

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TİROİD  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. SELİM KURTOĞLU

Dr. ZÜBEYDE GÜNDÜZ  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ — 1991

## K I S A L T M A L A R

ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DİT	: Diiidotirozin
dl	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EP	: Eritropoietin
Fer	: Ferritin
fT <sub>3</sub>	: Serbest triiodotironin
fT <sub>4</sub>	: Serbest tiroksin
fT <sub>4</sub> I	: Serbest tiroksin indeksi
g	: Gram
GH	: Growth Hormon
Hb	: Hemoglobin
I <sup>-</sup>	: İyodür
K <sup>+</sup>	: Potasyum iyonu
L	: Litre
MCR	: Metabolik klirens hızı
µg	: Mikrogram
µIU	: Mikro internasyonal ünite
MİT	: Monoiodotirozin
ml	: Mililitre
µmol	: Mikromol
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
Na <sup>+</sup>	: Sodyum iyonu
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
ng	: Nanogram
NGF	: Sinir büyüme faktörü
PPD	: Pürifiye protein derivesi
PRL	: Prolaktin
rT <sub>3</sub>	: Reverse triiodotironin
SD	: Serum demiri
SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
SM	: Somatomedin
SRIF	: Somatostatin
T <sub>3</sub>	: Triiodotironin
T <sub>4</sub>	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TG	: Tioglobulin
TH	: Tiroid hormon
TS	: Transferrin saturasyonu
TSH	: Tiroid-stimulan hormon
TRH	: Tiroid stimulan hormonu salgılatıcı hormon

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL VE METOD .....	35
BULGULAR .....	41
TARTIŞMA .....	62
SONUÇLAR .....	73
ÖZET .....	75
SUMMARY .....	77
KAYNAKLAR .....	79
EK TABLOLAR .....	89

## ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Vücuttaki Demir Dağılımı .....	5
Tablo I : Çocukluk Yaş Grubunda Normal Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Volüm Değerleri .....	7
Şekil 2 : Tiroid Follikül Hücresi Tarafından TH Sentez ve Sekresyonu .....	16
Şekil 3 : Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyon Şeması .....	17
Tablo II : Yaşa Göre Tiroid Fonksiyonlarıyla İlgili Normal Laboratuvar Değerleri .....	21
Tablo III : Plazma Protein Fraksiyonları Arasında T <sub>4</sub> ve T <sub>3</sub> 'ün Dağılımı .....	22
Şekil 4 : TRH Uyarım Testine Normal TSH Cevabı .....	28
Şekil 5 : TRH Uyarım Testine TSH Cevabı .....	29
Şekil 6 : Tiroid Fonksiyon Testlerinin Uygulanma Sırası .....	30
Tablo IV : Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı .....	42
Tablo V : Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonraki Hb,SD,SDBK,TS ve Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	43
Tablo VI : Hasta Grubunda Tedaviden Önceki Hb, SD, SDBK, TS ve Ferritin Değerlerinin, Kontrol Grubundaki SD, SDBK, TS ve Ferritin Değerleri İle Karşılaştırılması ....	44
Tablo VII : Hasta Grubunda Tedaviden Sonraki Hb, SD, SDBK,TS ve Ferritin Değerlerinin, Kontrol Grubundaki Hb, SD, SDBK, TS ve Ferritin Değerleri İle Karşılaştırılması .....	44
Tablo VIII : Hasta Grubunda Tedaviden Önceki ve Tedaviden Sonraki T <sub>3</sub> ,T <sub>4</sub> ,TSH,PRL Değerlerinin Karşılaştırılması ...	45
Tablo IX : Hasta Grubunda Tedaviden Önceki T <sub>3</sub> ,T <sub>4</sub> ,TSH ve Prolaktin Değerlerinin,Kontrol Grubundaki T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> ,TSH ve Prolaktin Değerleri İle Karşılaştırılması .....	46

Tablo X	: Hasta Grubunda Tedaviden Sonraki $T_3, T_4, TSH, PRL$ Değerlerinin Kontrol Grubundaki $T_3, T_4, TSH, PRL$ Değerleri İle Karşılaştırılması .....	46
Tablo XI	: Hasta Grubunda Tedaviden Önceki ve Kontrol Grubunda TRH Stimülasyon Testine TSH Cevabının Karşılaştırılması .....	47
Şekil 7	: Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum TSH Cevabı (Serum düzeylerine göre) .....	47
Tablo XII	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine TSH Cevabının Bazal Değerlerin Katlarına Göre Karşılaştırılması .....	48
Şekil 8	: Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum TSH Cevabı (Bazal değerlerin katlarına göre) ..	49
Tablo XIII	: Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine PRL Cevabının Karşılaştırılması.	50
Şekil 9	: Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum Prolaktin Cevabı (Serum düzeylerine göre) .....	50
Tablo XIV	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine Serum PRL Cevabının Bazal Değerlerinin Artış Katlarına Göre Karşılaştırılması .....	51
Şekil 10	: Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum Prolaktin Cevabı (Bazal değerlerin katlarına göre) .....	52
Tablo XV	: Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine $T_4$ Cevabının Karşılaştırılması..	52
Tablo XVI	: Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine $T_3$ Cevabının Karşılaştırılması..	53
Tablo XVII	: Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Sonraki $T_3/T_4$ Oranlarının Karşılaştırılması .....	53
Tablo XVIII	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda $T_3/T_4$ Oranlarının Karşılaştırılması .....	53
Tablo XIX	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Sonra ve Kontrol Grubunda $T_3/T_4$ Oranlarının Karşılaştırılması .....	54
Şekil 11	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum $T_4$ Düzeyi Arasındaki İlişki .....	55
Şekil 12	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum $T_3$ Düzeyi Arasındaki İlişki .....	55

Şekil 13	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki .....	56
Şekil 14	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum Prolaktin Düzeyi Arasındaki İlişki .....	57
Şekil 15	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum T <sub>4</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki .....	58
Şekil 16	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum T <sub>3</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki .....	58
Şekil 17	: Hasta Grubundaki Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki .....	59
Şekil 18	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum Prolaktin Düzeyi Arasındaki İlişki .....	60
Şekil 19	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum T <sub>4</sub> ve T <sub>3</sub> Düzeyleri Arasındaki İlişki .....	61
Ek Tablo 1	: Hasta Grubunun Fiziksel Özellikleri .....	89
Ek Tablo 2	: Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri .....	90
Ek Tablo 3	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önceki Test Sonuçları .....	91
Ek Tablo 4	: Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Sonra Test Sonuçları .....	92
Ek Tablo 5	: Kontrol Grubu Test Sonuçları .....	93

## GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kan hastalıkları içerisinde en sık rastlanan hastalık demir eksikliği anemisidir. Bu, özellikle gelişmekte olan ülkeler için bir sorun olduğundan bu ülkelerin bu konuya daha çok eğilmeleri gereği tartışılmaz bir gerçektir(20). Demir ihtiyacının fazla, fakat eksikliğinde adaptasyon kapasitesi sınırlı olan büyüme dönemindeki çocuklarda demir eksikliğinin belirtileri daha ağır seyreder. Demir eksikliği ve anemisinin fizyopatolojisi sadece çocukların değil toplum sağlığının planlanması açısından da büyük önem taşır(21). Demir eksikliğinde anemiye kolaylıkla bağlanamayan birçok biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler de olduğundan; demir eksikliği sadece bir kan hastalığı olarak değerlendirilmemektedir(22).

Diğer yönden çocuklarda büyüme ve gelişmeyi yönlendiren en önemli organlardan biri tiroid bezidir. İnsan fetüsünün büyümesi büyük oranda tiroid hormonundan bağımsız gibi görünmekle birlikte postpartum büyüme

ve gelişme doğumdan hemen sonra tiroid hormonuna bağımlı hale gelir. Postnatal gelişme; iskelet büyümesini, organ büyümesini ve değişik organ ve dokulardaki yapısal ve fonksiyonel matürasyonel değişiklikleri kapsar. Bu değişiklikler tiroid hormonların etkisiyle oluşmaktadır(41).

Tiroid fonksiyonları birçok sistemik hastalık ve ilaçtan önemli oranda etkilenmektedir. Çocuklarda sık görülen hastalıklardan biri olan demir eksikliği anemisinde tiroid fonksiyonları hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Bu konudaki verilerin hemen hepsi hayvan deneylerinden sağlanmıştır. Demir eksikliği geliştirilen ratlarda bazal serum  $T_3$  ve  $T_4$  düzeyleri normalken, akut olarak soğuğa maruz bırakıldıklarında, serum  $T_3$  ve TSH düzeylerinde yeterli yükselme olmadığı gözlenmiştir(5,6, 8,9,35,62,84). Bu hayvanlarda demir tedavisiyle hipotermi karşısında  $T_3$  yüksekliğinin normale döndüğü görülmüştür(5,6,7).

Biz bu çalışmada demir eksikliği ve anemisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini bazal tiroid fonksiyonları ve TRH uyarım testi ile belirlemeyi amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

Demir, oksijen taşınmasında, moleküler azot ve oksijenin etkinleştirilmesinde ve elektron aktarılmasında görev alır. Sulu eriyiklerde hidrolize olma eğiliminden dolayı, taşınması ve depolanması için transferrin ve ferritin gibi bazı maddelere ihtiyaç vardır(58).

Total vücut demir miktarı 70 kg'lık genç bir erkekte 3.5 g (veya 50 mg/kg), 60 kg'lık bir kadında 2.1 g (veya 35 mg/kg)'dır(21,95). Doğumda term bebeğin total vücut demiri 75 mg/kg'dır. Karaciğerlerdeki demir depoları bu miktarın % 20'sini oluşturur(20,21,95).

Vücutta demir içeren bileşikler iki ana sınıfta incelenebilirler:

### 1. Metabolik ya da Enzimatik Görevi Olan Bileşikler

Bu gruptaki bileşikler esas olarak hem proteinleridir. Hem proteinlerinin hepsi oksidatif mekanizmayla ilgilidir(21,24,95).

Vücut demirinin % 60'ı hemoglobin olarak bulunur. Görevi akciğerden dokulara kan akımı yoluyla oksijen taşımaktır. Hemoglobin dört globin zincirinin oluşturduğu bir tetramerdir ve bunların her biri bir demir atomu içeren bir hem grubuna bağlıdır. Myoglobin; kasın kasılması sırasında kullanılmak üzere oksijen depolayan kasın kırmızı pigmentidir ve vücut demirinin % 10'unu bulundurur(21,22,58,95). Plazmada transferine bağlı demir miktarı ise 3-5 mg'dır ve total vücut demirinin % 0.1 ini oluşturur(21,22,58,95).

Az miktarda demir bazı enzimlerin yapısında bulunur ve bazı enzimler için de kofaktör rolü oynar. Sitokrom a, b ve c tüm aerobik hücrelerde selüler enerjinin adenozin trifosfat (ATP) şekline dönüşmesi için gereklidir. Ekstramitokondrial yerleşimli sitokromlardan sitokrom P-450 karaciğerde ilaçların ve endojen substratların oksidatif yıkımından sorumludur. Akyuvarların matriksinde bulunan sitokrom b<sub>5</sub> 'in ise methemoglobinin redüksiyonunu katalize ettiğine inanılır(21,22,95).

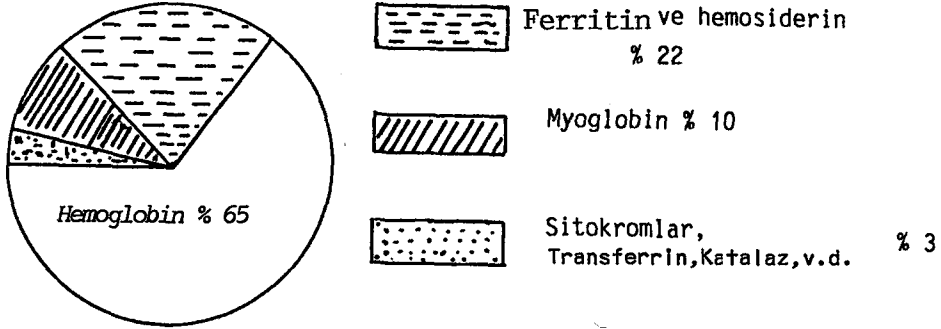
Oksidatif metabolizmada görevli diğer demir taşıyan enzimler katalaz, glutasyon peroksidaz, süksinat dehidrogenaz, monoamin oksidaz, ksantin oksidazdır(20,21,22,95).

Demir ayrıca; akonitaz, mikrozomal lipid peroksidaz ve triptofan pirolaz enzimleri için kofaktör rolü oynar(20,21,22,63,95).

## 2. Depo Demiri

Demir; ferritin ve hemosiderin şeklinde başlıca karaciğerde olmak üzere kemik iliğinin eritrosit öncüllerinde ve retiküler endotelial hücrelerde depolanır(20,24,95).

Şekil 1 insan vücudundaki demir dağılımını gösteriyor.



Şekil 1. Vücuttaki Demir Dağılımı (yetişkin erkeklerde 3.5 g)(21)

### DEMİR METABOLİZMASI

Normal günlük diyetle ortalama 10-15 mg arasında demir bulunur, ancak bunun % 5-10'u emilir(13). Demir, sindirim sisteminin hemen her bölümünden emilmekle birlikte en fazla duodenum ve proksimal jejunumdan emilmektedir(13,20). Demir, ya hem molekülüne bağlı olarak veya iki-değerlikli demir biçiminde aktif olarak emilime uğrar(20,21,24,95). Barsaklardan emilen demir vücutta bir siklus izler. Bu siklusun merkezi demirin bağlı bulunduğu transferrindir(13,20,21,24,95). Bir  $\beta_1$ -globin olan transferrin demirin retikuloendotelyal sistem ve barsaktan kemik iliğine taşınmasından sorumludur. Transferrinin 1/3'ü demirle doymuş durumdadır.

## DEMİR DENGESİ

Büyüme ve gelişme dönemlerinde vücut demiri primer olarak alımın regülasyonu ile dar sınırlar içinde tutulup normal olarak korunabilmektedir. Bu regülasyon fetüsde plasental yüzeyden, doğumdan sonra intestinal mukozadan sağlanır(21,24). Demirin itrah yolları ise idrar gayta, ter, safra yolları ve deskuame olan epitel hücreleridir(95).

## DEMİR EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ

Çocuklarda demir eksikliğinin gelişmesine katkıda bulunan en önemli faktörler; hızlı büyüme, demirin yetersiz Emilimi ve kan kaybıdır. Hızlı büyüme ve diyetdeki demir eksikliği primer önem arzemesine rağmen birçok vakada bu üç faktör bir arada bulunur(20,21,24).

## DEMİR EKSİKLİĞİNİN LABORATUVAR TANISI

Anemi tanısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaş ve cinse göre beklenen değerlerden düşük olması ile konulur. Hemoglobin değerlerinin 6 ay-6 yaş grubundaki çocuklarda 11 g/dl'nin, 6-14 yaş grubundaki çocuklarda 12 g/dl'nin, erişkin erkeklerde 13 g/dl'nin, erişkin kadınlarda 12 g/dl'nin, gebelerde 11 g/dl'nin altında olması Dünya Sağlık Örgütü tarafından anemi olarak kabul edilmektedir(69). Hemoglobin değerinin 11 g/dl'den, hematokrit değerinin % 33'den düşük olması ise her yaş için anemi olarak değerlendirilmektedir(2,95).

Çocukluk yaş grubunda normal kabul edilen hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo I'de verilmiştir(1).

Tablo I. Çocukluk Yaş Grubunda Normal Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Volüm Değerleri(1)

Yaş	Hemoglobin g/dl		Hematokrit %		O.Eritrosit Vol(fl)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
0.5-1.9	12.5	11.0	37	33	77	70
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73
5-7	13.5	11.5	39	35	81	75
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76
12-14						
KIZ	13.5	12.0	41	36	85	78
ERKEK	14.0	12.5	43	37	84	77
15-17						
KIZ	14.0	12.0	41	36	87	79
ERKEK	15.0	13.0	46	37	86	78

Demir eksikliği anemisi üç evrede gelişir:

**1. Vücut Demir Depolarında Azalma, Karaciğer ve Kemik İliği Hemosiderin Miktarında Azalma**

Bu devrede demir depolarındaki azalma kemik iliği aspirasyon veya biyopsisi materyalinin prusya mavisi ile boyanması ile gösterilebilir. Normal yetişkin bir erkekte kemik iliğinde sideroblast oranı % 30-60 arasında değişirken, bu oran demir eksikliğinde % 8'in altına inmektedir(21). Demir depolarındaki bu azalmayı serum ferritin tayini iyi bir şekilde yansıtır(61,100). Bununla birlikte serum ferritin düzeyi enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve eritrosit yapım ve yıkım hızının arttığı durumlarda, demir eksikliğinin varlığına rağmen yüksek bulunabilir(3,21,24,61). Çocuklarda tüm yaş-

larda 10  $\mu\text{g/L}$ , erişkinlerde 12  $\mu\text{g/L}$ 'den az değerler demir depolarının azaldığını gösterir(3,21,24,37).

## 2. Transport Demirde Azalma

Bu devrede serum demir konsantrasyonu azalır, serum demir bağlama kapasitesi artar. Bu değişiklikler Serum demir/Serum demir bağlama kapasitesi oranı ile hesaplanan transferin saturasyonunda azalma ile sonuçlanır. Serum demiri geniş bir biyolojik değişkenliğe sahiptir ve 3 yaşından sonra diurnal ritm (sabah yüksek,akşam düşük) gösterir(21,24). Normal değerleri 70-180  $\mu\text{g/dl}$ 'dir. 50  $\mu\text{g/dl}$  (veya 5.4  $\mu\text{mol/L}$ ) altındaki değerler demir eksikliğini gösterir(21). Serum demir bağlama kapasitesinin normal sınırları da 250-400  $\mu\text{g/dl}$  (veya 45-72  $\mu\text{mol/L}$ )'dir. Transferin saturasyonu için de % 15'in altındaki değerler demir eksikliğini gösterir(21,57,77).

## 3. Eritrosit Protoporfirin Düzeyinde Yükselme, Anemi ve Mikrositozun Gelişmesi

Normal eritrosit protoporfirin düzeyi 1.9-0.4  $\mu\text{g/g}$  hemoglobindir. Oranın 2.8  $\mu\text{g/g}$ 'dan büyük oluşu demir eksikliğini gösterir(21,24,58). Bu devrede eritrosit protoporfirin düzeyinde yükselme ile birlikte eritrositler küçülür ve hemoglobin içeriği azalır. Tablo I yaşlara göre ortalama eritrosit volümlerini gösteriyor.

## DEMİR EKSİKLİĞİNE EŞLİK EDEN SİSTEMİK BOZUKLUKLAR

Demir eksikliğinde anemiye kolaylıkla bağlanamayan birçok biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler vardır. Dolayısıyla demir eksikliği anemi yanında, sistemik bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır(22).

## I. Biyokimyasal Anormallikler

1. **Hem Proteinleri:** Hayvanlarda demir eksikliđinin myoglobin konsantrasyonundaki normal geliřimsel artışı engellediđi gösterilmiřtir (22). İskelet kasındaki myoglobin dūřuklūđünün ise kalp kasından daha fazla olduđu bulunmuřtur(22). İnsanda demir eksikliđinde bukkal ve intestinal mukozada sitokrom oksidaz aktivitesi dūřuktur(22). Ratlarda intestinal mukoza ve iskelet kasında sitokrom c'nin kontrollere gōre % 30 dūřuk olduđu gösterilmiřtir(21,22,95). Eritrosit katalaz aktivitesi de dūřerken, karaciđer katalazı aktivitesi normal kalır(22).

2. **Metalloflavoproteinler:** Demir eksikliđi olan ratlarda sūksinat dehidrogenaz aktivitesi kalp, bōbrek ve kasta azalmıř, karaciđerde normaldir(22,95). Ratlarda karaciđer ve duodenal mukozada ksantin oksidaz aktivitesi de dūřuk bulunmuřtur(22).

3. **Kofaktōr Olarak Demir:** Demir eksikliđinde Trikarboksilik asit siklusunda bir enzim olan akonitaz aktivitesinin hem insanlarda hem de hayvanlarda dūřtūđi rapor edilmiřtir(22).

Kollajen sentezinde esansiyel basamaklar olan pirolin ve lizinin hidroksilasyonu için de demir gereklidir. Demir eksikliği olan ratlarda kollajen sentezinin bozulduğu bulunmuştur(22). Bu nedenle demir eksikliği anemisinde mavi sklera tesbit edilmektedir.

4. **Nikleik Asit Sentezi:** Demir bileşiklerinin mitotik proesde esansiyel rol oynadığına dair deliller vardır. HeLa hūcrelerinde çekirdekçik interfaz sırasında demir deposudur. Demir mitoz sırasında kromozomlara transfer edilir. Ayrıca demir bağlayan ajanlar selektif olarak

DNA sentezini inhibe eder ve mitozu önler(1,21,22).

## II. Ultrastrüktürel Değişiklikler

İnsanda demir eksikliğinde; kemik iliği ve diğer dokuların mitokondrilerinde yapısal anormallikler olduğu gösterilmiştir. Mitokondri-ler büyük ve radyolusen görünürler, olağan çift membran yerine tek dış membrana sahiptir. Morfolojide belirgin anormalliklere rağmen oksidatif fosforilasyonda defekt tesbit edilememiştir(22).

## III. Spesifik Organ ve Dokulardaki Anormallikler

1. **Cilt ve Muköz Membranlar:** Gross morfolojik değişiklikler angü-ler stomatitis, dilde atrofik değişiklikler ve papillaların kaybı, koi-linişia, düz veya konkav ve kolay kırılan tırnaklar şeklindedir. Histo-lojik anormallikler ise atrofik değişiklikleri, anormal keratinizasyonu ve glikojende azalmayı kapsar(1,21,22,95).

2. **Gastrointestinal Sistem:** Demir eksikliğinde mide asit sekresyo-nu, barsaktan yağ, vitamin A ve ksilozun emilimi azalır. Disakkaridaz eksikliği ve dolayısıyla laktoz intoleransı da bildirilmiştir. Derin demir eksikliğinde serum protein ve bakır intestinal mukozadan eksü-dasyonla kaybedilmektedir. Ayrıca; barsaklardan gizli kan kaybı da ol-maktadır. Bu vakalarda demir malabsorpsiyonu da gözlenmiştir. Bu deği-şikliklerden intestinal mukozadaki sitokrom c, sitokrom oksidaz ve si-tokrom P-450'deki biyokimyasal değişiklikler sorumlu tutulmuştur(21,22, 51). Demir eksikliği olan ratlarda karaciğerde glukoneogenesisin azal-dığı da bildirilmektedir(56).



**3. Eritrositler:** Demir eksikliğinde eritrositlerin ömrü kısalmıştır. Bu durum; esnek olan eritrosit membranının esnekliğini yitirmesine bağlıdır. Bu defekt eritrosit membranının peroksidatif harabiyeti ile ilişkili görünüyor. Demir eksikliğinde eritrosit ATP miktarı azalmış,  $K^+$  miktarı artmış,  $Na^+$  miktarı normaldir. Piruvat kinaz aktivitesinde de azalma vardır. Demir eksikliği; hemoglobin yapımını sınırladığı zaman eritrositte serbest protoporfirin birikir. Demir eksikliği olan eritrositlerde glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi azalmıştır. Glikolitik enzimlerin aktivitelerinin artması sonucu glikoliz hızı ve laktat yapımı artar(21,22,51). Ratlarda demir eksikliğinde kan volümünde değişiklik gözlenmemiştir(93).

**4. Santral Sinir Sistemi:** Demir eksikliği olan hastalarda davranış bozukluğu, apati, irritabilite ve konsantrasyon kapasitesinde azalma görülmektedir. Şiddetli demir eksikliği anemisinde reversibl fokal nörolojik bozukluklar da gözlenmiştir(16). İnsanda demir eksikliği anemisinde üriner norepinefrin düzeyi yüksek bulunmuştur(1,10,21,70,88). Üriner norepinefrin artışından monoaminooksidaz aktivitesi azlığı sorumlu tutulmaktadır(88). Bununla birlikte ratlarda karaciğer, kalp, adrenal bez, insanlarda trombositlerde MAO aktivitesi düşük olmasına rağmen beyinde MAO aktivitesi düşüklüğü gösterilememiştir(21,22,63,70,71). Norepinefrin katabolizmasındaki değişikliklerin demir eksikliği ile birlikte olan mental değişiklikler, irritabilite ve iştah değişikliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu anormallikler tedaviyle hızla düzelir(21,88).

**5. Çizgili Kas:** İnsanda; demir eksikliğine eşlik eden çalışma ka-

pasitesindeki azalma, genellikle aneminin şiddetiyle orantılıdır. Ratlarda çizgili kas disfonksiyonunun eritrosit transfüzyonu ile geri dönmediği bildirilirken(26), demir tedavisiyle kısa sürede normale döndüğü gösterilmiştir(94). Çizgili kas çalışma kapasitesindeki azalma,elektron transportu ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına bağlanmıştır(1,21, 22,39). Myokardın aksine iskelet kasında myoglobin ve sitokrom c eksikliği daha belirgindir(22).

