ısı kaybına uğradıkları izlenmiştir (15,16). Soğuk ısı altında, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile salınan noradrenalin, kahverengi yağ doku üzerinde adrenerjik reseptörler aracılığıyla 5'Deiyodinaz enzim sentezini arttırır. Bu sayede T4'ün T3'e dönüşümü, intrasellüler T3 konsantrasyonu artar. Nükleer T3 reseptörlerinin satürasyonu adrenerjik stimulusun yoğunluğuna bağlıdır. T3'ün reseptörü ile etkileşimi arttıkça, mitokondrial ısı proteinlerinin üretimide artar. Bu konuda yapılan invitro çalışmalarda; demir eksikliğinde 5'Deiyodinaz enzim aktivitesinin dolayısıyla T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığı, dokularda T3'ün kullanımının ve T3'ün nükleer reseptöre bağlanmasının azaldığı saptanmıştır (11-16).

Demir ve iyot etkileşiminde olası bir diğer mekanizmada demir eksikliği anemisinde TPO enzim aktivitesinin azalmasıdır (12-14,17). TPO, tirositlerin apikal membranında yerleşim gösteren ve iyodun organifikasyonundan sorumlu bir enzimdir. Bu enzim protoporfirin IX hem proteini yapısındadır. Yani yapısında demir bulundurur. Şekil 3'de görüldüğü üzere TPO önce hidrojen peroksitle okside olur ve Kompleks-1 oluşur. Aktive olan enzim iyonize formdaki iyodu, bir elektron kaybı ile elementer forma dönüştürür. Elementer iyot ve TPO enzimi Kompleks-2'yi oluşturur. Bundan sonra reaktif hale gelen iyot, TPO enzimi aracılığıyla Tg içindeki tirozin rezidülerine kolaylıkla bağlanır. Buna göre demir eksikliğinde ferriprotoporfirin, TPO apoproteine zayıf bağlanarak enzim aktivitesini azaltabilir (4,17). Sağlıklı gruplar ile karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisinde sT4 ve sT3'ün azalışı, TSH konsantrasyonunun artışı bununla ilişkilendirilebilir (13,14,18). Ancak hangi serum demir düzeyinde veya aneminin derinliğine bağlı olarak

hangi hemoglobin düzeyinde enzim aktivitesinin değişebileceğine dair bir bilgiye literatürde rastlanmamıştır.




Şekil 3. Tiroid peroksidaz enzim aktivitesi (De Groot'dan modifiye edilmiştir)(4)

## OLGULAR VE YÖNTEM

### OLGULAR

İyot eksikliği bölgesinde yaşayan, demir eksikliği anemili olgularda demir tedavisinin tiroid bezi volümü ve tiroid hormon profili üzerine etkisini araştıran bu çalışma, Mayıs/ 2002 ile Aralık/ 2003 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma, Gastroenteroloji ve Hematoloji Kliniklerine başvuran ve aşağıdaki kriterlere uyan ;

1- 18-45 yaş arası, kadın hastalar

2- Tamkan tetkikinde Hb<11,5g/dL ve MCV<80fL, MCH<27pg,

3- Periferik yaymasında hipokrom mikrositoz gösteren,
4- Serum demir<35mcg/dL, Serum demir bağlama kapasitesi normal (245-450mcg/dL) veya artmış (>450mcg/dL), transferrin satürasyonu <%13, ferritin<10ng/mL ile demir eksikliği anemisi saptanan ve yanısıra,
5- Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan (TSH:0,35-5,5mIU/mL, T4:10-23pmol/L, T3:2,8-7pmoL/L),
6- Tiroid otoantikorları negatif bulunan (AntiTg<60U/mL, AntiTPO<60U/mL)
7- Ultrasonografik incelemede tiroid bezi parankimi homojen yapıda olanlar çalışmaya alınmıştır.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1- Demir eksikliği anemisi dışında diğer hipokrom-mikrositer anemiler
2- Demir eksikliği etiyolojisinde kanser, aktif gastrointestinal kanama gibi acil ve öncelikli tedavi gerektiren nedenler
3- Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik
4- Tiroid otoantikorlarında pozitif sonuçlar
5- Ultrasonografik incelemede tiroid bezi parankimi heterojen yapıda olanlar
6- Kronik bir hastalık tanısı

