

Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine etkileri

Zübeyde GÜNDÜZ, Sefer KUMANDAŞ, Selim KURTOĞLU, Kazım ÜZÜM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, KAYSERİ

Demir eksikliği ve anemisinin biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel sonuçları bir çok araştırmaya konu olmuş, tiroid fonksiyonları üzerine etkileri olup olmadığı ise daha çok deney hayvanlarında incelenmiştir. Demir eksikliği olan raflarda soğuk uygulamasına cevap olarak plazma hormon düzeylerinde beklenen artışın olmadığı gösterilmiş, insanlarda bu konuya aydınlık getirecek yeterli çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada; demir eksikliği anemisinin tiroid hormonu metabolizması üzerine etkisi olup olmadığı, bazal tiroid fonksiyonları ve Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) uyarım testi bazal Serum Triiodotironin (T₃), Serum Tiroksin (T₄), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Prolaktin değerleri ve demir tedavisinden sonraki T₃ değeri ile T₃/T₄ oranı kontrol grubu değerlerinden daha yüksek bulundu. Bu bulgular demir eksikliği anemisinde 5' deiodinaz enzim aktivitesinin azalması ve buna bağlı T₄ ⇒ T₃ dönüşümünün yavaşlaması ile izah edilmeye çalışıldı. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(4): 205-209]

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, Tiroid fonksiyonları

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda anemiye kolaylıkla bağlanamayan bir çok biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler de olmaktadır (1). Diğer taraftan tiroid fonksiyonlarının birçok sistemik hastalık ve ilaçtan önemli oranda etkilendiği de bilinmektedir.

Çocuklarda sık görülen hastalıklardan biri olan demir eksikliği anemisinde tiroid fonksiyonları hakkındaki çalışmalar sınırlı olup bu konudaki verilerin hemen hepsi hayvan deneylerinden sağlanmıştır. Demir eksikliği geliştirilen ratlar, soğuğa maruz bırakıldıklarında, serum triiodotironin (T₃) ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinde yeterli yükselme gözlenmemiştir (2-8). Bu bulgular bizi, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tiroid fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini araştırmaya yöneltmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Temmuz 1990-Şubat 1991 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek başka bir sistemik hastalığı olmayan, 21'inde demir eksikliği anemisi saptanan, 11'i de kontrol grubu olmak üzere toplam 32 çocuk

alındı. Çalışmaya alınan demir eksikliği anemili çocukların 17'si (%81) erkek, 4'ü (%19) kız idi. Kontrol grubundaki çocukların 8'i (%73) erkek, 3'ü (%27) kız idi. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaşları 6 ay-15 yaş arasında olup vakaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamızda anemi tanısı Dünya Sağlık Teşkilatı'nın deniz seviyesinde alt sınır olarak kabul ettiği hemoglobin (Hb) değerlerine göre (9), demir eksikliği tanısı, transferrin saturasyonu (TS) ve serum ferritin değerlerine göre konuldu (10). Hemoglobin ölçümleri kapiller kandan coulter-counter otomatik hematoloji analizörü ile yapıldı. Serum demir düzeyi (SD) ve serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) tayini için hazır (Sigma Diagnostics Iron and Iron Binding Capacity Reagents) kitleri kullanıldı. Serum ferritin, serum triiodotironin (T₃), serum tiroksin (T₄), tiroid stimulan hormon (TSH), Prolaktin (PRL) düzeyleri radioimmunoassay yöntemiyle ölçüldü.

Bazal T₃, T₄, TSH ve PRL düzeyleri için kan örneği alınmasını takiben hastalara 7 mikrogram/kg dozunda intravenöz bolüs Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) verildi ve 30, 60 dakikalarda TSH ve PRL düzeyleri için 120. dakikada T₃, T₄, TSH ve PRL için kan örnekleri alındı. TRH uyarım testine hipofiz cevabının bir göstergesi olarak çalışmaya serum prolaktin düzeyleri de dahil edildi. TRH uyarım testi tüm çocuklara sa-
30 30
bah 08 -10 saatleri arasında uygulandı. Test sırasında çocuklarda TRH'nın hiçbir yan etkisine rastlanmadı.