**6. Kemik:** Çocuklarda kraniumda diploik alanlarda genişleme ve dış tabulada incelme, uzun kemiklerde özellikle metakarplar ve falankslarda korteksde incelme olur. Bu değişikliklerin; kemiğin büyümesi sırasında eritroid kemik iliğinin ekspansiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir(22, 95).

**7. Lökosit Fonksiyonları ve İmmün Cevap:**Klinik olarak demir eksikliği ve enfeksiyon sıklıkla bir arada bulunur. Demir eksikliğinde lenfosit ve nötrofil fonksiyonu bozulmuştur. T lenfosit sayısı azalmış ve lenfositler tarafından stimüle edilen H<sub>3</sub>-timidine inkorporasyonu bozulmuştur. Bu durum demir içeren ribonükleotid redüktaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak DNA sentezinin de azalmasının bir sonucudur. Lökosit fonksiyonundaki bozukluklar, PPD ve kandida deri testlerine cevabın azalmasına yol açar(1,21,22,96).

Nötrofil fonksiyon değişiklikleri E.coli gibi bazı bakterileri in vitro olarak öldürme kapasitesinde azalma şeklindedir. Ayrıca nötrofillerin nitroblue tetrazolium boyasını oksidatif redüksiyonu da bozulmuştur. Fagositik fonksiyon ise normaldir. Nötrofillerin bakterisidal fonksiyonundaki bozukluk glutatyon peroksidaz aktivitesi azlığına bağlanmıştır(1,21,26,96,97).

Tiroid bezi larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve her iki yanında yer alan, vücut metabolizma hızında önemli etkileri olan iki önemli hormon salgılayan (tiroksin ve tiriidotironin) bir bezdir. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması çocuklarda ve erişkinlerde niteliksel olarak benzer olmakla birlikte, çocuklarda hayatın ilk 10 yılında büyüme ve gelişme üzerine de önemli etkileri vardır(47).

### **TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ**

Tiroid bezi 150-300  $\mu$  çapında çok sayıda kapalı follikülden oluşur. Bu folliküller kolloid denilen sekretuar madde ile doludur ve follikül içine sekresyon yapan küboidal epitelyal hücrelerle döşelidir. Kolloidin en önemli içeriği, tiroid hormonları taşıyan ve glikoprotein yapısında olan tiroglobulindir(47).

Tiroid bezi dakikada bezin ağırlığının 5 katı kadar kan akımına sahiptir(47).

Normal miktarlarda tiroksin yapımı için, yılda yaklaşık 50 mg, haftada 1 mg iyot alınması gerekir. Oral olarak alınan iyot klordakine benzer bir mekanizmayla gastrointestinal kanaldan emilir. Ancak; iyotun böbreklerden plazma klirensi yüksek (35 ml/dk) olduğundan uzun süre doluşmada kalmaz. Alınan iyotun 4/5'i ilk 3 günde idrarla kaybedilirken, kalan 1/5'in hemen hepsi tiroid bezi hücreleri tarafından selektif olarak kandan alınır(47).

## TİROİD HORMONLARIN SENTEZİ

Tiroid bezinin fonksiyonu iyotun kandan alınması ve hormonal olarak aktif form şeklinde periferik dokulara geri verilmesidir(43,47). Tiroid hormon sentezinin substratları iyot ve tirozindir. Tiroid hormon sentezi ve salınımı aşağıdaki basamakları izleyerek gerçekleşir.

### 1. İyot'un Tiroid Bezi Tarafından Yakalanması

Tiroid hücre zarından iyotun geçmesi tiroid hormon sentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. İyot transportu oksidatif metabolizma ve fosforilasyonu ilgilendiren bir süreçtir(40,43,47). Bazı türlerde  $Na^+/K^+$  ATPaz aktivitesi ile iyot transportu arasında ilişki bulunmuştur (40). Bununla birlikte esas mekanizma açık değildir(40,43). Normal durumlarda tiroid follikül hücreleri serumdaki iyotun 30-40 katını konsantre edebilir(40,43,47). Bu gradyent; düşük iyotlu diyet, tiroid-stimulatin immüoglobulinler, hormon sentezini bozan ilaçlar tarafından birkaç yüz katına çıkarılabilir.

### 2. İyot'un Organifikasyonu

İyot; tiroid hücreleri içine girdikten sonra hücre ile kolloid lümeninin birleştiği yüzeyde peroksidaz etkisi ile okside olarak serbestleşir. Serbestleşen iyot tiroglobüline bağlı tirozin molekülleri ile birleşerek MIT ve DIT'i oluşturur. İyotun oksidasyonu gibi organifikasyonu da tiroid peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir(40,43,45,47,48). Mekanizma açık değildir. Muhtemelen NADPH sitokrom c redüktaz tarafından NADPH oksidasyonu ile ilgilidir(40,45). Tiroid peroksidaz enzimi

tirozinlerin iyodinasyonu yanısıra TG'deki iyodotirozinlerin  $T_3$  ve  $T_4$  şeklinde birleşmesini de katalize eder(40,43).

$T_4$  ve  $T_3$ 'ün oranları kullanılabilen iyot miktarı ve TG iyodinasyonunun büyüklüğüne göre değişir. İyot eksikliği yoksa iyodo proteinlerin % 30'u iyodotiroindir ve  $T_4/T_3$  oranı 10/1-20/1'dir. Düşük iyotlu diyet MİT/DİT oranını,  $T_3$  sentezini ve TG  $T_3/T_4$  oranını artırır. Yüksek iyotlu diyet MİT/DİT oranını azaltır,  $T_4$  sentezini uyarır. İyodotirozinlerin birleşme mekanizması da TSH'a bağlıdır(40,43).

### 3. Tiroid Hormonlarının Sekresyonu

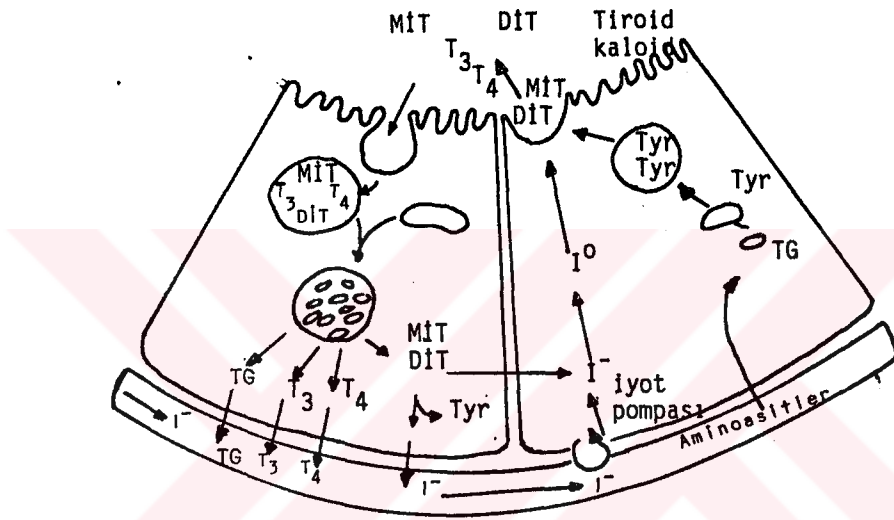
TH salınımının ilk basamağı depolanan kolloidin endositozudur. TSH veya tiroid stimilatör ajanların alımından sonra dakikalar içinde tiroid follikül hücrelerinin apikal yüzünde büyük psödopotlar oluşur. Alınan kolloid damlacıkları proteolitik enzim taşıyan lizozomlarla birleşerek fagolizozomlar oluşturur ve TG'nin hidrolizasyonu gerçekleşir. TG'nin parçalanması disülfit bağlarının glutatyon ile redüksiyonu ile ilgilidir(40). Proteolizis ile oluşan serbest iyodotironinler sitoplazmaya salınır ve kana geçer. Normalde adultlerde  $T_4$  yapım hızı 110-130 nmol/gün/70 kg(17).

### 4. İyodotirozinlerin Deiodinasyonu

Tiroglobinin parçalanmasından sonra açığa çıkan  $T_4$  ve  $T_3$  folliküller hücreden tiroid kapiller kana difüze olur. Salınan MİT ve DİT ise büyük oranda iyodotirozin deiodinaz enzimi ile deiodine olur ve açığa çıkan iyot yeni hormon sentezi için kullanılır. Tiroid dışı dokularda da benzer deiodinasyon sistemi vardır. Resirküle olan iyot; tiroid iyot

ihtiyacının % 70-80'ini karşılar(43).

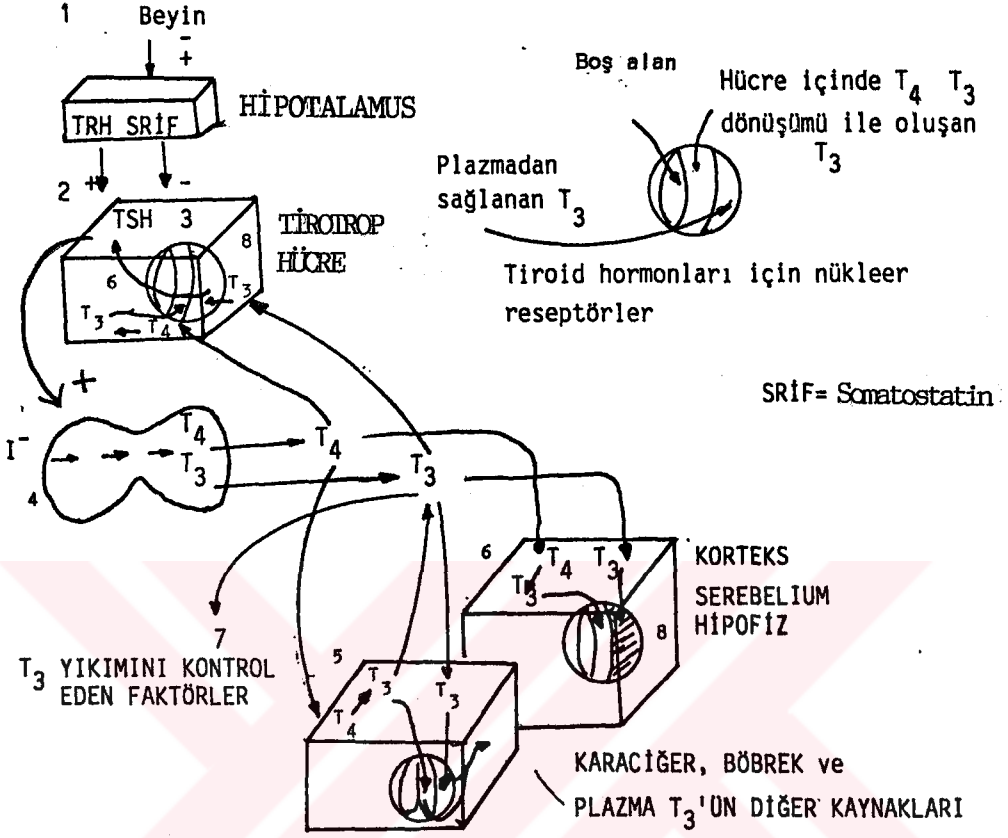
Şekil 2 tiroid folliküler hücresi tarafından TH sentez ve sekresyonunu gösteriyor.



Şekil 2. Tiroid Follikül Hücresi Tarafından TH Sentez ve Sekresyonu(43)

## TİROİD FONKSİYONUNUN REGÜLASYONU

Tiroid follikül hücresinin fonksiyonu büyük oranda dolaşan TSH ve iyot düzeyleri ile belirlenir(40,43,59). Tiroid hormon yapım ve salınımı ekstratiroidal (TSH) ve intratiroidal (otogegülatuar) mekanizmalarla düzenlenir. Şekil 3 tiroid yapım ve salınımının regülasyonunu şematik olarak gösteriyor.



Şekil 3. Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyon Şeması(59)

1.SSS'ne çevresel ve hormonal etkiler, 2.Hipotalamustan TRH ve somatostatin salınımı, 3.T<sub>3</sub>,TRH ve somatostatin tarafından TSH yapım ve salınımı, 4.Plazma I<sup>-</sup> düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak TH sekresyonundaki niteliksel ve niceliksel değişiklikler, 5. Plazma T<sub>4</sub>'ün çoğunluğunu sağlayan dokular tarafından metabolik ve endokrin faktörlerle T<sub>3</sub> yapımının düzenlenmesi, 6.Hücre içinde spesifik kullanım için intraselüler T<sub>4</sub>→T<sub>3</sub> dönüşümünün düzenlenmesi, 7.T<sub>3</sub> yıkım hızının düzenlenmesi, 8. TH'na ait nükleer reseptörlerin sayı veya affinitesindeki değişiklikler.

TSH; moleküler ağırlığı 28 000 olan bir glikoproteindir ve ön hipofizin tirotrop hücrelerinden salınır. Hipofizden TSH salınımı tiroid hormonu tarafından negatif feedback regulatuar mekanizmalarla düzenlenir. Pituitier düzeyde özellikle T<sub>4</sub>'ün mono deiodinasyonu ile lokal olarak oluşan T<sub>3</sub> TSH salınımını inhibe eder(59) T<sub>3</sub>, TSH subunit genlerin transkripsiyonal aktivitesini de inhibe eder(52). Tiroid hormonların hipotalamusta TRH mRNA düzeylerini azaltması T<sub>3</sub>'ün hem hipofiz hem de hipotalamus üzerine etki ettiğini göstermektedir(45,52,59).

TSH; tiroid bezinden  $T_4$  ve  $T_3$  sentez ve salınımını arttırır. TSH'ın tiroid üzerine etkisi tiroid bezinde spesifik membran reseptörlerine bağlamak, adenilat siklaz aktivitesini arttırmak ve cAMP yapımını arttırmak yoluyla olmaktadır(40,43,92). TSH'ın plazma yarı ömrü 1 saat kadardır(44,45).

TSH'ın tiroid bezi üzerine spesifik etkileri şu şekilde sıralanabilir:

1. Folliküllerde depolanmış olan tiroglobulinin proteolizisi artar, tiroid hormonları dolaşan kana salınır.
2. İyot pompasının aktivitesi ve iyot yakalama hızı artar.
3. Tirozinin iyodinasyonu ve tiroid hormonu oluşturmak üzere birleşmesi artar.
4. Tiroid hücrelerinin büyüklüğü ve sekretuar aktivitesi artar.
5. Tiroid hücrelerinin sayısı artar, küboidal hücreler kolumnar hücrelere değişir ve tiroid epiteli folliküller içine ilerler(47).

TSH sekresyonu hipotalamustan hem uyarıcı (TRH), hem de inhibitör etkilerle (somatostatin) kontrol edilir ve ilaveten tiroid hormonun hipotalamik-pituiter aks üzerine feedback inhibisyonu ile düzenlenir(45).

Bir tripeptit olan TRH, TSH sekresyonunda major hipotalamik faktördür. TRH'nin büyük kısmı hipotalamusta bulunur. Bununla birlikte beynin her tarafında, posterior hipofizde ve gastrointestinal trakt ve pankreas gibi ekstranöral dokularda da dağılım gösterir(52).



TRH; hipotalamik nükleuslardan hipofizyal portal sisteme salınır. TRH salınımı özellikle monoamin nörotransmitterleri ilgilendiren, yüksek merkezlerden gelen bir kompleks faktör dengesi ile düzenlenir. Ancak hem hipofizden hem de tiroid bezinden gelen feedback kontrollere ait bazı deliller de vardır(52,68).

TRH; adenilat siklaz yoluyla anterior hipofizdeki spesifik tiro-trop hücre reseptörlerini uyararak etki eder, polipeptit olan TSH'nın sentez ve salınımını uyarır. Eldeki veriler TRH'nın fosfotidil inositol yoluyla intraselüler kalsiyum salınımını uyararak TSH salınımını sağladığını göstermektedir(45).

TSH'nın yapım ve salınımını uyarıcı etkisi yanısıra, TRH normal hipofiz bezinden prolaktin salınımını da uyarır. TRH'nın prolaktin salınımını uyarıcı etkisi belirgin olmakla birlikte, major fizyolojik etkisi değildir(45,52).

TSH salınımı somatostatin ve dopamin tarafından inhibe edilir. Norepinefrin ve serotonin de benzer etkilerde bulunmaktadır, fakat bunun önemi açık değildir. Glukokortikoidler ise TSH salınımını hipotalamik düzeyde inhibe etmektedir(40,43).

TSH; yaklaşık 0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  amplitüdlerle pulsatil olarak salınır ve sıklığı yaklaşık olarak 24 saatte 0-13 kadardır(45,46). TSH sekresyonu ayrıca sirkadian ritmden de etkilenir ve akşam 22.00-gece 02.00 arasında en yüksek değere ulaşır(45,92).

## TİROİD OTOREGÜLASYONU

Tiroid bezi TSH'den bağımsız olarak iyot alımını ve tiroid hormon sentezini intratiroidal mekanizmalarla da düzenleme yeteneğine sahiptir. Bu düzenleyici mekanizmalar hipofizektomili hayvanlarda bile oluşmaktadır.

Deney hayvanlarına artan miktarlarda iyotür verildiği zaman, intratiroidal inorganik iyot kritik düzeylere ulaşınca iyotun organifikasyonu inhibe olur. Daha sonra tiroglobulin iyodinasyonu ve tiroid hormon sentezi azalır ki bu olaya Wolff-Chaikoff blok denir(40,43,45,48). İyotun en önemli etkileri tiroid iyot transport mekanizmasının aktivitesini azaltması ve hormon salınımı için gerekli proteolitik mekanizmaları inhibe etmesidir(73). İyot lizozomal aktiviteyi ve tiroglobulinin endositozunu da inhibe eder ve  $T_3$ ,  $T_4$  salınımını azaltır(45). İyot konsantrasyon değişikliklerinin etki mekanizması; TSH'nın cAMP stimülasyonu üzerine inhibitör etkisi ile açıklanır(40,43,45).

Tersine; iyot eksikliğinde TSH'dan bağımsız olarak iyot transport mekanizmaları daha aktif hale gelir ve daha fazla fraksiyonel iyot plazmadan tiroid bezine geçer. Bu; radyoaktif iyot uptake'inin artışı ile gösterilir(45).

## TİROİD HORMON METABOLİZMASI

$T_4$ 'ün tek kaynağı tiroid bezidir.  $T_3$ 'ün büyük kısmı ise (% 70-80) periferik dokularda (özellikle karaciğer, böbrek ve kasta)  $T_4$ 'ün (% 30-40'ının) 5'-monodeiodinasyonu ile oluşur(28,40,43,47,92). Kandaki  $T_3$  ve  $T_4$  plazma proteinlerine bağlıdır. İnsanda kan  $T_4$  konsantrasyonu  $T_3$ 'ün 50-

100 katı kadardır(40,43,47). Tablo II yaşa göre tiroid fonksiyonları ile ilgili laboratuvar değerlerini göstermektedir.

Tablo II . Yaşa Göre Tiroid Fonksiyonlarıyla İlgili Normal Laboratuvar Değerleri(48)

Yaş	T <sub>4</sub> (µg/dl)	T <sub>3</sub> (ng/dl)	rT <sub>3</sub> (ng/dl)	TBG (mg/dl)	TSH (µIU/ml)
Kord kanı	10.8 (6.6-17.5)	50 (14-86)	224 (100-501)	2.7 (0.7-4.7)	9.0 (<2.5-17.4)
1-3 gün	16.5 (11-21.5)	240 (100-380)	-	-	8.0 (<2.5-13.3)
1-4 hafta	12.9 (8.2-16.6)	176 (99-310)	90 (26-290)	2.5 (0.5-4.5)	4.0 (0.6-10)
1-5 yaş	11.2 (7.2-15.6)	175 (102-264)	40 (11-129)	2.6 (1.6-3.6)	2.1 (0.6-6.3)
6-10 yaş	10.5 (7.3-15.0)	168 (105-269)	33 (15-71)	2.1 (1.3-2.8)	2.0 (0.6-6.3)
11-15 yaş	9.3 (6.4-13.3)	150 (94-241)	36 (17-79)	2.0 (1.4-2.6)	1.9 (0.6-6.3)
16-20 yaş	8.1 (5.6-11.7)	133 (83-213)	41 (19-88)	2.0 (1.4-2.6)	1.8 (0.2-7.6)

Tiroid hormonları kanda taşıyıcı proteinlere nonkovolent bağlarla bağlı bulunur. Tiroid hormon bağlayıcı proteinler; tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) ve albümindir. Bağlanma reaksiyonu hemen hemen tamdır ve ötiroid durumda serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> konsantrasyonu sırasıyla % 0.03 ve % 0.3'dür(29,40,43,92). Tablo III plazma protein fraksiyonları arasında T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'ün dağılımını gösteriyor.

Tablo III. Plazma Protein Fraksiyonları Arasında  $T_4$  ve  $T_3$ 'ün Dağılımı(92)

Bağlanma %	$T_4$	$T_3$
Tiroksin bağlayan globulin(TBG)	70-75	70-75
Tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA)	15-20	< 10
Albümin	5-10	25-30
Serbest hormon	<0.05	<0.5

İnsanlarda tiroid hormon metabolizmasının majör yolu deiodinasyondur.  $T_4$  metabolizmasındaki ilk basamak  $T_3$  veya reverse  $T_3$ ( $rT_3$ )'e dönüşümdür. Beta veya dış halkanın monodeiodiasyonu ( $5'$ -deiodinaz) ile  $T_3$  oluşur. Oluşan  $T_3$ 'ün metabolik potansiyeli  $T_4$ 'ün 3-4 katıdır. Alfa veya iç halkanın monodeiodinasyonu ( $5$ -deiodinaz) ile de metabolik olarak inaktif olan  $rT_3$  oluşur. Dolayan  $T_3$ 'ün % 75-90'ı  $T_4$ 'ün periferik dönüşümünden, % 10-25 ise direkt olarak tiroidal sekresyondan sağlanır.  $rT_3$  için bu değerler sırasıyla % 98-96 ve % 2-4'dür(29,43,47,59,92). Dokuda mono deiodinasyonun devam etmesi ile  $T_4$  ve  $T_3$  diido, monoido ve non-ido tironine parçalanır.

Tiroid hormonları hem serbest, hem de konjuge formlar şeklinde idrar ve feçesle atılır. İdotironinleri inaktive eden konjugasyon reaksiyonları glukronid (karaciğerde ve  $T_4$  için) ve sülfonjugasyon (böbrekte ve  $T_3$  için)'dur(29,43).

## TİROİD HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMASI

Genellikle metabolik etkiyi yapmak için hücreye giren kısmın serbest tiroid hormonu olduğuna inanılmaktadır(29,43,92), fakat plazma TBG'nin bu fonksiyonu sağlama mekanizması kesin değildir. Rabbins ve Rall'un serbest hormon denge modeli üç bağlayıcı proteinden hızlı ayrılma ile serbest hormon düzeylerinin sabit kaldığını ortaya koydu(29, 92). Pardridge, TBG'nin hormonları sadece dokularda bıraktığını gösterdi. Keller ve ark hormonun selektif dağılımının target dokunun proteine bağlı fraksiyona değişen permeabilitesine dayandığını gösterdi(92).

Hücreye girişi takiben  $FT_3$ , spesifik nükleer reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler moleküler ağırlığı 50 000 olan non-histon DNA bağlayıcı proteinlerdir ve  $T_3$ 'e yüksek affiniteye sahiptir( $T_4$ 'ün 10 katı). Tiroid hormonlarının nükleer reseptörlere affinitesi, reseptörlerin doyumluk derecesi ve dokudaki reseptör sayısı tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesini belirler(29,43,92).

Tiroid hormonların nükleer reseptörlerle birleşmesi protein sentezinin artmasına yol açar.  $T_3$  alımından sonra polimeraz aktivitesi uyandırılır ve total selüler RNA, ribosomal RNA ve mRNA konsantrasyonu artar. Spesifik mRNA'daki artış ilgili proteinde paralel artışa yol açar. Protein sentezinde  $T_3$ 'ün rolünün membrana bağlı  $Na^+/K^+$  ATPaz aktivitesinin kontrolü ile olduğu gösterilmiştir(29,43,92).

Tiroid hormonlarının etkilerinin çoğu  $T_3$ 'e bağlanmasına karşılık;  $T_4$  ve  $rT_3$ 'ün de nükleer reseptörlere bağlandığı rapor edilmiştir(29).  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün ayrıca plazma membranları, sitozolik proteinler ve mitokond-

riler gibi selüler komponentlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ekstranükleer reseptörler ile selüler fonksiyonların ilişkisi açık değildir(29).

### TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının büyüme ve gelişme, oksijen kullanımı ve ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipit, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerine etkileri vardır.

TH'ın büyüme ve gelişmeye etkilerinin, büyüme faktörleri aracılığı ile olduğuna inanılmaktadır(41,43). Büyüme faktörleri somatomedin, sinir büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve eritropoietini içerir (41).

