



**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ENDEMİK GUATR BÖLGESİNDE SUBKLİNİK VE KLİNİK
HİPOTİROİDİ HASTALARINDA ANEMİ SIKLIĞI VE TİPLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir İLKKILIÇ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Ekrem ALGÜN

RİZE, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ekrem ALGÜN'e, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve asistanlığım boyunca ve tez çalışmalarımın her aşamasında değerli vaktini bana ayıran ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Serap BAYDUR ŞAHİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan Prof. Dr. Arif YILMAZ'a, her türlü bilimsel desteği, merhameti, fedakarlığı ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Teslime AYAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Elif AKDOĞAN'a ve bu süreçte üzerimde çok emeği bulunan saygı değer tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca verdikleri emek ve sevgi ile beni yetiştirerek bugünlere getiren aileme, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim CANSU'ya ve benim mutluluk kaynağım biricik oğlum EMİR'e teşekkür ederim...

Dr. Kadir İLKKILIÇ

RİZE,2014

ÖZET

Amaç: Hipotiroidi doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hipotiroidizmin vücutta etkilediği birçok organ ve sistemden birisi de hematopoetik sistemdir. Tiroid hormonları kemik iliğinde eritroid koloni gelişimini direk yada indirek olarak bir çok mekanizma ile uyarır ve tiroid hormonu eksikliği mikrositer, normositer ve makrositer anemi gelişiminde rol oynar. Hipotiroidi hastalarında görülen aneminin sıklığı ise %20-60 arasında değişmektedir. Biz bu çalışmada endemik guatr bölgesinde yaşayan subklinik ve klinik hipotiroidi hastalarında görülen anemi sıklığını ve anemi tiplerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Bu çalışma, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 01.12.2012 ve 01.05.2013 tarihleri arasında başvuran ve subklinik veya klinik hipotiroidi tanısı konan hastalarda anemi sıklığını ve anemi tiplerini değerlendirmek üzere prospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 96 subklinik hipotiroidi hastası, 30 klinik hipotiroidi hastası ve 100 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Subklinik hipotiroidi tanısında normal sT4 ve sT3, yüksek TSH değeri ve klinik hipotiroidi tanısı için düşük sT4 ve/veya sT3, yüksek TSH değeri kullanıldı. Anemi tanısında ise subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubunda erkeklerde Hb değeri <13g/dl, kadınlarda da Hb değeri <12g/dl olarak baz alındı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 226 hasta dahil edildi ve grup bazında incelendiğinde, subklinik hipotiroidili hasta grubunda anemi oranı %30,2, klinik hipotiroidili hasta grubunda anemi oranı %40 ve kontrol grubundaki anemi oranı %25 olarak tespit edildi. Klinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.033$). Subklinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.0586$). Hasta grubu (subklinik + klinik hipotiroidi) ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.049$). Hasta ve kontrol grubundaki toplam 66 anemik hastanın alt grubu incelemesinde en sık görülen anemi tipi her iki grupta da kronik hastalık anemisi oldu ancak gruplar arasında kronik hastalık anemisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,223$). Tüm gruplar arasında anemik hastaların alt grup incelemesinde demir eksikliği anemisi, B 12 eksikliği anemisi ve folat eksikliği anemisi dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Hipotiroidizmin anemi sıklığını artırdığı tespit edildi ve hipotiroidi hastalarında en sık görölen anemi tipinin kronik hastalık anemisi (normositer) olduğu gözlemlendi.

Anahtar sözcükler:Anemi, Subklinik hipotiroidizm, Klinik hipotiroidizm



ABSTRACT

Aim: Hypothyroidism is an illness that emerges in consequence of deficiency or occasionally inefficiency of thyroid hormone. One of the organs and systems, which hypothyroidism affects on body, is hematopoietic system. Thyroid hormones stimulate, directly or indirectly, evolution of colony in marrows with a great number of mechanisms and thyroid hormone deficiency serves a function in development of microcytic, normocytic and macrocytic anemia. Frequency of anemia existed in hypothyroid patients varies between 20% and %60. In this study, it is aimed to examine the frequency and types of anemia existed in clinical and subclinical hypothyroid patients living in an endemic goiter region.

Material and Method: This study has been performed prospectively to evaluate the types and frequency of anemia existed in patients those who have applied to department of endocrinology and metabolic diseases of Recep Tayyip Erdoğan University between the dates 01.12.2012 and 01.05.2013 and those who have been diagnosed with subclinical and clinical hypothyroid. The study includes ninety six subclinical hypothyroid patients, thirty clinical hypothyroid patients and one hundred healthy people as a control group. The normal value of ft_4 and ft_3 , the high value of TSH are used in the diagnosis of subclinical hypothyroidism. The low level of ft_4 and/or ft_3 are used, the high level of TSH is used in the diagnosis of clinical hypothyroidism. In diagnosis of anemia, the level of hemoglobin has been taken as $<13g/dl$ for men and $<12g/dl$ for women in the control group, subclinical hypothyroid group and clinical hypothyroid group.

Findings: A total of two hundred and twenty six people have been involved in this study and when it is examined on the basis of group, the rate of anemia in the subclinical hypothyroid patient group has been determined as 30,2%, in the clinical hypothyroid patient group has been determined as 40% and in the control group has been determined as 25%. It has been statistically found a significant difference between the clinical hypothyroid group and the control group in terms of the frequency of anemia ($p=0.033$). It has not been statistically found a significant difference in terms of the frequency of anemia between the subclinical hypothyroid group and the control group ($p=0.0586$). It has been statistically found a significant difference between the patient group (subclinical + clinical hypothyroidism) and the control group in terms of the frequency of anemia ($p=0.049$). The most frequent type of anemia existed in the subgroup examination of a total of sixty six anemic patients in the control group and the patient group is anemia of chronic disease in both groups. However,

among the groups, it has not been statistically found a significant difference in terms of anemia of chronic disease ($p=0,223$). In the subgroup examination of the anemic patients, it has not been statistically found a significant difference among all the groups with regards to dispense of iron deficiency anemia, B12 deficiency anemia and folate deficiency anemia.

Conclusion: It has been determined that hypothyroidism increases the frequency of anemia and observed that the most frequent type of anemia existed in hypothyroid patients is anemia of chronic disease (normocytic).

Key words: Anemia, Subclinical hypothyroidism, Clinical hypothyroidism



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	i
Özet	ii
Abstract	iv
İçindekiler	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	ix
Şekiller	xi
Tablolar	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tiroid Bezi Anatomi,Embriyoloji ve Histolojisi	2
2.1.1.Anatomi	2
2.1.2.Embriyoloji	3
2.1.3.Histoloji	3
2.2.Tiroid Bezi Patofizyolojisi	3
2.2.1.İyot metabolizması	3
2.2.2.Tiroid hormon sentezi	3
2.2.3.Tiroid hormon transportu	4
2.2.4.Tiroid hormon etki mekanizması	5
2.2.5.Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesi	5
2.3.Endemik Guatr	6
2.4.Subklinik ve Klinik Hipotiroidi	7
2.4.1.Subklinik Hipotiroidi	7
2.4.1.1.Tanım	7
2.4.1.2.Etyoloji	7
2.4.1.3.Prevalans	7
2.4.1.4.Tanı,septom ve bulgular	8
2.4.2.Klinik Hipotiroidi	9
2.4.2.1.Tanım	9

2.4.2.2.Etyoloji	9
2.4.2.2.1.Primer hipotiroidi	9
2.4.2.2.2.Santral hipotiroidi	10
2.4.2.2.2.1.Sekonder hipotiroidi	10
2.4.2.2.2.2.Tersiyer hipotiroidi	10
2.4.2.2.3.Tiroid hormon direnci	10
2.4.2.3.Prevalans	11
2.4.2.4.Tanı, semptom ve bulgular	12
2.4.2.5.Hipotiroidinin sistemler üzerine genel etkileri	13
2.4.2.5.1.Deri bulguları	13
2.4.2.5.2.Gastrointestinal sistem bulguları	13
2.4.2.5.3.Solunum sistemi bulguları	13
2.4.2.5.4.Kardiyovasküler sistem bulguları	13
2.4.2.5.5.Sinir sistemi bulguları	14
2.4.2.5.6.Üriner sistem bulguları	14
2.4.2.5.7.Kas iskelet sistemi bulguları	14
2.4.2.5.8.Hematopoetik sistem bulguları	15
2.4.2.5.9.Endokrin sistem bulguları	15
2.4.2.5.10.Reprodüktif sistem bulguları	15
2.4.2.5.11.Metabolik etkiler	16
2.5.Anemiler	16
2.5.1.Anemi Fiziopatolojisi	16
2.5.2.Anemilerin Sınıflandırılması	17
2.5.3.Demir Eksikliği Anemisi	20
2.5.3.1.Demir metabolizması	20
2.5.3.2.Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular	22
2.5.3.3.Demir eksikliği anemisi laboratuvar bulguları	22
2.5.4.Kronik hastalık anemisi	23
2.5.4.1.Patofizyoloji	23
2.5.4.2.Kronik hastalık anemisinde klinik ve laboratuvar bulguları	25
2.5.5.Megaloblastik anemiler	25
2.5.5.1.Patofizyoloji	25
2.5.5.2.Vitamin B 12 (Kobalamin) eksikliği	25
2.5.5.3.Folat eksikliği	27

3. HASTALAR VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
4.1.Demografik özellikler	30
4.2.Klinik hipotiroidi,subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda anemi sıklıkları	31
4.3.Hasta ve kontrol grubunda anemi nedenleri	33
4.4.Hasta grubunda Anti TG ve Anti TPO oranları	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	51

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE	Anjiotensin converting enzim
Anti TG	Anti tiroglobulin
Anti TPO	Anti tiroid peroksidaz
BFU-E	Burst forming unit-erythroid
c AMP	Siklik adenozin monofosfat
CFU-E	Colony forming unit-erythroid
DIT	Diiyodotirozin
DNA	Deoksiribonükleik asit
EPO	Eritropoietin
Fe	Demir
FEP	Eritrosit serbest protoporfirini
GH	Growth hormon
Hb	Hemoglobin
HIV	Human immunodeficiency virus
IF	İntrinsik faktör
IL	İnterlökin
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Low-density lipoprotein
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
Metilen-FH4	Metilen-tetrahidrofolat
MIT	Monoiyodotirozin
mRNA	Messenger ribonükleik asit
Na/I symporter	Sodyum-iyot taşıyıcı
PAX 8	Paired box 8 geni

Pit-1	Pituitary-specific transcription factor geni
PTH	Paratiroid hormon
RDW	Red cell distribution width
SHBG	Seks hormonu bağlayan globulin
sT3	Serbest triiodotironin
sT4	Serbest tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA	Tiroksin bağlayıcı prealbümin
TDBK	Total demir bağlama kapasitesi
TGF-β	Transforming growth factor beta
Tg	Tiroglobulin
TNF	Tümör nekroz faktör
TPO	Tiroid peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TRα	Nükleer triiodotironin alfa reseptörü
TRβ	Nükleer triiodotironin beta reseptörü
TSH	Tiroid stimulan hormon
TSH-R	Tiroid stimulan hormon reseptörü
TTF 2	Thyroid transcription factor 2 geni
WHO	Dünya sağlık örgütü
2,3 DPG	2,3 difosfat gliserat

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Tiroid bezi anatomisi
- Şekil 2.** Na-I symporter sistemi
- Şekil 3.** Tiroid hormon sentezi
- Şekil 4.** Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı
- Şekil 5.** Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı
- Şekil 6.** Tüm gruplardaki kadın ve erkeklerde anemi oranları
- Şekil 7.** Tüm gruplardaki anemi sıklıkları
- Şekil 8.** Hasta ve kontrol grubunda anemi sıklıkları
- Şekil 9.** Tüm gruplardaki anemik hastaların anemi nedenleri oranları
- Şekil 10.** Hasta ve kontrol grubundaki anemik hastaların anemi nedenleri oranları
- Şekil 11.** Hasta gruplarında Anti TG ve Anti TPO oranları

TABLolar

Tablo 1.	Subklinik hipotiroidi nedenleri
Tablo 2.	Hipotiroidi nedenleri
Tablo 3.	Hipotiroidi de kardiyovasküler sistem bulguları
Tablo 4.	Anemilerin morfolojik sınıflandırılması
Tablo 5.	Anemilerin fizyolojik sınıflandırılması
Tablo 6.	Demir eksikliği nedenleri
Tablo 7.	Demir eksikliği anemisinin evreleri
Tablo 8.	Kronik hastalık anemisi nedenleri
Tablo 9.	Vitamin B 12 eksikliği nedenleri
Tablo 10.	Folat eksikliği nedenleri
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve laboratuvar değerleri
Tablo 12.	Tüm gruptaki anemi oranları
Tablo 13.	Tüm grupta bulunan anemi hastalarının laboratuvar değerleri

1.GİRİŞ

Hipotiroidi doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi bölge gibi demografik özelliklere bağlı olarak toplumdan topluma farklılık gösterir. Tüm dünyada klinik hipotiroidi prevalansı %2-5 olarak rapor edilirken, subklinik hipotiroidi prevalansı %4-8.5 ve 60 yaş üzeri kadınlarda subklinik hipotiroidi prevalansı %14-20 olarak belirtilmektedir (1). Endemik guatr epidemiyolojik açıdan tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşması olarak tanımlanır. Endemik bölgelerde guatr prevalansının %10'un üzerinde olmasının önemli ve en sık nedeni iyot eksikliğidir. Ayrıca guatrojen alımı (lahana, tiosiyanat, tioksazolidon, flavonoidler vs..), otoimmün tiroid hastalıkları, antitiroid ilaçlar, iyot fazlalığı vs.. gibi birçok neden guatr etyolojisinde rol oynar. Guatr; tiroid bezi fonksiyonu açısından genellikle ötiroid, bazen hipotiroidi ve nadiren de hipertiroidi şeklinde kendini gösterir. Tiroid hiperplazisi açısından da genellikle diffüz bazen de nodüler tiptedir (2,3).

Hipotiroidizmde vücut metabolizmasında yavaşlama mevcuttur ve tüm organ ve sistemler bu durumdan etkilenir. Birden çok mekanizma ile hematopoetik sistemin primer olarak etkilenmesi sonucu anemi ortaya çıkar (4). Yapılan çalışmalarda hipotiroidideki anemi sıklığı %20-60 olarak rapor edilmektedir (5). Hipotiroidide görülen anemiler hipokrom mikrositer, normokrom normositer veya makrositer tipte olabilir. En sık görülen anemi tipi ise normokrom normositer anemidir. Hipotiroidizmde metabolik yavaşlamaya bağlı olarak vücutta oksijen ihtiyacı azalır ve buna paralel olarak hematokrit düzeyinin normale getirilmesi için fizyolojik hipoeритроpoetinemi olur ve normokrom normositer anemi meydana gelir. Hipotiroidideki makrositer anemi de vitamin B12 ve/veya folik asit malabsorbsiyonuna bağlı olarak gelişir (6). Hormonal dengesizlik sonucu oluşan menoraji ve tiroid hormon eksikliğine bağlı oluşan demir malabsorbsiyonu neticesinde hipokrom mikrositer anemi oluşur. Otoimmün tiroid hastalıkları ile beraber görülebilen pernisiyöz anemi de IF (İntrinsik Faktör) eksikliği ve gastrik pariyetal hücrelere karşı antikor gelişmesi sonucu B 12 vitamini emiliminde bozukluk nedeniyle makrositer anemi gelişir (4,7).

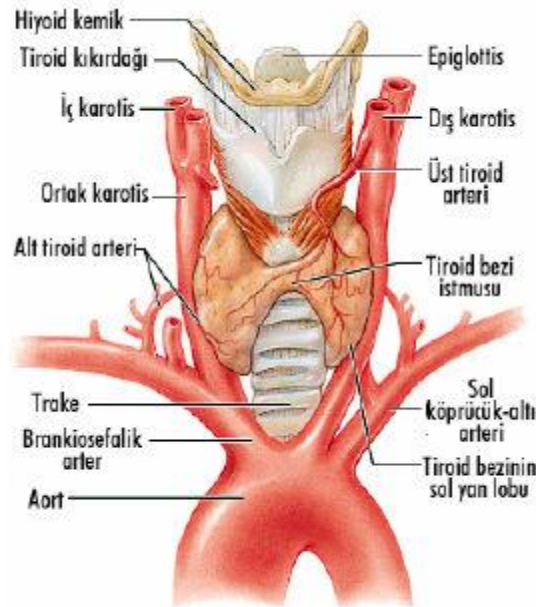
Biz bu çalışmada endemik guatr bölgesinde yaşayan subklinik ve klinik hipotiroidi hastalarında anemi sıklığını ve anemi tiplerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi Anatomi, Embriyoloji ve Histolojisi

2.1.1.Anatomi

Tiroid bezi boyun ön kısmında sağ lob, sol lob ve isthmustan oluşan, at nalına benzer şekilde iç endokrin organdır. Tiroid bezinin sağ ve sol lobu tiroid kıkırdağı alt kısmına yapışık, isthmus ise krikoid kıkırdağının hemen altında bulunmaktadır. Bezin ortalama ağırlığı normal kişilerde 10-20 gramdır ve yaş, alınan iyot miktarı, kilo gibi faktörlerden etkilenir (8). Tiroid bezinin kanlanması arteria carotis eksternadan köken alan arteria thyroidea superior ve truncus thyrocervicalisten köken alan arteria thyroidea inferior ile sağlanır. Venöz drenaj ise vena thyroidea süperior, inferior ve lateralis aracılığı ile vena jugularis interna ve vena subclavia'ya olur. Tiroid bezinin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik sinirler ve vagustan çıkan parasempatik sinirler aracılığı ile olur (9).Tiroid bezi anatomisi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi

2.1.2.Embriyoloji

Tiroid bezi dil kökü kaynaklı thyroglossal kanaldan orijin alır ve foramen cecum olarak dil kökünde ortaya çıkarak aşağıya doğru büyür ve endokrin bir organ halini alır. Bezin piramidal lobu ise thyroglossal kanalın artığıdır (9).