**YÖNTEM**

Demir eksikliği anemisi tanısı alan, belirtilen kriterlere uyan ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden kadın hastalara demir tedavisi başlamadan önce serum sT4, sT3, TSH, AntiTg, Anti TPO, ÜİK tayini ve tiroid bezinin ultrasonografik volüm ölçümü yapılmıştır. Bu değerler tedavi öncesi değerler olarak tanımlanmıştır. Tedavi öncesi değerlere göre tüm hastalar serum ve depo demiri azalmış, anemik, ötiroid ve otoimmün tiroid hastalığı olmayan kişilerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara bazal tetkikleri yapıldıktan sonra 6 ay süre ile demir tedavisi verilmiştir. Tedavide seçilen, bir kapsülde 100 mg elementer demir içeren ferroglisinsülfat preparatlarıdır. Bu bileşiklerin hastanın tolere edebildiği ölçüde günde 2 kez kullanımı önerilmiştir. Hastaların bir kısmında yanetkilere bağlı ilaç toleransında azalma olmuş ancak hiçbir hastada oral preparatlar yerine parenteral kullanım seçilmemiştir.

Demir tedavisinin tamamlanmasını takiben tam kan, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, ferritin, tiroid fonksiyon testleri(sT4, sT3,TSH), ÜİK ve tiroid bezinin ultrasonografik volüm ölçümü tekrarlanmıştır. Bu laboratuvar değerleri de tedavi sonu değerler olarak tanımlanmıştır.

Tiroid bezi ultrasonografik ölçümleri aynı sonografist tarafından yapılmıştır. Hastaların tiroid bezinde nodül saptanması halinde tiroid ince iğne aspirasyonu yapılmış, tedavi öncesi ve sonrasında nodül büyüklüğü takip edilmiştir.

6 aylık bir tedavi periyodu sonunda, hastaların demir statusları, hemoglobin değerleri ile tiroid fonksiyonları, tiroid bezi volümlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır.

## BİYOKİMYASAL ANALİZ ve ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜM METODLARI

Tam kan sayımı Beckman Coulter STKS cihazı ve empedans, optik sistem aracılığıyla yapılmıştır. Demir ve demir bağlama kapasitesi Beckman CX7 cihazı ve ferrozin ile reaksiyonlarındaki renk değişimine göre kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür. Transferrin satürasyonu ise cihaz tarafından demir/ demir bağlama kapasitesi formülü ile otomatik olarak hesaplanmıştır. Ferritin Erexis 2010 cihazı ve immunoassay metodu ile ölçülmüştür. sT4, sT3, TSH ve tiroid otoantikorları Immulite 2000 cihazı ve kemiluminesans yöntemi ile ölçülmüştür. Üriner iyot konsantrasyonu Sandell-Kolthoff reaksiyonu kullanılarak ölçülmüştür. Tiroid bezi volümü General Electric Logic 200 Pro Serisi Ultrasonografi cihazı, 7,5MHz Lineer probe ile ölçülmüştür. Her lobun volümü; üç eksen, derinlik, genişlik ve uzunluk, değerlerinin $\pi/6$'yla çarpımı sonucu hesaplanmıştır. Total tiroid bezi volümü ise, sağ ve sol lob volüm değerlerinin toplamıdır (6).

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.0 paket programı kullanılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tüm parametrelerinin karşılaştırılmasında "paired T-testi" kullanılmıştır. Demir statusundaki değişimin tiroid volümü ile ilşkisi değerlendirilmek üzere "Pearson iki yönlü korelasyon testi"

kullanılmıştır. Ayrıca hastaları tiroid volümlerine göre gruplandırarak tedaviye yanıtlarını karşılaştırmak için "Mann Whitney U testi" kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ortalama yaşları 35,6±8,4 olan 66 kadın hasta bu çalışmaya alındı. Tablo 3'den de izlenebileceği gibi hastaların tümünde başlangıçta demir eksikliği anemisi varken, tedavi sonrası hematolojik parametrelerinde anlamlı iyileşmeler oldu($p<0,05$). Tedavi sonunda sadece 14 hastada ferritin değeri, 3 hastada da hem ferritin hem de Hb değeri normal sınırların altında kalmıştı.