İnsan fetüsünün büyümesi büyük oranda TH'dan bağımsız gibi görünmesine rağmen, konjenital hipotiroidili bebeklerin çoğunda doğumda TSH düzeyleri yüksek ve bu bebeklerin % 40-50'sinde kemik maturasyonu gecikmiştir. Bununla birlikte, postnatal dönemde büyüme ve gelişme doğumdan hemen sonra tiroid hormonlarına bağımlı hale gelir(41).

TH büyüme için birkaç seviyede etkiler. GH'nun ön hipofizden salınımı TRH tarafından regüle edilirken(49), sentezi ise  $T_3$  tarafından sağlanmaktadır(41). TH ayrıca; karaciğerde somatomedin (SM) sentezini ve SM'nin kartilajdaki etkisini de arttırır. TH'nın kemik maturasyonu üzerine olan etkilerinin de SM aracılığıyla olduğu düşünülmektedir(41).

İnsan beyni fetal hayat ve postnatal hayatın ilk 2-3 yılında büyür. Postnatal beyin gelişimi de TH'na bağımlıdır. TH'nın beyin büyümesi

üzerine olan etkileri ise NGF aracılığı ile olmaktadır(41).

Eritropoietin kemik iliği ana hücrelerine etki ederek eritrosit yapımını arttırır. EP esas olarak böbrek tarafından sentez edilir ve hipoksi EP sentezini uyarır. Hipoksinin bu etkisinin TH tarafından artırıldığı gösterilmiştir(41). Ayrıca  $T_4$ ; EP'nin kemik iliği üzerine etkisini de arttırmaktadır(27,41).  $T_4$ 'ün bu etkisini  $\beta_2$  adrenerjik reseptörler aracılığıyla yaptığı gösterilmiştir(75).

### TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyon testleri; TH metabolizması ile ilgili şu sistemlerin biyokimyasal durumu hakkında bilgi verir:

1. Tiroid bezinin hipotalamik ve anterior pituiter kontrolü,
2. Tiroid bezi tarafından hormon sentez ve sekresyonu,
3. Dokuların hormonu kullanabilme yeteneği,
4. Periferik hücre reseptörlerinin durumu ve saturasyon derecesi,
5. Tiroid hormona duyarlı metabolik ve fizyolojik parametrelerin aktivitesi (92).

Tirometabolik hastalıkların birçok işaret ve semptomları son safhanın yansıması şeklindedir(92).

**SERUM TOTAL  $T_4$  ÖLÇÜMÜ:** 1970'lerden sonra spesifik radyoimmunoassay yöntemlerin gelişmesiyle total  $T_4$  ölçümü santral tiroid fonksiyon testi olarak kullanılmaktadır. Bağlanma anormallikleri yoksa serum total  $T_4$ , tiroidin durumunun klinik olarak uygun bir yansıtıcısıdır(28, 92). Serum  $T_4$ 'ü TSH ile birlikte tiroksin replasman tedavisinin uygunluğunu ve etkinliğini monitörize etmek için de yaygın olarak kullanılır (28).

**SERUM FT<sub>4</sub> ÖLÇÜMÜ:** Serum serbest hormon düzeyleri doku hormon düzeyini yansıtır. Ayrıca serbest hormon tayini bağlama anormalliklerinden de etkilenmez. Bununla birlikte daha basit ve daha ucuz olan serbest T<sub>4</sub> indeksine (FT<sub>4</sub>I) bir üstünlüğü yoktur. Serbest T<sub>4</sub> indeksi total T<sub>4</sub>'ün reçineye bağlı tiroid hormona oranıdır(28,92).

**SERUM TOTAL T<sub>3</sub> ÖLÇÜMÜ:** Serum total T<sub>3</sub> düzeyi de radyoimmünoassay yöntemlerden biriyle ölçülür. Serum T<sub>3</sub> düzeyi; serum TBG anormallikleri ve nontiroidal hastalıklardan etkilenir(28,92). T<sub>3</sub> ölçümü ilerlemiş hipotiroidizmde dahi normal olabileceğinden, fizyolojik olarak aktif hormon olmasına rağmen tanısal değeri sınırlıdır. Serum total T<sub>3</sub> ölçümü T<sub>3</sub> hipersekresyonu olan durumlarda önemlidir. T<sub>3</sub>'ün tanısal değeri sınırlı olmasına rağmen, FT<sub>3</sub> tayini bağlayıcı protein anormalliklerini elimine ettiğinden daha geniş tanısal öneme sahiptir(92).

**REVERSE T<sub>3</sub> ÖLÇÜMÜ:** Metabolik olarak inaktif hormon olan rT<sub>3</sub> düzeyi nontiroidal hastalıklarda yükselir. Serum rT<sub>3</sub> ölçümü periferik doku T<sub>4</sub> metabolizmasının bir işareti olarak kullanılır. Hipertiroidizmde yüksek, hipotiroidizmde düşük bulunur(42,92).

**SERUM TSH ÖLÇÜMÜ:** Serum TSH konsantrasyonu; tiroid hormonun hücresele düzeyde feedback inhibisyon etkisini yansıtır. TSH konsantrasyon tayini, diğer tiroid testlerden daha hassastır ve tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde uygulanması gereken ilk testtir(4,18,28,48,50,55,81,83,85,92).

Serum TSH diurnal ritme sahiptir. Uykudan önce pik yaparak 23.00-04.00 saatleri arasında iki kat artar ve 13.00-19.00 saatleri arasında



en düşük düzeydedir(45,92). Sağlıklı erkek ve kadın erişkinlerde ortalama serum TSH düzeylerinde önemli farklılık yoktur ve yaşla değişiklik olmaz. Bununla birlikte çocuklarda postpartum ani yükselmeden sonra hafifçe yüksek kalmakta ve adölesansa kadar yavaş yavaş erişkin düzeylerine inmektedir(74).

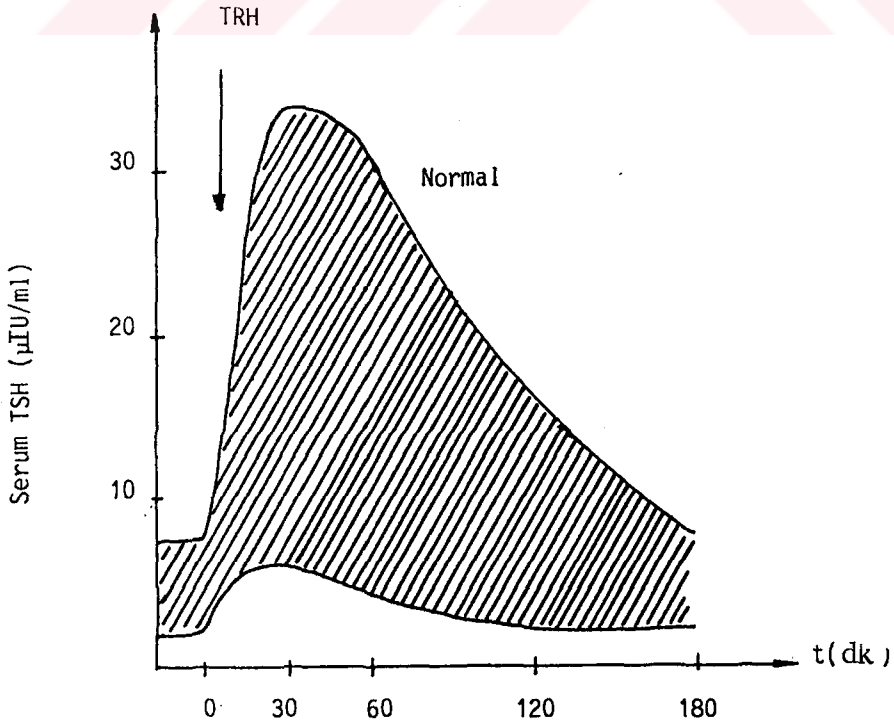
Ötiroid kişilerde serum TSH konsantrasyonları genellikle 0.5-6.0  $\mu\text{u/ml}$ 'dir. Tirotoksik hastaların % 90-95'de bazal TSH konsantrasyonları ölçülemez ( $< 0.01 \mu\text{u/ml}$ )(28). Serum TSH konsantrasyonunda yükselme, azalmış tiroid rezervinin hassas ve erken bir göstergesidir. Serum  $T_4$  veya  $FT_4$  düzeyinde azalma ile birlikteyse primer hipotiroidizm için diagnostiktir. Serum TSH ölçümü tiroid hormon yerine koyma tedavisinin etkinliğinin de bir göstergesidir(42). Nontiroidal hastalıklar da serum TSH konsantrasyonlarını değiştirir(59).

**TRH STİMÜLASYON TESTİ:** Standard intravenöz TRH testi, tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. İnsanda intravenöz bolus TRH enjeksiyonundan sonra 2-5 dakika içinde plazma TSH düzeyleri yükselir, pik değere 20-30 dakikada ulaşır ve 2-3 saatte yavaş yavaş bazal düzeylere iner. TSH artışı tiroid bezini stimüle eder, dolayısıyla TRH'a cevabda tiroid hormon düzeylerinde artış da görülmektedir.  $T_3$  değerleri 3-4 saatte (genellikle % 30-70 artış) ve  $T_4$  6-9 saatte pik yapar. Böylece TRH testi hem pituiter hem de tiroid cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Pratikte 5-7  $\mu\text{g/kg}$  TRH intravenöz bolus olarak enjekte edilir. 0, 20, 40, 60 dakikalarda TSH ölçümü için kan alınır. Pik serum TSH artışı 2-20  $\mu\text{u/ml}$ (veya daha fazla)'dır. Tiroid cevabı değerlendirilecekse sıfırıncı dakikada ve 3-4. saatlerde  $T_3, T_4$  ve

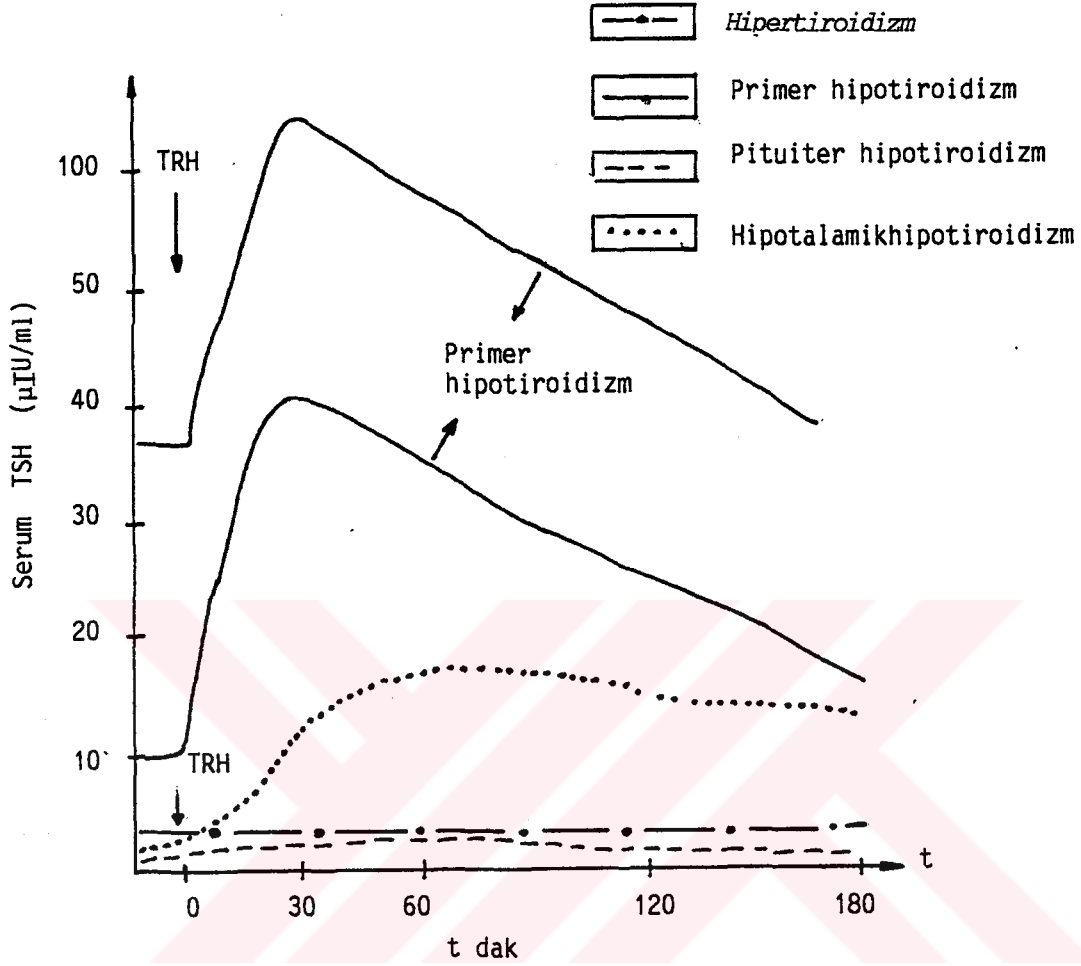
TG için kan alınır(28,42,53).

TSH düzeyindeki yükselme bazal serum TSH konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Primer TSH düzeyinin 20-40 dakika içinde normal bazal TSH değerinin 5 katına çıkması normal cevaptır(Şekil 4). Primer hipotiroidizmde bazal TSH düzeyi ve TRH'a cevap artmışken ( $> 30$ ), pituitar hipotiroidizm ve hipertiroidizmde bazal TSH düzeyi düşük, TRH'a cevap yoktur. Hipotalamik hipotiroidizmde ise bazal TSH düzeyi düşük, TRH'a cevap gecikmiş fakat artmıştır(78) (Şekil 5).

İ.V.TRH uygulaması; adenil siklaz sistemi ile laktotrop hücreleri direkt olarak uyararak normal hipofizden prolaktin sekresyonuna da neden olur. TRH uyarım testinin 15-30.dakikalarında prolaktin seviyesi pik değere ulaşır(52).



Şekil 4. TRH Uyarım Testine Normal TSH Cevabı(45)



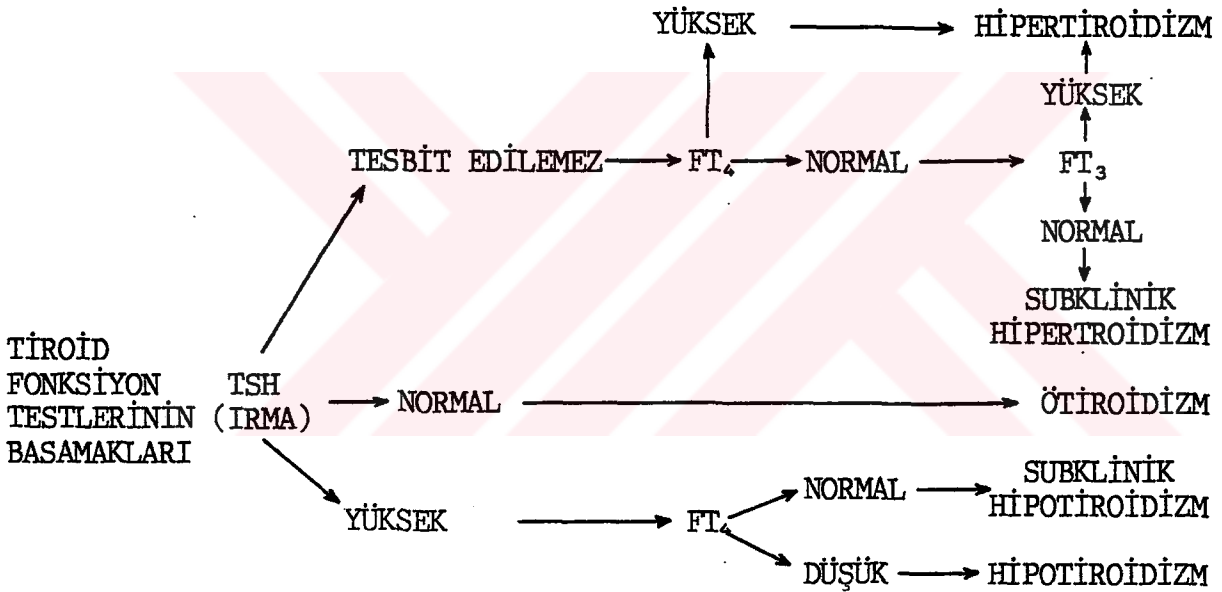
Şekil 5. TRH Uyarım Testine TSH Cevabı(45)

TRH stimülasyon testi pahalı ve zaman alıcıdır. Sıklıkla baş ağrısı, bulantı, sık miktürasyon, flushing ve nadiren hipertansiyon gibi yan etkileri vardır(12,15,76). Test genellikle şu durumlar dışında kullanılmaz:

1. Klinik olarak tirotoksikoz düşünülen bir hastada bazal TSH düzeyinde şüpheli süpresyonun olması.
2. Klinik olarak hipotiroidizm düşünülen ve bazal TSH düzeyi düşük olan bir hastada, pituitier ve hipotalamik nedenlerin ayırtedilmesi için.

**TİROİD HORMON BAĞLAYAN PROTEİNLER:** Serum tiroid hormon bağlayan protein konsantrasyonundaki değişiklikler total tiroid hormon konsantrasyonlarını değiştirirken, serbest fraksiyonu değiştirmez. Bu durumda serbest  $T_4$  düzeyinin belirlenmesi gerekir(42).

Şekil 6 tiroid fonksiyon testlerinin uygulama sırasını gösteriyor (18).



Şekil 6. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Uygulanma Sırası(18)

### TESTLERİN KLİNİK UYGULAMASI

**TİROTOKSİKOZ:** Tirotoksik hastaların çoğunda hem  $T_4$  hem  $T_3$  yüksektir. Bazen sadece  $T_3$  yükselir ve bu durum  $T_3$  toksikoz olarak adlandırılır.  $T_4$  düzeyleri nadiren tek başına yükselir. Gerçekte izole hipertiroksinemi hemen her zaman tirotoksikozdan ziyade nontiroidal hastalık veya ilaçlara bağlıdır. Tirotoksikoz tanısında TSH düzeyi ve  $FT_4$  ölçü-

mî oldukça etkilidir. Serum  $T_4$  konsantrasyonu normal veya ötiroid hipertiroksinemi şüphesi varsa serum  $T_3$  ölçümü de yapılır. Diğer testler şüpheli olduğu zaman TRH stimülasyon testi uygulanabilir(28,78).

**HİPOTİROİDİZM:** Hipotiroidizm vakalarında tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları hastalığın nedeni ve safhasına göre değişir. Erken dönemde serum  $T_4$  ve  $T_3$  düzeyleri düşmeye başlamadan önce TSH düzeyi yükselir. Primer hipotiroidizmden şüphelenildiği zaman hastalığın çok erken safhasında bile TSH en iyi testtir(59). Primer ve sekonder hipotiroidizmin ayırıcı tanısında TSH ölçümü ile birlikte serum  $T_4$  tayini ucuz ve kolay bir testtir(78).

**NONTİROİDAL HASTALIKLAR:** Düşük  $T_3$  sendromu; düşük serum  $T_3$ , bazen ilave düşük  $T_4$  ve normal sınırlarda TSH düzeyleri olan, klinik olarak ötiroid nontiroidal hastalık durumlarını tanımlar. Normal serum TSH düzeyi ötiroid durumunun belirleyicisi olarak yorumlanır(17,89,101).

Nontiroidal hastalıklarda serum total  $T_4$  konsantrasyonlarındaki değişiklikler ya tiroidin sekresyon hızındaki değişiklikler veya proteine bağlanma, taşınma ve hormonların periferik metabolizmasındaki değişikliklerin sonucudur. Sekretuar hız hipotalamik-pituiter düzeyde TSH değişikliklerine veya tiroide olan direkt etkilere bağlı olarak değişebilir. Nontiroidal hastalıklarda serum total  $T_4$  düzeyi genellikle azalır(87).  $T_4$ 'ün serum proteinlerine bağlanması ve hücre içine geçişi de azalmıştır(17,90). Bununla beraber intraselüler  $T_4$  metabolizması hızlanmıştır. Bu durumda artmış  $T_4$  metabolik klirens hızı (MCR) sorumludur(17,89).

Nontiroidal hastalıklarda serum total  $T_3$  konsantrasyonu da genellikle düşüktür(50). Bu düşüklük esas olarak yapım hızının azalmasının sonucudur. Şiddetli sistemik hastalıklarda artmış katabolizmanın 5'-deidonaz enzim aktivitesini azalttığı düşünülmektedir(17). 5'-deiodinoz enzimi aktivitesindeki bu azalma, bu enzimin kofaktörü olan glutatyon-daki azalmanın bir sonucu olabilir(19). Kortikosteroidlerin de  $T_4$  'den  $T_3$  yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Sistemik hastalıklarda stresin sonucu olarak artan serum kortizol düzeylerinin 5'-deidinasyonu azaltmış olabileceği diğer bir mekanizma olarak kabul edilmektedir(89). Bu durumlarda  $T_3$  'ün MCR'si de bir miktar yükselir. Bu hastalarda serum  $rT_3$  konsantrasyonları da genellikle yükselmiştir. 5'-deiodinaz aktivitesinin azalmasıyla,  $T_4$  alternatif olarak inaktif deiodinasyon yoluna girer ve 5'-deiodinaz enzimi ile  $rT_3$  oluşur. Serum  $rT_3$  'deki artışın tümüyle 5-deidoinaz aktivitesindeki artışa bağlı olup olmadığı kesin değildir. 5'-deidoinaz enzimi  $rT_3$  'ün yıkımından da sorumludur ve aktivitesindeki azalma serum  $rT_3$  düzeyinde artışı ile sonuçlanır. Son zamanlarda kabul edilen mekanizma sonuncusudur(17,89).

Nontiroidal hastalıklarda serum serbest hormon düzeyleri de etkilenir. Kaptein ve ark FT<sub>4</sub>I'nin nontiroidal hastalıklarda subnormal değerlerde olduğunu göstermişlerdir(54).

Serum TSH düzeyi nontiroidal hastalıklarda genellikle normaldir. Bu hastalıklarda TSH sekresyonu zıt faktörler tarafından kontrol edilir. Ateş ve stres inhibe edici, hipotermi, serum  $T_3$  ve  $T_4$  düşüklüğü stimüle edici etkiye sahiptir. Bu nedenle görünen normal TSH düzeyi yanıltıcı olabilir(89).

Sistemik hastalıklarda TRH stimülasyon test sonuçları değişkendir. Sistemik hastalıkların büyük bir kısmında TRH'a TSH cevabı zayıf veya yoktur. Cevabın zaman seyri ise çoğunlukla normaldir(17,87). Ayrıca ratlarda yapılan bir çalışmada açlıkta kan TRH konsantrasyonları da düşük bulunmuştur(67).

Çocuklarda sık görülen hastalıklardan birisi olan demir eksikliği anemisinin tiroid fonksiyonlarına etkisi hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Bu konudaki verilerin hemen hepsi hayvan deneylerinden sağlanmıştır. Demir eksikliği geliştirilen ratlarda bazal  $T_3$  ve  $T_4$  düzeyleri normalken, akut olarak soğuğa maruz bırakıldığında serum  $T_3$  düzeylerinin yükselmediği gözlenmiştir(5-8,35,62,84). Yine bu hayvanlarda soğuk uygulamadan sonra serum TSH düzeyinde de yükselme olmamıştır(6,8,84). Demir eksikliği olan ratlarda TRH stimülasyon testine cevap araştırmacılarına göre farklı sonuçlar göstermiştir. Beard ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları çalışmada TRH'a TSH cevabının zayıf bulunmasına rağmen(8), Tang ve ark yine ratlarda yaptıkları çalışmalarda TRH'a TSH cevabını normal bulmuşlardır(84). Martinez-Torres ve ark'nın Venezüellalı köylülerde yaptıkları çalışmada ise soğuk uygulama öncesi ve sonrasında serum  $T_3$  düzeylerinde değişiklik tespit edilememiştir(64).

Demir eksikliği olan ratlarda aneminin transfüzyonla akut ve demir tedavisiyle uzun süreli olarak düzeltilmesinin tiroid fonksiyonlarına etkisi konusunda da değişik sonuçlar alınmıştır. Beard ve ark yaptıkları iki ayrı çalışmada aneminin transfüzyonla akut olarak düzeltilmesinden sonra soğuk uygulamayı takiben serum  $T_3$  düzeylerinin yükseldiğini gözlemişlerdir(5,6). Buna karşılık, aynı araştırmacılar bir başka ça-

lışmada demir eksikliği olan ratlarda aneminin akut olarak düzeltilmesiyle plazma  $T_3$  ve  $T_4$  konsantrasyonlarının önemli lde değişmediğini göstermişlerdir(7). Her üç çalışmada da demir tedavisiyle  $T_3$  yapımındaki değişikliklerin normale döndüğü görülmüştür(5,6,7).