Geliş Tarihi: 13.2.1992

Kabul Tarihi: 11.4.1992

Yazışma Adresi: Zübeyde GÜNDÜZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri ABD, KAYSERİ

Turk J Med Res 1992, 10 (4)

Tablo 1. 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 (% 45.5)
11 yaş - 14 yaş	2 (%9.5)	2(%12.5)	—
15 yaşında	1 (%4.8)	1 (%6.3)	—

TRH uyarım testi yapıldıktan sonra demir eksikliği olan 21 çocuğa +2 değerlikli demir (demir sülfat) 5 mg/kg/gün dozunda oral olarak başlandı ve tedaviye 3 ay süre ile devam edildi. Üç çocuk takibi sağlanamadığı, iki çocuk da demir tedavisini düzenli kullanmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Demir tedavisini takiben kalan 16 çocuktan Hb, SD, SDBK, ferritin, bazal T₃, T₄, TSH, PRL ölçümleri tekrarlandı.

İstatistiksel analiz çalışmaları demir tedavisini düzenli kullanan 16 çocuk dikkate alınarak yapıldı. İstatistiksel çalışmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Serum demir düzeyi ve Hb düzeyleri ile serum T₃, T₄, TSH, PRL değerleri arasındaki ilişkiler korelasyon-regresyon testine göre yapıldı (11).

BULGULAR

Hasta grubunda 2 aylık demir tedavisini takiben Hb, SD, TS ve serum ferritin düzeyleri anlamlı olarak yük-

seldi. Bu değerler ferritin dışında kontrol gurubunun değerlerinden farklı değildir (p>0.05, ferritin için p<0.05) (Tablo 2).

Hasta gurubunun tedaviden önceki bazal T₃, T₄, TSH ve Prolaktin değerleri kontrol gurubunun T₃, T₄, TSH ve Prolaktin değerlerinden yüksek bulundu (p>0.05) (Tablo 2). Demir tedavisinin tamamlanmasından sonraki değerler ise T₃ dışında kontrol gurubu değerlerinden farklı değildi. Tedaviden önce yüksek olan T₃ değeri (152.42 ng/dl) tedaviden sonra daha da yükseldi (174.83 ng/dl). Tedaviden sonra serum T₃ düzeyi ile birlikte T₃/T₄ oranı da yüksek bulundu (Tablo 2).

TRH uyarım testine T₃, T₄, TSH ve Prolaktin cevabı açısından hasta ve kontrol gurupları arasında fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3). TSH'nin zamana göre artış miktarı 120. dakikada, Prolaktin'in zamana göre artış miktarı ise tüm zamanlarda kontrol gurubundan daha düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun tedaviden önce ve tedaviden sonraki Hb, Sd, SDBK, TS, Ferritin, T₃, T₄, TSH, PRL ve T₃/T₄ oranlarının karşılaştırılması

Test	Hasta gurubunda tedaviden önceki ve tedaviden sonraki Hb, SD, SDBK, TS, Fer, T ₃ , T ₄ , TSH, PRL, ve T ₃ /T ₄ oranlarının karşılaştırılması.					Hasta gurubunda tedaviden önceki ve kontrol gurubunda Hb, SD, SDBK, TS, Fer, T ₃ , T ₄ , TSH, PRL, ve T ₃ /T ₄ oranlarının karşılaştırılması.					
	Hasta gurubu Tedaviden önce		P	Hasta gurubu Tedaviden sonra		P	Kontrol gurubu		P	Hasta gurubu Tedaviden önce	
	n	x ± Sx		n	x * Sx		n	x * Sx		n	x * Sx
Hb(gr/dl)	16	7.48± 1.22	< 0.05	16	11.64± 1.34	> 0.05	16	12.70*0.85	<0.05	16	7.48*1.22
SD(ug/dl)	16	23.75*9.48	< 0.05	16	76.81* 35.54	> 0.05	16	70.36*27.00	< 0.05	16	23.75*9.48
SDBK(u.g/dl)	16	396.30*49.51	<0.05	16	282.63*77.64	> 0.05	16	267.5*49.74	< 0.05	16	396.30*49.51
TS(X)	16	6.15 ±2.67	<0.05	16	30.72*19.76	>0.05	16	26.69*13.52	< 0.05	16	6.15*2.07
Fer(ug/L)	16	11.35± 1408	< 0.05	16	41.03*82.89	< 0.05	16	85.44*107.84	<0.05	16	11.35*14.08
T3(ng/dl)	16	154.42*49.07	< 0.05	16	174.83*28.70	< 0.05	16	117.32*60.62	< 0.05	16	152.42*49.07
T4(ug/dl)	16	9.26* 2.26	< 0.05	16	8.16*1.50	> 0.05	16	8.07*1.22	< 0.05	16	9.26*2.26
TSH (uIU/ml)	16	2.90*1.36	< 0.05	16	2.26*0.98	> 0.05	16	1.78*1.33	< 0.05	16	2.90*1.36
PRL (ng/ml)	16	19.66*13.01	< 0.05	16	10.58*6.21	> 0.05	16	8.20*5.33	< 0.05	16	19.66*13.01
T3/T4	16	0.017*0.005	< 0.05	16	0.022*0.001	< 0.05	16	0.014*0.006	< 0.05	16	0.017*0.005