2.1.3.Histoloji

Tiroid bezi ortalama çapı 200 mikrometreyi bulan foliküllerden (acinus) oluşmuştur. Foliküller protein yapısında bir madde olan kolloid ile doludur. Kolloidlerin etrafı tek sıra epitel ile çevrilidir ve lümeni hematoxilen-eozin boyası ile boyandığında pembe olarak görünür. Follikül duvarı tek sıra tiroid folikül epitel hücresinden oluşur ve epitel hücreleri tiroid bezi inaktif iken kübik, aktif iken kolumnar şekle girerler. Follikül hücreleri Tg (tiroglobulin) sentezi yaparlar ve tiroglobulinler kolloid içinde depolanır. Triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sentezi tiroglobulin içinde olur. Parafoliküler C hücreleri, tiroid bezi interstisyumunda ve folikül epitel hücreleri arasında bulunur ve kalsitonin salgılayarak vücutta kalsiyum dengesini düzenler (10,11).

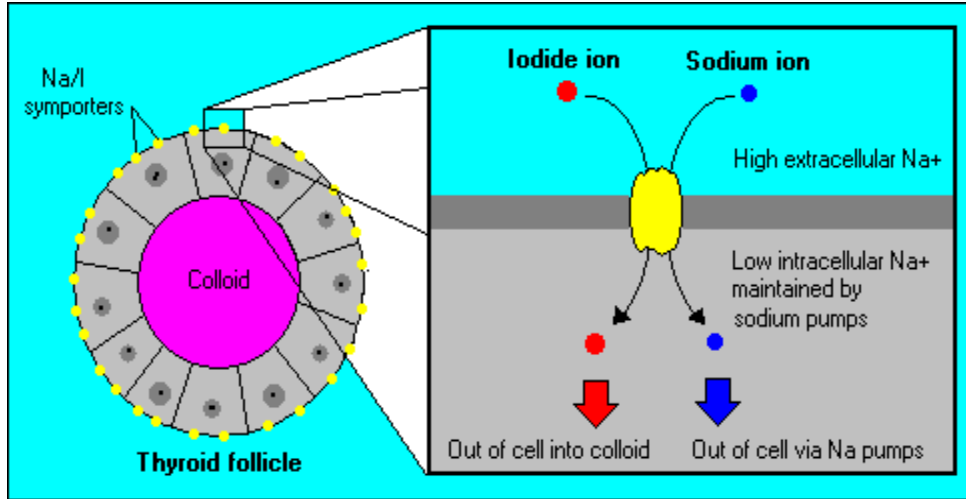
2.2.Tiroid Bezi Patofizyolojisi

2.2.1.İyot metabolizması

Tiroid hormonlarının üretilmesi için eksojen olarak yeterli miktarda iyot alımı gereklidir. Günlük iyot alımı kişi ve bölgeye göre farklılıklar gösterir. Ortalama günlük iyot ihtiyacı 200 µg dır. Tiroid hormon sentezi için gerekli olan iyot ise vücutta ekstrasellüler sıvıdaki inorganik iyot havuzundan alınır (12).

2.2.2.Tiroid hormon sentezi

Tiroid hormon sentezinin ilk basamağı hipotalamustan TRH (tirotropin-salgılatıcı hormon) salgısı uyarısı ile hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salınan TSH (Tiroid stimulan hormon) uyarısı ile gerçekleşir (13). TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunan TSH reseptörlerine (TSH-R) bağlanarak tiroid fonksiyonunu kontrol eder (19). Hücre içine yeterli iyot alımı, normal iyot metabolizması ve glikoprotein yapıda olan tiroglobulin sentezinin normal olması kaydıyla tiroid bezinde normal hormon sentezi gerçekleşir (14). Tiroid hormon sentezinde; tiroid hücre membranında bulunan Na/I ‘symporter’ proteini yardımı ile iyot aktif transport yoluyla hücre içine alınır (Şekil 2).

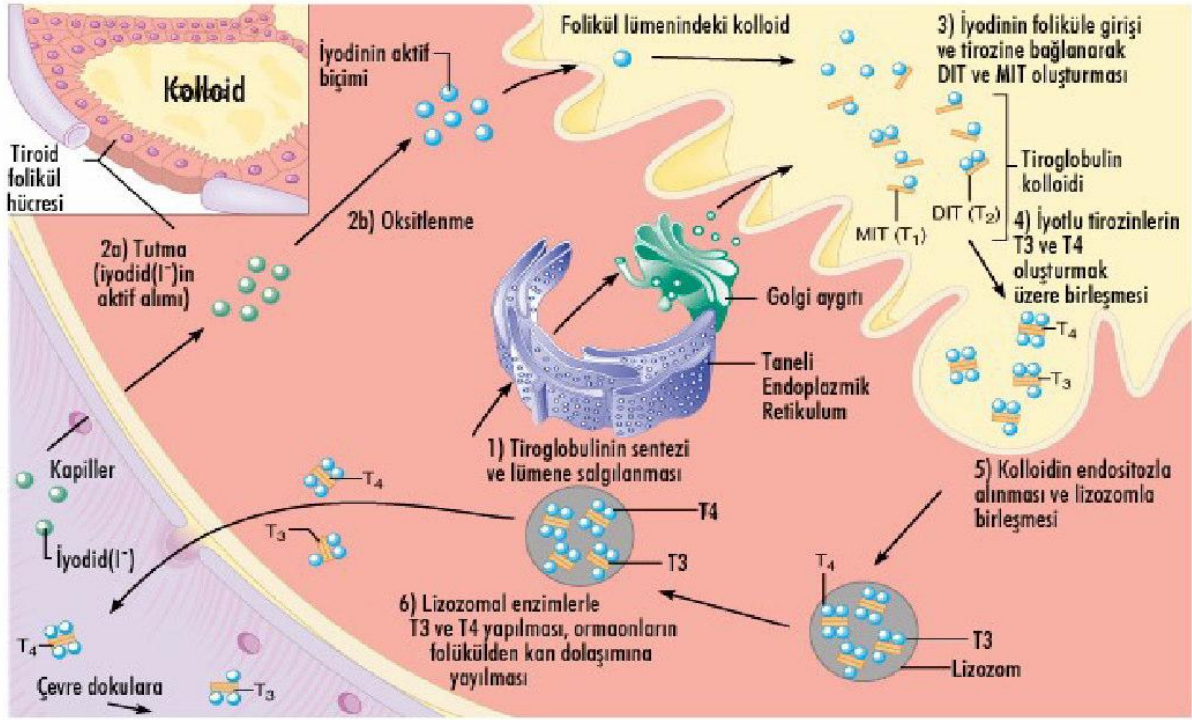


Şekil 2: Na-I symporter sistemi (15)

Hücre içine giren iyot, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi ile oksidasyona uğrar ve foliküler hücre lümenine salınır. Tiroglobulin, folikül hücresinde sentezlenen glikoprotein yapıda bir moleküldür. Okside olan iyot tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Tiroglobulin üzerinde bulunan tirozil grupları iyodine edilir ve inaktif form olan Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) molekülleri oluşur. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) molekülleri tiroglobulin üzerinde tiroid peroksidaz enzimi sayesinde eşlenerek (coupling) iki DIT'in birleşmesi ile T₄, bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T₃ meydana gelir ve aktif olan T₃ ve T₄ sentezlenmiş olur (15), (Şekil 3). T₃ ve T₄ tiroid bezi dışına salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobulin molekülüne peptid bağıyla bağlı olarak depo halde bulunur. Hormon salgılanacağı zaman foliküler lümendeki tiroglobulin hücre içine alınıp lizozomlarla birleşir ve proteazlar tarafından parçalanır ve oluşan T₃ ve T₄ dolaşıma salınır (15). T₃ ün %20 si ve T₄ ün %100 ü bu şekilde sentezlenir. T₃ ün geri kalanı periferde, karaciğer ve böbrek gibi organlarda T₄ ün 5' deiyodinaz enzimi aracılığı ile T₃ e dönüşmesi sonucu oluşur (15,16). Günlük yapılan T₄'ün yaklaşık % 30'u T₃'e dönüşür. T₃'ün metabolik etkinliği T₄' den üç kat daha fazladır ve T₄'ün etkisi dönüştüğü T₃ aracılığıyla olur (17).

2.2.3. Tiroid hormon transportu

Dolaşıma salınan T₃ ve T₄; tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) (TBPA) ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır. Dolaşımdaki T₄ ün %67 si tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), %20 si transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) (TBPA) ve %13 ü albumine bağlı olarak taşınır. T₃ ün ise %53 ü albumin, %46 sı tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ve %1 i transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) (TBPA) e bağlı olarak taşınır (18).



Şekil 3: Tiroid Hormon Sentezi (15)

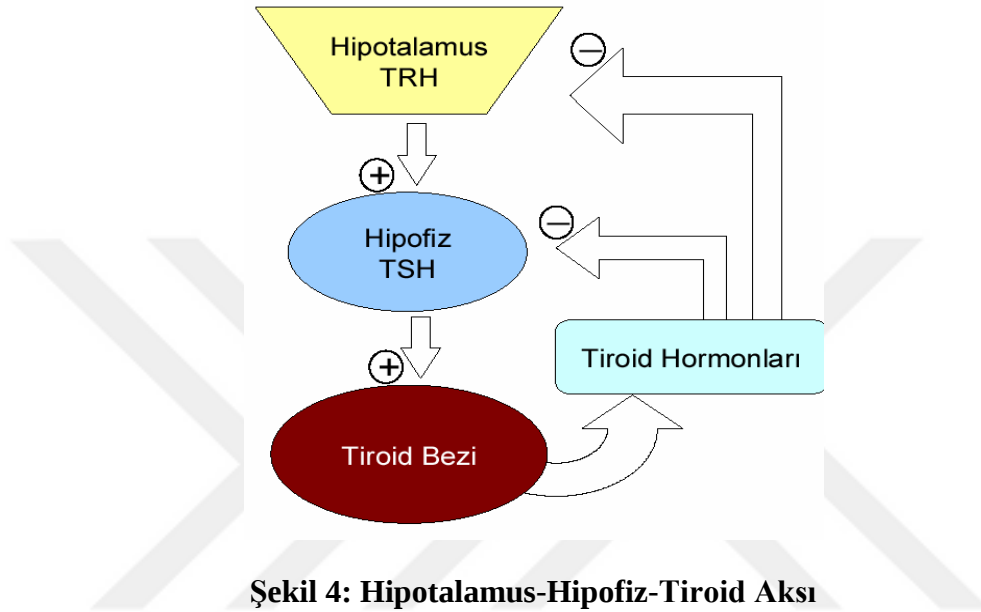
2.2.4. Tiroid hormon etki mekanizması

Tiroid hormonları hücre zarını geçerek nükleusta bulunan T₃ reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler TR α (α 1, α 2) ve TR β (β 1, β 2) izoformları olmak üzere 4 tanedir. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanarak spesifik genlerin ekspresyonunu artırır ve oluşan mRNA çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur (18,19). T₃'ün reseptöre olan afinitesi T₄'e göre daha fazla olduğu için etkisi daha çoktur. Tiroid hormonlarının bir takım etkileri de endoplazmik retikulum, mitokondri veya plazma membranı düzeyinde gerçekleşir. Adenohipofiz, lenf nodülleri, testisler, dalak, uterus ve beyin hariç metabolik olarak aktif olan dokuların çoğunda tiroid hormonları oksijen tüketimini artırır.

2.2.5. Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesi

Hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden salgılanan TRH (tirotropin-salgılatıcı hormon) hipofiz ön kısmındaki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salınımını uyarır. TSH'nı pulsatil olarak diurnal salınımı, sabah erken ve akşam geç saatte pik yapmasına ve akşam erken saatte ve gün içinde ise düşük konsantrasyonda olmasına neden olur (20). TSH, tiroid bezi folikül hücrelerinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Salgılanan tiroid hormonları da negatif feed back mekanizması ile hipotalamustan TRH ve hipofizden TSH salınımını inhibe eder (Şekil 4). Bu sayede bazal tiroid hormon düzeyi ve TSH düzeyi ayarlanmış olur. Tiroid bezinin fonksiyonu genel olarak TSH etkisine, iyot alımına ve

bezin büyümesine bağlıdır. İyodun tiroide taşınması ile tiroid içi organik iyot miktarı arasında ters bir ilişki vardır. Dışarıdan alınan iyot miktarı arttıkça tiroid içindeki organik iyot miktarı önce artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarının azalması Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve bu etki tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimi nedeniyle meydana gelir.



Şekil 4: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı

2.3.Endemik Guatr

Endemik guatr epidemiyolojik açıdan tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşması olarak tanımlanır. Bazı araştırmacılara göre belli bir coğrafi bölgede guatr prevalansının yetişkinlerde %5-10 un üzerine çıkması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre ise 6-15 yaş çocuklarda %10'un üzerine çıkması durumudur (2,21,22).

Endemik guatr tiroid hiperplazisi açısından diffüz veya nodüler tipte ve tiroid fonksiyonu açısından genellikle ötiroid, bazen hipotiroid ve nadiren de hipertiroid şekilde kendini gösterir (3). İyot eksikliği ve diğer nedenlere bağlı olarak tiroid hormon sentezi azalması nedeniyle TSH salgısında artışa bağlı tiroid folikül epitel hücrelerinde proliferasyon olur ve tiroid bezinde hiperplazi meydana gelir. Endemik bölgelerde guatr prevalansının %10'un üzerine çıkmasının en önemli ve en sık nedeni iyot eksikliğidir. Ayrıca guatrojen alımı (lahana, şalgam kökü vs.. de bulunan tioksianat, tioksazolidon, flavonoidler...), toprak ve sularda iyot eksikliği nedeniyle yerel tarım ürünlerinde yetersiz iyot bulunması, otoimmün tiroid hastalıkları, antitiroid ilaç alımı, hormon bozukluğu, konjenital enzim defektleri, kalsiyum, rubidyum, selenyum, kobalt, tiroid hormon direnci ve iyot fazlalığı da guatr nedenleri arasındadır.

Ülkemizde iyot eksikliği ve doğal guatrojenlerin bir arada bulunduğu endemik guatr bölge leride vardır (23,24) ve Türkiye'nin Karadeniz kıyılarının endemik guatr bölgesi olduğu iyi bilinmektedir (25).

2.4.Subklinik ve Klinik Hipotiroidi

2.4.1 Subklinik Hipotiroidi

2.4.1.1 Tanım

Serum serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri normal sınırlarda iken TSH değerinin normale göre yüksek olduğu durumdur ve TSH değeri 5-25 mU/L arasındadır (26,27). Subklinik hipotiroidinin tanısında, tedavisine başlanmasında ve tedavisinin etkinliğini değerlendirmede antitiroid antikor (Anti TG, Anti TPO) bakmak gerekli değildir (28).

2.4.1.2 Etyoloji

Subklinik hipotiroidi tablosu endojen yada eksojen nedenlerle olabilir. Endojen nedenler arasında Hashimoto tiroiditi (Kronik otoimmün tiroidit), subakut tiroidit (De quervain tiroiditi), postpartum tiroidit ve eksojen nedenler arasında tiroidektomi operasyonu, antitiroid ilaç kullanımı, yetersiz tiroid hormon replasman tedavisi, İyot 131 tedavisi, bazı ilaçlar, boyun bölgesine radyoterapi yer alır. Subklinik hipotiroidiye neden olan durumlar Tablo 1'de verilmiştir. Subklinik hipotiroidide otoimmün antitiroid antikor yüksekliği sıklıkla Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülür (31). Yapılan bir çalışmada, daha öncesinde tiroid hastalığı olmayan ve HIV nedeni ile antiretroviral tedavi alan hastalarda tedavi boyunca subklinik hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir. (29)

2.4.1.3 Prevalans

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid hormon bozukluğudur. Yaş, cinsiyet ve toplumun demografik özelliklerine göre değişmekle birlikte prevalansı yaklaşık olarak %4-8,5 arasında ve 60 yaş üzeri kadınlarda %20'ye uzanmaktadır (1).