Demir eksikliği olan ratlarda tiroid hormonları verilerek soğuk uygulamaya termoregülasyon cevabı da araştırılmıştır. Muckler ve ark demir eksikliği olan hayvanlara  $T_3$  verildikten sonra kahverengi yağ miktarında belirgin artış olduğunu göstermişlerdir(62). Dillman ve ark tiroidektomize demir eksikliği olan hayvanlara  $T_3$  enjeksiyonundan sonra  $+4\text{ }^\circ\text{C}$ 'de hipotermi geliştiğini gözlemişlerdir(35). Benzer şekilde Beard ve ark demir eksikliği olan ratlarda soğuğa maruz kalmadan 15 dakika önce yaptıkları  $T_3$  enjeksiyonundan sonra bu hayvanların vücut ısısını koruma kapasitelerinin düzeldiğini gözlemişlerdir(5).

Bütün bu çalışmalar demir eksikliği anemisinde tiroid fonksiyonlarının önemli lde etkilendiğini göstermektedir. Bu değişiklikler hedef organlarda  $T_4$  - $T_3$  dönüşümünde azalma şeklinde olabileceği gibi; hipotalamo-pituiter-tiroid aksdaki değişikliklere de bağlı olabilir. Biz; bu çalışmada demir eksikliği anemisi olan ocuklarda TRH stimülasyon testi ve demir tedavisinden sonraki tiroid fonksiyon testleri ile demir eksikliği ve anemisinin tiroid fonksiyonlarına etkisini belirlemeyi amaçladık.



## HASTALAR VE METOD

Çalışma 1 Temmuz 1990 - 28 Şubat 1991 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı poliklinik, Adölesan servisi ve İntaniye servisinde yapıldı. Yirmibiri hasta, onbiri kontrol grupta olmak üzere toplam otuziki çocuğa TRH stimülasyon testi uygulandı. TRH stimülasyon testi için 0.2 mg'lık TRH (Ferring GmbH) ampulleri kullanıldı.

### VAKALARIN SEÇİMİ

Vakalar klinik ve laboratuvar olarak demir eksikliği anemisi bulguları gösteren çocuklar arasından seçildi. Demir eksikliği anemisi dışında tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek başka bir sistemik hastalığın olmamasına dikkat edildi.

Anemi tanısı; Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın deniz seviyesinde alt sınır olarak önerdiği hemoglobin konsantrasyonu altındaki değerlere gö-

re konuldu(69). Bu değerler;

6 ay-6 yaş arasında	11 g/dl
6-14 yaş arasında	12 g/dl
14 yaştan sonra;	
Erkeklerde	13 g/dl
Kadınlarda;	
Gebe olmayanlarda	12 g/dl
Gebe olanlarda	11 g/dl şeklindedir.

Demir eksikliği tanısı ise yaşa göre alt sınır olarak kabul edilen transferrin saturasyonu ve serum ferritin değerlerinin altında olan ve aşağıda verilen değerlere göre konuldu(21).

Yaş	Serum Ferritin (ng/ml)	Transferrin Saturasyon (%)
6 ay-4 yaş	< 10	< 12
5-10 yaş	< 10	< 14
11-14 yaş	< 10	< 16
≥ 15 yaş	< 12	< 16

Kontrol grubundaki çocuklar akut enfeksiyon hastalıkları ve febril konvülziyon tanılarıyla Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı Adölesan Servisi ve İntaniye Servisi'ne kabul edilen daha önce sağlıklı olan çocuklar arasından seçildi ve bu çocuklara TRH uyarım testi hastalar taburcu edilmeden hemen önce uygulandı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklarda nabız, arteriyel basınç, ağırlık, boy, baş-simfizis pubis, simfizis pubis-taban, kulaç boyu, kemik yaşı ölçümleri yapıldı.

### KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE ÖLÇÜM METODLARI

Vakaların Hb ölçümleri steril bir lansetle parmak ucu delinerek alınan kapiller kandan coulter-counter otomatik hematoloji analizörü ile fotometrik olarak yapıldı.

Serum demir konsantrasyonu, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin için deiyonize tüpe 5 ml venöz kan alındıktan sonra 15-20 dk bekletilip 3000 dv/dk 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Serum demir konsantrasyonu ve total demir kapasitesi için serum deiyonize tüpte, parafinle kapalı olarak +4 °C'de buzdolabında, serum ferritin için ayrılan serum ise plastik tüpte parafinle kapalı olarak -20 °C'de derin dondurucuda test gününe kadar bekletildi.

Serum demir ve total demir bağlama kapasitesi Sigma Diagnostics Iron and Total Iron-Binding Capacity Reagents kitleri ile kantitatif, kolorimetrik ve enzimatik olarak tayin edildi. Bu yöntemle beklenen değerler; serum-demir konsantrasyonu için 35-140 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi için 245-400 µg/dl olarak kabul edildi.

Serum ferritin düzeyi; monoklonal ve poliklonal antiferritin antikorları temeline dayanan bir solid-faz immünoradiometrik ölçüm tekniği olan Coat-A-Count Ferritin IRMA yöntemiyle ölçüldü. Anti-ferritin antikorları sıvı faz içinde I<sup>125</sup> ile bağlı poliklonal anti-ferritin antikorları ve bir polistiren tübün duvarında bulunan monoklonal anti-

ferritin antikorlarından oluşuyordu. Radioaktivite bir gamma sayıcı ile ölçüldü(33). Bu metotta kullanılan antikorlar ferritin için oldukça spesifiktir ve hasta örneklerinde bulunabilen diğer bileşiklerle çapraz reaksiyonu çok düşüktür. Bilirubin ve hemolizin bu metoda etkisi yoktur. Bu metotta ferritin için beklenen normal değerler erkekler için 20-400 ng/ml, kadınlar için 10-130 ng/ml'dir.

Hasta grubundaki 21 çocuğa demir tedavisinden önce ve kontrol grubundaki 11 çocuğa TRH stimülasyon testi uygulandı. Tüm vakalarda TRH stimülasyon testi sabah 8.30-10.30 saatleri arasında uygulandı. Çocukların venöz damar yolu intrakeyt ile açıldı ve test süresince kan örnekleri bu yoldan alındı. 0.dakikadaki bazal serum total  $T_3$ , total  $T_4$ , TSH ve prolaktin ölçümü için 5 ml venöz kan örneği alındıktan sonra 7  $\mu$ g/kg dozunda TRH, intravenöz bolus enjeksiyon olarak verildi. İntravenöz TRH enjeksiyonundan sonra vakaların hiç birinde TRH'nın herhangi bir yan etkisi gözlenmedi. TRH enjeksiyonundan sonra 30. ve 60.dakikalarda serum TSH ve prolaktin ölçümü için 3 ml, 120.dakikada serum total  $T_3$ , total  $T_4$ , TSH ve prolaktin ölçümü için 5 ml venöz kan alındı. Tüm kan örnekleri 15-20 dakika bekletildikten sonra 3000 dv/dk 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve parafinle kapatılarak -20 °C 'de derin dondurucuda test gününe kadar bekletildi.

Serum total  $T_3$  ve  $T_4$  düzeyleri; tiroid hormon bağlayıcı proteinleri bloke eden ajanların bulunduğu bir ortamda antikorlarla birleşmek için hasta örneğindeki  $T_3$  ve  $T_4$  ile yarışmaya giren  $I^{125}$  ile bağlı  $T_3$  ve  $T_4$  kullanılarak yapılan bir solid-faz radioimmunoassay yöntemi olan DPC'nin Coat-A-Count Total  $T_3$  ve  $T_4$  yöntemi ile tayin edildi. Oluşan

radioaktivite gamma sayıcı ile ölçüldü(30,31). Kullanılan anti serum  $T_3$  ve  $T_4$  için oldukça spesifiktir ve hasta örneklerinde bulunan diğer bileşiklerle çapraz reaksiyon oranı çok düşüktür. Bu yöntemle  $T_4$  için 0.7  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_3$  için 7 ng/dl kadar düşük değerler bile ölçülebilmektedir. Total  $T_4$  için beklenen normal değerler 4.5-12.5  $\mu\text{g/dl}$ , total  $T_3$  için beklenen normal değerler ise 86-187 ng/dl olarak kabul edilmektedir.

Serum TSH ölçümü ligand kaplı tüpler ve biri  $I^{125}$  ile bağlı, diğer ikisi bir liganda bağlı olan üç sıvı monoklonal anti-TSH antikoları temeline dayanan, bir immünoradiometrik tayin metodu olan IRMA-Count TSH yöntemi ile yapıldı. Bu metodda da radioaktivite gamma sayıcı ile ölçüldü(34). Kitte kullanılan monoklonal antikolar TSH için çok spesifiktir ve diğer glikoprotein hormonlarla çapraz reaksiyonu çok düşüktür. Metod 0.03  $\mu\text{IU/ml}$  kadar düşük değerleri ölçebilir. Adültler için normal kabul edilen değerler ise 0.4-4.5  $\mu\text{IU/ml}$ 'dir.

Serum prolaktin düzeyi ise monoklonal ve poliklonal antiprolaktin antikoları kullanılan ve bir solid faz immünoradiometrik tayin metodu olan Coat-A-Count prolaktin IRMA yöntemi ile belirlendi. Kullanılan anti serum bir sıvı fazla  $I^{125}$  ile bağlı antiprolaktin monoklonal antikor, bir de bir polistren tüp duvarına bağlı anti-prolaktin poliklonal antikordan oluşuyordu. Oluşan radioaktivite ise gamma sayıcı ile ölçüldü (32). Kit prolaktin için oldukça spesifiktir ve diğer glikoprotein hormonlarla çapraz reaksiyonu çok düşüktür. Bilirubin ve hemolizin yönteme herhangi bir etkisi yoktur. Bu metodla 0.1 ng/ml kadar düşük değerler bile ölçülebilir. Kabul edilen normal değerler erişkin erkekler için 3.1-16.5 ng/ml, erişkin kadınlar için 3.6-18.9 ng/ml'dir.

TRH uyarım testinden sonra demir eksikliği anemisi olan 21 çocuğa oral +2 değerlikli demirsülfat 5 mg/kg/gün dozunda 2 ay süreyle verildi. Üç çocuk takibi sağlanamadığı, 2 çocuk da demir tedavisini düzensiz kullandığı için çalışmadan çıkarıldı. Onaltı çocuktan demir tedavisinden sonra Hb, serum demir konsantrasyonu total demir-bağlama kapasitesi, ferritin, bazal total T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, prolaktin ölçümleri tekrarlandı. Ölçümler yukarıda anlatılan tekniklerle yapıldı.

İstatistiksel çalışmalar demir tedavisini düzenli kullanan 16 çocuk dikkate alınarak yapıldı. İstatistiksel çalışmada iki eş arasındaki farkın önemlilik testi olan Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grafik çizimleri ise korrelasyon-regresyon testine göre yapıldı(82).

## BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 1990 - Şubat 1991 döneminde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine solukluk, ateş ve toprak yeme gibi şikayetlerle başvuran, yaşları 8 ay-15 yaş (ort  $4.4 \pm 4.50$ ) arasında değişen 17'si (% 81) erkek, 4'ü (% 19) kız 21 çocuk dahil edildi.

Kontrol grubu olarak yine Temmuz 1990-Şubat 1991 döneminde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İntaniye ve Adölesan servislerine akut enfeksiyon hastalıkları ve febril konvülsiyon tanılarlarıyla kabul edilen yaşları 15 ay-10 yaş (ort  $5.32 \pm 3.2$  yaş) arasında değişen 8'i (% 73) erkek, 3'ü (% 27) kız 11 sağlıklı çocuk alındı.

Demir eksikliği anemisi tesbit edilen 21 çocuğa TRH uyarım testi uygulandıktan sonra 5 mg/kg/gün dozunda 2 ay süreyle oral demir tedavi-

si verildi. İki çocuk tedaviyi düzenli kullanmadığı, 3 çocuk da takibi yapılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle istatistiksel çalışmalar demir eksikliği anemisi olan 16 çocuk üzerinde yapıldı. Çalışma grubundaki iki çocuğa oral demir tedavisine cevap vermediği için parenteral demir tedavisi uygulandı.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV. Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Grubu (21 hasta için)	Hasta Grubu (16 hasta için)	Kontrol Grubu
6 ay-4 yaş	16 (% 76.2)	13 (% 81.2)	5 (% 45.5)
5 yaş-10 yaş	2 (% 9.5)	-	6 (% 54.5)
11 yaş-14 yaş	2 (% 9.5)	2 (% 12.5)	-
≥ 15 yaş	1 (% 4.8)	1 (% 6.3)	-

Vakaların fiziksel özellikleri ve test sonuçları Ek Tablo 1,2,3,4 ve 5'de görülmektedir.

Hasta grubunda demirle ilgili parametreler olan Hb, SD, SDBK, TS ve ferritin düzeylerinin tedaviden önce ve sonraki değerleri karşılaştırıldığında hepsinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Hb, SD, SDBK, TS için  $p < 0.05$ , ferritin için  $\leq 0.05$ ). Hasta grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonraki Hb, SD, SDBK, TS ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması Tablo V'de görülmektedir.



Tablo V . Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonraki Hb,SD,SDBK,TS ve Ferritin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Hasta Grubu Tedaviden Sonra		T	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
Hb(g/dl)	16	7.48 ± 1.22	16	11.64 ± 1.34	0	<0.05
SD( $\mu$ g/dl)	16	23.75 ± 9.48	16	76.81 ± 35.54	0	<0.05
SDBK( $\mu$ g/dl)	16	396.31 ± 49.51	16	282.63 ± 77.64	1	<0.05
TS	16	6.15 ± 2.67	16	30.72 ± 19.76	0	<0.05
Fer( $\mu$ g/L)	16	11.35 ± 14.08	16	41.03 ± 82.89	30	≤0.05

(İstatistiksel çalışmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.  $\bar{Sx}$ =Standart hata)

Hasta grubunda tedaviden önceki ve tedaviden sonraki Hb, SD, SDBK, ve ferritin değerleri ile kontrol gruptaki Hb, SD, SDBK, TS ve ferritin değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hasta grubunda tedaviden önceki değerler kontrol gruptaki değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunurken ( $p < 0.05$ , Tablo VI ), tedaviden sonraki değerler serum ferritin düzeyi dışında istatistiksel olarak farklı değildi ( $p > 0.05$ , Tablo VII). Hasta grubunda serum ferritin düzeyi, kontrol grubundaki değerlerden düşüktü. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ , Tablo VII).

Demir eksikliği anemisi tesbit edilen hastalara demir tedavisinden önce ve kontrol grubundaki hastalara bazal tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve PRL için kan örneği alındıktan sonra TRH uyarım testi uygulandı. Demir eksikliği olan hastalara 2 ay süreyle demir tedavisi verildikten sonra, bazal tiroid fonksiyonları yeniden değerlendirildi.

Tablo VI. Hasta Grubunda Tedaviden Önceki Hb,SD,SDBK,TS ve Ferritin Değerlerinin,Kontrol Grubundaki SD,SDBK,TS ve Ferritin Değerleri İle Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
Hb(g/dl)	16	7.48 ± 1.22	11	12.70 ± 0.85	176	<0.05
SD(µg/dl)	16	23.75 ± 9.48	11	70.36 ± 27.00	176	<0.05
SDBK(µg/dl)	16	396.30 ± 49.51	11	276.55 ± 49.74	169.5	<0.05
TS	16	6.15 ± 2.67	11	26.69 ± 13.52	176	<0.05
Fer(µg/L)	16	11.35 ± 14.08	11	85.44 ± 107.84	163	<0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı)

Tablo VII. Hasta Grubunda Tedaviden Sonraki Hb,SD,SDBK,TS ve Ferritin Değerlerinin, Kontrol Grubundaki Hb,SD,SDBK,TS ve Ferritin Değerleri İle Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Sonra		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
Hb(g/dl)	16	11.64 ± 1.34	11	12.70 ± 0.85	120	>0.05
SD(µg/dl)	16	76.81 ± 35.54	11	70.36 ± 27.00	103	>0.05
SDBK(µg/dl)	16	282.63 ± 77.64	11	267.5 ± 49.74	98.5	>0.05
TS	16	30.72 ± 19.76	11	26.69 ± 13.52	90	>0.05
Fer(µg/L)	16	41.03 ± 82.89	11	85.44 ± 107.84	166	<0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı)

Hasta grubunda demir tedavisinden önceki bazal tiroid fonksiyonları ile tedaviden sonraki bazal tiroid fonksiyonları karşılaştırıldığında  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve PRL değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $T_3$  ve PRL için  $p < 0.05$ ,  $T_4$  ve TSH için  $p < 0.05$  idi, Tablo VIII).

Tablo VIII. Hasta Grubunda Tedaviden Önceki ve Tedaviden Sonraki  $T_3, T_4, TSH, PRL$  Değerlerinin Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Hasta Grubu Tedaviden Sonra		T	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
$T_3$ (ng/dl)	16	152.42 $\pm$ 49.07	16	174.83 $\pm$ 28.70	27	<0.05
$T_4$ ( $\mu$ g/dl)	16	9.26 $\pm$ 2.26	16	8.16 $\pm$ 1.50	30	$\leq$ 0.05
TSH( $\mu$ IU/ml)	15	2.90 $\pm$ 1.36	16	2.26 $\pm$ 0.98	25	$\leq$ 0.05
PRL (ng/ml)	14	19.66 $\pm$ 13.01	14	10.58 $\pm$ 6.21	16	<0.05

(İstatistiksel çalışmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.)

Not: 9.hastanın demir tedavisinden önceki TSH değeri ile 6 ve 9. hastaların tedaviden önceki ve tedaviden sonraki PRL değerleri istatistiksel çalışmaya alınmadı.

9 nolu hastanın demir tedavisinden önceki 0.dakikadaki TSH değeri ile 6 ve 9 nolu hastaların demir tedavisinden önce 0.dakikadaki ve demir tedavisinden sonraki PRL değerleri ortalamaya göre çok düşük olduğundan ve standart sapmayı çok artırdığından istatistiksel çalışmaya alınmadı.

Demir tedavisinden önceki serum  $T_3, T_4, TSH$  ve PRL değerlerinin tümü kontrol grubundaki serum  $T_3, T_4, TSH$  ve PRL değerlerinden istatistiksel açıdan önemli oranda büyüktü ( $p < 0.05$ , Tablo IX). Demir tedavisinden sonra ise her iki grupta serum  $T_4, TSH$  ve PRL değerleri benzerken ( $p > 0.05$ ), serum  $T_3$  değerleri hasta grubunda yine yüksek bulundu ( $p < 0.05$ , Tablo X).

Tablo IX . Hasta Grubunda Tedaviden Önceki  $T_3, T_4, TSH$  ve Prolaktin Değerlerinin, Kontrol Grubundaki  $T_3, T_4, TSH$  ve Prolaktin Değerleri İle Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
$T_3$ (ng/dl)	16	152.42 ± 49.07	11	117.32 ± 60.62	123	<0.05
$T_4$ (µg/dl)	16	9.26 ± 2.26	11	8.07 ± 1.22	122.5	<0.05
TSH(µIU/ml)	16	2.75 ± 1.46	11	1.78 ± 1.33	124	<0.05
PRL (ng/ml)	16	17.65 ± 13.29	11	8.20 ± 5.33	123	<0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)

Tablo X . Hasta Grubunda Tedaviden Sonraki  $T_3, T_4, TSH, PRL$  Değerlerinin Kontrol Grubundaki  $T_3, T_4, TSH, PRL$  Değerleri İle Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Sonra		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
$T_3$ (ng/dl)	16	174.83 ± 28.70	11	117.32 ± 60.62	140	<0.05
$T_4$ (µg/dl)	16	8.16 ± 1.50	11	8.07 ± 1.22	90	>0.05
TSH(µIU/ml)	16	2.21 ± 0.97	11	1.78 ± 1.33	115	>0.05
PRL (ng/ml)	16	11.39 ± 6.25	11	8.20 ± 5.33	102	>0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)

Demir eksikliği anemisi olan grupta; demir tedavisinden önce uygulanan TRH uyarım testine TSH cevabı, demir eksikliği olmayan kontrol gruptaki TSH cevabı ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda 0.dakikadaki bazal serum TSH düzeyi, kontrol grubun 0.dakikadaki bazal serum TSH düzeyinden yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0.05$ ). Hasta grubunda 30, 60 ve 120.dakikalardaki serum TSH düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel açıdan önemsizdi ( $p > 0.05$ , Tablo XI ). Hasta ve kontrol gruplarında TRH

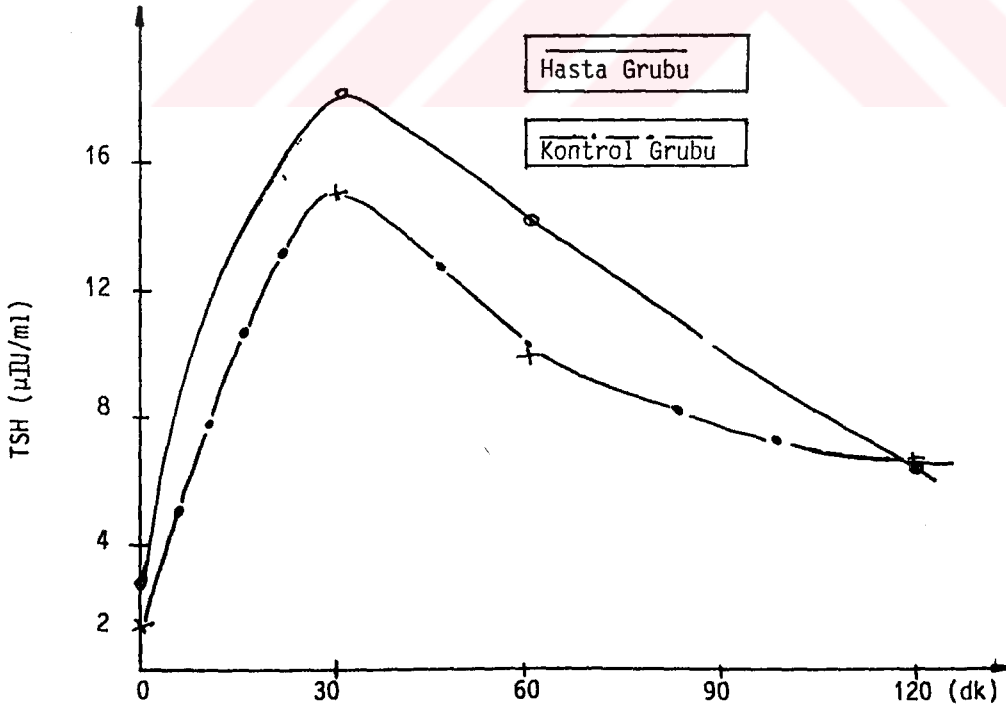
uyarım testine TSH cevabı Şekil 7'de görülmektedir.

Tablo XI . Hasta Grubunda Tedaviden Önceki ve Kontrol Grubunda TRH Stimülasyon Testine TSH Cevabının Karşılaştırılması

TSH ( $\mu$ IU/ml)	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
0'	15	2.90 $\pm$ 1.36	11	1.78 $\pm$ 1.33	124	<0.05
30'	16	18.28 $\pm$ 6.36	11	15.08 $\pm$ 6.09	108	>0.05
60'	16	14.12 $\pm$ 6.44	11	10.04 $\pm$ 4.84	113	>0.05
120'	16	7.40 $\pm$ 3.07	11	6.47 $\pm$ 4.44	93.5	>0.05

(Not: 9.hastada 0.dakikadaki serum TSH değeri istatistiksel çalışmada kullanılmadı).

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı)



Şekil 7. Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum TSH Cevabı (Serum düzeylerine göre)

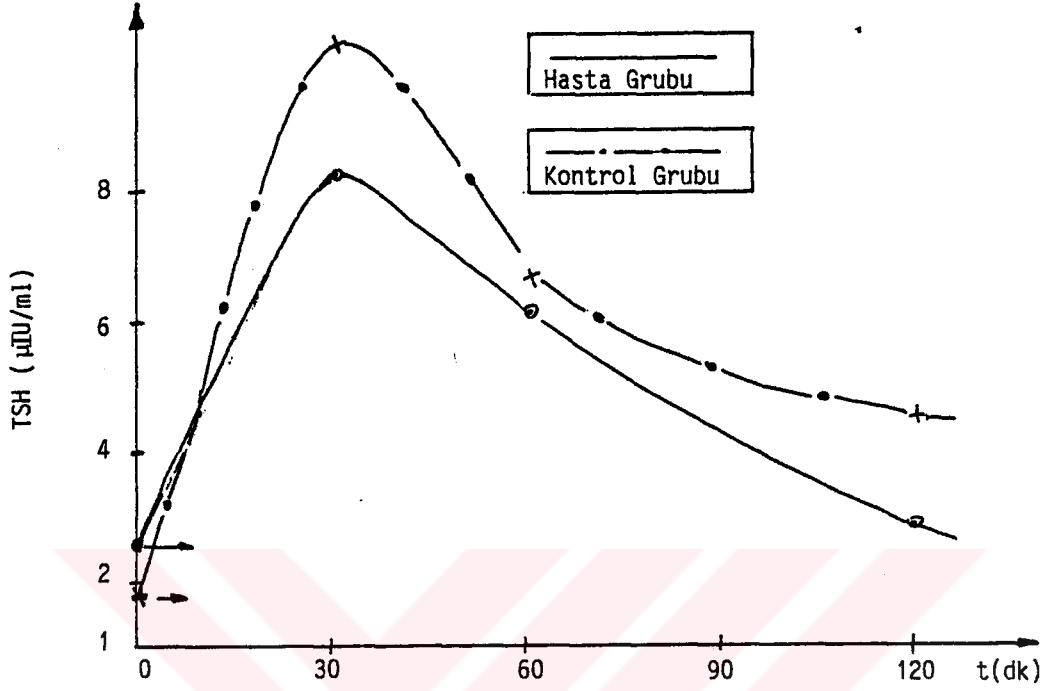
TRH uyarım testine TSH cevabının 0.dakikaya göre artış miktarları hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. 0.dakikadaki bazal TSH düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). 30 ve 60.dakikalardaki artış hasta grubunda daha düşüktü, ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.10$ ). 120.dakikada da bazal TSH değerine göre serum, TSH'daki artış miktarı hasta grubunda düşüktü. Bu düşüklük ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ , Tablo XII).