Hasta gurubunda tedaviden sonraki ve kontrol gurubunda Hb, SD, SDBK, TS, Fer, T₃, T₄, TSH, PRL, ve T₃/T₄ oranlarının karşılaştırılması.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında TRH uyarım testine TSH, PRL, T4 ve T3 cevaplarının karşılaştırılması

Test	Zaman (dakika)	Hasta Gurubu		Kontrol Gurubu		P
		n	$\bar{x} \pm Sx$	n	$\bar{y} \pm Sx$	
TSH (uIU/ml)	0	16	2.90±1.36	11	1.78*1.33	<0.05
	30	16	16\28±6.36 (8.40±6.00)	11	15.08*6.09 (10.44±4.88)	>0.05 >0.05
	60	16	14.22±6.44 (6.28±4.39)	11	10.04±4.84 (6.81*3.89)	>0.05 >0.05
	120	16	7.40±3.07 (2,91*1.81)	11	6.47 ±4.44 (4.63*4.15)	>0.05 <0.05
PRL (ng/ml)	0	16	19.66±13.01	11	8.20*5.33	<0.05
	30	16	43.60±24.70 (3.10±2.10)	11	51.29*25.37 (6.42*3.93)	>0.05 <0.05
	60	16	25.86*13.94 (1.82*0.87)	11	30.36*15.84 (3.55*1.95)	>0.05 <0.05
	120	16	15.25*9.85 (0.98±0.38)	11	15.90*11.65 (1.82*0.87)	>0.05 <0.05
T4 (ug/dl)	0	16	9.26±2.26	11	8.07*1.22	<0.05
	120	16	10.27±2.13	11	9.24*1.74	>0.05
T3 (ng/dl)	0	16	152.42*49.07	11	117.32*60.62	<0.05
	120	16	<u>230.49±64.40</u>	11	191.47*68.46	>0.05

(Parantez içindeki değerler TSH ve PRL için zamana göre artış miktarlarını göstermektedir)

TARTIŞMA

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de halk sağlığı sorunu olan demir eksikliği anemisi, Avrupa'lı çocuklarda %5, Asya'nın çocuklarda %20 oranında görülmektedir (12). Ülkemizde yapılan değişik araştırmalarda farklı oranlar bulunmuştur (13,14). Hastalarda, aneminin klinik bulgularına ilave olarak nedeni henüz tam anlaşılabilen huzursuzluk, davranış bozukluğu, dikkat azalması ve

öğrenme güçlüğü gibi zihinsel değişiklikler de görülebilmektedir (15,16). Demir eksikliği anemili çocuklarda görülen bu bulgulardan, epinefrin, norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin düzey değişikliklerine de MAO enziminin aktivitesindeki azalmanın yol açtığı ileri sürülmüştür (1,17,18). Bu görüşü desteklemeyen çalışmalarda, demir eksikliğinde MAO aktivitesinin karaciğer, kalp, adrenal bez ve trombositlerde düşük, fakat santral sinir sisteminde normal ol-

duğu (1,10,19-21), hatta MAO'nun yapısında demir bulunmadığı da ileri sürülmektedir (19-22). Youdim ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada demir eksikliği olan ratların beyinlerinde dopamin **D2** reseptörlerinin azaldığını gösteren bulgular elde edilmiştir. Bütün bu çalışmalara rağmen bu konuya henüz tam bir açıklık getirilebilmiş değildir.