Subklinik hipotiroidi insidansı; izlem süresi 6 yıl-10 yıl ve 20 yıl olan üç longitudinal çalışmadan oluşturulmuş bir yayında, tiroid antikorları negatif bulunmuş hastalarda yılda yaklaşık %0,3 ve tiroid antikorları pozitif bulunmuş hastalarda yılda %2,1 - %3,8 arasında bildirilmiştir (30-33).

Tablo 1: Subklinik Hipotiroidi Nedenleri

I-Hafif tiroid yetmezliği (asemptomatik)

- 1-Kronik otoimmün tiroidit
- 2-Boyun bölgesine radyoterapi
- 3-Diğer nedenler (kadın cinsiyet, yaşlılık, TSH heterofilik antikor varlığı, tiroid hormon rezistan sendromu, diğer otoimmün hastalıklara sahip olmak, TSH salgılayan pituiter adenom, kronik böbrek yetmezliği, HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar)

II-Geçici TSH yüksekliği yapan durumlar

- 1-Tiroid dışı nedenler (ötiroid hasta sendromu)
- 2-Antidopaminerjik ajanlar, amiodarone, lityum veya iyotlu maddelerle karşılaşma, valproat, üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinden exemestan vs..
- 3-Postpartum ve lenfositik tiroidit
- 4-Subakut tiroidit
- 5-Pulsatil sirkadyen TSH sekresyonu

III-Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi

- 1-Tionamid tedavisi
- 2-Tiroidektomi
- 3-Radyoaktif iyot ablasyon tedavisi

IV-Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi

- 1-Levotiroksin (T4) replasman yetersizliği

2.4.1.4 Tanı,semtom ve bulgular

Subklinik hipotiroidi genelde asemptomatik seyreder. Tanı laboratuvar testleri ile konur. Yaklaşık %30 hasta grubunda hipotiroidiyi akla getirebilecek bulgular olabilir (34).

Tiroid yetmezliği 4 evre olarak sınıflandırılabilir:

EVRE A- Tiroid yetersizliğinin erken evresidir ve serbest T4 değeri normaldir. TRH ya aşırı cevap veren normalin üst sınırında TSH değeri vardır.

EVRE B- TSH'nın 5-10 mIU/L arasında olduğu evredir.

EVRE C- TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olduğu evredir. Tiroid yetmezliğine ilerleyebilir.

EVRE D- TSH'nın 10 mIU/L üzerinde ve serbest T4 ün düşük olduğu ve klinik hipotiroidinin geliştiği evredir.

Yapılan Colorado çalışmasında, subklinik hipotiroizimli hasta grubunda; ötiroid hasta grubuna göre daha çok hipotiroidi semptomu ve klinik hipotiroidizimli hasta grubuna göre ise daha az hipotiroidi semptomu görülmüştür. Yine aynı çalışmada hipotiroidi belirtisi olarak cilt kuruluğu, unutkanlık, entelektüel fonksiyonlarda yavaşlama, kabızlık, gözlerde şişlik, halsizlik, kas güçsüzlüğü, kas krampları, seste kabalaşma, soğuğa karşı intolerans olduğu görülmüştür. Hastaların %75'inde TSH'nin 5-10 mIU/L aralığında olduğu ve bu grupta ötiroid hasta grubuna göre hipotiroidi belirtilerinin daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Semptomlar ötiroid grubunun %12,1'inde, subklinik hipotiroidi grubunun %13,7'sinde ve klinik hipotiroidi grubunun %16,6'sında görülmüştür ve bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (35). Bu da hipotiroidi semptomları ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Hipotiroidi semptomlarının varlığı yaşa, hastalık şiddet ve süresine, hormon düzeyine göre değişkenlik gösterir. Subklinik hipotiroidide başlangıç TSH'ı ne kadar yüksek ise klinik hipotiroidiye gidiş de o kadar yüksektir. Klinik hipotiroidiye gidiş ise %7.8 - %17.8 arasında değişir. Otimmün antikor pozitif olan kişilerde de klinik hipotiroidi gelişme ihtimali daha yüksektir (32).

2.4.2 Klinik Hipotiroidi

2.4.2.1 Tanım

Doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Serum serbest T4 ve/veya T3 düzeyi düşük ve TSH düzeyinin üst sınıra göre yüksek olduğu durumdur.

2.4.2.2 Etyoloji

Hipotiroidiler oluşma nedenine göre primer hipotiroidi, santral hipotiroidi (sekonder ve tersiyer hipotiroidi), tiroid hormon direnci olmak üzere 3 gruba ayrılır.(Tablo 2)

2.4.2.2.1 Primer hipotiroidi: Hipotiroidinin en sık nedeni olup, tiroid bezinin birincil olarak etkilendiği hipotiroidi durumudur. Primer hipotiroidinin en sık nedeni ise tiroid dokusunun tahrip olması yada kaybıdır. Ayrıca tiroid bezi agenezi-disgenezisi ve tiroid hormon yapım bozukluğuna bağlı da gelişebilir. Tiroid bezi harabiyeti veya kaybına sebep olan faktörler arasında kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto), tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi, iyot eksikliği veya fazlalığı, infiltratif tiroid hastalıkları (amiloidoz,sarkoidoz,hemokromatoz...) subakut tiroidit sonrası gelişen hipotiroidi, guatrojen alımı (lahana, şalgam kökü,antitiroid ilaç vs..) yer alır (27). Subtotal veya total tiroidektomi sonrası dönemde hipotiroidi gelişebildiği gibi uzun zaman sonra da bu hastalarda hipotiroidi gelişebilir. Lityum ve amiodaron gibi guatrojen ilaç kullanımında da zeminde subklinik otoimmün tiroiditi olan kişilerde primer

hipotiroidi ve daha önceden boyun bölgesine radyoterapi almış olan hastalarda da hipotiroidi gelişebilir. Riedel tiroiditinde bezde fibrozis ön plandadır ve yaklaşık %30 unda hipotiroidi gelişir (27).

Hashimoto tiroiditinde tiroid bezi diffuz olarak büyümüş ve yüzeyi nodüler pürüklü görünümde ve sert kıvamlıdır. Tüm dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir (36). Hastaların büyük bir kısmında anti TG ve Anti TPO konsantrasyonları yüksektir ve anti TG %80-90, anti TPO %90-100 oranında pozitifdir (37). İyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde ve idrar ile iyot atılımının fazla olduğu ($>1000 \mu\text{g/gün}$) durumlarda hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İdrar ile iyot atılımı normal fakat endemik guatr mevcut ise hastalarda tiroid hormon yapımını inhibe eden guatrojenler (amiodaron, lityum, antitiroid ilaç..) sebep olarak düşünülmelidir (27). Tiroid bezinin konjenital anomalileri de primer hipotiroidiye neden olur. TSH reseptör mutasyonları, TTF2 (thyroid transcription factor 2) ve PAX 8–paired box containing gen mutasyonları tiroid bezinde hipoplaziye neden olur. Ayrıca tiroglobulin sentez defekti, tiroid peroksidaz (TPO) enzim mutasyonları ve Na/I symporter kanaldaki enzim mutasyonları da hipotiroidi ile birlikte guatr tablosuna neden olur (27,38).

2.4.2.2.2. Santral hipotiroidi

2.4.2.2.2.1. Sekonder hipotiroidi: Hipofiz bezine ait patolojiler sonucu TSH salınımının yetersiz olduğu durumlarda sekonder hipotiroididen söz edilir. Hipofiz bezinde fonksiyonel doku kaybına neden olan tümör, cerrahi, travma, radyoterapi, enfeksiyon, sarkoidoz, hemo-kromatoz ve konjenital nedenler bu duruma neden olur. Ayrıca TSH sentez ve salınımindaki fonksiyonel bozukluklar veya Pit-1 gen mutasyonları da sekonder hipotiroidiye neden olur (27).

2.4.2.2.2.2. Tersiyer hipotiroidi: Hipotalamus patolojileri nedeniyle TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) eksikliği sonucu oluşan hipotiroidi durumudur. Tümör, enfeksiyon, infiltratif hastalıklar, iatrojenik, konjenital malformasyonlar buna neden olur.

2.4.2.2.3 Tiroid hormon direnci

Nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu sonucunda dokularda tiroid hormonuna karşı cevapsızlık gelişir ve tiroid hormon direnci meydana gelir. Tiroid hormon direncinde tipik olarak tiroid hormonları (sT3 ve sT4) yüksektir (diğer hipotiroidilerin aksine) ve TSH yüksek yada normaldir (39).

2.4.2.3 Prevalans

Klinik hipotiroidi sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermekle beraber yapılan geniş kitlesel çalışmalarda kadınlarda %1-2 ve erkeklerde %0,1 olarak rapor edilmiştir (40,41,42). Kadınlarda erkeklere göre 5-8 kat daha fazla görülür.

Tablo 2: Hipotiroidi Nedenleri

Primer Hipotiroidi	Santral Hipotiroidi
1. Tiroid dokusunun tahribi veya kaybı *Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto) *Tiroidektomi *Tiroidit sonrası gelişen hipotiroidiler *Boyun bölgesine radyoterapi *Tiroid bezi zedelenmesini izleyen geçici hipotiroidiler *Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz,...) *Disgenetik tiroid bezi *Guatrojen alımı (lityum, antitiroid ilaçlar, amiodaron,...) *İyot eksikliği, fazlalığı *Radyoaktif iyot tedavisi	1.Sekonder hipotiroidi (Hipofizer Yetmezlik) *Tümörler *Hipofiz adenomları *Kraniofaringiomalar *Kronik lenfositik tiroidit *Hemosideroz *Metastatik tümörler *Hipofiz atrofisi *Disgerminom *İdiopatik *İatrojenik (Radyasyon tedavisi, cerrahi müdahale) *İnfeksiyonlar *Sarkoidoz *Meningiomlar *İskemik nekroz *Tüberküloz,abse *Sheehan sendromu *Şiddetli şok *Toksoplazmoz *Diabetes Mellitus 2.Tersiyer Hipotiroidi(Hipotalamik Yetmezlik) *Tümörler *İnfeksiyonlar *Hipofiz tümörlerinin supra sellar yayılımı

	*Tüberküloz,abse *Kraniofaringioma *Menengioma *Tokso plazmoz *Beyin tümörleri *Sifiliz *Metastatik tümörler *İnfiltrasyon *İatrojenik (Radyasyon tedavisi, cerrahi) *Sarkoidoz, Histositoz vb. *İskemik nekroz *Kongenital malformasyonlar
--	--

2.4.2.4 Tanı, semptom ve bulgular

Hipotiroidi tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte konur. Primer hipotiroidide serum serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeyi düşük,TSH düzeyi normale göre yüksektir. Sekonder (hipofizer) veya tersiyer (hipotalamik) hipotiroidide ise serum serbest T4 düşük, TSH düzeyi düşük veya normaldir (21).

Klinik belirti ve bulgular hipotiroidi şiddetine ve süresine ve yaşa göre değişir. Hipotiroidi hastalarında genel olarak kabızlık, yorgunluk, saç dökülmesi, soğuğa karşı intolerans, eklem ağrıları, menstruasyon bozuklukları, cilt kuruluğu, depresyon, mental fonksiyonlarda azalma, uykuya eğilim, kilo artışı, kas krampları, güçsüzlük, hipertansiyon-hipotansiyon, ödem,hiperlipidemi, derin tendon reflekslerinde azalma gibi semptom ve bulgular görülür (27,43).

Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilerde, vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus, addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (21). Anti TPO ve Anti TG antikorları tiroid bezi hasarına sekonder olarak gelişir ve otoimmün tiroid hastalığının göstergesidir ve bu antikorlar hedef organ etkilerini ve kronikliği göstermeleri ve prognoz takibi açısından önemlidir. Sağlıklı toplumlarda Anti TPO antikorları %12-14 oranında pozitif bulunabilir. Hashimoto tiroiditinde Anti TPO %90-100 oranında pozitifdir ve hastalık aktivitesindeki değişikliğe paralel olarak otoantikor düzeyleri değişkenlik gösterir. Fakat otoimmün tiroid hastalığı takibinde seri antikor ölçümü önerilmemektedir (27).

2.4.2.5 Hipotiroidinin sistemler üzerine genel etkileri

2.4.2.5.1 Deri bulguları

Hipotiroidide deri kan akımının azalmasına bağlı olarak cilt soğuk ve soluk görünümündür (44). Kapiller geçirgenlik artar ve yıkılamayan hidrofilik glikozaminoglikanların ekstrasvasküler alanda birikmesiyle interstisyel ödem meydana gelir. Derinin şiş ve soluk görünümü ise miksödem tablosunu oluşturur. Çizgili kaslarda, kalpte, deride ve mide hariç tüm dokularda hidrofilik glikozaminoglikanların birikmesiyle doku düzeni bozulur ve su tutulumu ile müsinöz ödem meydana gelir (45,46). Karotenin metabolizmasında bozulmaya bağlı olarak vitamin A ya dönüşümü bozulur ve ciltte sarımsak renk oluşur. Yara iyileşmesinde gecikme ve vücut kıllarında kırılma artışı meydana gelir (47). İnterstisyel ödem ses tellerinde kalınlaşma yaparak çatlak sese ve dilde büyümeye neden olur. Hipotiroidideki miksödem tablosu daha çok el ve ayak sırtında, göz çevresinde ve supraklaviküler fossada göze çarpar.

2.4.2.5.2 Gastrointestinal sistem bulguları

Ösefagusta motilite azalmasına bağlı olarak yutma zorluğu (disfaji) meydana gelir. Müsinöz ödeme bağlı olarak kolonda gerginlik ve iştah azalması sonucu gıda alımında azalmaya bağlı olarak barsak motilitesinde azalma ise kabızlığa neden olur. Safra boşalmasında gecikme söz konusudur (48,49). Barsaklarda aşırı bakteri üremesinde gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabilir (50). Otoimmün karaciğer hastalığı ve atrofik gastrit, Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülebilir. Çölyak hastalığı da genel topluma oranla hipotiroidi hastalarında 4 kat daha sık görülür (51).

2.4.2.5.3 Solunum sistemi bulguları

Hipotiroidide oluşan dil büyümesine sekonder olarak obstruktif uyku apne sendromu meydana gelebilir. Solunum kaslarındaki güçsüzlük, hipoventilasyon ve atelettaziye sebep olabilir (52,53). Derin hipotiroidide solunum kaslarındaki ödem ve myopati nedeni ile karbondioksit retansiyonu, alveolar hipoventilasyon gelişebilir. Maksimum solunum kapasitesi, egzersiz gücü ve akciğer difüzyon kapasitesi azalmıştır (54,55). Hipotiroidide oluşan plevral efüzyon nadiren nefes darlığına sebep olur.

2.4.2.5.4 Kardiyovasküler sistem bulguları

Hipotiroidide kalp atım hacmi, kalp hızı ve kontraktilite düşer. Bunun nedeni tiroid hormonlarının kalp üzerindeki pozitif kronotrop ve inotrop etkilerinin yok olması ve sistemik metabolizmanın yavaşlamasıdır (56,57). Sistemik vasküler direncin artışına bağlı olarak hipertansiyon görülebilir. Sistolik arteriyel basınç diastolik basınca göre daha az yükselir (44). Elektrokardiyografide sinüs bradikardisi, P-R segmentinde uzama, düşük voltaj, A-V tam

blok, ST segment değışiklikleri, T dalgalarında düzleşme veya negatifleşme görülür (56), (Tablo 3).EKO’da kalp büyümesi ve nadiren perikardiyal efüzyon gözlenebilir. ‘Miksödem kalbi’ denilen durum kalp büyümesi ile birlikte EKG ve hemodinamik durum değışikliğini ifade eder (58,59) .

Tablo 3: Hipotiroidide Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Kardiyovasküler Etkiler	Kardiyovasküler Bulgular
1.Ejeksiyon fraksiyonunda azalma	1.Bradikardi
2.Kalp debisinde azalma	2.EKG de düşük voltaj
3.Diastolik hipertansiyon	3.Hipotermi
4.Kan volümü azalması	4.Kalp seslerinde zayıflama
5.Nabız basıncında daralma	5.Gode bırakmayan ödem

2.4.2.5.5 Sinir sistemi bulguları

Erişkin hipotiroidili hastalarda geç anlama, yavaş düşünme, sorulara geç cevap verme, perspektif tipte sağırılık ve gece körlüğü görülebilir (60). Derin tendon reflekslerinin gevşeme fazında gecikme, ekstremitelerde ağrı ve pareteziler hastalığa eşlik edebilir (61,62). Depresyon, paranoid tipte kişilik bozukluğu ve derin hipotiroidi durumunda somnolans ve letarji görülebilir. Araya giren enfeksiyon, travma, antidepresif ilaç, soğuğa maruz kalma yada başka bir stres etkeniyle ağır hipotiroidili hastalarda stupor ve ardından da miksödem koması meydana gelebilir (63,64). Neonatal dönemde tiroid hormon eksikliği çocukta kognitif fonksiyonlarda yavaşlama ve zeka geriliğine neden olur. Özellikle gebeliğin ilk 3 aylık dönemindeki ciddi eksiklik çocukta geri dönüşü olmayan entelektüel ve motor bozukluklara neden olur (65,66).