Tablo XII.Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine TSH Cevabının Bazal Değerlerin Katlarına Göre Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm Sx$	n	$\bar{X} \pm Sx$		
TSH (0') ( $\mu\text{u/ml}$ )	16	$2.75 \pm 1.45$	11	$1.78 \pm 1.34$	124	$< 0.05$
TSH(30')	16	$8.40 \pm 6.04$	11	$10.44 \pm 4.88$	117	$> 0.05$
TSH(0')						$< 0.10$
TSH(60')	16	$6.28 \pm 4.31$	11	$6.81 \pm 3.89$	105	$> 0.05$
TSH(0')						$< 0.10$
TSH(120')	16	$2.91 \pm 1.81$	11	$4.63 \pm 4.15$	123	$< 0.05$
TSH(0')						

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı)

TRH uyarım testine serum TSH cevabının bazal TSH değerlerine göre artış miktarları Şekil 8'de şematik olarak görülmektedir.



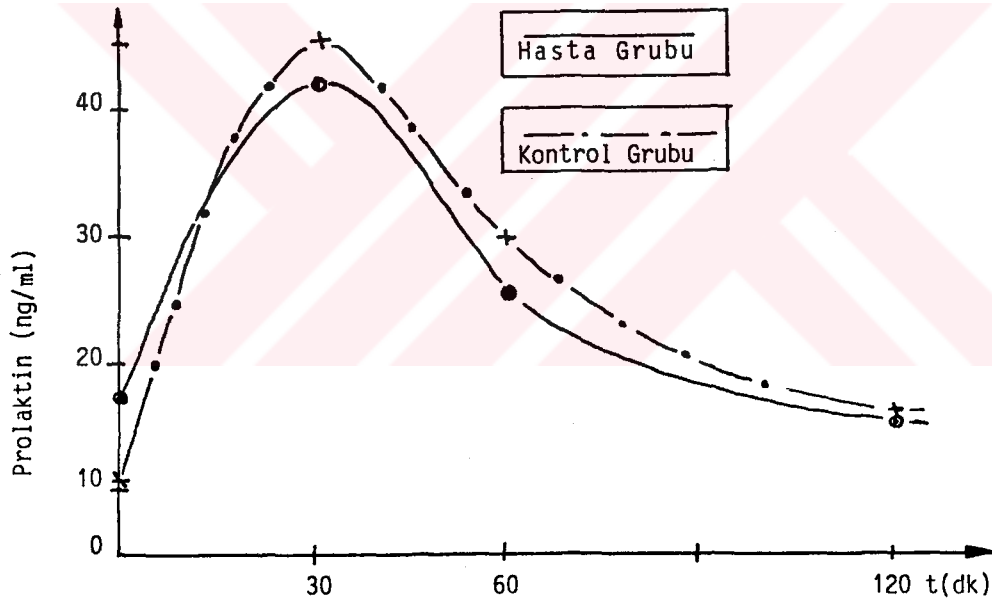
Şekil 8. Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum TSH Cevabı (Bazal değerlerin katlarına göre)

TRH uyarım testine PRL cevabı hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında 0.dakikadaki bazal serum PRL değerleri hasta grubunda daha yüksekti ve istatistiksel olarak fark önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). 30 60 ve 120.dakikalardaki serum PRL değerleri ise hasta grubunda kontrol grubundan düşüktü. Bu düşüklük ise istatistiksel olarak önemsizdi ( $p > 0.05$ , Tablo XIII). Hasta ve kontrol gruplarında TRH uyarım testine serum PRL cevabı Şekil 9'da görülmektedir.

Tablo XIII. Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine PRL Cevabının Karşılaştırılması

PRL (ng/ml)	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
0'	16	17.67 ± 13.29	11	8.20 ± 5.33	123	<0.05
30'	16	43.60 ± 24.70	11	51.29 ± 25.37	108	>0.05
60'	16	25.86 ± 13.94	11	30.36 ± 15.84	98.5	>0.05
120'	16	15.25 ± 9.85	11	15.90 ± 11.65	90	>0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)



Şekil 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum Prolaktin Cevabı (Serum düzeylerine göre)

Hasta grubunda demir tedavisinden önce bazal serum PRL değeri kontrol grubundan yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel açıdan önemliydi ( $p < 0.05$ ). Ancak TRH uyarım testine serum PRL cevabı bazal değerlerin artış miktarlarına göre karşılaştırıldığında ise 30, 60 ve 120 dakikalarda artış miktarları hasta grubunda kontrol gruptan düşük bu-



landı. Bu düşüklük ise testin her üç basamağında ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ , Tablo XIV).

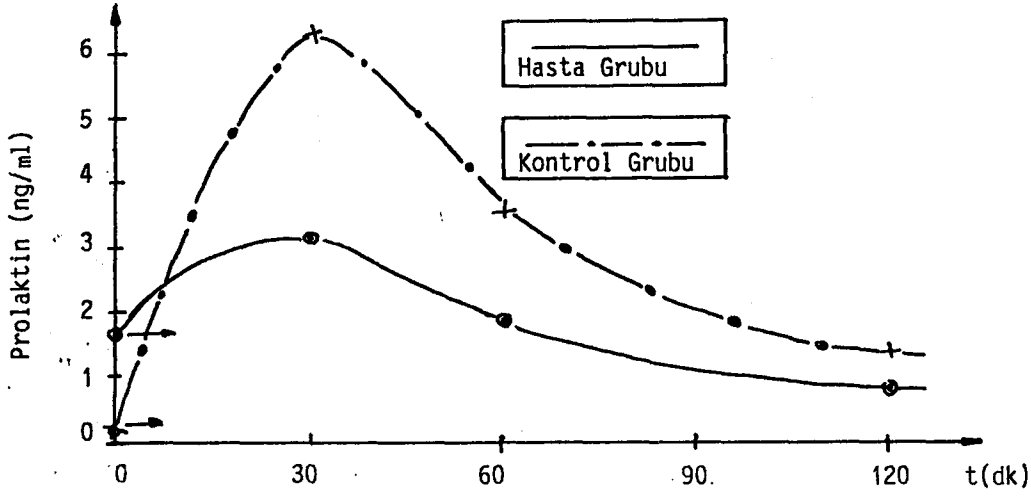
Tablo XIV. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine Serum PRL Cevabının Bazal Değerlerinin Artış Katlarına Göre Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
PRL(0') (ng/ml)	16	17.67 ± 13.29	11	10.16 ± 6.70	123	< 0.05
PRL(30') PRL(0')	16	3.10 ± 2.10	11	6.42 ± 3.93	146	< 0.05
PRL(60') PRL(0')	16	1.82 ± 0.87	11	3.55 ± 1.95	145	< 0.05
PRL(120') PRL(0')	16	0.98 ± 0.38	11	1.82 ± 0.87	139.5	< 0.05

İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.

TRH uyarım testine serum PRL cevabının bazal değerlerin artış miktarları Şekil 10'da görülmektedir.

TRH uyarım testine  $T_4$  cevabı iki grup arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda 0 ve 120.dakikalardaki serum  $T_4$  düzeyi daha yüksek bulundu. Bu yükseklik 0.dakikada istatistiksel açıdan anlamlıyken ( $p < 0.05$ ), 120.dakikalardaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ( $p > 0.05$ , Tablo XV ).



Şekil 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında TRH Uyarım Testine Serum Prolaktin Cevabı (Bazal değerlerin katlarına göre)

Tablo XV . Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine  $T_4$  Cevabının Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
0'	16	9.26 ± 2.26	11	8.07 ± 1.22	122.5	< 0.05
120'	16	10.27 ± 2.13	11	9.24 ± 1.74	116	> 0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)

TRH uyarım testinde 0. ve 120.dakikalardaki serum  $T_3$  düzeyi de hasta grubunda kontrol grubundan yüksekti. Bu yükseklik de serum  $T_4$  cevabında olduğu gibi, 0.dakika için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0.05$ ), 120.dakika için istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ , Tablo XVI ).

Tablo XVI . Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Kontrol Grubunda TRH Uyarım Testine  $T_3$  Cevabının Karşılaştırılması

Test $T_3$ (ng/dl)	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
0'	16	152.42 $\pm$ 49.07	11	117.32 $\pm$ 60.62	122.5	< 0.05
120'	16	230.49 $\pm$ 64.40	11	191.47 $\pm$ 68.46	116	> 0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)

Serum  $T_3/T_4$  oranı hasta grubunda demir tedavisinden önce, tedaviden sonraki değerlere göre bu düşüklük istatistiksel açıdan oldukça önemliydi ( $p < 0.01$ , Tablo XVII).

Tablo XVII. Hasta Grubunda Tedaviden Önce ve Sonraki  $T_3/T_4$  Oranlarının Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Hasta Grubu Tedaviden Sonra		T	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
$T_3/T_4$	16	0.017 $\pm$ 0.005	16	0.022 $\pm$ 0.001	11	< 0.01

(İstatistiksel çalışmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.)

Hasta grubunda demir tedavisinden önceki serum  $T_3/T_4$  oranı ise kontrol grubundaki serum  $T_3/T_4$  oranından yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ , Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce ve Kontrol Grubunda  $T_3/T_4$  Oranlarının Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Önce		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
$T_3/T_4$	16	0.017 $\pm$ 0.005	11	0.014 $\pm$ 0.006	116	> 0.05

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.)

Demir tedavisinden sonra hasta grubunda serum  $T_3/T_4$  oranı, kontrol grubundaki serum  $T_3/T_4$  oranı ile karşılaştırıldığında ise demir tedavisinden sonra bu oranın çok yüksek olduğu görüldü. Bu yükseklik de istatistiksel açıdan önemliydi ( $p < 0.005$ , Tablo XIX).

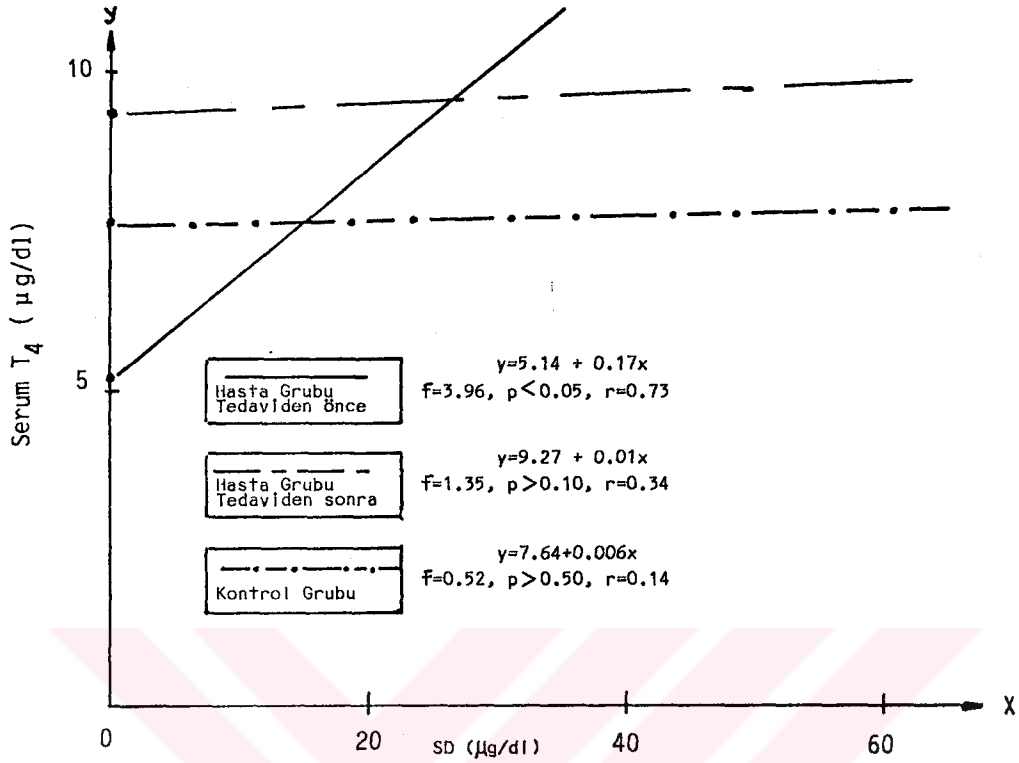
Tablo XIX. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Sonra ve Kontrol Grubunda  $T_3/T_4$  Oranlarının Karşılaştırılması

Test	Hasta Grubu Tedaviden Sonra		Kontrol Grubu		U	p
	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{X} \pm S\bar{x}$		
$T_3/T_4$	16	$0.022 \pm 0.004$	11	$0.014 \pm 0.000$	148	$< 0.05$

(İstatistiksel çalışmada Mann-Whitney U testi kullanıldı)

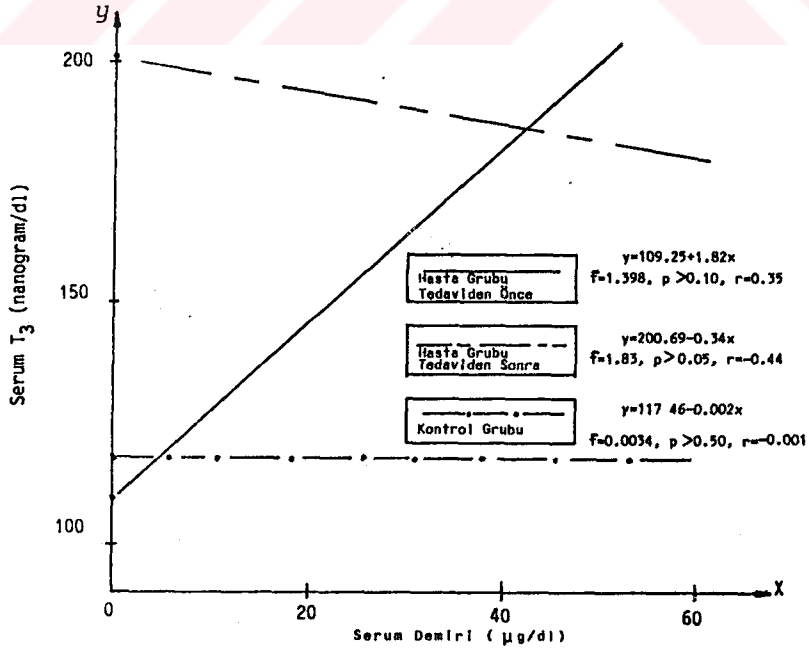
Serum demir düzeyi ile serum  $T_4$  düzeyi arasındaki ilişki hasta grubunda tedaviden önce kuvvetli doğru bir korelasyon gösterirken ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.05$ ) hasta grubunda tedaviden sonra ters bir korelasyon ( $r = -0.34$ ,  $p > 0.10$ ), kontrol grubunda ise doğru bir korelasyon ( $r = 0.14$ ,  $p > 0.50$ ) vardı. Ancak, hasta grubunda tedaviden sonraki ve kontrol grubundaki serum demiri ile serum  $T_4$  düzeyi arasındaki ilişkinin zayıf olduğu görüldü ( $r = -0.34$ ,  $r = 0.14$ , Şekil 11).

Hasta grubunda demir tedavisinden önce serum demir düzeyi ile serum  $T_3$  düzeyi arasında doğru bir korelasyon bulundu ( $r = 0.35$ ), ancak bu ilişki zayıf görüldü ( $p > 0.10$ ). Hasta grubunda tedaviden sonra ve kontrol grubunda ise serum demir düzeyi ile serum  $T_3$  düzeyi arasında ters bir ilişki vardı ( $r = -0.44$ ,  $r = -0.01$ ), bu ilişkiler de zayıftı ( $p > 0.05$ ,  $p > 0.50$ , Şekil 12).



Şekil 11. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demiri Düzeyi İle Serum T<sub>4</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki

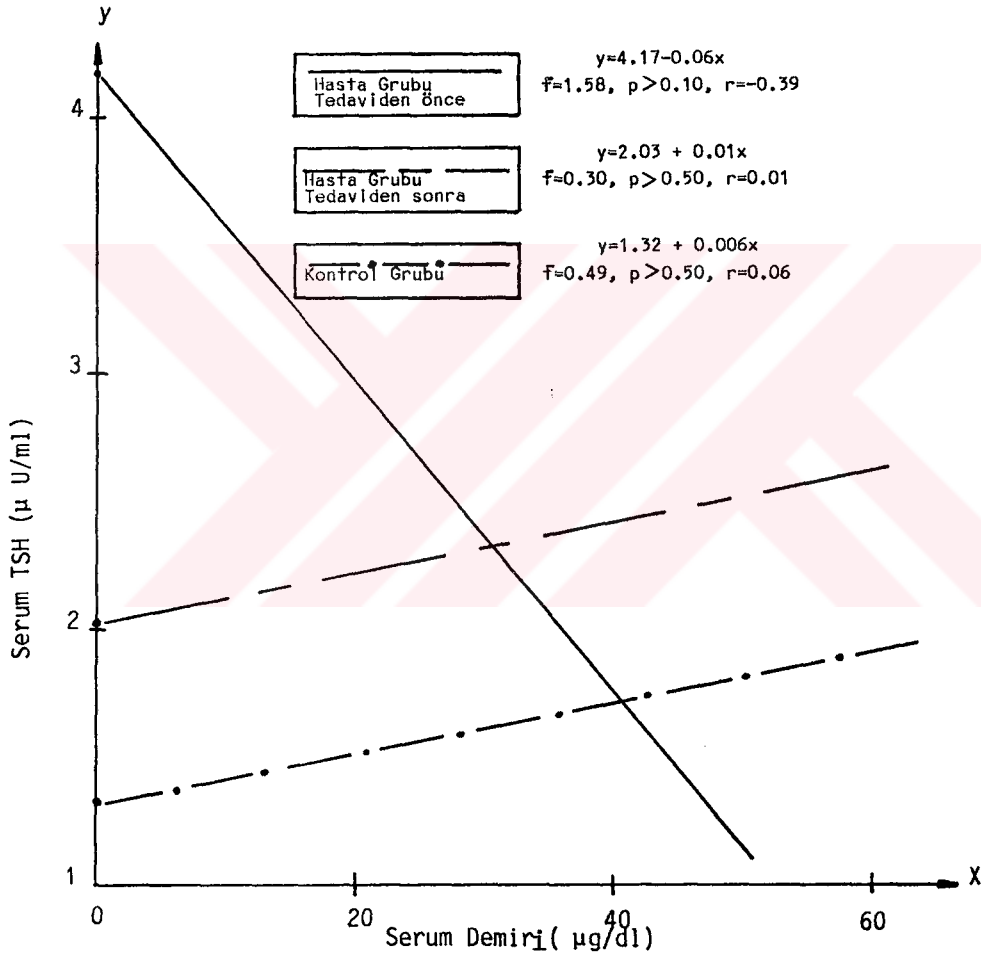
(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)



Şekil 12. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demiri Düzeyi İle Serum T<sub>3</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki

(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)

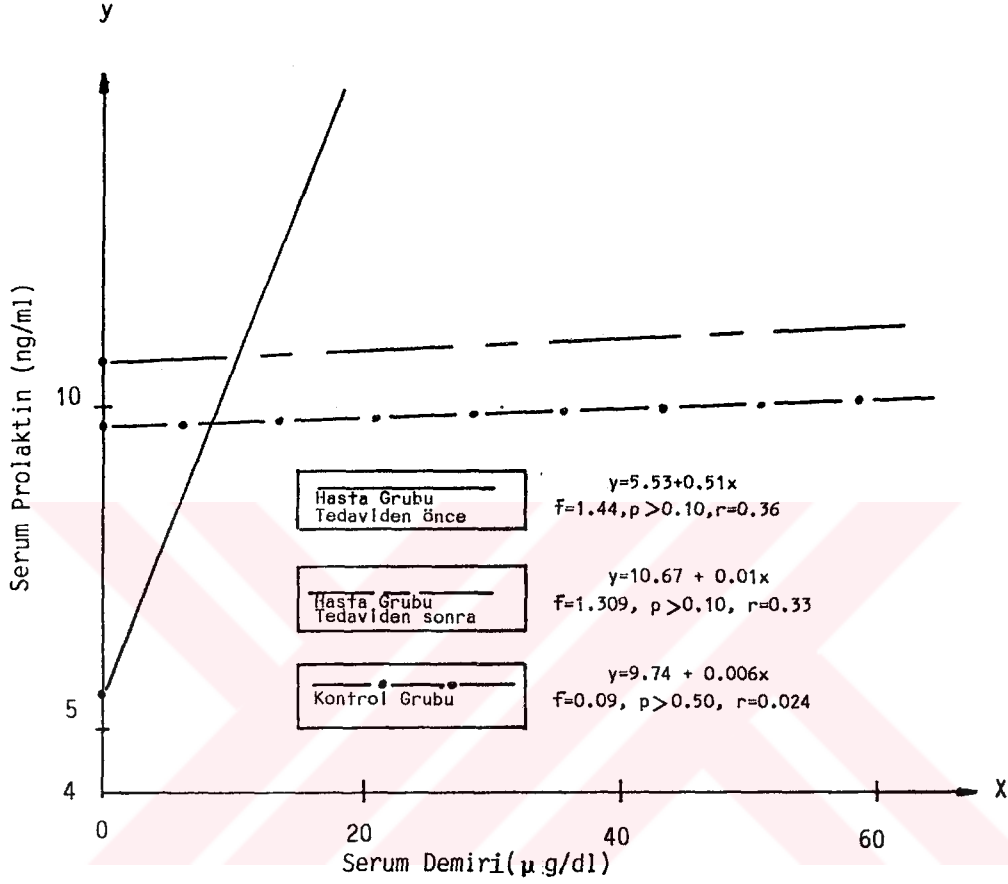
Serum demiri ile serum TSH düzeyleri arasında hasta grubunda demir tedavisinden önce ters bir korelasyon bulunurken ( $r=-0.39$ ), hasta grubunda tedaviden sonra ve kontrol grubunda doğru bir korelasyon ( $r=0.01$ ,  $r=0.06$ ) vardı. Her üç ilişkinin de zayıf olduğu görüldü ( $p > 0.10$ ,  $p > 0.50$ ,  $p > 0.50$ , Şekil 13).



Şekil 13. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korelasyon-regresyon testi kullanıldı.)

Serum demir düzeyi ile serum prolaktin düzeyi arasında hasta grubunda tedaviden önce ( $r=0.36$ ), tedaviden sonra ( $r=0.33$ ) ve kontrol grubunda ( $r=0.024$ ) doğru bir korelasyon vardı. Her üç korelasyon da zayıf-

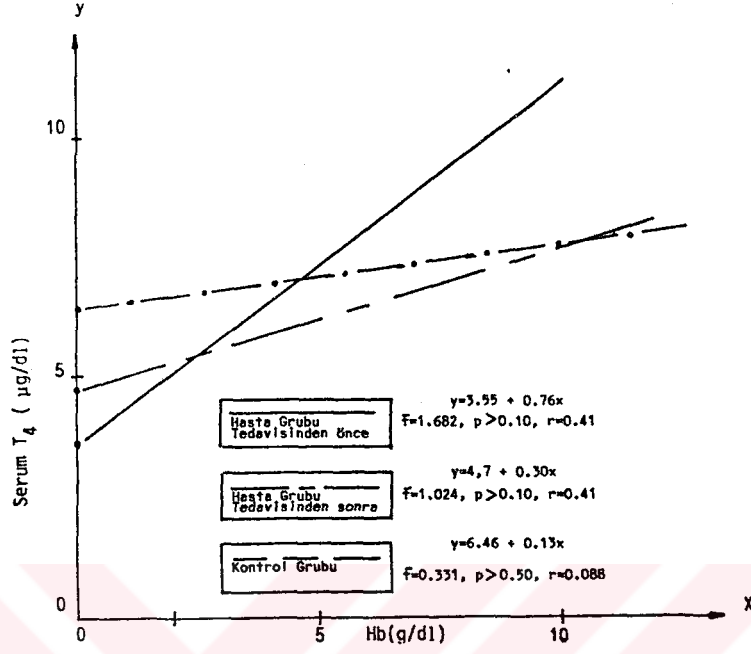
t<sub>1</sub> ( $p > 0.10$ ,  $p > 0.10$ ,  $p > 0.50$ , Şekil 14).