| Çalışılan Parametreler | Tedavi Öncesi (n=66) (ort ± s.d.) | Tedavi Sonrası (n=66) (ort ± s.d.) | p |
|---|---|---|---|
| Hb (mg/dL) | 9,8 ± 1,2 | 13,1±1,1 | 0,001* |
| Demir (mcg/dL) | 21,8±14,7 | 79,8± 48,5 | 0,001* |
| Demir bağlama kapasitesi (mcg/dL) | 413,4±6,9 | 318,7± 37,9 | 0,001* |
| Saturasyon(%) | 5,8±3,7 | 25± 13,7 | 0,001* |
| Ferritin (ng/mL) | 4,1±2 | 24,7±18 | 0,001* |

Tablo 3. Hastaların hematolojik parametreleri (ortalama ± standart deviasyon) ve tedavi öncesi - sonrası karşılaştırması (paired T testi)
*p<0,05 anlamlı farklılık

Hastaların tümünde tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda ve tiroid otoantikorları negatif idi. Tedavi başlangıcında ortalama idrar iyot düzeyleri ise 109,7±95 μg/L idi. Hastaların total tiroid volümleri tedavi öncesi ortalama 16±5,4 mL olarak ölçüldü. 17 vakada başlangıç tiroid volümleri 18 mL'nin üzerinde olup bu hastalar guvatrlı kabul edildi. 8 hastada sağ lobda, 9 hastada ise sol lobda nodül saptandı. Yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin hiçbirinde malignite saptanmadı. Altı ay süreyle oral demir tedavisi sonrası, hastaların sT3, sTSH ve idrar iyot düzeylerinde anlamlı bir değişiklik belirlenmedi. Oysa sT4 değeri başlangıçta 15,8±2,1 pmol/L iken tedavi sonrası 16,5± 2,8 pmol/L'e çıktı ($p=0,04$). Yine total tiroid volümünde tedavi sonrası anlamlı gerileme saptandı ($p=0,001$). (Tablo 4).

| Çalışılan Parametreler | Tedavi Öncesi (n=66) (ort ± s.d.) | Tedavi Sonrası (n=66) (ort ± s.d.) | p |
|---|---|---|---|
| sT3 (pmol/L) | 4,9±0,9 | 5,1±0,9 | 0,62 |
| sT4 (pmol/L) | 15,8±2,1 | 16,5±2,8 | 0,04* |
| sTSH(mIU/mL) | 1,5±0,7 | 1,6±0,9 | 0,36 |
| Üriner İyot Konsantr. (µg/L) | 109,7±95,5 | 132,1±97,7 | 0,89 |
| Tiroid volümü (mL) | 16±5,4 | 14,2±5,5 | 0,001* |

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid hormonları, ÜİK, tiroid volümü değerleri (ortalama ± standart deviasyon) ve karşılaştırması (paired T testi)
*p<0,05 anlamlı farklılık

Hastaların tedavi sonrası Hb değerindeki artış ile tiroid volümlerinin küçülmesi arasındaki korelasyona bakıldığında, bu ilişkide orta derecede kuvvetli ancak anlamlı bir korelasyon belirlendi (r=0,445, p=0,001).

Tedavi sonrası Hb ve ferritin değerlerinin düzelmesine göre alt gruplandırma yapıldığında; Hb ve ferritinin birlikte düzeldiği 49 hasta (Grup A) ile Hb ve/veya ferritinin düzelmediği 17 hasta (Grup B) tiroid volümü değişimi açısından karşılaştırılmıştır. Grup A'da tedavi öncesi tiroid volümü 17,2 ± 7,7mL'den tedavi sonrası 14,8±8,1mL'e gerilemiştir, yani tiroid volüm farkı ortalama 2,3mL'dir. Grup B'de tedavi öncesi tiroid volümü 14,6±5mL iken tedavi sonrası 13,8±6,4mL'e gerilemiştir, yani tiroid volüm farkı ortalama 0,79mL'dir. Bu sonuçlara göre Grup A(n=49) ve B(n=17) arasında, tedavi öncesi ve sonrası tiroid volüm değişimi açısından fark olsa da bu istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur (p=0,053).