2.4.2.5.6 Üriner sistem bulguları

Metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı azalmıştır. Hastalarda ürik asit yükselmesi, proteinüri ve hiponatremi görülebilir.

2.4.2.5.7 Kas- iskelet sistemi bulguları

Epifizlerde büyüme, gelişme ve kemik olgunlaşması için tiroid hormonları mutlaka gereklidir. Gelişme dönemindeki çocuklardaki tiroid hormon eksikliği epifizer olgunlaşma kusuru, gövde ekstremitte orantısızlığı ve ekstremitte kısalığı ile sonuçlanır. Hipotiroidi durumunda protein sentezi normal olmadığından ve GH (büyüme hormonu) etkileri için tiroid hormonu gerekli olduğundan büyüme önemli ölçüde geri kalır. Eklem sertliği, eklem ağrısı ve efüzyonu görülebilir (67,68,82). Hipotiroidili hastalardaki kas kitlesi artışı (psödohipertrofi), kas

spazmları (psödomyotoni) ile birlikte görülür (69). Hipotiroidide kemik döngüsü azalır ve kemik korteks kalınlığı ile trabeküler kemik kitlesi artar (70).

2.4.2.5.8 Hematopoetik sistem bulguları

Hipotiroidizmde metabolik yavaşlama ve oksijen ihtiyacının azalmasına paralel olarak EPO düzeyinde ve toplam eritrosit kitlesinde azalma meydana gelir. Tiroid hormonları 2-3 difosfatgliserat düzeylerini artırarak dokularda oksijen yayılımını artırır (71). En sık normokrom normositer anemi görülür. Demir emilim bozukluğu ve hormonal dengesizlik sonucu oluşan menoraji, hipokrom mikrositer anemiye neden olur (4,72). Folik asit malabsorbsiyonuna bağlı olarak makrositer anemi meydana gelir. Otoimmün tiroid hastalıklarıyla birlikte görülen pernisiyöz anemi de vitamin B 12 eksikliği ve makrositer anemi görülür (7). Hipotiroidinin derece ve süresine paralel olarak kanama zamanında uzama olur ve trombosit fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir (73).

2.4.2.5.9 Endokrin sistem bulguları

Primer hipotiroidide TSH değerinin artmasına paralel olarak prolaktin değerinde artış olur. Uzun süren hastalık durumunda ön hipofizde bulunan tiotrop hücrelerde hiperplazi meydana gelir ve bu da nadiren hipofiz yetmezliğine neden olabilir (74). Hipotiroidi durumunda PTH (paratiroid hormon), glukagon ve adrenaline olan c AMP cevabı azalır, renin aktivitesi azalır, aldesteron dönüşümü azalır ve anjiotensin 2 ye karşı duyarlılık artar (75). Kortizol dönüşümü azalmış ve idrarda kortizol metabolitleri atılımı azalmıştır. Addison hastalığı ve kronik otoimmün tiroiditin beraber görüldüğü duruma Schmidt Sendromu adı verilir (76,77).

2.4.2.5.10 Reprodüktif sistem bulguları

Hipotiroidi puberte öncesi dönemde başlarsa pubertenin başlangıcında gecikme meydana gelir (78). Hipotiroidili erkeklerde impotans, libido azalması ve oligospermi görülebilir. SHBG (Seks hormonu bağlayan globulin) düzeyi azalmıştır ve bu da serum total testosteron miktarını azaltır, serbest testosteron düzeyi normaldir (79). Kadınlarda da hipotiroidi durumunda SHBG ve total östradiol azalmış ve serbest östradiol normal düzeydedir. Progesteron salgısı yetersiz olduğu için menstrüel siklusta endometriumun proliferatif fazı sonlanamaz ve bu da aşırı ve düzensiz menstrüasyon kanamasına sebep olur. Hastalarda infertilite ve anovulatuvar siklus görülebilir (80,81). Prolaktin düzeyilerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açar ve libido kaybı ve infertiliteye katkıda bulunur (82).

2.4.2.5.11 Metabolik etkiler

Hipotiroidide bazal metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak glukoz absorpsiyonu ve insülin yıkımı yavaşlar. Oksijen tüketimi azalır. Protein sentez ve yıkımında azalma meydana gelir ve buna bağlı olarak serum albumin ve total protein düzeyi artar. Faktör 8, SHBG, ACE (anjiotensin converting enzim), lipoprotein lipaz düzeyi azalır (83). Hepatik glukoneogenez azalır ve insülin yıkımı da yavaşladığı için diyabetik hastalarda hipotiroidi gelişmesi durumunda hastaların insülin ihtiyacında azalma olur. Primer hipotiroidili hastalarda hiperkolesterolemiye sık rastlanır ve LDL değeri yüksektir ve hipertrigliseridemi de görülebilir (84,85).

2.5 .ANEMİLER

Anemi hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaş ve cinse göre normal referans aralığının altında olması olarak tanımlanır. Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre anemi genel olarak hemoglobin değerinin 15 yaş üstü erkeklerde 13 g/dl nin ve 15 yaş üstü ve gebe olmayan kadınlarda 12g/dl nin altında olmasıdır (86,87). Anemi sıklığı cinsiyet, yaş, coğrafya, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik gösterir (88).

2.5.1Anemi Fizyopatolojisi

Vücutta dokulara oksijen taşınmasını ve akciğerler yoluyla karbondioksit atılımını sağlayan eritrositlerin %98 lik kısmını hemoglobinler ve geri kalanını da enzimatik proteinler oluşturur (89). Eritropoez için kemik iliğinde sağlıklı bir mikroçevre gereklidir. Eritropoetin (EPO) ve androjenik hormonlar ile kemik iliği uyarılması sonucu proteinler (İnterlökinler, büyüme faktörleri, ekstrasmeduller matriks proteini ve diğer stromal maddeler), demir, B12 vitamini (kobalamin) ve folik asit kullanılarak eritropoez gerçekleştirilir. Bu faktörlerden herhangi birinde eksiklik yada kusur olması anemiye neden olmaktadır (90).

Vitamin B12 ve folik asit eritropoezin DNA sentez aşamasında gereklidir. Demir ise hemoglobinde bulunan HEM (protoporfirin+demir) yapısına katılır. 4 adet HEM halkasının globulin zincirleri ile birleşmesi ile hemoglobin meydana gelir ve bu da eritrositin stoplazmik protein yapısının %98 ini oluşturur. Erişkin insanda en çok Hemoglobin A, az miktarda Hemoglobin A 2 (%2,5-3,5) ve çok az da Hemoglobin F (<%1) bulunur (91).

EPO glikoprotein yapıda bir hormon olup böbrekte peritübüler kapillerde (jokstaklomerüler aparat) bulunan oksijene duyarlı hücreler tarafından sentezlenir (92). EPO'nun temel etki mekanizması eritroid öncül hücrelerin apoptozisini önleyerek onların çoğalmalarına ve olgunlaşmalarına izin vermektir. EPO kemik iliğinde en erken eritroid öncül hücre olan BFU-E (Burst forming unit-erythroid)'nin geç eritroid öncül hücreler olan CFU-E (Colony

forming unit-erythroid)’ye ve proeritroblastlara olgunlaşmasında esastır. Eritroid öncül hücreler; proeritroblast, normoblast, retikülosit ve olgun eritrosit gibi olgunlaşma evrelerinden geçerken EPO ya gereksinim yoktur (93). EPO yapımı ile eritropoez arasında negatif geri besleme mekanizması vardır. Böylece kanda dolaşan eritrosit sayısının kontrol edilmesi ile doku oksijenizasyonu belirli sınırlar içinde dengede tutulmaya çalışılır. Hipoksi, böbrekler tarafından algılanarak EPO üretiminin artışına ve bu ise kemik iliğinden eritrosit yapımına yol açar. Dolaşımda normal sayıda eritrositlerin ve normal doku oksijenizasyonunun yeniden sağlanması EPO üretiminde azalmaya yol açar ve eritrosit üretim hızında azalma kandaki normal eritrosit sayısını devam ettirmek için gereken normal bazal düzeye gelir.

Kanda hemoglobin düzeyinin düşmesi ile doku oksijenizasyonu bozulur ve eritrositlerin dokuya vereceği oksijen miktarını artırmak için kompensatuvar mekanizma olarak eritrosit içi 2,3 difosfatgliserat (2,3 DPG) miktarı artar. Böylece O₂ dissosiasyon eğrisi sağa kayar ve dokulara oksijen geçmesi kolaylaşır (94).

Eritrositlerin morfoloji ve boyutları

MCV(Mean Corpuscular Volume)(Ortalama Eritrosit Hacmi- OEH): Eritrositin ortalama hacim değeridir. Normal yetişkin insanda 80-100 fL(femtolitre) dir. MCV: Hematokrit x 1000/Eritrosit sayısı formülü ile hesaplanabilir. Eritrositler MCV 80 fL nin altında mikrositer, 80-100 fL arasında normositer, 100 fL üstünde ise makrositer olarak sınıflandırılır.

MCH(Mean Corpuscular Hemoglobin)(Ortalama Eritrosit Hemoglobini-OEHb): Her bir eritrositte bulunan ortalama hemoglobin miktarıdır ve normalde 30-34 pikogramdır(pg). MCH: Hb x 10/Eritrosit sayısı formülü ile hesaplanabilir.

MCHC(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)(Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu-OEHK): Eritrosit içindeki hemoglobinin ortalama konsantrasyonunu ifade eder. Normalde %30-36 arasındadır. MCHC (%): Hb x 100/Hematokrit formülü ile hesaplanabilir.

RDW (Red Cell Distribution Width)(Eritrosit Dağılım Genişliği):Eritrosit büyüklüklerinin dağılım genişliğini gösterir.(Anizositoz)

2.5.2 Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler morfolojik ve fizyolojik özelliklerine göre iki şekilde sınıflandırılır. Morfolojik sınıflandırma eritrosit morfoloji, büyüklük ve indeksine göre yapılır. Fizyolojik sınıflandırma da ise anemiye neden olan yetersiz eritrosit-hemoglobin yapımı veya kan kaybı yada hemolitik bir durum söz konusudur (95).

A. Morfolojik Sınıflandırma

Morfolojik sınıflama MCV ve eritrosit morfolojisine göre yapılır (86),(Tablo 4).

B. Fizyolojik Sınıflandırma

Fizyolojik sınıflandırma anemiye neden olan eritrosit yapım azlığı, yıkım artışı ve kan kaybı gibi etyopatogenik faktörlere göre yapılır (96),(Tablo 5).

Tablo 4: Anemilerin morfolojik sınıflandırılması (Eritrosit boyutuna göre) (86)

A.Mikrositik anemiler

- 1.Demir eksikliği anemisi
- 2.Talesemi sendromları
- 3.Sideroblastik anemi
- 4.Kronik hastalık anemisi (ağır olgular)

B.Normositik anemiler

1. Kronik hastalık anemisi (çoğu kez)
- 2.Demir eksikliği anemisi (erken dönem)
- 3.Renal hastalık anemisi
- 4.Kombine besin eksikliği (demir + folat veya kobalamin)
- 5.Kemik iliği yetersizliği
- 6.Hipotiroidizm

C.Makrositik anemiler

- 1.Megaloblastik anemi (folat veya kobalamin eksikliği)
- 2.Hemolitik anemiler
- 3.Karaciğer hastalığı
- 4.Hipotiroidizm
- 5.Myelodisplazi

Tablo 5: Anemilerin fizyolojik sınıflandırılması (96)

A. Eritrosit üretim bozukluklarına bağlı anemiler

1. Kemik iliği yetmezliği

a. Aplastik anemi

- Konjenital

- Kazanılmış

b. Saf eritrosit aplazisi : - Konjenital

* Diamond-Blackfan sendromu

* Aase's sendromu

- Kazanılmış

* Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi

* Diğerleri

c. Kemik iliği tutulumu

- Malignansiler

- Osteopetrozis

- Myelofibrozis

* Kronik renal hastalık

* Vitamin D eksikliği

d. Pankreas yetmezliği-kemik iliği hipoplazisi sendromu

2. Eritropoetin üretiminde bozukluk

a. Kronik renal hastalık

b. Hipotiroidizm, hipopitütarizm

c. Kronik inflamasyon

d. Protein malnutrisyonu

e. Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin tipleri

B. Eritrosit maturasyon bozuklukları ve inefektif eritropoezis

1. Sitoplazmik maturasyon bozuklukları

a. Demir eksikliği

b. Talesemi sendromları

c. Sideroblastik anemiler

d. Kurşun zehirlenmesi

2. Nükleer maturasyon anormallikleri
 - a. Vitamin B12 eksikliği
 - b. Folik asit eksikliği
 - c. Tiamine cevap veren megaloblastik anemi
 - d. Folat metabolizmasına bağlı kalıtsal anormallikler
 - e. Orotik asidüri
3. Primer diseritropoetik anemiler (tip 1, 2, 3, 4)
4. Eritropoietik protoporfiri
5. Refrakter sideroblastik anemi (Pankreas disfonksiyonu ve kemik iliği prekürsörlerinin vakuolizasyonu ile giden)

C. Hemolitik anemiler

1. Hemoglobin defektleri
 - a. Yapısal mutasyon
 - b. Sentez mutasyonu (Talesemi sendromları)
2. Eritrosit membran bozuklukları
3. Eritrosit metabolizma bozuklukları
4. Antikora bağlı hemoliz
5. Eritrositlerin mekanik hasarı
6. Eritrositlerin termal hasarı
7. Oksidanlara bağlı eritrosit hasarı
8. Enfeksiyon ajanlarına bağlı eritrosit hasarı
9. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
10. Plazma lipidlerine bağlı eritrosit membran anormallikleri

2.5.3 Demir Eksikliği Anemisi

Kemik iliğinde eritropoezin sağlanabilmesi için gerekli olan demirin eksikliği sonucu ortaya çıkar (91). Dünya sağlık örgütünün verilerine göre demir eksikliği anemisi dünyadaki nüfusun yaklaşık %30'unu etkilemektedir. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda demir eksikliği anemisi % 2–5 oranında görülür (97).

2.5.3.1 Demir metabolizması

Demir, hemoglobinlerin yapısındaki hem proteinlerinin yapım aşamasında kullanılır. Vücuttaki toplam demir miktarı yaklaşık 3 - 4 gramdır ve bunun çoğunluğu hemoglobinlerde bulunur. Hemoglobin, myoglobulin ve sitokromlardaki demir miktarı, vücuttaki toplam demirin %70-

90'lık kısmını oluşturur. Demirin geri kalan kısmı da kemik iliği, dalak ve karaciğerde ferritin ve hemosiderin olarak depolanır (98,99).

Vücuttaki demir ihtiyacının karşılanması, besinlerle alınan demirin gastrointestinal sistemden ferröz (Fe +2) formda emilimi ve hemoglobin yıkımı ile ortaya çıkan demir ile sağlanır. Demirin başlıca emilim yeri duodenum ve proksimal jejunumdur. Demir asidik ortamda iyi emildiğinden dolayı askorbik asit, sitrat ve organik asitler ile emilimi artarken; fosfat, tannat, fitat, oksalat ve antiasitler demir emilimini bozarlar. Normal insanlarda diyetle alınan demirin %10'luk kısmı emilir. Besinlerle alınan demir ferrik (Fe +3) formdadır ve bu midenin asidik ortamında ferröz forma dönüşerek duodenum ve jejunumdan emilir (100). Daha sonra transferin proteini ile kemik iliğine taşınarak eritrosit yapımına katılır. Eritropoezin arttığı durumlarda, anemi varlığında ve vücutta demir eksikliği durumunda demir emilimi artar. Demir eksikliğinin en önemli nedenleri büyüme gelişme nedeniyle vücutta demir ihtiyacının artması, yetersiz demir alımı, demir emiliminde azalma ve kan kaybıdır (86),(Tablo 6).

Tablo 6: Demir Eksikliği Nedenleri (86)

1.Yetersiz demir alımı

a.Diyetle yetersiz demir alınması

2.Demir emiliminde azalma

a.Aklorhidri

b.Gastrik rezeksiyon

c.Çölyak hastalığı

d.Pika

3.Demir kaybında artış

a.Gastrointestinal kanama

b.Aşırı menstrual kan kaybı

c.Sık aralıklarla kan bağışı

d.Hemoglobinüri (Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri, yapay kalp kapağı)

e.Herediter hemorajik telenjektazi

f.Hemodiyaliz

g.İdiopatik pulmoner hemosideroz

h.Koşucu anemisi

4.Artmış demir ihtiyacı

- a.Süt çocukluğu
- b.Gebelik
- c.Emzirme

2.5.3.2 Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular

Genel olarak demir eksikliği anemisinde yorgunluk, efor dispnesi, baş dönmesi, kaşık tırnak, glossit (dilde yanmayada yol açan dil papillalarının atrofisi), ağız kenarında çatlaklar ve ülserasyonlar (angüler stomatit) ve disfaji görülür. Pika normalde yenilmeyen maddelerin alışkanlık halinde tüketilmesidir (toprak, kil, buz gibi). Pika, demir eksikliğinin hem sebebi hem de bir bulgusudur (86).