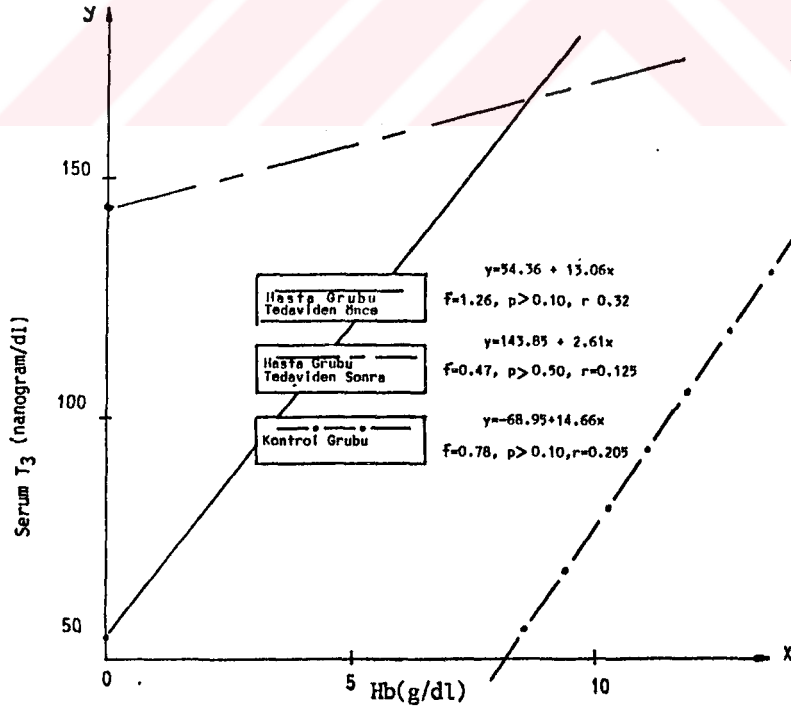
Şekil 14. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum Demir Düzeyi İle Serum Prolaktin Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)

Hb düzeyi ile serum T<sub>4</sub> düzeyi arasında demir tedavisinden önce ( $r=0.41$ ,  $p > 0.10$ ), demir tedavisinden sonra ( $r=0.264$ ,  $p > 0.10$ ) ve kontrol grubunda ( $r=0.088$ ,  $p > 0.50$ ) zayıf doğru bir ilişki bulundu (Şekil 15).

Hb düzeyi ile serum T<sub>3</sub> düzeyi arasında hasta grubunda demir tedavisinden önce, sonra ve kontrol grubunda doğru bir korelasyon bulundu ( $r=0.32$ ,  $r=0.125$ ,  $r=0.205$ ). Her üç durumda da bu ilişki zayıftı ( $p > 0.10$ ,  $p > 0.50$ ,  $p > 0.10$ , Şekil 16).



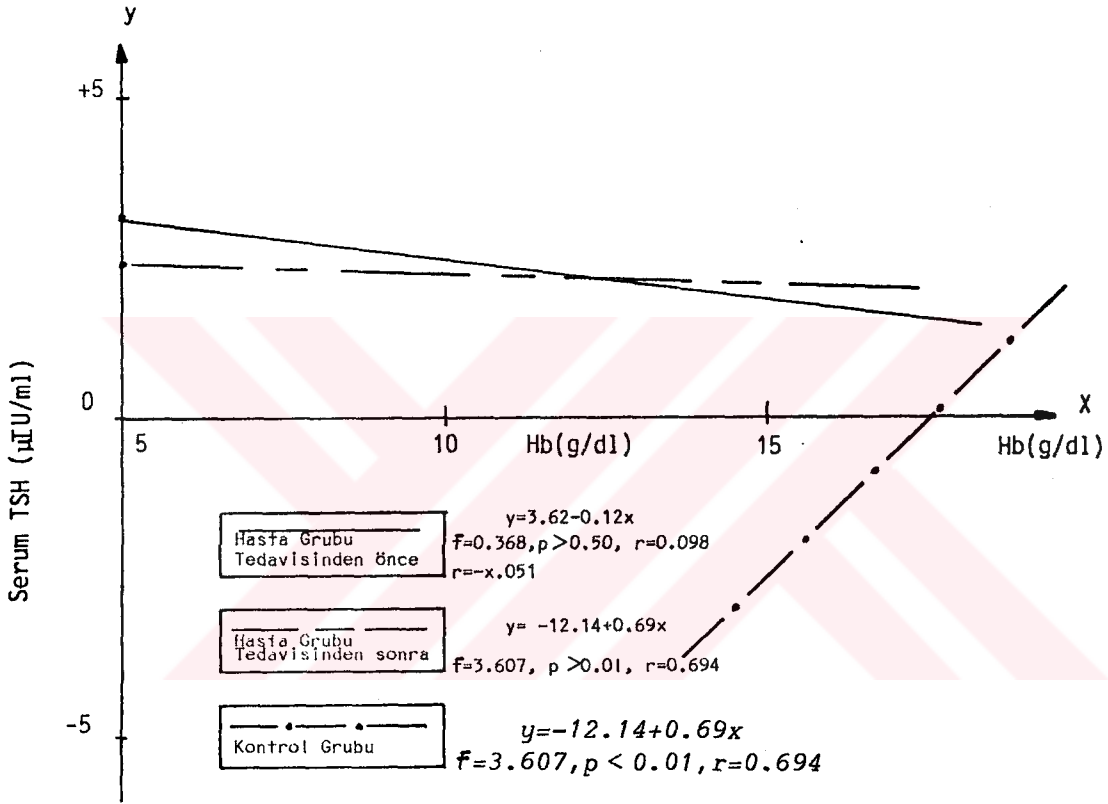
Şekil 15. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum T<sub>4</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)



Şekil 16. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum T<sub>3</sub> Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)

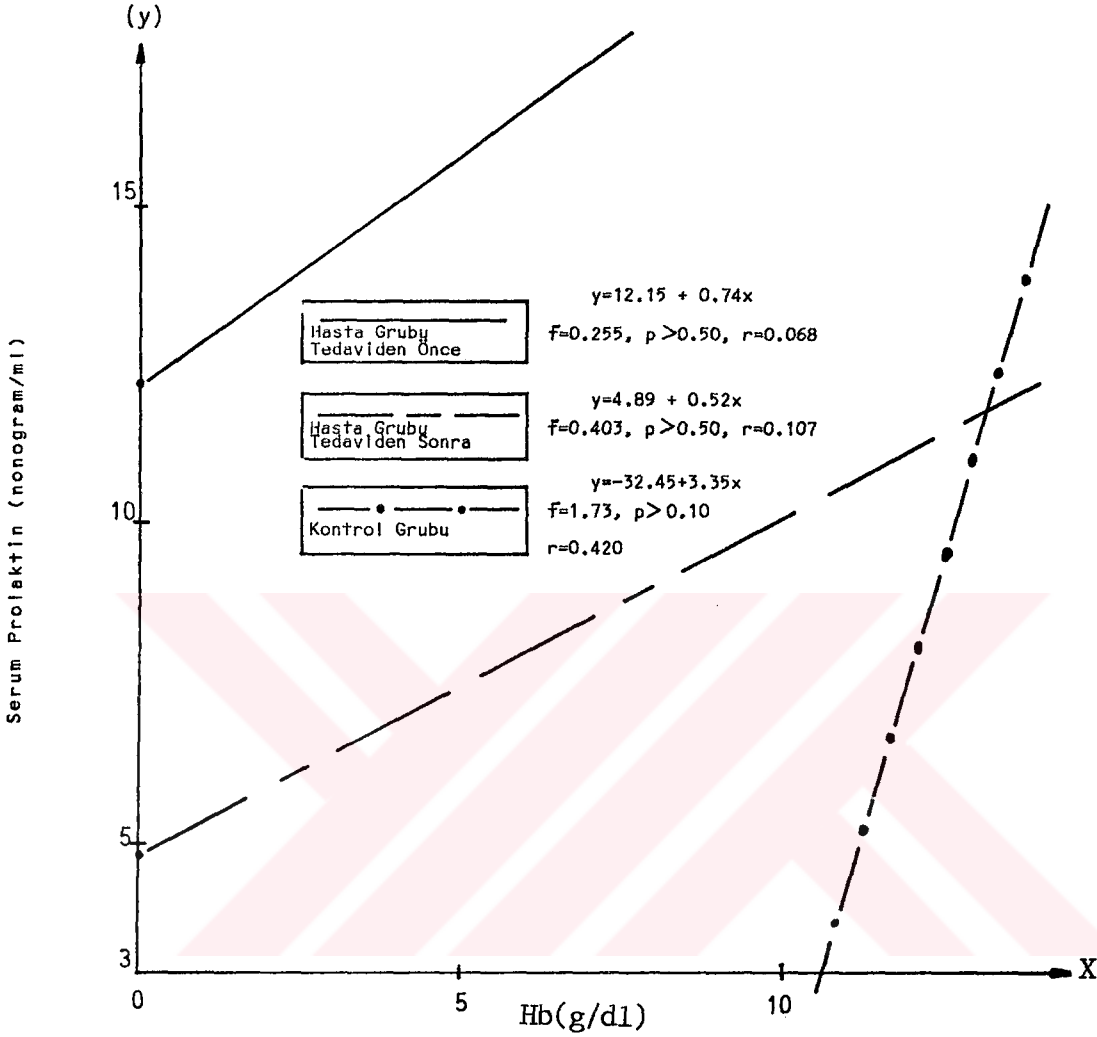


Hb düzeyi ile serum TSH düzeyi arasında hasta grubunda demir tedavisinden önce ( $r=-0.098$ ,  $p > 0.50$ ) ve sonra ( $r=-0.051$ ,  $p > 0.50$ ) zayıf ters bir korelasyon bulunurken, kontrol grubunda ( $r=0.694$ ,  $p < 0.01$ ) kuvvetli doğru bir korelasyon bulundu (Şekil 17).



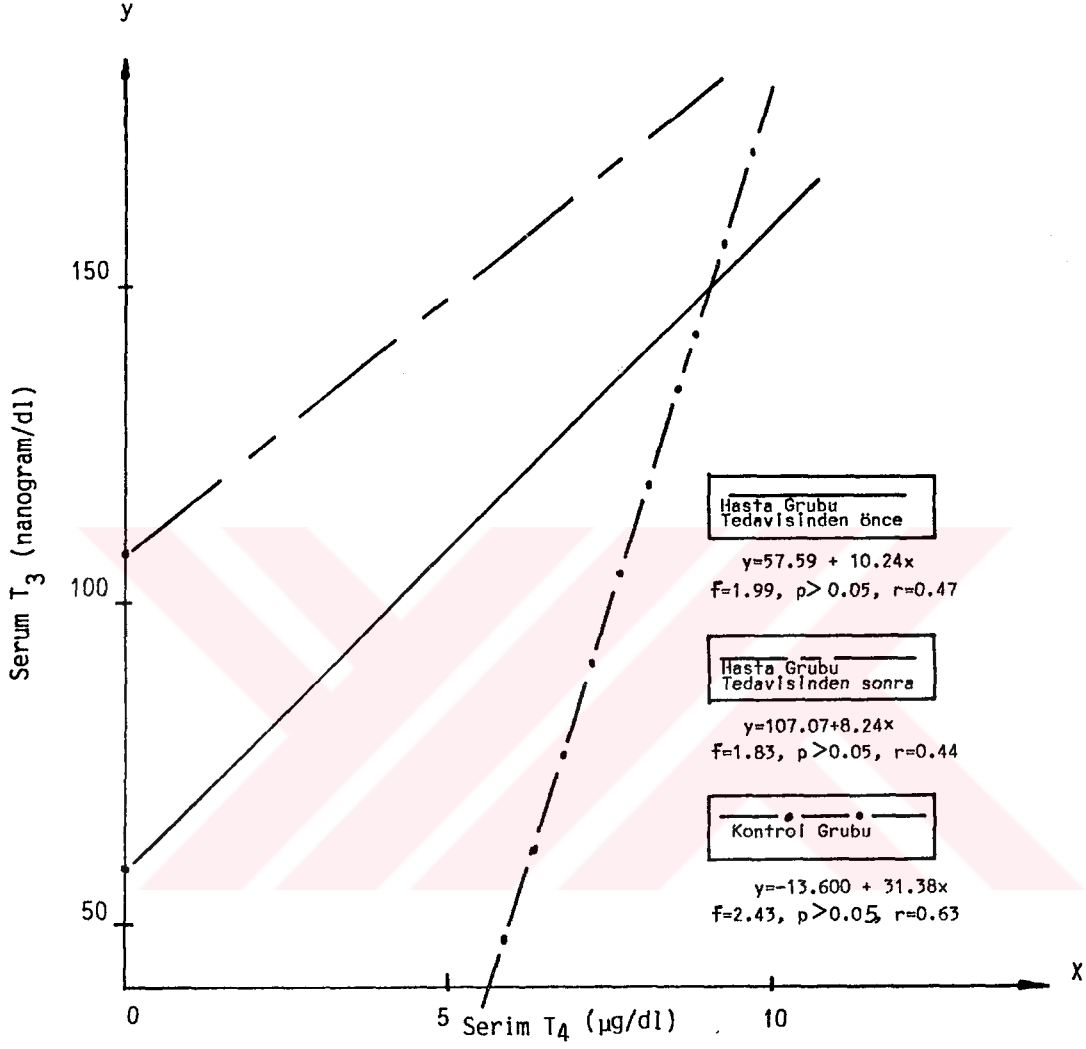
Şekil 17. Hasta Grubundaki Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum TSH Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korelasyon-regresyon testi kullanıldı)

Hb düzeyi ile serum prolaktin düzeyi arasında hasta grubunda demir tedavisinden önce ( $r=0.068$ ,  $p > 0.50$ ), demir tedavisinden sonra ( $r=0.107$ ,  $p > 0.50$ ) ve kontrol grubunda ( $r=0.420$ ,  $p > 0.10$ ) zayıf doğru bir korelasyon bulundu (Şekil 18).



Şekil 18. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Hb Düzeyi İle Serum Prolaktin Düzeyi Arasındaki İlişki  
(Grafik çiziminde korrelasyon-regresyon testi kullanıldı)

Serum  $T_4$  ve  $T_3$  düzeyleri arasındaki hasta grubunda demir tedavisinden önce ( $r=0.47$ ) ve sonra ( $r=0.44$ ) doğru bir korelasyon bulundu. Ancak bu korelasyonlar zayıftı ( $p > 0.05$ ,  $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda da serum  $T_3$  ve  $T_4$  düzeyleri arasında doğru bir korelasyon vardı ( $r=0.63$ ). Bu korelasyonun ise kuvvetli olduğu görüldü ( $p < 0.05$ , Şekil 19).



Şekil 19. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önce, Sonra ve Kontrol Grubunda Serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> Düzeyleri Arasındaki İlişki  
 (Grafik çiziminde korelasyon-regresyon testi kullanıldı)

## TARTIŞMA

Demir eksikliğinin insidansının tüm dünyada hala yüksek olduğu bilinmektedir. Asya lkelerinde demir eksikliği anemisi insidansı en az % 20 iken, Avrupalı çocuklarda ise insidans % 5 civarındadır(36). Hindistan'daki bir çalışmada serum ferritin düzeyine göre demir eksikliğinin insidansı % 41.2 olarak tesbit edilmiştir(66). Amerika Birleşik Devletleri'nde The Second National Health and Nutrition Examination Survey ise demir eksikliği insidansının 1-2 yaşlar arasındaki bebeklerde % 5.7, 15-17 yaş arasındaki kızlarda ise % 5.9 olduğunu ortaya koymuştur(3).

Ülkemizde ise anemi prevalansını ortaya koymak için yapılan çalışmalarda bölgelere göre büyük farklılıklar olmasına rağmen, 1974 yılında yapılan Ulusal Beslenme Araştırması'na göre okul öncesi çağdaki erkek çocukların % 50.6'sının, kız çocuklarının ise % 49.7'sinin Hb değerleri 10 g/dl'nin altında bulunmuştur(99). Toksöz ve ark 1986 yılında Di-

Yarbakır'da yaptıkları çalışmada 0-6 yaş grubundaki çocukların % 71.7'-sinde Hb düzeylerini 10 g/dl'nin altında bulurken, Karaoğlu 1987'de Ankara'da 2-6 yaş grubundaki çocukların % 11.8'inin Hb düzeylerini 11 g/dl'nin altında, Güneşli 1986'da Ankara'da 9-11 yaş grubundaki çocukların % 43.6'sında Hb düzeylerini düşük bulmuşlardır(99). Çukurova bölgesinde 1975'de Altınöz ve ark'nın yaptıkları çalışmada ise anemi görülme oranı 0-2 yaşta % 50, 3-5 yaşta % 27, 6-9 yaşta % 29, 10-13 yaşta % 24 ve 13 yaştan büyüklerde % 22 olarak bulunmuştur(2). Patıroğlu ve ark 1987 yılında Kayseri ili merkezinde 7-13 yaşları arasında ortalama Hb düzeyinin  $11.23 \pm 0.01$  g/dl olduğunu ve çocukların % 67.68'inin ortalamanın altında değerlere sahip olduğunu görmüşlerdir(72).

Aneminin en sık nedeni ise demir eksikliğidir. Güneşli ve ark 1985'de İstanbul'da 13-19 yaşta demir eksikliğini % 51.1, İlçin ve ark 1987'de 6-12 yaşta demir eksikliğini % 24.6, Akman ve ark 1988'de Konya'da 9-12 yaşta demir eksikliğini % 13.5 oranında tesbit ederken(99), Kumandaş 1987'de Trabzon'da 12-17 yaş grubunda serum ferritin düzeylerine göre demir eksikliğini % 16.2 oranında bulmuştur(58).

Bütün bu çalışmaların sonuçları; demir eksikliği ve anemisinin insidansının ülkemizde ve dünyada hala çok yüksek olduğunu göstermektedir. İnsidansı bu kadar yüksek olan demir eksikliğinin biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel sonuçları birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmada ise demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasına etkileri araştırılmıştır.

Çalışmada yaş ortalaması demir eksikliği olan grupta  $4.4 \pm 4.50$ , kontrol grupta  $5.32 \pm 3.2$  yaş idi. Hasta grubundaki çocukların % 81.2'-

si 6 ay-4 yaş grubunda yer alırken, kontrol grupta ise % 45.5'i 6 ay-4 yaş grubunda idi(Tablo IV). Hasta ve kontrol grupta yaş dağılımındaki bu farklılık, toplumda bu yaşlar arasında demir eksikliği anemisinin çok sık görülmesine bağlandı(99). Demir eksikliği anemisi olan gruptaki hastaların dağılımı ise demir eksikliğin en sık görüldüğü yaş gruplarına (6-24 ay ve adölesan dönemi) uygunluk göstermektedir.

Demir eksikliği olan grupta tedavi öncesi Hb düzeyleri ve demir ile ilgili diğer parametrelerin (SD,SDBK,TS ve serum ferritin) kontrol gruptan önemli ölçüde düşük olması ( $p < 0.05$ ) çalışma grubundaki hastaların seçiminin uygun olarak yapıldığını göstermektedir(Tablo VI ).

Demir tedavisine alınan hastalarda başta Hb olmak üzere ferritin dışında demir ile ilgili diğer parametrelerde de yeterli düzelme gözlenmesi tedavinin etkili ve yeterli yapıldığını göstermektedir (Tablo V ). Ferritin düzeyinde yeterli yükselme olmaması ise, tedavi süresinin demir depolarının dolmasını sağlayacak kadar uzun tutulamamasına bağlandı.

Demir eksikliği anemisinde başta aneminin klinik özellikleri olmak üzere birçok klinik ve laboratuvar bulgusuna rastlanır(20,95). Aneminin klasik bulgu ve belirtileri olan yorgunluk, solukluk, iritabilite, çarpıntı, baş dönmesi, nefes darlığı ve baş ağrısının yanısıra, demir eksikliğine bağlı olan kaşık tırnak, dil papillarında silinme, an-güler stomatitis, disfaji, aklorhidri, gastritis, ozena, pagofaji (buz ve buzlu su yeme), beetüri, breath holding nöbetlerinde artma demir eksikliği anemisinin klinik belirti ve bulgularını oluşturmaktadır(20,95).

Demir, bilindiği gibi hemoglobin, myoglobinin yapısına girer, ayrıca birçok enzimatik sistemde ya direkt olarak rol alır veya kofaktör olarak katkıda bulunur(3,21,22,26). Bu nedenle demir eksikliği anemisinde görölen bazı klinik ve laboratuvar bulguları anemiden çok demir elementinin azalmasına bağlamıştır(22,25,91,94).

Demir eksikliği anemisinde huzursuzluk, davranış bozukluğu, dikkat azalması ve öğrenme güçlüğu gibi zihinsel değişikliklerin olması nedeniyle üzerinde yoğun olarak çalışılan noktalardan birisi de epinefrin, norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter düzeylerindeki değişikliklerdir. Bu değişikliklerden ise bu nöroaminleri metabolize eden MAO enziminin aktivitesindeki azalma sorumlu tutulmuştur(22,71,88). Ancak son yıllarda MAO içinde demir bulunmadığı ileri sürölmüş(26), demir eksikliğinde MAO aktivitesinin santral sinir sisteminde normal, karaciğer, kalp, adrenal bez ve trombositlerde düşük olduğu bildirilmiştir(21,22,26,70,98).

Demir eksikliği olan ratlarda ve çocuklarda idrarla norepinefrin itrahi artmıştır(70,88). Bununla birlikte demir eksikliği olan ratların beyin dokusunda norepinefrin konsantrasyonunun değişmediğini gösteren çalışmalar vardır(98). Benzer şekilde bir nörotransmitter olan serotoninin ise hem yapımında rol alan triptofan hidroksilaz, hem de yıkımında rol alan aldehid oksidaz(veya dehidrogenaz)demire bağlı enzimlerdir (26). Dolayısıyla serotoninin hem yapımında hem de yıkımında demire bağlı enzimlerin rol alışı farklı sonuçlarla ortaya çıkan araştırmalara konu olmuştur(21,26,70,79,98). Demir eksikliği olan ratların beyin dokusunda dopamin konsantrasyonunun da değişmediğini, bununla birlikte hipotala-

mus, corpus striatum, raphe nucleus ve spinal kord gibi beynin özel bölgelerinde adenilat siklaz aktivasyonu ile ilişkili olmayan postsinaptik dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerin azaldığını gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir(98).

Demirin dopamin, epinefrin, norepinefrin ve serotonin gibi nöroaminlerle bağlantısı yanında tiroid hormonların sentez ve sekresyonu ile periferik metabolizmaları üzerinde etkileri olabileceği de tahmin edilmektedir. Bunlardan ilk dikkati çeken nokta demir eksikliği olan ratların hipotermiye yeterli cevap veremedikleri şeklindedir(7,9,10,35,64).

Ratların soğuk uygulamaya cevabı bir seri hormonal ve metabolik değişiklikleri içermektedir. Cevabın esas hormonal regülatörleri tiroid hormonları ve katekolaminlerdir. Hayvan soğuk bir çevreye transfer edilir edilmez plazma tiroid hormonları ve katekolamin düzeylerinde artış olur(5,9,10,35).

Akut soğuk uygulamaya tiroid hormon metabolizmasındaki uygun cevap ise TRH, TSH ve T<sub>4</sub> sekresyonunun ve periferik T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> dönüşümünün artışı şeklindedir(8,84).

Bianco ve Silva, soğuğa kahverengi yağ dokusunun tam cevabı için yağ dokusunda yeterli düzeyde T<sub>3</sub>'ün ve 5'-deiodinaz enziminin bulunması gerektiğini göstermişlerdir(14). Mackler ve ark ise demir eksikliği olan ratlardan aldıkları kahverengi yağ dokusunda mitokondriyal elektron transport sisteminin spesifik enzim aktivitelerinin (NADH, süksinat ve  $\alpha$ -gliserofosfat oksidaz) belirgin olarak azaldığını, buna karşılık si-



tokrom pigmentleri  $a+a_3$  ve  $c+c_3$  konsantrasyonlarının normal, sitokrom konsantrasyonun hafif düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, demir eksikliği olan hayvanların  $T_3$  ile tedavisinden sonra vücut ağırlığına göre kahverengi yağ dokusu miktarında artış olmakla birlikte mitokondriyal elektron transport sisteminin spesifik enzimlerinin etkilendiğini göstermişlerdir(62).