Tiroid volümlerine göre alt gruplandırma yapıldığında guvatrlı (Grup 1) ve guvatrlı olmayan (Grup 0) iki grup belirlenerek tedaviye yanıtları karşılaştırılmıştır. 17 hastanın bulunduğu Grup 1'de tedavi öncesi tiroid volümü 25,4±8,2 mL iken tedavi sonrası 22,3±10,8 mL'e gerilemiştir. 49 hastanın bulunduğu Grup 0'da tedavi öncesi tiroid volümü 13,4±3,1 mL'den 11,9±3,5 mL'e gerilemiştir. Buna göre tiroid volüm değişikliği açısından gruplar arasında fark vardır ve guvatröz grupta tiroid bezi volümündeki

küçülme anlamlı olarak daha fazladır (p=0,001). Ayrıca guvatröz grubun tedavi başlangıçtaki ÜİK'ları düşük olup nonguvatröz grup ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterirken, tedavi sonu karşılaştırmada fark saptanmamıştır. Yalnız guvatröz grubun tedavi öncesi ve sonrası ortalama ÜİK'ları 100 µg/L'nin altında kalmaktadır. sT3, sT4, Hb ve demir statusu açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

| Parametreler | Grup 0 Tedavi Öncesi (n=49)(ort±s.d) | Grup 1 Tedavi Öncesi (n=17)(ort±s.d) | p | Grup 0 Tedavi Sonrası (n=49)(ort±s.d) | Grup 1 Tedavi Sonrası (n=17)(ort±s.d) | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hb (mg/dL) | 9,8±0,1 | 9,9±0,3 | 0,52 | 13,2±0,1 | 13,1±0,2 | 0,70 |
| Demir(mcg/dL) | 19,5±3,0 | 22,5±2,2 | 0,35 | 90,1±14,3 | 76,2±6,3 | 0,59 |
| Demir bağ. kap. (mcg/dL) | 417,4±16 | 412±9,9 | 0,92 | 315,7±7,5 | 319,7±5,7 | 0,58 |
| Sat.(%) | 5,6±0,9 | 5,9±0,5 | 0,68 | 27±3,7 | 24,3±1,8 | 0,63 |
| Ferritin(ng/mL) | 4,3±0,3 | 3,8±0,3 | 0,56 | 25±2,8 | 24±2,8 | 0,43 |
| sT3 (pmol/L) | 4,8±0,1 | 4,9±0,3 | 0,79 | 5,1±0,1 | 5,2±0,1 | 0,71 |
| sT4 (pmol/L) | 16,1±0,2 | 15±0,5 | 0,06 | 16,6±0,3 | 16,0±0,9 | 0,50 |
| TSH(mlu/mL) | 1,7±0,1 | 1,2±0,1 | 0,03* | 1,8±0,1 | 1,2±8,72E | 0,01* |
| ÜİK (µg/L) | 123,1±14 | 71,1±13,3 | 0,04* | 144,6±15 | 96,1±14,3 | 0,09 |
| Tiroid vol. (mL) | 13,4±0,4 | 25,4±1,9 | 0,001* | 11,9±0,5 | 22,3±2,6 | 0,001* |

Tablo 5. Guatröz(Grup1) ve non-guatröz(Grup 0) hastaların hematolojik paramerelerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin, ÜİK ile tiroid volüm değerlerinin karşılaştırması (Mann-Whitney U testi)
*p<0,05 anlamlı farklılık

## TARTIŞMA

Bu çalışma ile, eksiklikleri sıklıkla birlikte görülen demir ve iyot eser elementlerinden demir eksikliğinin tedavisi ile troid volümlerindeki ve tiroid hormon metabolizmasındaki değişiklikler incelenmiştir.