Sistolik üfürüm, taşikardi, gallop ritmi ve ağır anemide gelişen kalp yetmezliğine sekonder splenomegali, ciltte ve konjunktivalarda solukluk, apati, konsantrasyon bozukluğu ve mental fonksiyonlarda yavaşlama, hücresel bağışıklık bozuklukları görülür (101).

2.5.3.3 Demir eksikliği anemisi laboratuvar bulguları

Demir eksikliği anemisinde prelatent dönem, latent dönem ve demir eksikliği anemisi olmak üzere 3 dönem vardır (100),(Tablo 7). İlk önce depo demiri düşer ve vücut demir deposunun göstergesi olan ferritin düzeyi azalır. (Ferritin pozitif akut faz reaktanı olduğundan akut-kronik enflamasyon mutlaka dışlanmalıdır). Daha sonra demir transportunda azalma meydana gelir ve serumda demir konsantrasyonu azalır ve bunu kompanse etmek için de serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar ve buna bağlı olarak serum transferin saturasyonu azalır (Demir/TDBK formülü ile hesaplanır). Transfer edilen demir miktarı ileri derecede azaldığı zaman serbest eritrosit protoporfirinde artış (protoporfirin hem sentezinde demirin kullanıldığı basmaktan bir önceki basamakta kullanıldığından ve demir eksikliğinde hemoglobin sentezi azaldığından dolayı protoporfirin birikimi olur) meydana gelir ve hemoglobin yapımı azalarak MCH ve MCV değerleri düşer. Eritrositlerde şekil bozukluğu ve deformasyon meydana gelir ve hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve RDW artışı görülür (102). Kemik iliğinde demir yoktur ve eritroid hiperplazi nedeniyle kemik iliği hipersellülerdir. RDW artışı diğer mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur.

Tablo 7: Demir eksikliği anemisinin evreleri (100)

	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir eksikliği anemisi	
			Erken evre	Geç evre
İlik demiri	Düşük	-	-	-
Serum ferritin	Düşük	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	Düşük	<16	<16	<16
FEP	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Hb	Normal	Normal	8-14	<8
MCV	Normal	Normal	Normal,Düşük	Düşük
Epitelyal değişim	-	-	-	+

FEP:Eritrosit serbest protoporfirin

2.5.4 Kronik hastalık anemisi

Kronik hastalık anemisi sıklıkla inflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu kronik hastalık tablolarında görülen anemi şeklidir (kronik inflamasyon anemisi). Kronik hastalık anemisinde anemi hafif orta düzeyde olup sıklıkla normokrom normositer anemi olmasına karşın %20-50 vakada mikrositik eritrositler görülmektedir (93). Kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisinden sonra ikinci en sık görülen anemi tipidir ve hastanede yatan hastalardaki en sık anemi sebebidir.

2.5.4.1 Patofizyoloji

Kronik hastalık anemisinde artmış inflamatuvar sitokin düzeyleri mevcuttur. Demir metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak serum demiri düşük, ferritin düzeyi normal veya artmış, retiküloendotelyal sistem makrofajlarda artmış demir depoları mevcuttur. TNF alfa (Tümör nekroz faktör), lipopolisakkaridler, interferon gama gibi proinflamatuvar uyarılar retiküloendotelyal hücrelerin demir alımını artırır ve dolayısıyla demir eritroid progenitör hücreler tarafından kullanılamaz ve eritropoez azalır. Ferroportin emilen demirin dolaşıma transportunda ve depo demirinin salınmasına görevlidir. Bu proinflamatuvar uyarılar ferroportin üretimini azaltarak demir metabolizmasını bozar. Hepsidin barsaktan demir emilimini ve makrofaj ve hepatositlerden demir depolarının salınımını bloke eder. IL 1 (interlökin), IL 6 ve lipopolisakkaridler hepsidin düzeyini artırır ve yine demir metabolizmasını bozar. Hepatik adenomda hepsidin düzeyleri artmıştır (93).

İnterferon alfa-beta-gama, IL 1 ve TNF alfa, eritroid progenitör hücrelerin apoptozunu artırır ve EPO reseptör sayısını azaltır ve eritroid öncül hücrelerin gelişmesini inhibe ederler. Eritropoezin en güçlü inhibitörü ' interferon gama' dır. Normalde hemoglobin düzeyi azaldığı zaman eritropoetin (EPO) düzeyi artmaktadır. Fakat kronik hastalık anemisinde bu artış demir eksikliğindeki kadar fazla değildir. Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1(IL-1) ve TGF- β (transforming growth factor beta) gibi sitokinlerin EPO üzerine baskılayıcı etkisi vardır. EPO düzeyinin azalmasının genç eritrositlerin seçici olarak hemolizine yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum eritrosit yaşam süresinin kısalmasına sebep olur. Hem EPO düzeyinin azalması hem de EPO direnci kemik iliğinin baskılanmasına sebep olmaktadır. Kronik hastalık anemisi nedenleri (86) Tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8: Kronik hastalık anemisi nedenleri (86)

1.Kronik enfeksiyonlar

- Akciğer hastalıkları (abse, bronşektazi, tüberküloz, pnömoni)
- İnfektif endokardit, pelvik inflamatuvar hastalık, osteomyelit
- Kronik üriner enfeksiyonlar, kronik mantar enfeksiyonları
- HIV (insan immün yetersizlik virüsü) enfeksiyonu

2.Romatizmal ve otoimmün hastalıklar

- Romatoid artrit, romatizmal ateş, Sistemik Lupus Eritematozis
- Vaskülitler (Temporal arterit, Polimyaljia Romatika ve diğerleri)
- Diğerleri

3.Maligniteler

- Karsinomlar, hodking hastalığı, non hodking lenfoma, diğerleri

4.Diğer sebepler

- Yanıklar, ağır travma, alkolik karaciğer hastalığı, diğerleri

2.5.4.2.Kronik hastalık anemisinde klinik ve laboratuvar bulguları

Klinik bulgular altta yatan hastalığa göre değişkenlik gösterir. Kronik hastalık anemisinde hemoglobin düzeyi 8-10 g/dl'ye kadar düşer ve eritrositler normokrom normositer tiptedir. Ağır hastalık tablosunda mikrositer eritrositler görülebilir. Retikülosit sayısı düşük ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir.Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi düşüktür. Eğer tabloya demir eksikliği anemisi eşlik etmiyorsa serum ferritin düzeyi normal veya yüksek bulunur (86).

2.5.5 Megaloblastik anemiler

Hematopoetik hücrelerde birden çok morfolojik yapının görüldüğü megaloblastik anemiler, genellikle vitamin B 12 veya folat eksikliğine bağlı olarak gelişir. Vitamin B 12 ve folat, DNA yapısına katılan pürin ve pirimidin sentezinde rol oynar ve eksiklikleri sonucu DNA sentezinde bozukluk meydana gelir ve hücre bölünmesinde ve büyümesinde dengesizlikler ortaya çıkar (93).

2.5.5.1 Patofizyoloji

Kobalamin DNA sentezinde; metilen tetrahidrofolat (Metilen-FH4) rejenerasyonu için gereklidir ve bu nedenle kobalamin eksikliği folat eksikliğine yol açar. Folat timidilasyon ve metilasyon döngüsünde görev alır. Ayrıca kobalamin homosisteinin metionine dönüşümünde ko-faktör olarak rol oynar. Vitamin B12 ve/veya folat eksikliğine bağlı olarak meydana gelen megaloblastik anemide; DNA sentez bozukluğu nedeniyle hücre siklusunun daha çok S fazında olmak üzere tüm fazlarında kesintiler olur ve hücre bölünmesi gecikir ve megaloblastik hücrelerdeki artmış DNA içeriği morfolojik olarak normalden daha büyük ve olgunlaşmamış nükleus varlığı ile sonuçlanır. Daha az etkilenen yada etkilenmeyen RNA ve protein (hemoglobin) sentezi büyük ve olgun hücre stoplazması ve geniş hücre hacmine yol açar. Nükleus stoplazma uyumsuzluğu bulunan normalden büyük hücreler morfolojik olarak megaloblastik olarak tanımlanır. Kemik iliğinde belirgin ancak inefektif eritropoez vardır. Kemik iliği hipersellülerdir fakat hücrelerin çoğu dolaşıma geçmeden ölürlere ve masif intramedüller hemoliz gelişir ve anemi meydana gelir (86,93).

2.5.5.2 Vitamin B 12 (Kobalamin) eksikliği

Vitamin B 12 temel olarak et, süt, yumurta ve peynirde bulunur ve vücutta büyük oranda karaciğerde depolanır. Vitamin B 12 eksikliğine sebep olan en sık nedenler malabsorbsiyon, alım eksikliği ve pernisiyöz anemidir. Avrupada B 12 vitamin eksikliği prevalansı %1,6-%10 arasında değişmektedir (103). Vitamin B12 eksikliğinin gelişmiş toplumlardaki prevalansının yaklaşık %20 olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (104).

Gıdalar ile alınan kobalamin midede asit pH da proteolize uğrayarak tükrük ve gastrik sıvıda bulunan R proteinine bağlanır. Vitamin B12-R protein kompleksi duodenum ikinci kısmına gelir ve pankreatik proteazlar tarafından ayrıştırılır. Daha sonra vitamin B 12, gastrik parietal hücre tarafından salgılanan IF (İntrinsik faktör) ile birleşerek vitamin B12-IF kompleksi terminal ileuma gelir ve mikrovilluslardaki IF reseptörüne bağlanarak enterositler içindeki transkobalamin II ye bağlanır ve buradan portal ve sistemik dolaşıma geçer. Vitamin B 12 nin gastrointestinal sistemden emilim basamaklarından herhangi birinde kusur olması malabsorbsiyon ile sonuçlanır (93). Kobalamin eksikliğinin kaynaklandığı yeri göstermek açısından schilling testi kullanılabilir.

Pernisiyöz anemi; gastrik parietal hücrelere karşı anti parietal hücre antikorları ile parietal hücre yıkımı ve IF (İntrinsik faktör) ye karşı anti IF antikorları gelişimi ile IF yapımının ortadan kalkması ile karakterize otoimmün kronik gastrit tablosudur. Pernisiyöz anemi her yaş, ırk ve etnik kökende görülebilir ve %30 luk kısmında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Pernisiyöz anemi ile otoimmün hastalıklar (hashimoto, graves, addison, primer overyen yetmezlik, tip 1 diyabet, vitiligo....) arasında güçlü bir ilişki vardır (86). Yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin %60-70 nedeni malabsorbsiyon ve % 20-30 'u yine malabsorbsiyona neden olan pernisiyöz anemi olarak saptanmıştır (105). Vitamin B12 eksikliği nedenleri (86) Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9:Vitamin B 12 eksikliği nedenleri (86)

1.Malabsorbsiyon

- Pernisiyöz anemi (gastrik asit ve IF yokluğu), gastrektomi
- İnflamatuvar barsak hastalıkları, terminal ileum rezeksiyonu
- Pankreatik yetmezlik, kör barsak sendromu (aşırı bakteriyel çoğalma)(Diphyllbothrium Latum enfeksiyonu)

2.Beslenme eksikliği

- Vejeteryanlar ve vejeteryan annelerin emzirdiği bebekler

3.Konjenital transkobalamin eksikliği

Vitamin B12 eksikliği tanısında en kullanışlı ve duyarlı yöntem serum vitamin B12 düzeyi ölçümüdür. B 12 vitamini eksikliğinde inefektif eritropoez olması nedeniyle serum bilirubin, ferritin ve LDH artışı olabilir. Yapılan periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve makrositoz görülür. Tam kan sayımında MCV ve RDW de artış ve hastada anemi geliştirse kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler saptanır. Klinik olarak hastalarda düz ve kırmızı dil (glossit), pareteziler, ataksi, vibrasyon hissi bozukluğu gibi nörolojik belirtiler ve depresyon, demans gibi psikiyatrik bulgular ortaya çıkabilir.

2.5.5.3 Folat eksikliği

Folat bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve ısıya dayanıksız bir yapıya sahiptir. Folik asit ince barsaktan emilir ve hidrolize edildikten sonra indirgenerek dolaşıma verilir. Vücuda alınan folat büyük ölçüde karaciğerde depolanır ve primer kaynağı çiğ sebze ve meyvelerdir. Folat eksikliği toplumdan topluma değişkenlik gösterir ve azalmış kaynak (alım - emilim - taşınma - kullanım bozukluğu) veya artmış ihtiyaç (metabolik yıkım - atılım - tüketim) sonucu gelişir. Folat eksikliğinin en önemli nedeni ise diyetle yetersiz alımdır (93). Alkoliklerde; folat emiliminin azalması ve enterohepatik sirkülasyonunun bozulmasına bağlı olarak folat eksikliği meydana gelir. Gebelikte artmış gereksinime bağlı folat eksikliği nedeni ile yenidoğanda nöral tüp defekti meydana gelebilir. Folat eksikliği nedenleri (86) Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10:Folat eksikliği nedenleri (86)

1-Yetersiz diyet

-Alkolizm, taze sebze meyveden yoksun beslenme

2-Malabsorbsiyon

-Gluten enteropatisi, ince barsak rezeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı

3-Diğer

-Hemodiyaliz, antiepileptik-antifolat ilaçlar, oral kontraseptifler

-Artmış gereksinim (gebelik, psöriazis, kronik hemolitik anemi), nitrik oksite maruziyet

Folik asit eksikliğinde atrofik glossit ve megaloblastik anemi tablosu görülür. Vitamin B 12 eksikliğinin aksine folat eksikliğinde nörolojik bulgular yoktur.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve subklinik veya klinik hipotiroidi tanısı konan hastalarda anemi sıklığını ve anemi tiplerini değerlendirmek üzere prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalar 01.12.2012 ve 01.05.2013 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran 6953 hasta arasından seçildi. 96 Subklinik ve 30 Klinik hipotiroidi hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, tiroid hastalığı şüphesi veya herhangi bir nedenle iç hastalıkları veya endokrinoloji polikliniğine başvuran ve TSH değeri normal olarak bulunan ve ek hastalığı olmayan 100 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda; tiroid hormon ilacı kullanan veya önceden tiroid hastalığı bulunan, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği bulunan, yakın zamanda akut kanama (gastrointestinal-genitoüriner-respiratuar vs) geçiren, anemi tedavisi alan, steroid tedavisi alan, hemolitik anemisi bulunan, hematolojik malignitesi bulunan kişiler dışlandı. Subklinik hipotiroidi tespit edilen 108 hastadan 12 tanesi ve Klinik hipotiroidi bulunan 35 hastadan 5 tanesi dışlama kriterlerinden herhangi biri veya birkaçını taşıdığı için çalışmadan çıkarıldı.

Hastalardan en az 8 saat açlık sonrası serbest T3 (1,71-3,71 pg/ml), serbest T4 (0,7-1,48 ng/dl), TSH (0,35-4,94 mIU/ml), Anti TG (0-4,1 IU/ml), Anti TPO (0-5,61 IU/ml), hemogram demir (50-170 µg/dl), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (70-310 µg/dl), ferritin (12-204 ng/ml), vitamin b12 (189-883 pg/ml) ve folat (3,1-20,5 ng/ml) değerleri bakıldı ve veriler kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü için Architect i 2000 (Abbott, USA) cihazı, demir ve total demir bağlama kapasitesi ölçümü için Architect c 1600 (Abbott, USA) cihazı ve tam kan sayımı için Cell-Dyn Ruby (Abbott, USA) cihazı kullanıldı.

Subklinik hipotiroidi tanısı için normal sT4 ve sT3, yüksek TSH değerleri ve klinik hipotiroidi tanısı için düşük sT4 ve/veya sT3, yüksek TSH değerleri baz alındı. Anemi; hasta ve kontrol grubunda erkeklerde Hb değeri <13 g/dl, kadınlarda ise Hb değeri <12 g/dl olarak tanımlandı. Anemisi olanların alt grupları tayininde; demir eksikliği anemisinde serum demiri düşük serum total demir bağlama kapasitesi yüksek ve ferritin değeri düşük olarak tanımlandı. Kronik hastalık anemisinde ise serum demiri düşük, serum total demir bağlama kapasitesi düşük, ferritin değeri normal veya yüksek, vitamin B 12 ve folat değerleri normal olarak tanımlandı. Vitamin B 12 eksikliğine bağlı anemilerde serum vitamin B 12 düzeyi düşük, MCV

değeri yüksek (>100 fL) (makrositoz) ve folik asit eksikliğinde de serum folat düzeyi düşük ve MCV değeri yüksek (>100 fL) (makrositoz) olarak tanımlandı.