Tiroid fonksiyonları ile zihinsel fonksiyonlar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Demir eksikliği olan ratlarda **T3**, **T4** değerleri bazı çalışmalarda normal (6,22), bazı çalışmalarda düşük bulunmuştur (5,8). Çocuklardaki zihinsel değişikliklerin tiroid fonksiyonları ile ilgili olabileceği akla gelebilir. Bu çalışmada **T3** ve **T4** düzeylerini kontrol gurubundan daha yüksek bulduk. Buna dayanarak, demir eksikliği olan çocuklarda görülen zihinsel fonksiyon bozukluklarının tiroid fonksiyonları ile ilgili olmadığını söyleyebiliriz.

Soğuk bir çevreye transfer edilen deney hayvanlarının serum TRH, TSH ve katekolamin düzeylerinde yükselme, **T4** sekresyonunda ve periferal **T4** ve **T3** dönüşümünde artış gözlenmektedir (2,5,6,23). Demir eksikliği olan ratlarda bu artışın olmadığı gösterilmiştir (2,6,8,22,23). Martinez ve arkadaşları (24) tarafından yapılan bir araştırmada demir eksikliği olan insanlarda da aynı bulgu saptanmış, demirin tiroid hormonlarının sentez, sekresyon ve periferal metabolizmaları üzerine etkileri olabileceği ileri sürülmüştür (5,6,22-24).

Demir eksikliğin tiroid hormon metabolizması üzerine olan etkilerinin incelenmeye çalışıldığı bu çalışmada dikkatimizi çeken birinci önemli bulgu bazal **T3**, **T4**, TSH değerlerinin kontrollerden yüksek olmasıdır (Tablo 2). Ratlarda yapılan çalışmalarda bazal **T3**, **T4** değerleri normal veya düşük bulunmuştur (5,6,8,22). Literatürde **T3**, **T4** düzeylerinin yüksek bulunduğu, çalışmamıza benzer bir çalışma olmadığı gibi konuya açıklık getirecek bir görüş de ileri sürülmemiştir.

Biz **T3**, **T4** yüksekliğini adrenalini artışı ile, TSH yüksekliğini de pitüiter **T4** ⇒ **T3** dönüşümünün azalması ile izah etmeye çalıştık. Deneysel çalışmalarda adrenalini ve prostoglandinlerin tiroid hormon sekresyonunu arttırdıkları ve demir eksikliği anemisinde adrenalini artışı olduğu gösterilmiştir (25). Adrenalin ve prostoglandinlerin TSH gibi etki ettikleri tahmin edilmektedir (25). Çalışmamızda saptanan bazal **T3**, **T4** yüksekliğinden adrenalini artışı, bazal TSH yüksekliğinden ise pitüiter **T4** ⇒ **T3** dönüşümünün yavaşlamış olması sorumlu tutulabilir görüşündeyiz. Demir tedavisinden sonra serum **T3** düzeyi yükselirken, TSH düzeyinde düşme gözlenmesi bizi bu şekilde düşünmeye sevkettir.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken ikinci önemli bulgu demir tedavisinden önce yüksek olan **T3** değerinin tedaviden sonra daha da yükselmesi ve tedaviden sonra **T3/T4** oranının da yüksek bulunmasıdır (Tablo 2).

Çalışmamız insanlarda bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğu için bu bulguyu literatürle karşılaştırmak mümkün olamamıştır. Demir eksikliği olan ratlarda periferal **T4** ⇒ **T3** dönüşümünün yavaşladığı, karaciğerde 5'

deiodinaz enzim aktivitesinin ve buna bağlı olarak **T3** yapımının azaldığı gösterilmiştir. (4,6,22-24). Hastalarımızda yapımın saptadığımız yükselmiş **T3/T4** oranı ve daha da yükselmiş **T3** düzeyleri bize, insanlarda da yavaşlamış periferal **T4** ⇒ **T3** dönüşümünün demir verildikten sonra hızlanmış olabileceğini düşündürmüştür.