Erdoğan ve ark.'nın yaptıkları taramalarda Ankara'da, 1997'de ÜİK'nunu ortalama 25 μg/L bulmuşken, 2002'de ÜİK'nunu 90 μg/L olarak saptamışlardır. Böylece Ankara, 1998'den itibaren sofra tuzlarının iyotlanması ile uygulanan kontrollü proflaksi ile , orta derecede iyot eksikliği bölgesinden iyodu sınırda yeterli bir bölge haline gelmiştir(24). Bizim çalışmamızda her ne kadar tedavi başlangıcı ve sonunda, olgular arasında ÜİK'ları benzer bulunsa da, alt grup analizinde guvatröz bireylerin tedavi öncesi ÜİK'nın, nonguvatröz bireylere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan olguların ötiroid ve tiroid otoantikorlarınında negatif olduğu gözönüne alınırsa bu hastaların guvatrları, iyot eksikliği guvatrlarıdır.

Çalışmanın sonuçlarına göre, demir eksikliğinin tedavisi ile, guvatröz ve nonguvatröz kadınlarda tiroid volümleri anlamlı olarak küçülmüştür. Küçülme guvatröz kadınlarda anlamlı olarak daha belirgindir. Volümdeki düzelme Hb düzeyleri ile orta derecede fakat anlamlı bir korelasyon göstermektedir. Nitekim tedavi sonunda Hb ve/veya ferritin değerleri istenilen düzeylere ulaşamamış kadınlarda troid volümlerindeki küçülme daha sınırlı gibi gözükmektedir.

Tüm grup göz önüne alındığında demir eksikliğinin tedavisi ile sT4 düzeylerinde anlamlı bir yükselme sağlanmıştır. Bu yükselme bir hem enzimi olan TPO aktivitesinin Fe statusu ile orantılı olarak iyileşmesi ile bağlantılı olabilir. Bu artış iyodun daha iyi organifikasyonu, tiroglobin içinde tirozin rezidülerinin daha iyi kullanılması dolayısıyla daha efektif T4 oluşmasıyla ilgili olabilir. Çalışma olgularında sT3 ve TSH düzeyleri ise etkilenmemiştir. Bilindiği gibi T3'ün periferdeki düzeylerini belirleyen deiyodinazlardır. Doku ihtiyaçlarına göre sT3 düzeyleri periferik konversiyon yoluyla değişebilmektedir (3-5). Bu işlemde görevli deiyodinazlar selenoenzim yapısındadırlar ve serum demir düzeylerinden etkilenmeleri beklenmez (3-5).

Bilindiği gibi tiroid volümünü etkileyen başlıca diyetle iyot alım düzeylerdir. Ayrıca tiroid bezi çok iyi vaskülarize bir bezdir ve volümünün önemli bir kısmını kan akımı belirler. Demir eksikliği anemisinde hiperkinetik bir dolaşım sözkonusudur. Bu durumda tiroid damar yatağındaki kan volümünde aşikar yüksekliğin tiroid volümündeki artışa neden olabileceği olabileceği düşünülebilir. Tedavi sonrasındaki volüm küçülmesinden kısmen bu mekanizma da sorumlu olabilir. Tiroid bezinin bilinen en önemli trofik faktörü olan sTSH tedavi sonrası değişmediğine göre volümdeki küçülmeyi bununla açıklamak mantıklı gözükmektedir.

Literatürde demir ve iyot metabolizması etkileşimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Beard ve Zimmerman'ın ratlarda yaptıkları çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda demir eksikliğinde tiroid hormon metabolizmasının nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Demir eksikliği bulunan ratlarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TPO enzim aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Demir eksikliği bulunan ratlarda buna bağlı olarak hem T4 hem de T3 düşük bulunmuştur(12, 17).

Zimmerman, Kuzey Afrika'da, demir ve iyot ekskliğinin bir arada görüldüğü Cote d'Ivore bölgesinde, 6-12 yaş okul çağı çocuklarında tarama yapmıştır. Yalnız guvatrlı 51 olgu ile guvatr ve demir eksikliği anemisinin birlikte olduğu 53 olgu 30.haftaya kadar yalnız iyot replasmanı altında izlenmiştir. Tiroid volümü, yalnız guvatrlı olgularda 10.haftada %22, 30.haftada %45 küçülme göstermiştir. Oysa, guvatr ve demir eksikliğinin birlikte olduğu olgularda tiroid volümü 10.haftada başlangıçtaki ölçüme göre %20 azalma gösterirken, 10.- 30.haftalar arasında değişmemiştir. 30.haftadan sonra bu gruba demir replasmanının eklenmesi ile tiroid volümünde başlangıç ölçümüne göre %38 küçülme saptanmıştır($p<0,001$). Buna göre demir ve iyot kombine tedavilerinin anemiyi tedavi etmenin yanında guvatrı düzeltmede, iyodun tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu öne sürülmüştür(13, 14, 34).