İstatistik yöntemi olarak, araştırma kapsamında verilerin çözümlenmesinde SPSS 21 istatistik paket programı kullanıldı. Bütün analizler $p=0.05$ anlam düzeyinde sınıandı. Araştırma analizlerinde, grup karşılaştırmalarında parametrik olan ve parametrik olmayan bazı istatistik testleri kullanıldı. Testlerin kullanımında grup karşılaştırmalarındaki örneklem sayısının dağılımı, normallik varsayımı ve varyans homejenliği gibi bir takım sınamalar gerçekleştirildi. Alt grup karşılaştırmalarına göre değişkenlik göstermekle beraber parametrik testlerden,bağımsız gruplar için t-testi (independent sample t-test), tek yönlü varyans analizi (One Way Anova) ve Post Hoc testleri kullanılırken, parametrik olmayan analiz tekniklerinden, Ki-Kare, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi uygulandı. Testlerin seçimi yukarıda bahsedildiği gibi analize tabi tutulan ilgili değişkenlerin sürekli, normal dağılım ve varyans homejenliği sağladığı durumlarda grup sayısına göre değişmekle beraber parametrik testler kullanılırken diğer durumlarda parametrik olmayan istatistiksel tekniklerden faydalanıldı. Ayrıca analiz için örneklemden toplanan verilerde herhangi bir kayıp veri bulunmamasından dolayı kayıp veri analizi yapılmadı. Ayrıca ortalama, standart sapma, yüzde ve frekans gibi merkezi eğilim ölçüleri ile bulgular sunuldu ve bulguların daha net bir şekilde anlaşılabilirliğini göstermek adına grafikler kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya alınan toplam 226 hastanın 30 tanesi klinik hipotiroidi grubunda, 96 tanesi subklinik hipotiroidi grubunda ve 100 tanesi de kontrol grubunda yer almaktadır. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve ortalama laboratuvar değerleri tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler ve laboratuvar değerleri

	Klinik Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi	Kontrol Grubu	P değeri*
Sayı	30	96	100	-
Cinsiyet(erkek/kadın)	5/25	14/82	30/70	0.025
Yaş	44.60±14.48	34.97±13.34	44.28±17.60	<0.001
TSH	36.16±31.80	6.97±2.41	1.43±0.82	<0.001
FT3^a	2.44±0.47	3.16±0.44	---	<0.001
FT4^a	0.53±0.16	1.01±0.14	---	<0.001
MCV	83.18±6.08	79.67±8.99	82.96±3.64	0.153
Anti TG pozitifliği^a	76,6	75	---	0.412
Anti TPO pozitifliği^a	73,3	67,7	---	0.216
Hemoglobin	12.53±1.13	12.59±1.62	12.98±1.33	0.114
Hematokrit	36.94±3.35	37.49±3.99	37.64±3.66	0.672
Vitamin B12	337.07	271.93	315.53	0.058
Folik asit	7.57±3.15	7.70±3.31	7.63±3.00	0.976
Demir	76.93±32.68	79.78±36.98	82.62±38.04	0.726
Ferritin	53.50±92.32	48.46±52.41	64.03±62.59	0.224

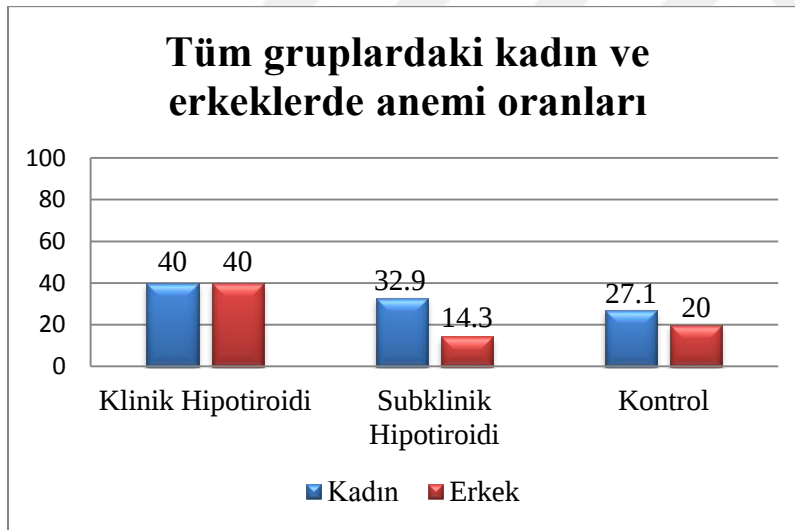
*p<0.05, ^a Sadece klinik ve subklinik hipotiroidi gruplarında bakılmıştır.

Subklinik hipotiroidi grubunda bulunan hastaların %14,5’i erkek (n:14) ve %85,5’i kadın (n:82) ve ortalama yaşları 34.97±13.34 idi. Klinik hipotiroidi grubundaki hastaların %16,6’sı erkek (n:5) ve %83,4’ü kadın (n:25) ve ortalama yaşları 44.60±14.48 idi. Kontrol grubunda ise hastaların %30’u erkek (n:30) ve %70’i kadın (n:70) ve ortalama yaşları 44.28±17.60 idi. Şekil 5’te hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılım grafikleri verilmiştir.



Şekil 5: Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Toplam 2653 hastanın değerlendirilmesinde, subklinik hipotiroidili hasta prevalansı %3,6 ve klinik hipotiroidili hasta prevalansı %1,1 idi. Çalışmaya dahil edilen toplam 226 hastadan 49'u erkek (%21,7) ve 177'si kadın (%78,3) idi. Toplamda 126 hipotiroidili hastanın ise 19'u erkek (%15,1) ve 107'si kadın (%84,9) idi. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol grubunda kadın cinsiyette olanların oranı sırasıyla %85,5-%83,4-%70 idi ve erkek cinsiyette olanların oranı sırasıyla %14,5-%16,6-%30 idi. Subklinik hipotiroidi grubunda bulunan 82 kadın hastanın 27 tanesinde (%32,9) ve 14 erkek hastanın 2 tanesinde (%14,3) anemi mevcuttu. Klinik hipotiroidi grubunda bulunan 25 kadın hastanın 10 tanesinde (%40) ve 5 erkek hastanın 2 tanesinde (%40) anemi mevcuttu. Kontrol grubunda ise 70 kadın hastanın 19 tanesinde (%27,1) ve 30 erkek hastanın 6 tanesinde (%20) anemi mevcuttu. Hipotiroidisi bulunan toplam 107 kadın hastanın 37 tanesinde (%34,5) ve 19 erkek hastanın 4 tanesinde (%21) anemi tespit edildi. Tüm gruplar dikkate alındığında, toplam 66 anemik hastanın 56 tanesi kadın (%84,9) ve 10 tanesi erkek (%15,1) idi. Şekil 6'daki grafikte tüm gruplardaki kadın ve erkeklerde anemi oranları verilmiştir.

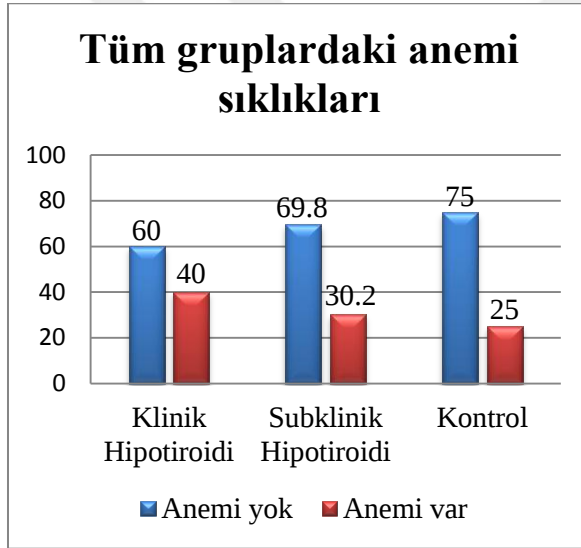


Şekil 6: Tüm gruplardaki kadın ve erkeklerde anemi oranları

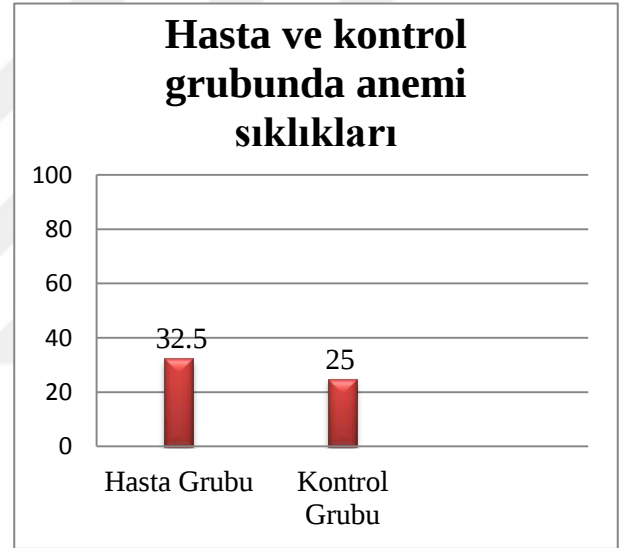
4.2 Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda anemi sıklıkları

Toplamda 226 hasta içerisinde grup bazında incelendiğinde, subklinik hipotiroidili hasta grubunda 96 hastanın 29'unda (%30,2), klinik hipotiroidili hasta grubunda 30 hastanın 12'sinde (%40) ve kontrol grubundaki 100 hastanın 25 tanesinde (%25) anemi tespit edildi. (Tablo 12 ve Şekil 7). Hasta grubundaki (subklinik+klinik hipotiroidi) 126 hastanın da 41 tanesinde (%32,5) anemi tespit edildi. Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grup

larında anemi sıklıklarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını test etmek amacıyla Ki-kare analizi yapıldı. Yapılan analiz sonuçlarına göre bu gruplar anemi sıklıkları açısından istatistiksel olarak birbirinden $p=0.05$ anlam düzeyinde anlamlı bir şekilde farklılaştı. Klinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,033$). Subklinik hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,058$). Hasta grubu (subklinik+ klinik hipotiroidi) ile kontrol grubu arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.049$). Hasta ve kontrol grubuna ait anemi oranları grafiği şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 7:Tüm gruplardaki anemi sıklıkları (%)



Şekil 8:Hasta ve kontrol grubunda anemi sıklıkları (%)

Tablo 12:Tüm gruplardaki anemi sıklıkları

Anemi Durumu	Kontrol Grubu		Subklinik Hipotiroidi		Klinik Hipotiroidi		Toplam
	%	f	%	f	%	f	
Var	25	25	30,2	29	40	12	66
Yok	75	75	69,8	67	60	18	160
Toplam	100	100	100	96	100	30	226

4.3 Hasta ve kontrol grubunda anemi nedenleri

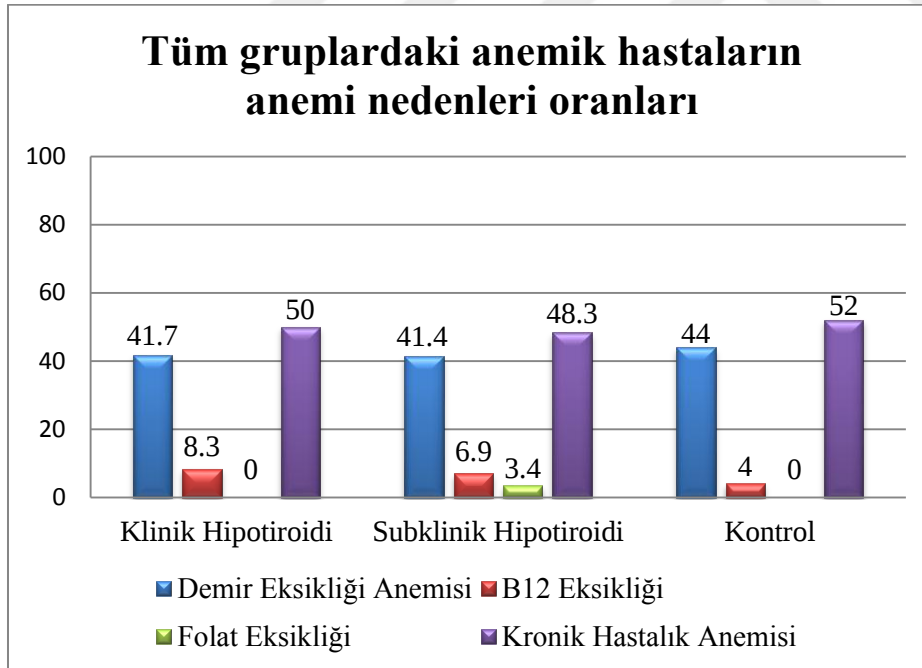
Çalışmaya alınan toplam 226 hastada klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarındaki anemi nedenleri incelendi. Anemi nedenlerinin alt grup analizinde klinik hipotiroidi grubundaki 12 anemi hastasından 6 tanesinde kronik hastalık anemisi (%50), 5 tanesinde demir eksikliği anemisi (%41,7), 1 tanesinde B 12 eksikliği anemisi (%8,3) olduğu tespit edildi. Subklinik hipotiroidi grubundaki 29 anemi hastasından 14 tanesinde kronik hastalık anemisi (%48,3), 12 tanesinde demir eksikliği anemisi (%41,4), 2 tanesinde B 12 eksikliği anemisi (%6,9) ve 1 tanesinde folat eksikliği anemisi (%3,4) olduğu tespit edildi. Aynı şekilde kontrol grubundaki 25 anemi hastasından 13 tanesinde kronik hastalık anemisi (%52), 11 tanesinde demir eksikliği anemisi (%44), 1 tanesinde B 12 eksikliği anemisi (%4) mevcuttu. Bu verilerle anemi nedenleri açısından üç grupta oluşabilecek anlamlı farklılığa bakıldı. Folat eksikliği sadece 1 hastada görüldüğünden dolayı analiz dışı bırakıldı ve diğer nedenler için analiz sonuçları istatistiksel olarak $p=0.05$ anlam düzeyinde anlamsız olarak bulundu. Anemi nedenlerine ait p değerleri sırasıyla kronik hastalık anemisi için $p=0.178$, demir eksikliği anemisi için $p=0.215$, B12 eksikliği için $p=0.500$ ve folat eksikliği için p değeri hesaplanamadı (Şekil 9).

Hasta grubu (subklinik+kllinik hipotiroidi) içerisinde yer alan 41 anemik hastanın anemi nedenleri dağılımında ise, kronik hastalık anemisi 20 hastada (%48,8), demir eksikliği anemisi 17 hastada (%41,5), B12 eksikliği anemisi 3 hastada (%7,3) ve folat eksikliği anemisi 1 hastada (%2,4) görüldü. Anemi nedenleri açısından hasta (subklinik+kllinik hipotiroidi) ve kontrol grubunda oluşabilecek anlamlı farklılığa bakıldı. Folat eksikliği sadece 1 hastada görüldüğünden dolayı analiz dışı bırakıldı ve hasta ve kontrol grubu açısından analiz sonuçları istatistiksel olarak $p=0.05$ anlam düzeyinde anlamsız olarak hesaplandı. Anemi nedenlerine ait p değerleri kronik hastalık anemisi için $p=0.223$, demir eksikliği anemisi için $p=0.257$, B12 eksikliği anemisi için $p=0.317$ ve folat eksikliği için p değeri hesaplanamadı (Şekil 10). Sonuç olarak klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda en sık görülen anemi tipi kronik hastalık anemisi (sırasıyla %50, %48,3, %52) ve 2.sık görülen anemi tipi ise demir eksikliği anemisi (sırasıyla %41,7, %41,4, %44) olmuştur. Her üç grupta bulunan anemik hastaların ortalama laboratuvar değerleri tablo'13 te verilmiştir.