Demir eksikliği olan ratlarda soğuk uygulamaya cevap olarak plazma tiroid hormon düzeylerinde beklenen artış olmamaktadır(5,10,35,84). Dillman; demir eksikliği olan ratlarda soğukta plazma  $T_3$  düzeylerini düşük bulmuştur(35). Beard ve ark ise demir eksikliği olan ratlarda bazal  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin normal iken soğuğa maruz bırakıldıklarında 6 saat sonra yeterli yükselme olmadığını gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar soğuk uygulamadan 15 dakika önce  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$   $T_3$  enjeksiyonu ile demir eksikliği olan ratların vücut ısısını koruyabildiklerini, ancak vücut ısılarının kontrollerden daha düşük olduğunu görmüşlerdir(5). Beard, Tobin ve Smith, demir eksikliği olan ratlarda serum  $T_3$  düzeyinin  $30^\circ\text{C}$ 'de kontrollere benzer olduğunu, soğuk uygulama ile vücut ısılarını koruyamadıklarını göstermişlerdir(7). İnsanlarda yapılan tek çalışma olarak dikkati çeken Martinez-Torres ve ark'nın Venezuelalı köylülerde yaptıkları çalışmada ise serum  $T_3$  düzeylerinde soğuk uygulamadan önce ve sonra herhangi bir farklılık bulunamamıştır (64). Ancak bu çalışmada, soğuk uygulamanın süresi ve şiddeti sınırlı kalmıştır. Tang ve ark demir eksikliği olan ratlarda bazal  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin kontrollerden daha düşük olduğunu ve soğuk uygulamadan sonra  $T_3$ - $T_4$  düzeylerinde artış olmadığını gözlemişlerdir(84).

Bizim çalışmamızda demir eksikliği olan çocukların tedavi öncesinde tedavi sonrası değerlere göre düşük  $T_3$ , yüksek  $T_4$ , TSH ve PRL değerleri gösterdikleri dikkat çekmektedir (Tablo VIII). Ratlarda yapılan çalışmalarda periferik  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün yavaşladığı bildirilmektedir (7,10, 35,64). Bir çalışmada demir eksikliği olan tiroidektomize ratlarda  $T_4$  enjeksiyonundan sonra  $+4^\circ C$ 'de hipoterminin geliştiği ve plazma katekolaminlerinin arttığı, buna karşılık  $T_3$  enjeksiyonundan sonra hipoterminin oluşmadığı rapor edilmektedir (35). Hastalarımızda da tesbit ettiğimiz tedavi öncesi  $T_3$  düşüklüğü ve  $T_4$  yüksekliği periferik  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün azlığı ile açıklanabilir. Bu bulgu başta karaciğerde olmak üzere 5'-deiodinaz enziminin yapısında veya etkisinde demir elementinin önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. Beard, Tobin ve Green, ratlarda yaptıkları bir çalışmada demir eksikliğinde karaciğerde 5'-deiodinaz enzim aktivitesinin ve dolayısıyla karaciğerde  $T_3$  yapımının % 65 azaldığını göstermişlerdir (8). Başka bir çalışmada yine hepatik  $T_3$  yapımı kontrollerin % 46'sı olarak bulunmuştur (7). Hastalarımızda periferik  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün azaldığını gösteren bir başka bulgu da  $T_3/T_4$  oranlarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasında önemli oranda artmasıydı ( $p < 0.01$ ) (Tablo XVII).

Çalışma grubumuzda dikkat çeken bir başka bulgu da bazal  $T_3, T_4, TSH$  ve PRL değerlerinin kontrollerden yüksek olmasıdır (Tablo IX).

Yapılan deneysel çalışmalar cAMP uyarıcılarının (Adrenalin ve prostoglandinler) tiroid hormon sekresyonunu artırdığını göstermiştir (45). Adrenalin ve prostoglandinlerin TSH gibi etki ettikleri tahmin edilmektedir. Demir eksikliği anemisinde periferik dokularda adrenalin artışının  $T_3$  ve  $T_4$  sekresyonunu artırdığı ileri sürülebilir.

Demir eksikliği grubunda PRL yüksekliği dikkati çeken bir başka bulguydu (Tablo IX). PRL salgısının artışı Youdim ve ark'nın bulgularına uygunluk göstermektedir(98). Prolaktinin salgılanması ve inhibisyonu oldukça değişik ve karmaşık bir mekanizmaya sahiptir(11). Yapılan araştırmalarda, demir eksikliği bulunan ratlarda dopamin reseptörlerinin azaldığı(26,98), bazı yayınlarda da serotonin düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir(21,70). Dopaminin etkisinin azalmış olması ve serotonin düzeyinde muhtemel bir artış olması prolaktin artışından sorumlu tutulabilir.

Demir tedavisinden sonra da kontrol gruba göre PRL yüksekliğinin bir ölçüde devam etmesi, Hb seviyesinin yükselmesine rağmen beyin dahil vücut dokularında rölatif demir yetersizliğinin devam ettiğini desteklemektedir (Tablo X).

Demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda bazal ve TRH uyarım sonucu kontrol gruba göre yüksek TSH düzeyleri tesbit edilmiştir (Tablo XI). Bazal TSH yüksekliğinden demir eksikliğinde pituiter  $T_4 \rightarrow T_3$  konversiyonunun da yavaşlamış olması sorumlu tutulabilir. Nitekim demir tedavisinden sonra serum  $T_3$  düzeyi yükselirken, serum TSH düzeyinde düşme gözlenmiştir (Tablo VIII).

TRH uyarım testinde 30, 60 ve 120 dakikalardaki TSH düzeyleri kontrol grubundan farklı olmamasına rağmen, zamana göre artış miktarları dikkate alındığında, kontrol grubundan düşük olduğu görüldü (Tablo XII). Bu durum TRH uyarım testine TSH cevabının kontrollere göre daha zayıf olduğunu telkin etmektedir. Demir eksikliği olan ratlarda ise TRH uyarım testine TSH cevabı bir çalışmada kontrollere benzer olarak bulu-

murken(84), başka bir çalışmada ise TSH cevabının kontrollerden zayıf olduğu tesbit edilmiştir(8).

Demir eksikliği anemisi olan grupta bazal PRL değerleri önemli ölçüde yüksek olmasına rağmen, TRH uyarım testine PRL cevabı kontrol grubundan farklı değildi (Tablo XIII). Dahası, prolaktinin zamana göre artış miktarları göz önüne alındığında kontrol gruptan önemli ölçüde düşük bulunması TRH'a prolaktin cevabının da azaldığını göstermektedir (Tablo XIV).

TRH uyarım testine  $T_3$  ve  $T_4$  cevapları dikkate alındığında ise her iki grupta 120.dakikadaki  $T_3$  ve  $T_4$  cevabı benzer bulunmuştur(Tablo XV , XVI). Bazal değerlere göre artış yüzdeleri ise hasta grubunda kontrol grubundan hafif düşüktü (sırasıyla  $T_3$  için % 51 ve % 63,  $T_4$  için % 11 ve % 14). Benzer şekilde Beard ve ark'nın ratlardaki çalışmasında da düşük doz TRH'a  $T_3$  ve  $T_4$  cevabı kontrollerden düşük bulunmuştur(8). Bu bulgular da demir eksikliğinde TRH'a hipofiz cevabının zayıf olduğunu telkin etmektedir.

Hasta grubunda serum demir konsantrasyonu ile serum  $T_4$  düzeyi arasında kuvvetli doğru bir ilişki bulunurken, serum  $T_3$  düzeyi ile zayıf doğru bir ilişki, serum TSH düzeyi ile zayıf ters bir ilişki tesbit edildi (Şekil 5,6,7). Serum demiri ile serum  $T_4$  düzeyi arasında kuvvetli doğru bir ilişkinin, serum TSH düzeyi ile de zayıf da olsa ters bir ilişkinin olması demir eksikliğinde biyokimyasal olarak hipotirodizme eğilim olduğunu düşündürmektedir.

Tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere demir eksikliğinin mi yoksa aneminin mi neden olduğu tartişma konusu olmuştur. Demir eksikliği anemisinin kan transfüzyonu ile akut olarak düzeltilmesinin plazma  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerini değiştirmediğini bildiren yayınların(7) yanısıra kan transfüzyonuyla plazma  $T_3$  düzeylerinde belirgin artış olduğunu ileri süren yayınlar da vardır(5,6). Kan transfüzyonundan sonra elde edilen değişik çalışmalardaki farklı sonuçlara rağmen, demir tedavisinden sonra alınan sonuçlar bütün çalışmalarda benzerdir. Demir eksikliği olan ratlara 7 gün süreyle demir tedavisi verdikten sonra Beard, Tobin ve Smith plazma  $T_3$  düzeylerinin normale döndüğünü görmüşlerdir(7). Dillman ve ark da demir eksikliği olan ratlarda demir tedavisinden sonra soğuk uygulama sırasında serum  $T_3$  cevabının normale döndüğünü göstermişlerdir(35). Beard, kı-sıtlı demir içeren diyet ile beslediği ratların bir kısmına demir dekstran vererek yaptığı çalışmada ise, demir eksikliği olan grupta demir dekstran verilen gruba oranla plazma  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerini % 37 oranında düşük bulmuştur(9). Bizim alışma grubumuzda da yukarıdaki gözlemlere uygun olarak demir tedavisinden sonra serum  $T_3$  düzeyinde önemli ölçüde ( $p < 0.05$ ) yükselme gözlenmiştir (Tablo VIII). Bununla birlikte bizim hastalarımızda Hb düzeyleri ile  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere demir eksikliğinden ziyade aneminin neden olduğunu savunan yayınların olmasına rağmen (5,6,25), ratlarda yapılan bir çalışmada demir eksikliğinde hepatik 5-deiodinaz enzimi aktivitesi ve hepatik  $T_3$  yapımı düşük bulunmuş, demir tedavisiyle karaciğer dokusunda ve plazmada  $T_3$  düzeyinin giderek yükseldiği görülmüş, kan transfüzyonu ile ise hepatik  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin

değişmediği gösterilmiştir(7). Benzer şekilde ratlardaki başka bir çalışmada da hepatik 5-deiodinaz aktivitesi ve  $T_3$  yapımı düşük bulunmuştur(8). Bütün bu gözlemler demir eksikliğinde periferik  $T_3$  yapımının azaldığını göstermektedir.

Demir eksikliğinde periferik  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün azalmasına ilaveten Tang ve ark'nın ratlarda yaptığı çalışmada pituiter TSH düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir(84). Ayrıca, yine Tang ve ark'nın yayınlanmamış gözlemlerine göre demir eksikliği ve kontrol grupta hipotalamik TRH düzeylerinin benzer olduğu, fakat soğuk uygulamayla kontrollerden düşük kaldığı gözlenmiştir(84).

Sonuç olarak; demir eksikliğinde hem periferik dokularda hem de hipofizde 5'-deiodinaz enzim aktivitesinin azaldığı, dolayısıyla  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün yavaşladığı kanaatindeyiz. Hipofiz düzeyinde  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün yavaşlamış olması demir eksikliği olan hastalarda  $T_3$ 'ün TSH salınımını üzerine inhibitör etkisinin azalmasından ve TSH'nın bir ölçüde fazla salınmasından sorumlu tutulabilir. Demir eksikliğinin sonucu olarak ortaya çıkan biyokimyasal değişikliklerin ise tiroid hormon yapımı ve sekresyonu üzerine uyarıcı etkisi olduğu demir eksikliğinin diğer bir sonucu olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Ancak; bu konunun daha iyi aydınlatılması için reseptör düzeyinde yapılacak olan ileri çalışmalara gerek olduğuna inanıyoruz.

## SONUÇLAR

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda bazal tiroid fonksiyonları ölçüldü ve TRH uyarım testi yapıldı. Demir tedavisinden sonra tiroid fonksiyonları yeniden değerlendirildi:

1. Demir eksikliği olan hastalarda demir tedavisinden önce serum  $T_3$  düzeyi tedaviden sonraki  $T_3$  düzeyine göre anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ).
2. Demir tedavisinden sonra serum  $T_4$  ve TSH düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre düşme gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).
3. Serum prolaktin düzeyleri demir tedavisinden sonra önemli ölçüde düşme gösterdi ( $p < 0.05$ ).
4. Hasta grubunda tedaviden önceki serum  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve PRL düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

5. Demir tedavisinden sonra hasta grubunda serum  $T_3$  düzeyleri kontrol gruptan önemli ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

6. Demir tedavisinden sonra hasta grubunda serum  $T_4$ , TSH ve PRL düzeyleri kontrol gruptaki değerlerden farklı değildi ( $p > 0.05$ ).

7. Hasta grubunda bazal TSH düzeyleri daha yüksek iken ( $p < 0.05$ ) TRH uyarım testine TSH cevabı kontrol gruptan farklı değildi ( $p > 0.05$ ).

8. Hasta grubunda bazal PRL düzeyleri de daha yüksek bulunurken ( $p < 0.05$ ) TRH uyarım testine PRL cevabı da kontrol gruptakine benzer bulundu ( $p > 0.05$ ).

9. TRH uyarım testine  $T_3$  ve  $T_4$  cevabında hasta ve kontrol grupları arasında farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

10. Hasta grubunda  $T_3/T_4$  oranı demir tedavisinden sonra anlamlı olarak artış gösterdi ( $p < 0.01$ ).

11. Hasta grubunda tedaviden önceki  $T_3/T_4$  oranı kontrol gruptaki değerlere benzer bulunurken ( $p > 0.05$ ), tedaviden sonraki  $T_3/T_4$  oranı kontrol gruptan daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).

12. Serum demir konsantrasyonu ile serum  $T_4$  düzeyi arasında kuvvetli doğru bir ilişki tesbit edilirken ( $r=0.73, p < 0.05$ ), serum  $T_3$  düzeyi ile zayıf doğru bir ilişki ( $r=0.35, p > 0.10$ ), serum TSH düzeyi ile zayıf ters bir ilişki ( $r=-0.39, p > 0.10$ ) bulundu.

13. Serum demir konsantrasyonu ile serum PRL düzeyleri arasındaki ilişki ise zayıf doğru bir ilişkiydi ( $r=0.36, p > 0.10$ ).



## ÖZET

Çalışma Temmuz 1990-Şubat 1991 tarihleri arasında demir eksikliği anemisi olan 16 çocuk ile, 11 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 27 çocuk üzerinde yapıldı.

Çocuklardan bazal  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve PRL düzeyleri için kan örneği alındıktan sonra çocuklara 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda TRH uyarım testi uygulandı. TRH uyarım testi tüm çocuklarda sabah 08.30-10.30 saatleri arasında yapıldı. TRH uyarım testi uygulandıktan sonra hasta grubundaki çocuklara 2 ay süre ile demir tedavisi verildi ve tedaviden sonra bazal  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve PRL düzeyleri yeniden ölçüldü.

Demir eksikliği olan grupta bazal  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve prolaktin düzeyleri kontrol gruptaki değerlerden önemli ölçüde yüksekti. Hasta grubunda bazal TSH ve PRL düzeylerinin yüksekliğine rağmen TRH uyarım testine TSH ve PRL cevapları kontrol gruptaki değerlere benzer bulundu.

Hasta grubunda demir tedavisinden sonra serum  $T_3$  düzeyinde önemli ölçüde yükselme görüldürken, serum  $T_4$ , TSH ve PRL düzeylerinde ise anlamlı bir düşme oldu.

Hasta grubunda demir tedavisinden önce ve kontrol grupta  $T_3/T_4$  oranları benzer bulundu. Buna karşılık demir tedavisinden sonra hasta grubunda  $T_3/T_4$  oranı anlamlı olarak yükseldi.

Hasta grubunda gözlenen prolaktin düzeylerindeki yükseklik, dopaminergik reseptörlerde azalma ve serotonin düzeylerindeki yükseklik ile açıklanmaya çalışıldı. Serum TSH yüksekliği, pituitar  $T_4-T_3$  dönüşümü azalmasına ve böylece TSH supresyonunun bir ölçüde zayıflamasına bağlandı. Tedavi sonrası TSH düzeylerinde önemli ölçüde gerileme tesbit edildi. Ayrıca tedavi sonrası periferik  $T_4-T_3$  dönüşümünde artma dikkati çekiyordu.

## SUMMARY

This investigation is planned to evaluate thyroid functions in children with iron deficiency anemia. Sixteen iron deficient children were included in the study and 11 healthy children served as controls.

After obtaining blood samples for basal  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH and PRL; TRH stimulation test was done in a dose of 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  between 8.30-10.30 A.m to all children.

Iron treatment was started afterwards and continued for two months. Basal values for  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH and PRL levels were repeated at the end of this period.

Basal TSH and PRL values prior to treatment were higher in patients compared to controls. But TSH and PRL response to TRH stimulation was similar in patients and controls.

Following iron treatment serum  $T_3$  levels raised significantly while  $T_4$ , TSH and PRL levels dropped below basal values.

$T_3/T_4$  ratio was similar in patients and controls prior to treatment but raised significantly following treatment.

The higher prolactin levels observed in patients can theoretically be related to reduced dopaminergic receptors and high serotonin values. Elevated TSH values were related to the reduced pituitary  $T_4$ - $T_3$  conversion and consequently reduced TSH suppression. Iron treatment resulted in significant drop in TSH levels and increased peripheral  $T_4$ - $T_3$  conversion.

## KAYNAKLAR

1. Altay Ç: Demir Eksikliği Anemisi ve İzlemi. *Katkı* 7(3):150-152, 1986.
2. Altınöz N, Yılıgör E, Mıhçı C, Altay Ç: Çukurova Bölgesinde Çocuk ve Erişkinlerde Hemoglobinopati Dışında Anemi Görülme Oranı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 18(1):43-48,1975.
3. Baynes BD: Iron Deficiency. *Annu Rev Nutr* 10:133-48,1990.
4. Beaman JM, Woodhead SS: A Simplified Strategy for Testing Thyroid Function. *Clin Chem* 35(5):828-830,1986.
5. Beard J, Finch CA, Green WL: Interactions of Iron Deficiency, Anemia, and Thyroid Hormone Levels in The Response of Rats To Cold Exposure. *Life Sci* 10:691-697,1982.
6. Beard J, Green W, Miller L, Finch C: Effect of Iron Deficiency Anemia on Hormone Levels and Thermoregulation During Cold Exposure. *Am J Physiol* 247:R114-R119,1984.

7. Beard J, Tobin BW, Smith SM: Effects of Iron Repletion and Correction of Anemia on Norepinephrine Turnover and Thyroid Metabolism in Iron Deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 193(4):306-312,1990.
8. Beard J, Tobin B, Green W: Evidence for Thyroid Hormone Deficiency in Iron-Deficient Anemic Rats. *J Nutr* 119:772-778,1989.
9. Beard J: Feed Efficiency and Norepinephrine Turnover in Iron Deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 184(3):337-344,1987.
10. Beard J, Tobin B, Smith SM: Norepinephrine Turnover in Iron Deficiency at Three Environmental Temperature. *Am J Physiol* 255:R90-R96,1988.
11. Ben-Jonathan N, Arbogast LA, Hyde JF: Neuroendocrine Regulation of Prolactin Release. *Prog Neurobiol* 33:395-447,1989.
12. Bergman A, Bhatia NN, Hasen J: Effect of Thyroid Releasing Hormone on Bladder and Urethral Pressure. *Br J Urol* 56:397-400,1984.
13. Berk Ö: Atlaslı Kan Hastalıkları. Ankara. Türkiye Klinikleri Yayınevi 1989,5:71-78.
14. Bianco AC, Silva SE: Intracellular Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine is Required for the Optimal Thermogenic Function of Brown Adipose Tissue. *J Clin Invest* 79:295-230,1987.
15. Borowsky GD, Garofano CD, Rose LI, Levy RA: Blood Pressure Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1:197-200,1984.
16. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, et al: Reversible Focal Neurologic Deficits in Severe Iron Deficiency Anemia. *J Pediatr* 177(3):430-432,1990.
17. Burger AG, Davides R: Euthyroid Low T<sub>3</sub> States. In: Delang F, Fisher DA, Malvaux P(Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel. Karger 1985,pp 327-344.

18. Caldwell G, Gow SM, Sweeting VM, et al: A New Strategy for Thyroid Function Testing. *Lancet* 1(8438):1117-1119,1985.
19. Chopra IJ, Hersman JM, Pardridge WM, Nicoloff JT: Thyroid Function in Nonthyroidal Illnesses. *Ann Intern Med* 98:946-957,1983.
20. Çağlar MK: Demir Eksikliği ve Anemisi. *Katkı* 3(9/2):1025-1046,1982.
21. Dallman PR: Iron Deficiency Related Nutritional Anemias. In:Nathan DG, Oski FA(Eds).*Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia WB Saunders Co 1987,pp 274-314.
22. Dallman PR: Tissue Effects of Iron Deficiency. In:Jacobs A, Worwood M(Eds). *Iron Biochemistry And Medicine*. London. Academic Press 1974,pp 432-472.
23. Dallman PR, Siimes MA: Percentile Curves of Hemoglobin and Red Cell Volume in Infancy and Childhood. *J Pediatr* 94(1):26-31,1979.
24. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A: Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *Am J Clin Nutr* 33(1):86-118,1980.
25. Dallman PR, Beutler E, Finch CA: Effects of Iron Deficiency Exclusive of Anemia. *Br J Haematol* 40:179-184,1978.
26. Dallman PR: Biochemical Basis for The Manifestations of Iron Deficiency. *Ann Rev Nutr* 6:13-40,1986.
27. Daniak N, Hoffman R, Maffei LA, Forget BG: Potentiation of Human Erythropoiesis In Vitro by Thyroid Hormone. *Nature* 272:260-262, 1978.
28. de Los Santos ET, Mazzaferri EL: Thyroid Function Tests.Guidelines Interpretation in Common Clinical Disorders. *Postgrad Med* 85(5): 333-352,1989.
29. De Nayer P, Glincoer D: Thyroid Hormone Transport and Action. In: De Lange F, Fisher DA, Malvaux P(Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel,Karger 1985,pp 57-74.

30. Diagnostic Products Corporation. Coat-A-Count Total T<sub>3</sub>, January 6, 1988:1-12.
31. Diagnostic Products Corporation. Coat-A-Count Total T<sub>4</sub>, November 19, 1990:1-11.
32. Diagnostic Products Corporation. Coat-A-Count Prolactin IRMA. July 2, 1990:1-12.
33. Diagnostic Products Corporation. Coat-A-Count Ferritin IRMA. May 1, 1990:1-12.
34. Diagnostic Products Corporation. IRMA-Count, TSH with Monoclonal Anti-TSH Antibodies. June 15, 1990:1-15.
35. Dillman E, Gale C, Green W, et al: Hypothermia in Iron Deficiency Due To Altered Triiodothyronine Metabolism. *Am J Physiol* 239:R377-R381, 1980.
36. Early A, Valman HA, Altman DG, et al: Iron Deficiency, and Thalassemia in Preschool Children. *Arch Dis Child* 65:610-614, 1990.
37. Editorial. Serum Ferritin. *Lancet* 1:533-534, 1979.
38. Evans M, Croxson MS, Wilson TM, Ibbertson HK: The Screening of Patients with Suspected Thyrotoxicosis Using A Sensitive TSH Radioimmunoassay. *Clin Endocrinol* 22:445-451, 1985.
39. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, et al: Iron Deficiency in The Rat. *Physiological and Biochemical Studies of Muscle Dysfunction J Clin Invest* 58(8):447-453, 1976.
40. Fisher DA: Thyroid Hormone and Thyroglobulin Synthesis and Secretion. In: De Lange F, Fisher DA, Malvaux P (Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel, Karger 1985, pp 44-55.



41. Fisher DA: Thyroid Hormone Effects on Growth and Development. In: De Lange F, Fisher DA, Malvaux P(Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel, Karger 1985, pp 75-89.
42. Fisher DA, Vanderschueren-Lode WM: Laboratory Tests for Thyroid Diagnosis in Infants and Children. In: De Lange F, Fisher DA, Malvaux P(Eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel, Karger 1985, pp 127-142.
43. Fisher DA: Thyroid Gland. In: Brook GD(Ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1989, pp 309-337.
44. Ganong W: The Thyroid Gland. In: Ganong W(Ed). *Review of Medical Physiology*. Norwalk. Connecticut. Appleton & Lange 1989, pp 266-280.
45. Greenspan FS, Rappoport B: Thyroid Gland. In: Greenspan FS(Ed). *Basic and Clinical Endocrinology*. Norwalk Connecticut Appleton & Lange 1991, pp 188-246.
46. Greenspan SL, Klibanski A, Schoenfeld D, Ridgway EH: Pulsatile Secretion of Thyrotropin in Man. *J Clin Endocrinol Metab* 63(3): 661-668, 1986.
47. Guyton AC: The Thyroid Metabolic Hormones. In: Guyton AC(Ed). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co 1986, pp 897-908.
48. Günöz H, Neyzi O: Tiroid. In: Neyzi O, Ertuğrul T(Eds). *Pediatric*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1990, ss 1272-1288.
49. Harvey S: Thyrotrophin-Releasing Hormone: A Growth Hormone-Releasing Factor. *J Endocrinol* 125:345-358, 1990.
50. Heinen E, Herrmann J, Könighausen Th, Krüskemper HL: Secondary Hypothyroidism in Severe Nonthyroidal Illness? *Horm Metab Res* 13: 284-288, 1981.