Zimmerman'ın başka bir çalışmasında guvatr ve demir eksikliği bulunan 166 okul çağı çocuğu, bir kısmına demir ve bir kısmına da plasebo verilerek 20 hafta izlenmiştir. Tedavinin sonunda karşılaştırma yapıldığında

demir tedavisi verilen grupta tiroid volümündeki küçülme %22,8, plasebo grubunda ise %12,7 bulunmuştur (35).

Bizim çalışma sonuçlarımızda Zimmermann'ın invitro ve invivo çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir. Demir eksikliği giderildiğinde serum sT4 düzeyleri anlamlı olarak düzelmektedir ve 6 ay içinde tiroid volümlerindeki küçülme guvatröz grupta %12,2 , nonguvatröz grupta ise %11,1 kadardır. Bu değerlerin Zimmermann'ın bulduklarından daha düşük olması, Zimmermann'ın okul çağı çocuklarında ve yalnız guvatrlı vakalarda takip yapması; bizim çalışmamızda ise yetişkin, nonguvatröz ve guvatröz vakaların üstelik organize ve hatta nodüllü guvatrların takip edilmesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak demir ve iyot yetersizliğinin birlikte görüldüğü toplumlarda, özellikle genç, orta yaş kadınlardaki, grade IA ve IB, ötiroid, diffüz guvatrları tiroid hormon supresyonu ile tedavi etmeden önce demir eksikliğinin tedavisini öneriyoruz. Böylece demir eksikliği anemisinin tedavisi ile belkide guvatrların bir kısmında, L-T4 supresyon tedavisine gerek kalmayabilecektir.

# ÖZET

## DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİNİN TİROİD VOLÜMÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Demir ve iyot gelişmekte olan ülkelerde eksiklikleri hala süren iki önemli eser elementtir. Demir statusu iyot ve tiroid hormon metabolizmasını etkilemektedir. Bu, demir bağımlı bir enzim olan tiroid peroksidazın tiroid hormon sentezinde rolü ile ilşkilendirilebilir. Demir eksikliği tiroid hormon metabolizmasını bozarak tiroid volümünü etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı, demir eksikliği anemisi olan kadınlarda, oral demir tedavisi öncesi ve sonrasında serum tiroid hormon düzeylerini ve tiroid volümünü değerlendirmektir. Çalışmaya demir eksikliği anemisi saptanan, ötrioid vakalar alındı. 18-45 yaş arası 66 kadında demir statusu, Hb değeri, tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi ve tiroid volümü belirlendi. Hastalar 6 ay süre ile, günde 2 kez, oral, 100 mg ferroglisinsülfat içeren preparatlar kullandılar. Tedavinin sonunda hastaların demir eksikliği anemisi tablosu, serum tiroid hormon düzeyleri ve tiroid volümü yeniden değerlendirildi. Başlangıçta serum Hb ve ferritin ortalama±s.d düzeyleri sırasıyla 9,84±1,26 gr/dL ve 4,17±2,02 ng/mL idi. 6 ay sonraki Hb ve ferritin değerleri sırasıyla 13,18±1,19 gr/dL, 24,76±18,03 ng/mL'a çıkmıştı (p=0,001). Tiroid volümü tedaviden önce ortalama±s.d 16.06±5.42 mL iken tedavi sonrası 14.23±5.55 mL'e geriledi (p=0.001). sTSH, sT3 and idrar iyot düzeyi takip boyunca belirgin değişim göstermezken tedavi sonunda sT4 düzeyleri belirgin olarak arttı. Tirod peroksidaz gibi demir içeren enzimler demir eksikliğine duyarlıdır. Böylece demir eksikliği, Tiroid peroksidaz enzim aktivitesini azaltarak tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir. Bundan başka tiroid bezi volümündeki azalmada, demir eksikliği anemisindeki hiperkinetik dolaşımın düzelmesi ile ilgili olabilir. Çalışmanın sonuçları, demir eksikliği anemili hastalarda, demir tedavisinin tiroid volümünün gerilemesinde etkili olduğunu öngörmektedir. Klinikte demir eksikliği anemili ve ötiroid guvatrlı hastalarda önce demir eksikliğinin tedavisi ve daha sonra gerekirse guvatr tedavisi öneriyoruz.