Tablo 13: Tüm gruplarda bulunan anemi hastalarının laboratuvar değerleri

	Klinik hipotiroidi (n:12)	Subklinikhipotiroidi (n:29)	Kontrol Grubu (n:25)	P değeri
MCV	83.18±6.08	79.67±8.99	82.96±3.64	0.509
Hematokrit	34.27±1.30	33.37±3.21	34.07±2.08	0.736
Hb	11.61±0.58	10.75±1.26	11.65±0.64	0.017
Ferritin	38.04±51.30	23.23±28.66	42.24±61.64	0.436
Vitamin B12	272.50±141.05	260.93±93.90	328.36±158.54	0.272
Folat	7.80±2.45	7.80±2.41	7.74±3.78	0.839
Demir	54.42±29.47	63.31±42.26	69.80±34.36	0.430

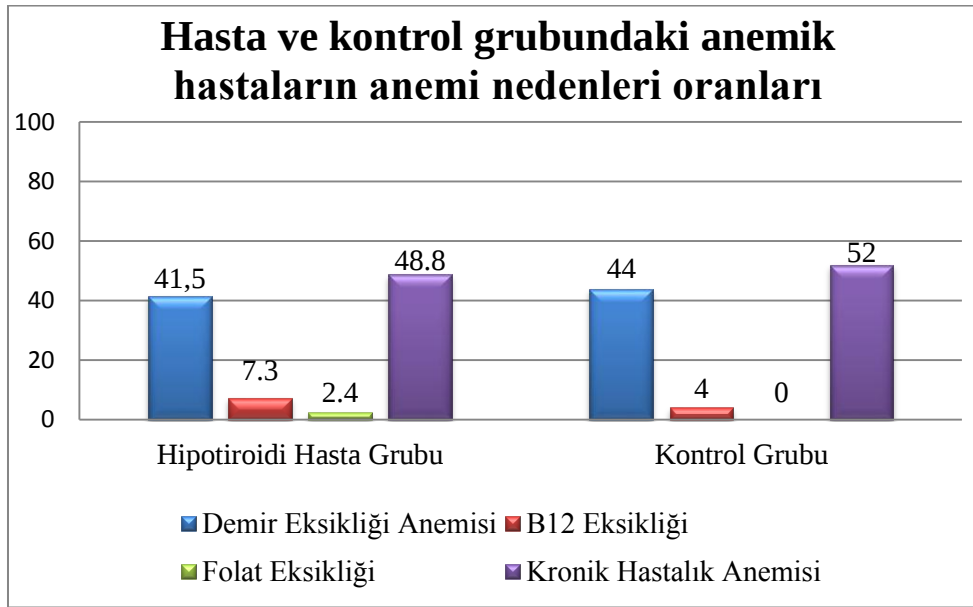
Tablo 13'te anemi hastalarının tüm gruplar için laboratuvar sonuçlarına ait aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri verilmiştir. Gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla nonparametrik istatistiksel tekniklerden Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve Hb dışındaki tüm seviyeler p=0.05 anlam düzeyinde istatistiksel olarak anlamsız bulundu.



Şekil 9: Tüm gruplardaki anemik hastaların anemi nedenleri oranları (%)

Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarındaki toplam 66 anemik hastanın eritrosit boyutuna göre anemi tipi dağılımı incelendi. Klinik hipotirodi grubunda 12 anemik hastada mikrositer anemisi olan 2 hasta (%16,7) ve normositer anemisi olan 10 hasta (%83,3),

subklinik hipotiroidi grubunda 29 anemik hastada mikrositer anemisi olan 10 hasta (%34,5) ve normositer anemisi olan 19 hasta (%65,5) ve kontrol grubunda ise 25 anemik hastada mikrositer anemisi olan 5 hasta (%20) ve normositer anemisi olan 20 hasta (%80) tespit edildi. Hasta grubunda (subklinik+ klinik hipotiroidi) 41 anemik hastada, mikrositer anemisi olan 12 hasta (%29,3) ve normositer anemisi olan 29 hasta (%70,7) tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda eritrosit boyutuna göre en sık görülen anemi tipi normositer anemi oldu. Hasta grubu (subklinik+ klinik hipotiroidi) ile kontrol grubu arasında mikrositer anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,257$) ve normositer anemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,068$).

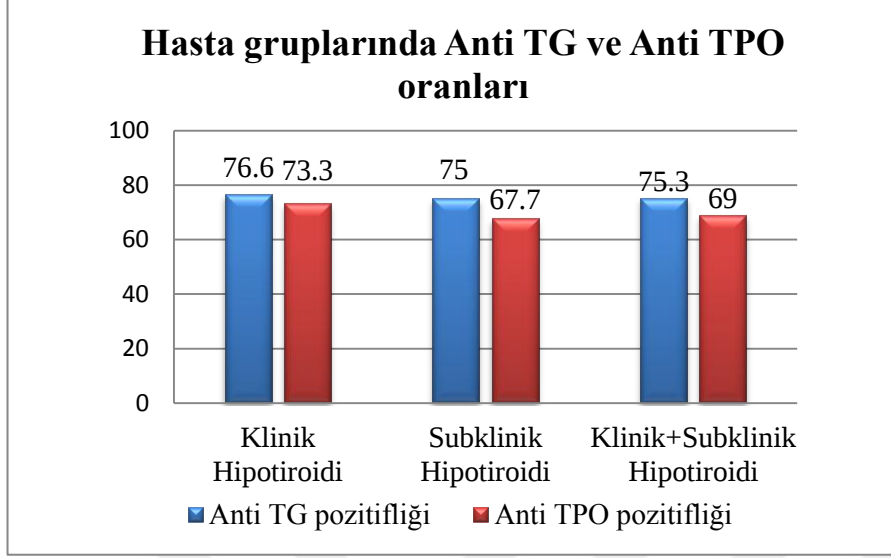


Şekil 10: Hasta ve kontrol grubundaki anemik hastaların anemi nedenleri oranları (%)

4.4. Hasta grubunda Anti TG ve Anti TPO oranları

Subklinik hipotiroidi grubunda bulunan hastaların ortalama Anti TG değerleri 109.26 IU/ml ve Anti TPO değerleri 325.74 IU/ml idi. Klinik hipotiroidi grubundaki hastaların ortalama Anti TG değerleri 196.31 IU/ml ve Anti TPO değerleri 471.96 IU/ml idi. Subklinik hipotiroidi grubundaki toplam 96 hastadan Anti TG pozitifliği bulunan hasta sayısı 72 (%75) ve Anti TPO pozitifliği bulunan hasta sayısı 65 (%67,7) olarak tespit edildi. Klinik hipotiroidi grubundaki toplam 30 hastadan Anti TG pozitifliği bulunan hasta sayısı 23 (%76,6) ve Anti TPO pozitifliği bulunan hasta sayısı 22 (%73,3) olarak tespit edildi. Ayrıca hasta grubunda (subklinik+ klinik) ki toplam 126 hastadan Anti TG pozitifliği bulunan hasta sayısı 95 (%75,3) ve Anti TPO pozitifliği bulunan hasta sayısı 87 (%69) olarak tespit edildi.

Klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve klinik+subklinik hipotiroidi gruplarındaki Anti TG ve Anti TPO oranları şekil 11’de verilmiştir.



Şekil 11:Hasta gruplarında Anti TG ve Anti TPO oranları (%)

5.TARTIŞMA

Hipotiroidizm, tiroid hormonu eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik bir sendromdur ve sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm toplumlarda görülen ortak ve yaygın bir hastalıktır. Subklinik ve klinik hipotiroidi prevalansı yaş, cinsiyet ve toplumun demografik özelliklerine göre değişir. Subklinik hipotiroidi prevalansı yaklaşık olarak %4-8,5 arasında değişmekle birlikte 60 yaş üzeri kadınlarda %20'ye kadar uzanmaktadır (1). Klinik hipotiroidi sıklığı ise yapılmış geniş kitlesel çalışmalarda kadınlarda %1-2 ve erkeklerde %0,1 olarak rapor edilmiştir (40,41,42) ve subklinik hipotiroidiye göre daha az görülmektedir. İngiltere'de yapılmış olan bir çalışmada subklinik hipotiroidi sıklığının kadınlarda %7,5 erkeklerde ise %2,8 olduğu tespit edilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da subklinik hipotiroidi prevalansı (%3,6) klinik hipotiroidiye göre (%1,1) daha yüksek bulundu ve literatür ile uyumlu idi.

Dağlık ve çok yağış alan bölgelerde yağış sonrası süzülen toprakta iyot minerali az miktarda bulunur. Tiroid hormonu sentezi için gerekli temel mineral olan iyot da bu bölgelerde yetiştirilen tarım ürünlerinde az miktarda bulunur. Bu da yerel tarım ürünleri ile beslenen ve eksojen iyot alımı yetersiz olan kişilerde guatr oluşumuna neden olabilir ve ayrıca tiroid disfonksiyon riski bulunan hastaların sayısında önemli bir artışa neden olur (107,108). Guatr kendisini çoğu kez ötiroidi bazen hipotiroidi ve nadir olarak da hipertiroidi şeklinde gösterir (3). Ülkemizde Karadeniz bölgesinin kıyı kesimlerinin endemik guatr bölgesi olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (25). Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada Karadeniz bölgesinde yaşayan ve zemininde guatr bulunan yada bulunmayan subklinik ve klinik hipotiroidili 126 hastada anemi sıklığı ve anemi tiplerini inceledik.

Anemi önemli bir toplumsal sağlık problemidir. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünyadaki anemi prevalansı % 24,8 olarak rapor edilmektedir ve bu oran az gelişmiş ülkelerde daha fazladır (109). Avrupa ülkelerinde anemi prevalansı %14 civarında iken Türkiye geliştirmekte olan bir ülke olduğu için bu oran bizim ülkemizde %25'lere kadar ulaşmaktadır (111). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da literatür ile benzer olarak kontrol grubundaki anemi sıklığı % 25 olarak bulundu. Hipotiroidizmde vücutta hemen hemen tüm organ ve sistem etkilenir ve bunlardan birisi de birden çok mekanizma ile etkilenen hematopoetik sistemdir. Hipotiroidi hastalarında hematopoetik sistemin etkilenmesi sonucu çoğunlukla orta derecede anemi görülür ve yapılan çalışmalarda hipotiroidi hastalarında anemi sıklığı %20-60 arasında değişmektedir (5). Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubundaki (subklinik hipotiroidi+klinik hipotiroidi) anemi sıklığını %32,5 olarak bulduk ve literatür ile uyumlu idi.

Klinik hipotiroidi grubunda (%40) ve hasta (subklinik hipotiroidi+ klinik hipotiroidi) grubundaki (%32,5) anemi sıklığı kontrol grubuna (%25) göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$ ve $p=0,049$). Yapılan bir çalışmada hipotiroidili hastaların %86,5'i kadın ve %13,5'inin erkek olduğu gözlemlenmiştir (111). Bizim çalışmamızda da hipotiroidili hastaların %84,9'u kadın ve %15,1'i erkek idi ve hipotiroidisi bulunan kadınların %34,5'inde ve erkeklerin %21'inde anemi olduğu tespit edildi. Tüm bu sonuçlara bakarak hipotiroidizmin kadınlarda daha fazla görüldüğü ve hipotiroidi varlığının anemi oluşumu için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Tüm dünyada iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenini hashimoto tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit) oluşturmaktadır ve sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir (36). Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda Anti TG %80-90, Anti TPO %90-100 oranında pozitifdir (37). Yapılan bir çalışmada hipotiroidili hastalarda Anti TG pozitifliği %60 Anti TPO pozitifliği %82,5 olarak bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda da hipotiroidi hastalarında Anti TG %75,3 ve Anti TPO % 69 oranında pozitif bulundu ve hipotiroidinin en sık nedeninin hashimoto tiroiditi (Kronik Otoimmün Tiroidit)'ne bağlı primer hipotiroidi olduğu tespit edildi ve bu da literatür ile uyumlu idi.

Hipotiroidili hastalarda vücut metabolizmasında yavaşlamaya bağlı olarak enerji tüketiminde azalma ve buna paralel olarak dokularda oksijen ihtiyacında ve dokulara oksijen dağılımında azalma meydana gelir. Kemik iliğinde eritroid koloni gelişimi tiroid hormonları tarafından direk yada indirek olarak uyarılır. Tiroid hormonu eksikliğine fizyolojik yanıt olarak, dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin düzeyini düşürmek için kemik iliğinde eritrositer seri gelişimini stimüle eden EPO düzeyi azalır. Hipotiroidide kemik iliği stimülasyonunun hipoeritropoetiniye bağlı olarak azalması sonucu en sık görülen anemi tipi olan normositik anemi meydana gelir (112). İsviçrede Mirjam Christ-Crain ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada subklinik hipotiroidisi bulunan 66 kadın hastada 48 haftalık levotiroksin tedavisi sonrası EPO düzeylerinde artış olduğunu gözlemlenmiştir (22). Chanchal Das ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı bir çalışmada 60 hipotiroidili hastanın 31 inde (%51,6) normokrom normositer anemi olduğunu tespit etmişlerdir (113). Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da klinik hipotiroidi hastalarında kronik hastalık anemisi oranı %31 ve subklinik hipotiroidili hastalarda kronik hastalık anemisi oranı %24 olarak bulunmuştur (111). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hipotiroidili hastalarda en sık görülen anemi tipi kronik hastalık anemisi (%48,8) oldu ve bu oran subklinik hipotiroidi grubunda %48,3 ve klinik hipotiroidi grubunda % 50 idi ve literatür ile uyumlu olarak gözlendi.

Demir eksikliği anemisi dünya çapında en sık görülen hastalıklardan biridir. Tiroid hormonları erişkinde hemoglobin sentezinde ve fetusta hemoglobin maturasyonunda rol oynar (7). Tiroid hormonları eritrosit içerisinde demir birikimini stimüle ettiği gibi birçok mekanizma ile eritropoezisi etkiler ve barsaklardan demir absorpsiyonunu artırır ve eritroid prekürsörlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu sağlar (114,115,116). Hipotiroidi hastalarında meydana gelen demir eksikliği anemisi demir malabsorpsiyonuna bağlı olarak veya kadınlarda hormonal dengesizlik nedeniyle meydana gelen menoraji sonucu oluşur. Yapılan bir çalışmada hipotiroidisi bulunan kadınların %85,7'si ve erkeklerin %14,3'ünde anemi bulunmuş ve hipotiroidili kadınlardaki aneminin büyük bir yüzdesinin menoraji ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir (117). Anemi sıklığı üzerine hipotiroidizm tedavisinin etkinliğini araştıran Mitra Kazemi J ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 70 hipotiroidili hastanın 64'ünde levotiroksin (st4) tedavisi sonrası hematolojik parametrelerde (MCV-HB-MCH-MCHC) düzelme olduğu saptanmıştır (118). Cinemre H ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü çift kör başka bir çalışmada, subklinik hipotiroidi ve demir eksikliği anemisinin birlikte bulunduğu kadın hastaların başlangıçta oral demir replasman tedavisine yanıt vermediği ve daha sonra tedaviye levotiroksin (st4) eklenmesi sonucu serum demir düzeylerinin arttığı ve dolayısıyla da hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin ve demir absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (4). Tüm bu sonuçlar da anemisi bulunan hastalarda hipotiroidizm varlığının değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Larson SO nun yapmış olduğu bir çalışmada hipotiroidili hastaların %52 sinde (25 hastanın 13 ünde) serum demir seviyesi düşüklüğü bulgusuna dayalı demir eksikliği anemisi olduğunu tespit edilmiştir (119).

Bizim yaptığımız çalışmada subklinik hipotiroidili hasta grubunda demir eksikliği anemisi oranı %41,4 ve klinik hipotiroidi hasta grubundaki demir eksikliği anemisi oranı %41,7 idi ve hipotiroidili (subklinik+klinik) hasta grubundaki kadın cinsiyet oranı %84,9 idi. Her iki hasta grubundaki demir eksikliği anemisi oranı kontrol grubuna göre düşük bulundu. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisinden sonra 2. sık görülen anemi tipi olmuştur. B 12 vitamin eksikliği prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. B 12 vitamin eksikliğinin en sık nedeni ise malabsorpsiyon ve yetersiz alımdır. Mc Lean E ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada avrupadaki B 12 vitamin eksikliği prevalansının %1,6-%10 arasında olduğu gösterilmiştir (120). Yapılan Framingham çalışmasında ise yaşlı popülasyondaki B 12 vitamin eksikliği prevalansı %12 olarak belirtilmiştir (121). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ortalama yaşı 44 olan kontrol grubundaki hastalarda B 12 vitamin eksikliği prevalansını % 4 olarak bulduk. Otoimmün hipotiroidi en sık görülen otoimmün organ spesifik hastalıktır ve

diğer otoimmun hastalıklarla birlikte görülebilir (118). Hipotiroidizmde görülen B 12 vitamin eksikliği, çoğunlukla otoimmun hipotiroidiye eşlik eden pernisiyöz anemide IF (intrinsik faktör) eksikliği ve gastrik aklorhidriye bağlı vitamin B 12 emilimi bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Ayrıca B 12 vitamininin yetersiz alımı, barsak motilitesinde yavaşlama ve barsak duvarı ödemeine bağlı emiliminin azalması ve bakteriyel infiltrasyon hipotiroidizmde vit b12 eksikliğine neden olan diğer sebepler olarak suçlanmaktadır (103). Carmel R ve arkadaşları'nın yapmış olduğu bir çalışmada pernisiyöz anemi bulunan 162 hastada %24.1 oranında klinik tiroid hastalığı ve %11,7 oranında hipotiroidi olduğu bildirilmiştir (122). Primer hipotiroidili hastalarda anemi nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, primer hipotiroidisi bulunan 60 hastanın 6 tanesinde (%10) B 12 vitamin eksikliğine bağlı makrositer anemi olduğu ve bunların da 3 tanesinde antiparietal hücre antikörünün pozitif bulunduğu ve bunun pernisiyöz anemi ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (113). Yapılan başka bir çalışmada; primer hipotiroidili hastalarda vitamin B12 eksikliği incelenmiş ve 116 hipotiroidili hastanın (95 kadın, 21 erkek) 46 tanesinde (%39,6) vitamin B12 düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir ve B12 vitamin eksikliği bulunan hastalarda anemi prevalansının yüksek olmadığı bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamızda hipotiroidili hasta grubunda B 12 vitamin eksikliğini % 7,3 olarak bulduk ve kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu.