Bu bulgular 5'- deiodinaz enziminin yapısında veya fonksiyonunda demir elementinin önemi bir rol üstlenmiş olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hasta gurubunda bazal prolaktin değerleri de yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Youdim ve arkadaşları (21), demir eksikliği olan ratlarda prolaktin düzeylerinin yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Bulgularımız Youdim ve arkadaşlarının deney hayvanlarında elde ettikleri bulgulara uygunluk göstermektedir.

Zamana göre artış miktarları dikkate alındığında, TRH uyarım testine TSH ve Prolaktin cevaplarının kontrol grubundan düşük olması, demir eksikliğinde TRH'ya hipofiz cevabının azalmış olduğunu telkin etmektedir (Tablo 3). Beard ve arkadaşları (8) kontrollerden zayıf bulmuşlardır. Çalışmamızda TRH uyarım testine TSH, **T3**, **T4** cevabının kontrollere benzer bulurken, Tang ve arkadaşları (8) kontrollerden zayıf bulmuşlardır. Çalışmamızda TRH uyarım testine **T3** ve **T4** cevabının kontrol grubu ile aynı olduğunu saptadık. Bu bulgumuz Beard ve arkadaşlarının bulguları ile benzerdir (4). TSH'nın düşük bulunması ise Tang ve arkadaşlarının (8) bulguları ile uyumludur.

Tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere demir eksikliğin mi, yoksa aneminin mi neden olduğu tartışma konusu olmuştur. Demir eksikliği anemisinin kan transfüzyonu ile akut olarak düzeltilmesinin plazma **T3** ve **T4** düzeylerini değiştirmedeğini bildiren yayınların yanısıra (22), kan transfüzyonu ile plazma **T3** düzeylerinde artış olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (2,3). Ancak demir tedavisinden sonra plazma **T3** düzeyinin normale döndüğü tüm çalışmaların ortak sonucudur (2,3,5,6,22).

Çalışma gurubumuzda hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılmamış, demir tedavisinden sonra serum **T3** düzeyinde önemli yükselme gözlenmiştir (Tablo 2). Hb düzeyleri ile **T3**, **T4**, TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ratlarda yapılan bir çalışmada demir eksikliğinde hepatik 5'- deiodinaz enzim aktivitesi ve hepatik **T3** yapımı düşük bulunmuş, demir tedavisi ile karaciğer dokusu ve plazmada **T3** düzeyinin giderek yükseldiği görülmüş, kan transfüzyonu ile hepatik **T3** ve **T4** düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir (22). Çalışmamızda Fe tedavisinden sonra **T3** düzeyinin yükselmesinin aneminin düzelmesi ile ilgili olmadığı serum demir seviyesinin yükselmesi ile ilgili olduğu kanaatindeyiz.

Demir eksikliği anemisinde periferal **T4** ⇒ **T3** dönüşümünün yavaşlamasına ek olarak Tang ve arkadaşları (8) ratlarda pitüiter dokuda TSH düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada demir eksikliği ve kontrol grubunda hipotalamik TRH düzeylerinin benzer olduğu fakat soğuk uygulandığında demir eksikliği

olanlarda TRH'nın kontrollere göre daha düşük kaldığı da saptanmıştır.

Sonuç olarak; demir eksikliğinde 5'- deiodinaz aktivitesinin azaldığı, bu nedenle T₄ ⇒ T₃ dönüşümünün yavaşladığı görüşüne katılıyoruz.

Demir eksikliği olan hastalarda saptanan TSH yüksekliği T₄ ⇒ T₃ dönüşümünün yavaşlamış olması ve T₃'ün TSH salınımı üzerine olan inhibitör etkisinin azalması ile ilgili olabilir diye düşünüyoruz. Diğer taraftan hipotalamus ve hipofizde de demir eksikliğinin etkilerinin olduğunu düşündüren yayınların varlığı (8) bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gerek olduğunu gösterdiği kanaatindeyiz.