Anahtar kelimeler :demir eksikliği, anemi, guvatr, iyot, tiroid hormonları

## SUMMARY

### THE EFFECT OF TREATMENT OF İRON DEFICIENCY ANAEMİA ON THYROİD VOLUME

Iron and iodine are two important micronutrients still deficient in developing countries. Iron status influences thyroid and iodine metabolism by which thyroperoxidases that catalyse thyroid hormone synthesis are iron dependent enzymes.Iron deficiency may effect thyroid volume through impairment thyroid hormone metabolism. This study aimed to examine the thyroid hormone levels and the thyroid volumes of iron deficient, anaemic women before and after correction of the anaemia with oral iron supplementation. Iron status, hemoglobin(Hb) value, thyroid function tests, urinary iodine concentration(UIC) and thyroid gland volume were assessed in 66 women aged 18-45 years. Patients who have normal levels of thyroid hormones and iron deficiency anaemia(IDA) are included. Patients received an oral dose of 100 mg ferrous glycynesulphate with two times daily for six months and re-evaluated for iron deficiency anaemia, thyroid hormone levels and thyroid volumes after iron supplementation. Initially mean±s.d serum Hb. and ferritin levels of the group were 9,84±1,26 gr/dL and 4,17±2,02 ng/mL respectively. After six months Hb and ferritin values were increased significantly to 13,18±1,19 gr/dL, 24,76±18,03 ng/mL respectively (p=0.001). Mean±s.d thyroid volume was 16.06±5.42 mL before treatment and decreased significantly to 14.23±5.55 mL after six months (p=0,001). sTSH, fT3 and UIC did not change during follow-up whereas fT4 increased significantly at the end of the treatment. The iron containing enzymes such as throperoxidases are sensitive to depletion of iron. Furthermore iron deficiency may decrease enzyme activity and interfere with thyroid hormone syntesis. Moreover improvement of hyperkinetic blood supply of thyroid gland may associated with a decrease in thyroid volume. The findings in this study suggest that iron supplementation has an effect on regression of thyroid volume in patients with iron deficiency anaemia. We suggest that iron supplementation should be prefered in goitrous patients with IDA before the treatment of goitre.


Key words: iron deficiency, anaemia, goitre, iodine, thyroid hormones

## LİTERATÜRLER

1- Pathak P., Singh P., Kapil U. & Raghuvanshi R.S. Prevalence of iron, vitamin A, and iodine deficiencies amongst adolescent pregnant mothers. Indian J Pediatr. 2003;70(4):299-301.

2- Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. Nutr Rev. 2002; 60(5 Pt 2):46-52.

3- Hatemi H., Kabalak T., Erdoğan G. Klinik Tiroid Aralık-2001, İstanbul 1.basım S:110-60

4- De Groot LJ, Larsen PR., Hanneman G. The Thyroid and Its Disease 6 th. Edition Churchill Livingstone 1996 P:1-60

5-Braverman L, Utiger R. The Thyroid Lippincott Williams&Wilkins 2000 P: 53-85, 295-315

6- WHO/UNICEF&ICCIDD Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination WHO. Geneva 2001

7-Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Bastemir M, Sav H, Haznedaroglu D, Ustundag M, Kose R, Kamel N, Genc Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest. 2002 Mar;25(3):224-8.

8-Lutter C.K., Dewey K. Iodine should be routinely added to complementary foods. J Nutr. 2003; 133(9): 3008S-10S.

9-Mazza J.J. Manual of Clinical Hematology 3th Edition Lippincott Williams & Wilkins 2002 P17-39

10-Provan D. Mechanism and management iron deficiency aneamia Br J Haematol 1999; 105( Suppl1):19-26

11-WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: prevention, assesment and control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva:World Health Organization 1998.

12-Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K. & Green M.H. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. J Nutr. 1998; 128(8):1401-8

13-Zimmermann M.B. Iron status influences the efficacy of iodine prophylaxis in goitrous children in Cote d'Ivoire. Int J Vitam Nutr Res. 2002; 72(1):19-25.

