

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE DEMİR TEDAVİSİNİN PLAZMA TİROİD HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Aziz YAZAR*, Cengiz PATA*, Engin ALTINTAŞ*, Ahmet Alper KIYKIM*,
Ramazan GEN*, Gürbüz POLAT**

ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda plazma triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinde bir değişikliğin olup olmadığını saptamaktır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya DEA ve ötiroid kliniği olan 30 kadın (ortalama yaş 37,9±1,9 yıl) ve 26 kontrol (ortalama yaş 34,7±1,4 yıl) alındı. Hemoglobun, hematokrit, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, T3, T4 ve tirotropin (TSH) ölçümleri bazal durumda her iki grupta ve üç aylık demir tedavisinden sonra da DEA olan grupta tekrarlandı.

Bazal durumda, DEA olan grupta T3 ve T4 düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla 4,7±0,2'ye karşılık 5,3±0,1 pmol/l ve 14,3±0,5'e karşılık 16,5±0,2 pmol/l; p=0,009 ve p<0,001). TSH açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Demir tedavisinden sonra bazal değerlere göre T3 (5,4±0,3 pmol/l; p=0,022) ve T4 (16,1±0,8 pmol/l; p=0,037) düzeylerinde anlamlı bir yükselme olurken TSH düzeylerinde anlamlı bir düşme oldu (2,5±0,4'ten 1,7±0,3 uIU/ml'ye; p=0,009). Tiroid hormonları açısından DEA grubu ile kontroller arasındaki farklar üç aylık demir tedavisinden sonra kayboldular.

DEA'nin ve demir tedavisinin tiroid hormon düzeyleri üzerinde önemli bir rolünün olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, oral demir tedavisi, tiroid hormonları

SUMMARY

The effect of iron-deficiency anemia and iron treatment on plasma thyroid hormone levels. To determine of possible alterations in plasma triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels in patients with iron deficiency anemia (IDA)

Subjects and Method: Thirty women (mean age 37,9±1,9 yr) with IDA and euthyroid clinic and 26 controls (mean age 34,7±1,4 yr) were enrolled in this study. Hemoglobin, hematocrite, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin, T3, T4, and thyrotropin (TSH) measurements were performed in both groups at basal state and repeated after oral iron supplementation of three months in IDA group.

At basal state T3 and T4 levels of IDA group were significantly lower than controls (4,7±0,2 vs. 5,3±0,1 pmol/l and 14,3±0,5 vs. 16,5±0,2 pmol/l; p=0,009 and p<0,001, respectively). The mean TSH levels of IDA group was not different from controls (p>0,05). After iron supplementation there were significant increase in T3 (5,4(0,3 pmol/l; p=0,022) and T4 (16,1±0,8 pmol/l; p=0,037) and decrease in TSH (2,5±0,4 vs. 1,7±0,3 uIU/ml; p=0,009) when compared with basal levels. The differences between IDA group and controls with respect to thyroid hormone levels were disappeared after iron supplementation.

We propose that IDA and iron supplementation have a significant role on thyroid hormone levels.

Key words: Iron deficiency anemia, oral iron supplementation, thyroid hormones

GİRİŞ

Demir eksikliği dünyanın bir çok bölgesinde halen önemli bir beslenme sorunu oluşturmaktadır. Dünya sağlık örgütünün tahminle-

rine göre tüm dünya nüfusunun yaklaşık %15'inde demir eksikliği anemisi (DEA) bulunmaktadır (9). Demir eksikliğinin bir takım metabolik sonuçları tanımlanmıştır (6-8). Bunların yanında demir eksikliğinde tiroid

hormon metabolizmasının da bozulduğu bildirilmiştir (2,3,5).