The effect of iron deficiency and anemia on thyroid hormones

The biochemical, morphologic and functional results of iron deficiency and its anemia have been the subject of many researches. They have been mostly on experimental animals investigating its effects on thyroid functions. It has been shown that the expected increase in the plasma hormone levels has not occured as a response to the application of cold exposure in iron deficient rats. No similar research enlightening this subject has been carried out on man.

To determine whether iron deficiency anemia had an effect on thyroid hormone metabolism. Basale thyroid functions and Thyroid Releasing Hormone Stimulus Test was tried. In the iron deficiency anemia children, the T, T₄, TSH, Prolactin values, and the T₃ value and T₃/T₄ rate after the iron treatment were higher than those in the control group. These findings can be explained with the decrease of 5' deiodinase enzyme activities leading the transformation of T₄ to T₃ in iron deficiency anemia.
[Turk J Med Res 1992, 10(4): 205-209]

Key Words: Iron deficiency anemia, Thyroid functions

KAYNAKLAR

- Dallman PR. Tissue effects of iron deficiency. In: Jacobs A, Worwood (eds). Iron Biochemistry and Medicine. London: Academic Press 1974:432-72.
- 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 1982; 10:691-7.
- Beard J, Green W, Miller L Finch CA. Effect of iron deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. Am J Physiol 1984; 247:R114-R119.
- Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. J Nutr 1989; 119:772-8.
- Beard J. Feed efficiency and norepinephrine turnover in iron deficiency. Proc Soc Exp Biol Med 1987; 184(3):337-44.
- Dillman E, Gale C, Green W, et al. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. Am J Physiol 1980; 239:R377-R381.
- Mackler B, Person R, Grace R. Iron Deficiency in the rat. Effects on energy metabolism in brown adipose tissue. Pediatr Res 1978; 19(10):217-20.
- 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 1988; 20:616-9.
- Organisation Mondiale De La Sante Serie De Rapports Technique Les Anemias Nutritionelles. Geneve 1972 No:503.
- Dallman PR. Iron deficiency related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders Co 1987:274-314.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara, Hatiboğlu yayınları 1989:114-20,154-66.
- Early A, Valman HA, Altman DG, et al. Iron deficiency and thalassaemia in preschool children. Arch Dis Child 1990; 65:610-4.
- Yücecan S. Türkiye'de beslenme sorunları ve boyutları. Ankara: Devlet Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksek Okulu Yayınlarından, Ekim 1989:32-74.
- Kumandaş S. Trabzon merkez ve çevre köylerindeki 12-17 yaş gurubu çocuklarda demir eksikliği prevalansı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Uzmanlık tezi 1987, Trabzon.
- Çağlar MK. Demir eksikliği anemisi. Katkı dergisi 1982; 3(9/2):1025-46.
- Wintrobe MM. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Wintrobe MM, Lee GR, Boogs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JM, Lukens JN (eds). Clinical Hematology. Philadelphia: Lea-Febiger, 1981:617-36.
- Patiroğlu T, Doğan P. Iron deficiency anemia and catecholamine metabolism. Indian Pediatr 1991; 28:51-6.
- Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, Oski FA. Iron deficiency anemia and increased urinary norepinephrine excretion. J Pediatr 1975; 86:542-7.
- Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. Ann Rev Nutr 1986; 6:13-40.
- Oski FA, Honig AS, Helu B, Hovanitz P. Effect of iron therapy on behaviour performance in nonanemic iron deficiency infants. Pediatrics 1983; 71(6):877-80.
- Youdim MBH, Bon-Shachar D, Lehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. Am J Clin Nutr 1989; 50:607-17.
- Beard J, Tobin B, Smith SM. Effects of iron repletion and correction of anemia on norepinephrine turnover and thyroid metabolism in iron deficiency. Proc Soc Exp Biol Med 1990; 193(4):306-12.
- Beard J, Tobin B, Smith SM. Norepinephrine turnover in iron deficiency at three environmental temperature. Am J Physiol 1988; 255:R90-R96.
- Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillman E, et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron deficient subjects. Am J Physiol 1984; 246:R380-R383.
- Geenspan FS, Rapport B. Thyroid gland. In: Greenspan FS (ed). Basic and Clinical Endocrinology. Norwalk Connecticut: Appleton-Lange 1991:188-246.