14-Zimmermann M., Adou P., Torresani T., Zeder C. & Hurrell R. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. Am J Clin Nutr. 2000; 71(1):88-93.

15-F. Tang, TM Wong, TT Loh Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron deficient rat. Horm and Metab Res 1988;(20):616-619

16-Beard J., Borel M.J. & Derr J. İmpaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. Am J Clin Nutr. 1990; 52:813-819

17-Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M., Langhans W. & Hurrell R.F. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. J Nutr. 2002;132(7):1951-5.

18-Franzese A., Salerno M., Argenziano A., Buongiovanni C. Anaemia in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Endocrinol Invest. 1996 ;19(9):613-9.

19-- Kapil U. & Bhavna A. Adverse effects of poor micronutrient status during childhood and adolescence. Nutr Rev. 2002; 60(5 Pt 2): 84-90.

20- Viteri F.E. & Gonzalez H. Adverse outcomes of poor micronutrient status in childhood and adolescence. Nutr Rev. 2002; 60(5 Pt 2): 77-83.

21-Z. Gebriel, C. West, H. Gebru, A. Tadesse İnterelationship between vitamin A, iodine and iron status in schoolchildren in Shoa Region, Central Ethiopia. British J of Nutr 1993; 70: 593-60

22-Knudsen N., Laurberg P., Perrild H., Bülow İ., Ovesen L.& Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. Thyroid. 2002; 12(10): 879-88.

23- Elnour A., Hambraeus L., Eltom M., Dramaix M. & Bourdoux P. Endemic goiter with iodine sufficiency: a possible role for the consumption of pearl millet in the etiology of endemic goiter. Am J Clin Nutr. 2000; 71(1): 59-66.

24- Erdoğan G, Erdoğan MF, Haznedaroğlu D, Üstündağ M, Köse R. Improving iodine status in Turkey 29th Annual meeting of European Thyroid ICCIDD Satellite Meeting, Edinburgh, 2003

25- Thilli C.H., Vanderpas J.B., Bebe N.et al. Iodine deficiency, other trace elements and goitrogenic factors in etiopathology of iodine disorders. Biol Trace Elem Res. 1992; 32:229-24

26- Delange F., Benoist B., Pretell E., Dunn J.Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? Thyroid. 2001;11(5):437-47.

27-Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. Thyroid 2003;13(8):803-10

28-Conrad M.E., Umbreit J.N. Iron absorbtion and transport: An update Am J Haematol 2000;64: 287-98

29- Gleason G.R., Sharmanov T. Anaemia prevention and control in four Central Asian Republics and Kazakhstan. J Nutr 2002; 132(4 Suppl):867-70

30- Kılınç M., Yüregir G.T., Ekerbiçer H. Anaemia and iron deficiency anaemia in South-east Anatolia. Eur J Haematol 2002; 69(5-6):280-3

31- Logan EC, Yates JM, Stewart RM, Fielding K, Kendrick D. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt. Postgrad MedJ.2002; 78(923):533-7.

32-Goddard A.F., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000;46 Suppl 3-4:1-5.

33 26-Azizi F., Mirmiran P., Sheikholeslam R., Hedeyati M. & Rastmanesh R.The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration. Int J Vitam Nutr Res. 2002;72(5):296-9.

34-Zimmermann M., Adou P., Torresani T., Zeder C. & Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. Eur J Endocrinol. 2000; 142(3):217-23.

35- Hess Y.S., Zimmermann M.B., Adou P., Torresani T. & Hurrell R. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Cote d'Ivoire. Am J Clin Nutr. 2002; 75(4):743-8.

36-Sivakumar B., Brahmam G.H., Nair M., Ranganathan S. Prospects of fortification of salt with iron and iodine.Br J Nutr. 2001; 85 Suppl 2:167-73.

37-Zimmermann M.B., Zeder C., Chaouki N., Torresani T. Saad A. & Hurrell R. Addition of microencapsulated iron to iodized salt improves the efficacy of iodine in goitrous, iron-deficient children: a randomized, double-blind, controlled trial. Eur J Endocrinol. 2002; 147(6):747-53.