51. Henderson SA, Dallman PR, Brooks GA: Glucose Turnover and Oxidation are Increased in The Iron Deficient Anemic Rat. *Am J Physiol* 250: E414-E421, 1986.
52. Jackson IM: Thyrotropin-Releasing Hormone. *N Engl J Med* 306(3):145-155, 1982.
53. Journey TH, Wartofsky L: Thyrotropin-Releasing Hormone Tests in An Outpatient Clinic. *South Med J* 78(7):774-781, 1985.
54. Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WS, et al: Relationship of Altered Thyroid Hormone Indices To Survival in Nonthyroidal Illnesses. *Clin Endocrinol* 16:565-574, 1982.
55. Klee GG, Hay ID: Assessment of Sensitive Thyrotropin Assays for an Expanded Role in Thyroid Function Testing: Proposed Criteria for Analytic Performance and Clinical Utility. *J Clin Endocrinol Metab* 64(3):461-471, 1987.
56. Klempa KL, Willis WT, Chengson R, et al: Iron Deficiency Decreases Gluconeogenesis in Isolated Rat Hepatocytes. *J Appl Physiol* 67(5): 1868-1872, 1989.
57. Koerper MA, Dallman PR: Serum Iron Concentration and Transferrin Saturation in the Diagnosis of Iron Deficiency in Children. Normal Developmental Changes. *J Pediatr* 91(6):870-874, 1977.
58. Kumandaş S: Trabzon Merkez ve Çevre Köylerindeki 12-17 Yaş Grubu Çocuklarda Demir Eksikliği İnsidansı. Uzmanlık Tezi, Trabzon 1987.
59. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationships Between Circulating and Intracellular Thyroid Hormones. Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2(1):87-102, 1981.
60. Lind P, Klima G, Költringer P, et al: Negative TRH test. Differential Mar Assessment by Sensitive TSH assay. *Schweiz Med Wochenschr* 118(31-33):1130-1135, 1988.

61. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A Clinical Evaluation of Serum Ferritin as an Index of Iron Stores. *N Engl J Med* 290(5):1213, 1974
62. Mackler B, Person R, Grace R: Iron Deficiency in the Rat: Effects on Energy Metabolism in Brown Adipose Tissue. *Pediatr Res* 19(10): 217-220, 1978.
63. Mackler B, Person R, Miller LR, et al: Iron Deficiency in the rat: Biochemical Studies of Brain Metabolism *Pediatr Res* 12:217-220, 1978.
64. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillman E, et al: Effect of Exposure to Low Temperature on Normal and Iron-Deficient Subjects. *Am J Physiol* 246:R380-R383, 1984.
65. Mckay RH, Higuchi DA, Winder WW, et al: Tissue Effects of Iron Deficiency in the Rat. *Biochim Biophys Acta* 757:352-358, 1983.
66. Mehta BC: Iron Deficiency. Prevalence and Problems. *J Assoc Physicians India* 38(6):421-424, 1990.
67. Mori M, Michimata T, Yamada M, et al: Food Deprivation Decreases the Blood TRH Concentration in the Rat. *Exp Clin Endocrinol* 91(1): 97-104, 1988.
68. Mori M, Yamada M, Kobayashi S: Role of the Hypothalamic TRH in the Regulation of Its own Receptors in Rat Anterior Pituitaries. *Neuroendocrinology* 48:153-159, 1988.
69. Organisation Mondiale De La Sante Serie De Rapports Technique Les Anemias Nutritionelles Geneve 1972 No 503.
70. Oski FA, Honig AS, Helu B, Hovanitz P: Effect of Iron Therapy on Behaviour Performance in Nonanemic, Iron-Deficient Infants. *Pediatrics* 71(6):877-880, 1983.
71. Patiroğlu T, Doğan P: Iron Deficiency Anemia and Catecholamine Metabolism. *Indian Pediatr* 28:51-56, 1991.

72. Patıroğlu T, Özdemir MA, Hasanoğlu E: İlkokul Çocuklarında Anemi Taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 30:315-319,1987.
73. Paul T, Meyers B, Witorsch, et al: The Effect of Small Increases in Dietary Iodine on Thyroid Function in Euthyroid Subjects. *Metabolism* 37(2):121-124,1988.
74. Penny R, Spencer CA, Frasier SD, Nicoloff JT: Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroglobulin Levels Decrease with Chronological Age in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 56(1):177-180, 1983.
75. Popovic WJ, Brown JE, Adamson JW: The Influences of Thyroid Hormones on In Vitro Erythropoiesis. *J Clin Invest* 60:907-913,1977.
76. Ratge VD, Barthels U, Wisser H: Side Effects and Changes in Plasma Norepinephrine Levels After Intravenous Injection of Thyroliberin in Subjects with Normal and Anormal Thyroid Function. *J Clin Chem Clin Biochem* 25(7):393-400,1987.
77. Saarinen UM, Siimes MA: Developmental Changes in Serum Iron, Total Iron Binding Capacity and Transferrin Saturation in Infancy. *J Pediatr* 91(6):875-877,1977.
78. Schultz AL: Thyroid Function Tests. Selective Use for Cost Containment. *Postgrad Med* 80(2):219-228,1986.
79. Shukla AK, Agarwal KN, Chansuria JPN, Taneja V: Effect of Latent Iron Deficiency on 5-Hydroxytryptamine Metabolism in Rat Brain. *J Neurochem* 52(3):730-735,1989.
80. Smith SM, Beard JL: Norepinephrine Turnover in Iron Deficiency: Effect of Two Semi-Purified Diets. *Life Sci* 45(4):341-347,1989.
81. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al: Specificity of Sensitive Assays of Thyrotropin (TSH) Used to Screen for Thyroid Disease in Hospitalized Patients. *Clin Chem* 33(8):1391-1396,1987.

82. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyostatistik*. Ankara, Hatiboğlu Yayınları 1989, ss 114-120, 154-166.
83. *Symposium on Sensitive TSH Assays. Introductions Thyroid Function Testing: A New Era*. *Mayo Clin Proc* 63:1026-1027, 1988.
84. Tang F, Wong TM, Loh TT: *Effects of Cold Exposure or TRH on the Serum TSH Levels in the Iron-Deficient Rat*. *Horm Metab Res* 20:616-619, 1988.
85. Thornes M, McLead DT, Carr D: *Economy and Efficiency in Routine Thyroid-Function Testing: Use of Sensitive Immunoradiometric Assay for Thyrotropin in a General Hospital Laboratory*, *Clin Chem* 33(9): 1635-1638, 1987.
86. Tobin BW, Beard JL: *Interactions of Iron Deficiency and Exercise Training Relative to Tissue Norepinephrine Turnover, Triiodothyronine Production and Metabolic Rate in Rats*. *J Nutr* 120:900-908, 1990.
87. Vierhapper H, Laggner A, Waldhausl W, et al: *Impaired Secretion of TSH in Critically Ill Patients with "Low T<sub>4</sub>-Syndrome"*. *Acta Endocrinol* 101:542-549, 1982.
88. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA: *Iron Deficiency Anemia and Increased Urinary Norepinephrine Excretion*. *J Pediatr* 86:542-547, 1975.
89. Wartofsky L, Burman KD: *Alterations in Thyroid Function in Patient with Systemic Illness: The "Euthyroid Sick Syndrome"*. *Endocr Rev* 3(2):164-217, 1984.
90. Wehmann RE, Gregerman RI, Burns WH, et al: *Suppression of Thyrotropin in the Low-Thyroxine State of Severe Nonthyroidal Illness*. *New Eng J Med* 312:546-552, 1985.
91. Wejmer MC, Neering H, Welten C: *Preliminary Report: Furunculosis and Hypoferraemia*. *Lancet* 336:464-66, 1990.

92. White GH: Recent Advances in Routine Thyroid Function Testing. *Crit Rev Clin Lab Sci* 24(4):315-362,1987.
93. Whittaker P, Mahoney AW, Hendricks DG: Effect of Iron-Deficiency Anemia on Percent Blood Volume in Growing Rats. *J Nutr* 114:1137-1142,1984.
94. Willis WT, Gohil K, Brooks GA, Dallman PR:Iron Deficiency Improved Exercise Performance within 15 Hours of Iron Treatment in Rats. *J Nutr* 120:909-916,1990.
95. Wintrobe MM:Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia.In:Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN(Eds). *Clinical Hematology*. Philadelphia, Lea & Febiger 1981, pp 617-636.
96. Yetgin S, Altay Ç, Ciliv G ve ark: Demir Eksikliği Anemisinde Lökosit Öldürme Fonksiyonları ve İlgili Bazı Enzimlerin İncelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 21(3):130-136,1978.
97. Yetgin S, Ciliv G, Altay Ç: Demir Eksikliği Anemisinde Nötrofil Glutasyon Peroksidaz Enzim Eksikliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 28:111-117,1985.
98. Youdim MBH, Ben-Shachar D, Lehuda S: Putative Biological Mechanisms of the Effect of Iron Deficiency on Brain Biochemistry and Behavior. *Am J Clin Nutr* 50:607-17,1989.
99. Yücecan S: Türkiye'de Beslenme Sorunları ve Boyutları. Devlet Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksekokulu Yayınlarından. Ekim 1989,ss 32-74.
100. Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, et al: Sensitivity and Predictive Value of Serum Ferritin and Free Erythrocyte Protoporphyrin for Iron Deficiency. *J Lab Clin Med* 113(1):73-79,1989.
101. Zucker AR, Chernow B, Fields AI, et al: Thyroid Function in Critically Ill Children. *J Pediatr* 107(4):552-554,1985.

Ek Tablo 1. Hasta Grubunun Fiziksel Özellikleri

Sıra No	Hastanın Adı Soyadı	Dosya No	Cinsiyeti	Hastanın Yaşı		Kemik Yaşı	Ağırlık		Boy		Kulaç Cn	Baş-Sym-Pubis Cn	Sym.Pubis-Taban Cn	Üst Alt
				Yaşı	Kemik Yaşı		Kg	Persentil	Cm	Persentil				
1	AÖ	560033	E	4(48 ay)	28 ay	19	75-00	107	75-90	101	58	49	1.18	
2	KK	555905	E	15(180 ay)	12 ay	47	10-25	164	25-50	163.5	80	84	0.95	
3	YA	514771	E	13 ay	15 ay	9.6	25-50	75	50	81	39	36	1.08	
4	MT	551338	E	16 ay	15 ay	10.1	25-50	75	10-25	78	43	32	1.17	
5	AA	550529	E	3(36 ay)	30 ay	14	25-50	91	10-25	90	49	42	1.17	
6	SU	462041	E	18 ay	2.5 y	11.2	50	82	50-75	80	44	37	1.19	
7	İK	460938	E	23 ay	20 ay	12	25-50	80	10	83	43	39	1.10	
8	AO	564657	E	4(48 ay)	34 ay	17	50-75	100	25-50	98	55	45	1.22	
9	SÇ	515136	K	8 ay	5 ay	7.2	10	70	25-50	66	43	27	1.59	
10	KÖ	546990	E	14 ay	16 ay	9.4	10-25	79	50-75	79	44	35	1.26	
11	KB	548745	E	10(120 ay)	8 y	22	3	125	3	119	61	64	0.95	
12	HİÇ	567942	E	13(156 ay)	11 y	39	10-25	143	3-10	142	62	81	0.77	
13	FK	564032	K	18 ay	14 ay	12	75	83	75-90	74	44	39	1.13	
14	SB	560350	E	3(36 ay)	6 ay	10	3	81	3	77	41	40	1.03	
15	RŞ	567438	K	15 ay	8 ay	8	3-10	71	10	72	37	34	1.09	
16	CY	556900	E	18 ay	2	13.8	90-97	90	97	86	44	46	0.96	
17	MB	561711	E	12 ay	12 ay	8.6	10-25	77	75-90	72	41	36	0.89	
18	TİŞ	465690	E	11(132 ay)	5 y	21	3	125	3	119	63	62	1.02	
19	FS	556900	K	10(120 ay)	8 y	25	3	126	3	123	62	64	0.97	
20	EC	383389	E	4(48 ay)	2.5 y	15	25	89	3	85	42	47	0.89	
21	İÖK	551277	E	13 ay	15 ay	10	50	78	75-90	75	41	37	1.11	
16	Hasta		$\bar{X}$	3.99	3.20	16.33	30.56-43.00	94.88	32.56-44.56	93.09	49.19	45.63	1.13	
	Hasta		Sx	±4.51	±3.69	±11.24	±28.67-30.30	±27.21	±30.00-33.32	±26.85	±11.27	±16.64	±0.19	
21	Hasta		$\bar{X}$	4.33	3.29	16.23	27.62-37.81	95.86	32.38-42.95	93.05	49.33	46.48	1.09	
	Hasta		Sx	±4.50	±3.46	±10.23	±26.93-29.24	±26.08	±31.40-35.99	±25.71	±11.06	±15.67	±0.18	

Ek Tablo II. Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri

Sıra	Hastanın Adı Soyadı	Dosya No	Cinsiyeti	Hastanın		Ağırlık		Boy		Kulaç Cn	Baş-Sym.Pubis Cn	Sym.Pubis-Taban Cn	Üst Alt
				Yaşı	Kemik Yaşı	Kg	Persentil	Cm	Persentil				
1	FB	571366	E	6(72 ay)	5 y	17.5	10-25	106	10-25	105	54	52	1.04
2	GS	570028	E	4(48 ay)	4 y	16	25-50	98	10-25	93	51	47	1.09
3	SÇ	569985	K	10(120 ay)	9 y	27	10-25	132	10-25	131	66	66	1.00
4	HİM	455210	E	7(84 ay)	5 y	24	50-75	125	75	122	64	61	1.05
5	OG	568088	E	24 ay	15 ay	17.5	97	96	97	97	54	42	1.29
6	HS	576704	E	9(108 ay)	10 ay	25	25	135	50-75	128	68	67	1.01
7	YA	566276	K	10(120 ay)	12 y	33	25-50	136	25-50	142	69	67	1.03
8	HÜ	566716	K	6(72 ay)	5 y	16.5	10-25	105	10-25	109	52	53	0.98
9	GS	565803	E	4(48 ay)	2 y	15	25	100	50	94.5	52	48	1.08
10	ŞB	544901	E	15 ay	9 ay	87	10	75	25	78	41	34	1.21
11	ŞÜ	470776	E	21 ay	26 ay	12.5	50-75	84	50	87	46	38	0.21
Kontrol Grubu		11 Hasta	$\bar{X}$	5.55 ±3.23	5.06 ±3.78	19.34 ±7.10	30.64-43.82 ±26.63-27.86	108.36 ±20.89	37.45-47.45 ±29.59-25.52	107.5 ±20.64	56.09 ±9.31	52-27 ±11.78	1.09 ±0.10
Hasta Grubu		16 Hasta	$\bar{X}$	3.99 ±4.51	3.20 ±3.69	16.33 ±11.24	30.56-43.00 ±28.67-30.30	94.88 ±27.21	32.56-44.56 ±30.00-33.32	93.09 ±26.85	49.19 ±11.27	45.63 ±15.64	1.13 ±0.19

ORTALAMA DEĞERLER



Ek Tablo III. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Önceki Test Sonuçları

Sıra No	Hastanın Adı Soyadı	T <sub>3</sub> (nanog/dL)		T <sub>4</sub> (µg/dL)		TSH (µU/ml)				Prolaktin (nanog/ml)				Hb (µg/dL)	SD (µg/dL)	SDBK (µg/dL)	TS %	Ferritin (nanog/dL)
		0'	120'	0'	120'	0'	30'	60'	120'	0'	30'	60'	120'					
1	AÖ	116.00	171.57	5.20	6.40	4.30	22.90	19.50	10.00	8.01	74.36	27.14	8.72	5.9	14	443	3.16	11.00
2	KK	232.30	240.70	9.50	10.50	2.22	19.12	13.74	6.63	7.21	35.31	18.22	8.03	8.0	26	447	5.82	4.87
3	YA	207.98	295.70	10.51	13.10	1.49	9.09	6.54	3.47	23.54	47.49	31.97	25.86	8.8	40	370	10.81	4.79
4	MT	153.75	302.44	13.05	11.91	3.49	21.69	12.90	6.04	34.78	64.55	37.09	17.03	8.8	35	410	8.54	34.82
5	AA	152.81	225.17	10.40	11.49	2.67	19.51	10.11	4.34	22.39	39.99	30.88	31.95	8.4	30	300	10.00	12.37
6	SU	89.28	123.30	5.40	6.90	4.46	17.02	11.74	2.99	2.60	15.70	6.30	4.90	8.9	13	458	2.84	5.11
7	İK	218.70	364.10	8.85	8.89	4.56	31.90	17.35	8.01	18.28	87.66	40.31	18.47	8.4	13	434	3.00	4.90
8	AO	139.75	227.10	7.31	9.76	2.32	14.97	12.90	6.38	30.52	60.70	36.21	18.55	5.8	13	421	3.09	56.10
9	SÇ	77.10	135.50	9.50	11.50	0.40	12.00	8.50	3.20	4.90	11.20	8.50	3.90	7.0	26	368	7.07	8.91
10	KÖ	184.96	283.28	11.20	12.40	5.50	23.80	35.40	13.30	9.13	37.16	23.56	10.18	6.1	27	430	6.28	4.35
11	KB	104.10	180.40	6.60	7.20	3.00	30.20	22.70	8.90	6.10	9.60	3.70	3.10	6.3	13	416	3.12	6.31
12	HİÇ	168.60	299.00	10.7	11.70	1.60	12.90	8.50	3.60	8.80	27.4	18.10	8.30	8.8	14	306	4.58	4.83
13	EK	79.36	204.01	8.80	11.15	3.30	21.50	18.80	10.30	51.91	86.13	57.19	33.80	7.1	25	380	6.58	4.96
14	SB	168.80	204.22	8.23	8.35	1.18	10.59	10.62	7.50	19.12	33.98	33.17	26.52	5.8	26	329	7.90	8.44
15	RŞ	150.00	210.00	11.50	12.30	2.50	15.40	10.40	5.40	11.40	29.30	17.30	11.80	7.0	26	408	6.37	4.91
16	CY	195.25	291.30	11.44	11.32	0.95	9.90	6.20	3.00	24.03	37.03	24.12	12.92	8.6	39	421	9.26	4.95
17	MB	54.60	90.20	8.20	8.30	0.32	10.30	5.70	1.20	12.28	28.62	15.36	8.55	4.0	13	485	2.68	4.77
18	TİŞ	109.60	177.10	9.07	10.78	3.10	27.08	15.40	8.10	14.3	43.30	24.60	12.50	5.7	14	400	3.50	5.72
19	FS	153.33	187.48	5.30	5.70	2.70	27.98	20.10	9.00	29.26	74.57	32.84	11.39	7.1	14	486	2.88	4.83
20	EC	132.60	199.70	6.10	7.50	3.00	20.70	14.20	6.30	2.30	11.60	8.00	6.60	8.0	13	457	2.84	4.84
21	İÖK	268.49	276.97	7.84	8.36	4.24	5.08	9.64	5.37	20.33	18.62	11.68	11.03	8.0	12	405	2.96	4.84
16	ÖRNEKLER	$\bar{X}$ 152.42	230.49	9.26	10.27	2.75	18.28	14.12	6.44	17.67	43.60	25.86	15.25	7.48	23.75	396.31	6.15	11.35
		Sx ±49.07	±64.40	±2.26	±2.13	±1.45	±6.86	±7.40	±3.07	±13.29	±24.70	±13.94	±9.85	±1.22	±9.48	±49.51	±2.67	±14.08
21	DEĞERLER	$\bar{X}$ 150.35	219.97	8.80	9.76	2.73	18.27	13.85	6.33	17.20	41.63	24.11	14.00	7.26	21.24	408.29	5.39	9.84
		Sx ±55.36	±66.10	±2.25	±2.22	±1.42	±7.42	±6.89	±2.99	±12.37	±24.40	±13.29	±8.90	±1.37	±9.42	±51.69	±2.70	±12.51

Ek Tablo IV. Hasta Grubunda Demir Tedavisinden Sonra Test Sonuçları

Sıra No	Hastanın Adı	Soyadı	T <sub>3</sub> (nanog/dl)	T <sub>4</sub> (µg/dl)	TSH(µu/ml)	Prolaktin(nanog/dl)	Hb(g/dl)	SD(µg/dl)	SDEK(µg/dl)	TS(%)	Ferritin(nanog/dl)
1	AÖ		178.00	5.71	3.03	7.50	12.7	150	215	69.77	4.90
2	KK		191.71	6.97	1.86	7.54	13.0	112	229	48.91	27.42
3	YA		179.40	9.33	1.82	17.20	13.4	80	185	43.24	4.88
4	MF		123.30	8.28	0.64	4.44	10.8	44	199	22.11	79.17
5	AA		211.80	9.18	2.70	24.40	13.0	41	227	18.06	24.54
6	SU		143.80	7.40	3.40	14.40	10.0	40	329	12.18	10.42
7	İK		135.93	9.04	2.54	5.34	13.8	105	302	34.77	30.69
8	AO		161.43	7.19	2.43	4.74	11.5	53	381	13.00	14.88
9	SÇ		145.00	8.10	1.40	19.60	10.4	129	372	34.68	57.3
10	KÖ		209.90	12.09	3.85	8.17	12.0	70	330	21.21	7.69
11	KB		173.90	6.80	1.29	3.40	10.2	56	299	18.73	4.81
12	HİÇ		142.80	8.32	1.48	9.22	12.4	103	228	45.18	28.48
13	FK		130.60	6.21	3.34	4.26	10.0	103	147	70.07	341.67
14	SB		207.70	8.74	2.24	10.83	10.3	38	329	11.55	4.94
15	RŞ		206.90	8.68	2.72	17.86	10.4	52	380	14.00	6.35
16	CY		186.30	8.47	0.55	16.28	12.4	53	370	14.3	8.34
	Tedaviden		$\bar{X}$ 174.28	8.16	2.21	10.95	11.64	76.81	282.63	30.73	41.03
	Sonra		$Sx \pm 27.99$	$\pm 1.50$	$\pm 0.97$	$\pm 6.49$	$\pm 1.34$	$\pm 35.51$	$\pm 77.64$	19.74	$\pm 82.89$
	Tedaviden		$\bar{X}$ 152.42	9.26	2.75	17.67	7.48	23.75	396.31	6.15	11.35
	Önce		$Sx \pm 49.07$	$\pm 2.26$	$\pm 1.45$	$\pm 13.29$	$\pm 1.22$	$\pm 9.48$	$\pm 49.51$	2.67	$\pm 14.08$

ORTALAMA  
DEĞERLER

Ek Tablo V. Kontrol Grubu Test Sonuçları

Sıra No	Adı Soyadı	T <sub>3</sub> (nanog/dL)		T <sub>4</sub> (µg/dL)		TSH (µu/ml)			Prolaktin (nanog/dL)				Hb (g/dL)	SD (µg/dL)	SDEK (µg/dL)	TS (%)	Ferritin (nanog/dL)	
		0'	120'	0'	120'	0'	30'	60'	120'	0'	30'	60'						120'
1	FB	107.69	170.41	7.99	9.17	2.84	16.72	12.11	8.03	6.15	47.19	31.97	9.87	55	271	20.29	377.35	
2	GS	86.83	223.96	5.76	5.50	0.97	17.68	13.41	12.70	6.71	106.60	50.90	20.06	55	263	20.75	65.85	
3	SÇ	122.64	272.26	9.69	11.76	0.93	9.71	7.00	2.84	3.86	24.75	13.45	5.17	42	291	14.43	50.44	
4	HİM	209.33	274.02	9.89	11.36	0.98	10.86	6.60	2.99	4.93	19.64	9.41	7.13	69	291	23.71	25.18	
5	OG	230.7	310.6	8.85	9.34	1.49	11.46	8.23	6.12	18.20	38.20	30.40	20.70	85	342	24.85	17.28	
6	HS	66.5	159.5	7.07	8.54	1.09	14.03	10.00	4.54	24.0	68.9	57.4	47.1	85	200	42.5	173.3	
7	YA	67.6	121.8	8.70	10.45	3.45	20.27	16.06	11.31	5.9	42.1	27.6	15.6	130	215	60.46	49.6	
8	HÜ	166.5	188.3	8.48	8.95	4.8	24.9	12.9	4	13.2	38.3	21.2	12	55	222	24.77	31.23	
9	GS	56.34	124.1	7.54	9.88	1.33	14.18	9.61	4.18	8.16	61.57	21.96	12.70	50	290	17.24	110.1	
10	ŞB	115.54	130.78	7.86	9.43	0.53	3.84	0.475	0.518	4.20	39.63	20.24	6.66	100	357	28.01	22.80	
11	ŞÜ	60.9	130.4	6.98	7.40	1.13	22.18	14.05	13.97	16.44	77.34	49.44	17.96	48	300	16.0	16.69	
ORTALAMA		X̄	117.32	191.47	8.07	9.24	1.78	15.08	10.04	6.47	10.16	51.29	30.36	15.90	70.36	276.55±26.64	85.44	
DEĞERLER		Sx	±60.62	±68.46	±1.22	±1.74	±1.34	±6.09	±4.38	±4.44	±6.76	±25.37	±15.84	±11.65	±27.00	±49.74	±13.56	±107.84

EK: B2

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof.Dr.Neside ÇETİN



Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Prof.Dr.Pakize DOĞAN




Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.M.Akif ÖZDEMİR



Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.Selim KURTOĞLU



Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Doç.Dr.H.Basri ÜSTÜNBAŞ