DEA olan sıçanlar soğuk strese maruz bırakıldıklarında kontrollere göre daha hipotermik kaldıkları gösterilmiştir (2,4,5). Normal vücut sıcaklığının altındaki tüm ısılarda normal vücut sıcaklığını korumak için bir takım kompleks sistemler devreye girmektedir. Kesin olmamakla birlikte DEA'ndeki hipotermik cevapta rol oynayan faktörlerden biri de tiroid hormon metabolizmasının bozukluğu olarak bildirilmiştir (2,4). Ancak bu konuda insanlarda kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır (3,11).

Bu çalışmadaki amacımız DEA'nin tiroid hormonları üzerine etkisini test etmek ve hastaların anemisi düzeldikten sonra serum tiroid hormon düzeylerinde bir değişikliğin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde DEA saptanan ve klinik olarak ötiroid olan premenopozal 30 kadın hasta (ortalama yaş 37,9±1,9 yıl) ve 26 kontrol (34,7±1,4 yıl) alındı (p>0,05). Çalışmaya 18-50 yaş arası, diyabetes mellitus veya metabolik rahatsızlığı olmayan, vücut kitle indeksi 18,5-30 (ağırlık (kg)/boy (m²)) arasında olan hastalar alındı.

Hastaların DEA tanıları tam kan sayımı, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin düzeylerinin ölçülmesi ve periferik yaymanın incelenmesi ile hipokrom, mikrositer aneminin tespit edilmesi sonucunda konuldu. Hemogram elektronik impedans ve lazer akım sitometrisi (Abbott, Cell Dyne 3500, USA) metodu ile ölçülürken serum demir guanidin/ferrozin ve TDBK direkt ferrozin metodları ile (Roche Diagnostics, Cobas Integra 700, Mannheim, Germany) ve serum ferritin düzeyi elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) metodu (Roche Elecsys 2010, Mannheim, Germany) ile ölçüldü.

Tüm bireylerin serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) ve tirotropin (TSH) düzeyleri elektrokemilüminesans metodu (Roche Elecsys 2010, Mannheim, Germany) ile ölçüldü.

DEA olan hastalara en az üç aylık oral demir (ferroz sülfat 80 mg/gün) tedavisi verildikten sonra hastaların serum demir, TDBK, ferritin, hemogram ve tiroid hormon testleri tekrarlandı.

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verildi. Grupların istatistiksel analizleri student t testi ile yapıldı. P değerinin .05'ten küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEA olan grupta hemoglobin, hematokrit, demir, SDBK ve ferritin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001) (Tablo 1). Serbest T3 ve sT4 düzeyleri de DEA olan grupta kontrollere göre daha düşüktü (sırasıyla p=0,009 ve p<0,001). İki grup arasında TSH açısından bir fark saptanmadı (p>0,05). Demir tedavisinden sonra DEA olan grup ile kontroller arasında ferritin (p<0,001) dışında bir fark kalmamıştı.

Demir tedavisinden sonra hemoglobin, hematokrit, demir ve ferritin düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı yükselmeler ve TDBK'nde anlamlı düşme oldu (p<0,001) (Tablo 1). Demir tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla p=0,022 ve p=0,037) ve TSH düzeyinde düşme oldu (p=0,009).

TARTIŞMA

Bu çalışmada DEA olan kadınlarda tiroid hormonlarının kontrollere göre daha düşük olduğu ve tedavi ile anemi düzeldikten sonra tiroid hormon düzeylerinde bazal değerlere göre anlamlı bir artış olduğunu gösterdik.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi olan hastaların demir replasmanı öncesi, sonrası ve kontrollerin laboratuvar değerleri.