Folik asit eksikliği çok nadir olarak görülür ve en sık alım yetersizliği sonucu meydana gelir. Ayrıca intestinal malabsorbsiyon durumu da folat yetersizliğine neden olur (93).Tiroid hormonu eksikliğinde ise folat emilim bozukluğunun yanı sıra karaciğer düzeyinde dihidrofolatın tetrahidrofolata (biyolojik olarak aktif folik asit) dönüşümünü sağlayan dihidrofolat redüktaz seviyesi azaldığından dolayı folik asit eksikliği meydana gelir (111).Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hasta (subklinik+linik hipotiroidi) grubunda folik asit eksikliğini % 2,4 olarak bulduk.

Hipotiroidili hastalarda görülen anemiler çok çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilir. Biz yaptığımız bu çalışmada hipotiroidizmde anemi sıklığında artış olduğunu ve en sık görülen anemi tipinin kronik hastalık anemisi (normositer) olduğunu ve bunun da literatür ile uyumlu olduğunu bulduk.

6. SONUÇLAR

1-Subklinik hipotiroidili hastalarda anemi sıklığı %30,2 ve klinik hipotiroidili hastalarda anemi sıklığı %40 olarak tespit edildi ve bu değerler normal popülasyona göre yüksek bulundu. Hipotiroidili hasta grubunda anemi sıklığı %32,5 ve kontrol grubunda %25 olarak bulundu. Hipotiroidizmin anemi sıklığını artırdığı ve bunun literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

2- Hipotiroidili hastalarda en sık görülen anemi tipi kronik hastalık anemisi (%48,8) ve ikinci sık görülen anemi tipi ise demir eksikliği anemisi (%41,5) oldu. Hasta ve kontrol grubu arasında kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve folat eksikliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

3-Hipotiroidi varlığının anemi gelişimi için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

4-Anemisi olan hastalarda, hipotiroidizm varlığı veya yokluğunun değerlendirilmesi gerekir.

5-Anemi tedavisi nedene göre değişkenlik göstereceğinden dolayı hipotiroidizmdeki aneminin tipi ve etyolojisi iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.

6- İleride daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla, hipotiroidizmdeki anemi sıklığı artışının nedenini araştırmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Wilson GR, Curry RW Jr (2005) Subclinical thyroid disease. Am Fam Physician 72 (8) : 15 , 17-1524.
- 2- Koloğlu S. Türkiyede endemik guatr. Elif Matbacılık. Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi, 1984.
- 3- Day AT, Chu A, Hoang HG. Multinodular Goiter. Otolaryng Cli N Am 2003; 36:35-54.
- 4- Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T (2009) Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 94(1): 151-156.
- 5- Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B (2003) Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. Hormones (Athens) 2:237-242.
- 6- Turkish Journal of Geriatrics ; Yaşlılarda Kronik Hastalık Anemisinin Tanı ve Tedavisi Derleme Geriatri 3 (4): 163-168, 2000.
- 7- Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R (1999) Anemia in hypothyroidism. Med Pregl 52(3-5):136-140 (In Croatian).
- 8- Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000;64.
- 9- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med.book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
- 10- Arkun R.Yüzeyel organlar ve periferik yumuşak doku ultrasonografisi. İstanbul, İzmir matbaacılık,1991;2-11.
- 11- Guyton Fizyoloji: C.Artur. Güven kitabevi yayınları. Cilt 3,1978;329-351.
- 12- Erdogan G. Klinik Endokrinoloji. Antıp A.S. Yayınları. 2003; 67-81.
- 13- Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115-127.
- 14- Greenspan FS. The throid gland. Basic & Clinical endocrinology. Editors :Greenspan, Strewler. Fifth edition. Appleton & Lange.1997.
- 15- İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2.cilt 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003; 2167-2172.
- 16- Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2.Baskı Medikal & Nobel, Ankara, 2005:158-168,240.

- 17- Braverman L.E, Utiger R.D: The thyroid. Lippincott Williams and Wilkinson, 2001.
- 18- William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16.nd ed, Prentice Hall Int. Inc. USA,Part IV. 2002: 345-356.
- 19- Lazr MA. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. Endocr Rev 1993;14:184-193.
- 20- Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid stimulating Hormone. J Gen Intern Med. 1996;11:115-127.
- 21- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği; Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 3.Baskı 2012.
- 22- De Maeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CH. The Control of Endemic Goitre World Health Organization, Geneva, 1979.
- 23- Hetzel BS. Iodine Defficiency Disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983;12: 1126.
- 24- Koloğlu S, Koloğlu LB, Erdoğan G. İyot yetersizliği ve tabii guatrojen maddelerin, tavşanların tiroid fonksiyonları üzerindeki tesirleri. A Ü Tıp Fak Mec 1968; 21:703.
- 25- Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baçstemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Ustündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y 2002 Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest 25:224–228.
- 26- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G and Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. Ann Intern Med 2002; 137: 904-914.
- 27- Güllü S. Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2005: 173-199.
- 28- Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management JAMA. 2004; 291: 239-243.
- 29- Hoffmann CJ and Brown TT. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients. Clinical Infectious Disease 2007; 45: 488-94.
- 30- Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL, Whittingham S, Burger HG, Patel Y. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. Lancet 1980; 2: 1057-9.
- 31- Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39:370-380.

- 32- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
- 33- Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-13.
- 34- Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ (1997) Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controles . *J Clin Endocrinol Metab* 82:771-776.
- 35- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160: 526-534.
- 36- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
- 37- Mc Lachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:335.
- 38- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-624.
- 39- Hayashi Y, Weiss RE, Sarne Dh, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone beta receptors. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:3246, 1995.
- 40- Helfand M, Redfern CC. Clinical Guideline Part 2: Screening for thyroid disease: An update. *Ann Intern Med.* 1998;129:144–58.
- 41- Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid*. 9th edn. Philadelphia: Lippencott-Raven;1996. pp. 474-82.
- 42- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
- 43- Singer PA, Cooper DS, Levy EG. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812.
- 44- Weiss M, Milman B, Rosen B, et al. Quantitation of Thyroid hormone effect on skin perfusion by laser dopler flometry. *J Clin Endocrinol Metab*; 76:680, 1993.
- 45- Matsoaka LY, Worrsmann J, Carlisle KS et al. The acquired mucinose. *Arch intern Med*; 144:1974, 1984.

- 46- Smith TJ, Bohn RS, Gorman C. Connective Tissue, Glycosaminoglycans and disease of the Thyroid. *Endocr Rev*; 10:366, 1989.
- 47- Heymann WR, Cutaneous manifestations of Thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*; 26:885, 1992.
- 48- Eastwood GL, Braverman IG, White EM, et al. Reversal of lower esophageal hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism. *J Clin Gastroenterol*; 4:307, 1982.
- 49- Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal Transit in Thyroid disease, *Gastroenterology*; 86:852, 1984.
- 50- Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4180.
- 51- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3915.
- 52- Wilson WR, Bedell GN. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin invest*;39:42, 1960.
- 53- Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998; 7:3.
- 54- Siafakus NM, Salesiotou V, Filaditata V. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest*; 102:189, 1992.
- 55- Ladenson PW, Goldenhein PD, Rudgeway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med*; 84:877, 1988.
- 56- Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
- 57- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system:from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1026
- 58- Klein J, Levey GS. Unusual manifestation of Hypothyroidism. *Arch Intern Med*;144:123, 1984
- 59- Shenov MM, Goldman JM. Hypothyroid cardiomyopathy, Echocardiographic documentation of reversibility. *Am J Med Sci*; 294:1, 1987.
- 60- Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, et al. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for spesific defect in memory. *Thyroid*; 11:1177, 2001.
- 61- Rao SN, Katiyar BC, Nair KRP, et al. Neuromiscular status in hypothyroidism *Acta Neurol Scand*; 61:167, 1980.

- 62- Gosling BM, Diokomoelianto R, Hoedijono R, et al. Studies on hearing loss in a community with endemic cretinism in central Java Indonesia. *Acta Endocrinol*; 8:705, 1975.
- 63- Watanakunakorn C, Hodges RH, Evans TC. Myxedema: a study of 400 cases. *Arch intern Med*; 116:183, 1965.
- 64- Constant EL, de Volder AF, Ianoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism a positron emission Tomography study. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:3864, 2001.
- 65- Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, et al. The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain* 1991; 114 (Pt 2):825.
- 66- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994; 331:1739.
- 67- Mitchell MI, Hermes RI, Feingold M, et al. The relationship of insulin-like growth factor to total Thyroxine in normal and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1989; 25:136.
- 68- Wilkins LW. Hormonal influences on skeletal growth. *Ann NY Acad Sci*; 60:763, 1955.
- 69- Martin D, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT, et al. Thyroidectomy abolishes pulsatile growth hormone secretion without affecting hypothalamic somatostatin. *Neuroendocrinology*; 41:476, 1985.
- 70- Zhang J, Lazar MA. The mechanisms of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 439.
- 71- Das KC, Mukherjee Sarkar TK, et al. Erythropoiesis and Erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 40:211, 1975.
- 72- Lawrence E, Shapiro A, M. I. Surks (2001) Hypothyroidism. Kenneth L.B, Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 445-451.
- 73- Simone IV, Abilgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med*; 237:1057, 1965.
- 74- Groff TR, Sholkkin BL, Uriger RD, et al. Amenorrhea galactorrhea hyperprolactinemia and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary Hypothyroidism. *Obstet Gynecol*; 63:865, 1984.
- 75- Blezikian JP, Loeb IN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha and beta adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev*; 4:378,1983.
- 76- Peterson RE. The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J Clin Invest*; 37:336, 1958.

- 77- Bloodworth JMB Jr, Kirkendall WM, Carr TI. Addison disease associated with thyroid insufficiency and atrophy (Schimid syndrome). J Clin Endocrinol Med; 14:540, 1954.
- 78- Koutras DA. Disturbances of menstruation in Thyroid disease. Ann NY Acad Sci ;816 :281, 1997.
- 79- Donnelly P, White C. Testicular disfunction in men with primary hypothyroidism with replacement thyroxine. Clin Endocrinol; 52:197, 2000.
- 80- Van Wyk J, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in Juenile hypothyroidism, an example of hormone overlap pitiutary feedback. J Pediatr; 57 :416, 1960.
- 81- Cavaliere H, Abelin N, Medeiros Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects trented with incremental doses of LT4 ot LT3. J Androl; 9:215, 1988.
- 82- Arthur C Guyton Physiology. Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII 2001: 1291-1301.
- 83- Pombo PM, Ibarrola N, Alonso MA, et al. Thyroid hormone regulates the expression of the MAI proteo-lipid a component of glycolipid enriched membranes in neonatal rat brain J Neurosci Res; 52:584, 1998.
- 84- Dickmam T lansberg PJ, Kastelein JP, et al. Prevalence and correction of Hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia Arc Intern Med;131:348, 1999.
- 85- Brent O, Katz K, Hodge D, et al. The effect of teratment of hypothroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins Al, All and E. Clin Endocrinol; 46:17,1997.
- 86- William F. Kern, MD. Hemotology PDQ, 1.Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005;1-15.
- 87- Türk Hematoloji Derneği Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Temmuz 2011 Sürüm 1.
- 88- Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi-Derleme. Türk Ped Arş 2009;44 Özel sayı:14-18.
- 89- Rose M, Berliner N. Red blood cells. In Fred J. Schiffman (ed): Hemotologic Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp 49-96.
- 90- Tangün Y. Hemopoetik sistem semptomları, Anemiler. In: Aleksanyan V; eds.Abaoğlu-Aleksanyan, Semptomdan Teşhise. 9.baskı.İstanbul; 1985:1346-1391.
- 91- Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363.

- 92- Adamson JW, Logo DL, Cev. Kılınç Y. Anemiler ve Polistemiler In; Brunwold E, F avci AS, kosper DL, Hauser SL, Long DL, Jamason JL, Editors Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Cev. Ed. Sağ İlker Y Cilt 1 15 B. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2004 S. 660-66.
- 93- Cecil İnternal Medicine 23. Baskı Ç.Editörü Serhat Ünal,Y.Ç.Editörü Umut Kalyoncu Cilt:1 syf:1179-1191,1231.
- 94- Celkan T, Apak H, Ozkan A, Bal Ş, Erener T, Celik M ve ark. Demir eksikliği Anemisinde Önlem ve Tedavi, Türk Ped. Arşivi 2000; 35 (4) 226-231.
- 95- Rudolph AM, Kamei RK, Overby KJ. Kan.Rudolph's Fundamentals of Pediatrics Türkçe Çeviri editörü Yurdakök M, 2003;513-545.
- 96- Doğru D, Öztürk R, Çamur S. Anemili hastaya yaklaşım. Özalp İ, ed.Katkı Pediatri Dergisi, 1995;16(3):251-264.
- 97- Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699-716.
- 98- Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd. Edition. USA; Academic Press, 2000; 33-47.
- 99- Andrews NC, Iron Metabolism; Iron Deficiency and Iron overload. Ann, Rev Genom and Hum Genet. 2000; 175-98.
- 100- Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi. Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. İstanbul 2001 s.23-32.
- 101- Scott JP, Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Essentials of Pediatrics, Cev. Tuzen S. 3.B. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2001. s. 545-56
- 102- Osborn, Dewitt, First, Zenel. Pediatri Cilt 1. Anemiler ve kırmızı kan hücresinin diğer hastalıkları. Çeviri Editörü Yurdakök M, 2007;686-690.
- 103- Jabbar A, Yawar A, Wasim S, et al. (2008) Vitamin B 12 deficiency common in primary hypothyroidism. J Pak Med Assoc 58(5): 258-261.
- 104- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Cobalamin deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9
- 105- Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients:clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1154-9.
- 106- Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. (2001) TSH-controlled L-thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A double blind, placebo-controlled Trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 86: 4860-4866.

- 107- Sethi V, Kapil U. Iodine Deficiency and Development of Brain. *Indian J Pediatr.* 2004;71:325–9.
- 108- Haamid Bashir, Mohammad Hayat Bhat, Rabia Farooq, Sabhiya Majid, Sheikh Shoib, Rabia Hamid, Arshed Ahmad Mattoo, Tabassum Rashid, Arif Akbar Bhat, Hilal Ahmad Wani and Akbar Masood. Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Med J Islam Repub Iran.* 2012 November; 26(4): 172–178.
- 109- Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M (2008) Worldwide prevalence of anemia 1993-2005; Global database on anemia. WHO Geneva: 1-2.
- 110- Royston E. The prevalence of nutritional anemia in women in developing countries. Critical review of available information. (1982) *World Health Stat Q* 35: 52-91.
- 111- Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. (2011) Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients; *Endocr J.* 2012;59(3): 213-20. Epub 2011 Dec 27.
- 112- Kuhr T, Hala K, Dietrich H, Herold M, Wick G (1994) Genetically determined target organ susceptibility in the pathogenesis of spontaneous autoimmune thyroiditis: aberrant expression of MHC-class II antigens and the possible role of virus. *J Autoimmune* 7: 13-25.
- 113- Chanchal Das, Pranab K. Sahana, Nilanjan Sengupta, Debasis Giri, Mukut Roy and Prasanta Mukhopadhyay (2012) Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 December; 16(Suppl 2): S361–S363.
- 114- Fein HG, Rivlin RS 1975 Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am* 59:1133-1145.
- 115- Donati RM, Fletcher JW, Warnecke MA, Gallagher NI 1973 Erythropoiesis in hypothyroidism. *Proc Soc Exp Biol Med* 144:78–82.
- 116- Bauer A, Mikulits W, Lagger G, Stengl G, Brosch G, BeugH (1998) The thyroid hormone receptor functions as a ligand-operated developmental switch between proliferation and differentiation of erythroid progenitors. *EMBO J* 17:4291–4303.
- 117- Kosenli A, Erdogan M, Ganidagli S, Kulaksizoglu M, Solmaz S, Kosenli O, Unsal C, Canataroglu A. Anemia Frequency and Etiology In Primary Hypothyroidism. *Endocr Abstr* 2009;20;140.
- 118- Mitra Kazemi-Jahromi, Ali Shahriari-Ahmadi, Seyed-Hosein Samedanifard, Soraya Doostmohamadian, Esmat Abdolapoor, Seyed Farshad Allameh. The association between

hypothyroidism and anemia: a Clinical study;International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research (IJHOSCR),July,2010.

119- Larson SO. Anemia and iron metabolism in hypothyroidism. *Acta Med Scand.* 1957; 157:339–63.

120- McLean E, de Benoist B, Allen LH (2008) Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 29(2 Suppl): S 38-51.

121- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH (1994) Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 60(1): 2-11.

122- Carmel R, Speneer CA (1982) Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 142(8): 1465-1469.