	Grup 1	Grup 2	Kontroller	p
Hemoglobin (gr/dl)	10,1±0,2	12,8±0,2	12,6±0,1	a
Hematokrit (%)	30,9±0,5	37,5±0,6	38±0,3	a
Demir (µg/dl)	28,2±3,2	75,6±11,6	73,7±4	a
TDBK (µg/dl)	406±11	241±14	212±9	a
Ferritin (ng/ml)	6,3±0,8	20,4±2,3	41,4±2,4	a, b
ST3 (pmol/l)	4,7±0,2	5,4±0,3	5,3±0,1	c
ST4 (pmol/l)	14,3±0,5	16,1±0,8	16,5±0,2	c
TSH (uIU/ml)	2,5±0,4	1,7±0,3	1,9±0,1	d

Grup 1: Demir eksikliği anemisi grubu,

Grup 2: Demir eksikliği anemisi olan grubun demir replasmanı sonrası,

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

a: $p < 0,001$, grup 1 ile grup 2 ve kontroller arasında

b: $p < 0,001$, grup 2 ile kontroller arasında

c: $p < 0,05$, grup 1 ile grup 2 ve kontroller arasında

d: $p < 0,01$, grup 1 ile grup 2 arasında.

DEA düzeldikten sonra tiroid hormon düzeyleri kontrollerden farksız hale geldi.

Normal koşullarda soğuk strese cevap olarak tirotropin serbestleştirici hormon, TSH, T4 sekresyonu artmakta ve T4'ten T3'e periferik dönüşüm hızlanmaktadır (13). DEA olan sıçanlarda soğuk streste beklenen bu cevabın oluşmadığı görülmüştür (2,4,5). Bu çalışmalarda DEA olan vakalarda tiroid hormonlarının ve TSH'un kontrollerle göre daha düşük kaldığı bildirilmiş ve bu durumun soğuk strese cevap oluşmamasında önemli bir rolünün olduğu öne sürülmüştür. DEA ile tiroid hormonlarının ilişkisini insanlarda araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. DEA olan ancak guatrı olmayan çocukların oral demir tedavisine cevapları DEA ve guatrı olan çocuklara göre daha iyi olmuştur (14). Martinez-Torres ve ark. (12) DEA olan insanların soğuk su banyosu sırasında normal termoregulasyon olayını gösteremedikleri ve anlamlı vücut ısı kaybına uğradıklarını bildirmişlerdir. DEA olan hastalarda kontrollerle göre anlamlı olmasa da T3 %10 daha düşük bulunmuştur (12). Beard ve ark. (3) DEA olan 10, demir depoları boşalmış olan ancak anemisi olmayan sekiz ve 12 kontrol kadın hastayı 28

0C'de vücut banyosuna tabi tutmuşlardır. DEA olan hastaların vücut ısılarının ve oksijen tüketimlerinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir. DEA olan kadınlarda kontrollerle göre plazma T3 ve T4 konsantrasyonlarının hem bazal hem de soğuk streste kontrollerle göre daha düşük ölçülmüştür. Beard ve ark. (3) DEA olan hastalara üç aylık demir tedavisi vermişler ve bu tedavi ile hastaların hemoglobin değerleri yükselmiş ancak hastaların demir depoları dolmamış ve bu durumdaki T3 ve T4 ölçümleri kontrollerle göre düşük kalmıştır. Sonuç olarak DEA olan kişilerde soğuk streste termoregulasyonun sağlanamaması muhtemelen zayıf tiroid hormon cevabına bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Çalışmamızda da DEA olan hastalarda plazma T3 ve T4 düzeylerini kontrollerle göre daha düşük saptamıştık. DEA tedavisi sonrası T3 ve T4 artışını Beard ve ark. (3)'ün çalışmalarında olmamasına rağmen çalışmamızda gözleyebildik. Bu durum muhtemelen hastalarımızda tedavi sonrası ferritin düzeylerinin (20,4±2,3 ng/ml) Beard ve ark. (3)'ün çalışmalarında tedavi sonrası ferritin düzeylerinden (9,7±5,7 ng/ml) daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Her ne ka-

dar Beard ve ark.'nın çalışmalarında DEA'nin replasman tedavisi ile tiroid hormon profili tam olarak düzelmese de sıçanlarda yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar çalışmamızla uyum göstermektedirler (1,2).

DEA'nde tiroid hormon metabolizmasının bozulmasının nedenleri tam olarak bilinmemektedir. DEA olan sıçanlara gittikçe artan dozlarda tirotropin serbestleştirici hormon injeksiyonuna azalmış ve gecikmiş bir TSH, T4 ve T3 cevabı alınmıştır (5). Ayrıca aynı çalışmada T3'in plazma turnover hızı normalin ancak %50'si olduğu ve T4'den T3'e dönüşümün azalmış olduğu bildirilmektedirler. Beard ve ark. (2) hematokriti %25-30'un altında olan sıçanlarda soğuk strese karşı TSH, T4 ve T3 cevaplarını kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. TSH cevabının da baskılanmış olduğundan fonksiyonel lezyonun muhtemelen pituitar veya daha yüksek merkezlerde olabileceğini iddia etmişlerdir. Hipotalamusta soğuk uyarının nöroendokrin yollardaki iletiminde bazı basamaklarda aneminin rol oynayabileceği görüşü de ön planda tutulmuştur. Muhtemelen demir eksikliği diğer beslenmeye bağlı stresler gibi tiroid hormon feedback olayını etkileyerek pituitar eşiği bozarak düşük TSH sekresyonuna yol açmaktadır (10). Çalışmamızdaki DEA olan hastalarda TSH'in baskılanmamış olması yukarıda bahsettiğimiz sıçanlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir.

DEA'nde tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasının diğer bir nedeni de demirin tiroid hormon sentezinde önemli bir rolünün olmasıyla ilişkili olabilir. Tiroid hormon sentezinde ilk basamaklar olan tiroglobulinin tirozin rezidülerine iyot bağlanması ve tirozin rezidülerin kovalan bağlanmaları heme içeren tiroperoksidazlar tarafından katalize edilmektedirler. Teorik olarak demir eksikliğinin tiroperoksidaz aktivitesini azaltabileceği ve tiroid hormon sentezini bozabileceği bildirilmiştir (14).

Sonuç olarak çalışmamızda DEA olan kadınlarda tiroid hormon düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu ve bu durumun DEA'nin düzeltilmesi ile geriye dönebileceğini gösterdik. Çalışmamız DEA'nin tiroid hormon düzeyine önemli bir etkisinin olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir. Ancak bu etkinin hangi mekanizma(lar) ile olabileceğini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Beard J, Finch CA, Green WL: Interactions of iron deficiency, anemia, and thyroid hormone levels in response of rats to cold exposure. *Life Sci* 30:691 (1982).
2. Beard J, Green W, Miller L, and Finch C: Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 247:R114 (1984).
3. Beard JL, Borel MJ, and Derr J: Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 52:813 (1990).
4. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, and Green MH: Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* 128:1401 (1998).
5. Beard J, Tobin B, and Green W: Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J Nutr* 119:772 (1989).
6. Cook JD, Lynch SR: The liabilities of iron deficiency. *Blood* 68:803 (1986).
7. Dallman PR: Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol* 19:19 (1982).
8. Dallman PR: Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 6:13 (1986).
9. Demaeyer E, Adiels-Tegman M: Prevalence of anemia in the world. *World health Stat Q* 38:302 (1985).
10. Harris ARC, Fang SL, Azizi F, Lipworth L, Vagenakis AG and Braverman LE: Effect of starvation on hypothalamic-pituitary-thyroid function in the rat. *Metabolism* 27:1074 (1978).
11. Lukaski HC, Hall CB and Nielsen FH: Thermogenesis and thermoregulatory function of iron-deficient women without anemia. *Aviat Space Environ Med* 61:913 (1990).
12. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, Brengelmann GL, Leets J, Layrisse M, Johnson DG, and Finch C: Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 246:R380 (1984).
13. Silva JE and Larsen PR: Regulation of thyroid hormone expression at the prereceptor and receptor level. "Thyroid hormone metabolism, editör: Marcel Dekker, New York (1986)", sayfa: 441.
14. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, and Hurrell R: Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 71:88 (2000).