

DOI: 10.4274/tpa.46.59

Çocukluk çağında demir eksikliği anemisinin plazma tiroid hormonları üzerine etkisi

The effect of iron deficiency anemia on plasma thyroid hormone levels in childhood

İlke Özahi İpek, Ebru Kaçmaz, Adbülkadir Bozaykut, Rabia Gönül Sezer, Lale Seren, Cem Paketçi

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çocuklarda sık görülen demir eksikliği anemisinde, tiroid işlevleri hakkındaki çalışmalar sınırlı olup, bu çalışmada demir eksikliği anemisinin tiroid hormon metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma etik kurul onayı (no:77, 04.11.2008) alınarak, demir eksikliği anemisi tanısı konulan 1-14 yaş arası 90 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 38 çocuk üzerinde ileriye dönük olarak gerçekleştirildi. Tüm hastalardan tam kan sayımı, serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, TSH, TT4, TT3, fT4, fT3 düzeylerine bakıldı. Elde edilen veriler SPSS (Social Package for Social Sciences) 15,0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından fark yokken, kilo ve boy ortalamaları çalışma grubunda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunun TT3 ve TT4 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). Her iki grup arasında fT3 ve fT4 değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Hematolojik değişkenler ile tiroid hormon değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, TT3 ile ferritin ve transferrin doygunluğu arasında pozitif ilişki saptandı.

Çıkarımlar: Demir eksikliği anemisinde total tiroid hormon düzeyleri etkilense de biyolojik olarak etkin serbest hormon düzeyleri normal sınırlarda kalmaktadır. Bu etkinin hangi mekanizmalarla olabileceğini, geri dönüşümlü olup olmadığını ve klinikteki yansımaları aydınlatmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 129-32*)

Anahtar sözcükler: Anemi, demir eksikliği, tiroid hormonu

Summary

Aim: Studies concerning thyroid functions in iron deficiency anemia, which is frequently seen in childhood, are limited. So, the present study was planned to investigate the effects of iron deficiency anemia on thyroid hormone metabolism.

Material and Method: The study was approved by the Ethics Committee (number:77, 04.11.2008) and prospectively conducted among 90 patients with iron deficiency anemia (study group) and 38 healthy children (control group) aged between 1-14 years. Complete blood count, iron, iron binding capacity, ferritin, TSH, TT4, TT3, fT4, fT3 were determined from all the children included in the study. Social Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 programme was used to analyze the data.

Results: Gender and age distribution of the groups were not different while mean birth and height values of the study group were lower than the control group ($p<0.001$). TT3 and TT4 values were also statistically low in the study group ($p=0.002$, $p<0.001$, respectively). Comparing the fT4 and fT3 levels, there was no difference between the groups. There was a positive correlation between TT3-ferritin and TT3-transferrin saturation levels.

Conclusions: Although our study suggests that iron deficiency anemia affects the total thyroid hormone levels, biologically active free thyroid hormone fractions are sustained within normal limits. Further studies are required to investigate the mechanism, reversibility and clinical perspective of this effect. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 129-32*)

Key words: Anemia, Iron deficiency, thyroid hormone

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlke Özahi İpek, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: ipekilke70@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 27.08.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.01.2011

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Demir eksikliği, günümüzde dünyada en çok görülen besinsel eksikliklerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre tüm dünya nüfusunun %24,8'inde demir eksikliği anemisi (DEA) bulunmaktadır (1). Ülkemizde ise DSÖ 2001 verilerine göre okul öncesi çocukların %32,6'sında DEA vardır (2). İstanbul'da 1997 yılında yapılan bir çalışmada ise 6 ay-19 yaş çocuk ve ergenlerde DEA sıklığı %44,3 oranında bulunmuştur (3). Demir tüm hücreler için gerekli olduğundan, eksikliğinde anemiye ek olarak bir çok sistem de etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda büyüme-gelişme geriliği yanı sıra psikomotor gelişme geriliği de oluşur. Bunların yanında, hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda demir eksikliğinde tiroid hormon metabolizmasının da bozulduğu bildirilmiştir (4,5). Bu konudaki çalışmalar daha ziyade hayvan çalışmaları ya da erişkin çalışmaları olup, DEA'da çocuklardaki tiroid işlevleri hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada çocuklarda sık görülen demir eksikliği anemisinin tiroid hormon metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Etik Kurul onayı (no:77, 04.11.2008) alınarak, 01.12.2008-01.06.2009 tarihleri arasında çocuk polikliniklerine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Olgu grupları

Bu çalışmada fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucu DEA tanısı alan 1-14 yaş arası 90 hasta (çalışma grubu) ile herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanma öyküsü olmayan 38 çocuk (kontrol grubu) ileriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm olguların fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, kilo ve boy persantilleri kaydedildi. Her hasta için "hasta takip formu" dolduruldu.

Laboratuvar incelemeleri

Tüm hastalardan venöz kan örneği alınarak tam kan sayımı, serum demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), TT4, TT3, fT4, fT3 düzeylerine bakıldı.

Hematolojik değişkenlerin değerlendirilmesi için yaklaşık 2 ml venöz kan K3 EDTA'lı hemogram tüpüne alındı. Tam kan sayımı Beckman Coulter LH 780 cihazında otomatik olarak yapıldı.

Serum Fe ve TDBK düzeyleri, 8-12 saatlik açlığı takiben kuru tüpe alınan kan örneklerinden COBAZ Integra 800 cihazında otomatik olarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Serum Fe ve TDBK değerleri oranlanarak serum transferrin doygunluğu değeri hesaplandı.

Serum TSH, TT4, TT3, fT4, fT3 ve ferritin düzeyleri, hasta serumundan Immulite 2000 cihazı ile immün kemüliminesans tekniği ile çalışıldı.

Anemi tanısı için kabul edilen hemoglobin (Hb) ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) alt sınırları Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Hemoglobin ve OEH değerleri yaşa göre alt sınırın altında olan hastaların eritrosit dağılım genişliği (RDW), serum Fe, TDBK, transferrin doygunluğu ve ferritin düzeyleri değerlendirildi. Demir eksikliği anemisi tanısı için RDW>14, serum Fe<30 µ/dL, TDBK>350 µ/dL, transferrin doygunluğu<%16, ferritin<12 ng/mL (5 yaş altı için), <16 ng/mL (5-12 yaş için) ölçütleri kullanıldı.

Hematolojik değişkenler, serum Fe, TDBK, ferritin ile tiroid hormonları arasındaki ilişki incelendi.

Elde edilen veriler SPSS (Social Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde, nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 128 çocuğun ortalama yaşı 3,89±2,23 yıl olarak saptandı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yokken (p>0,05), kilo ve boy persantilleri incelendiğinde kontrol grubunun kilo ve boy ortalaması çalışma grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,021). Çalışmaya alınan olguların kilo ve boyları 3-95 persantiller arasındaydı. Şişmanlık ya da malnütrisyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tam kan sayımı değerleri incelendiğinde, Hb ortalama değeri çalışma grubunda 9,63±1,04 g/dL, kontrol grubunda ise 12,45±0,47 g/dL olarak bulundu. Beklenildiği üzere

Tablo 1. Yaşlara göre hemoglobin (Hb) ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) alt sınırları (6)

Yaş	Hb (g/dL)	OEH (fL)
6 ay-2 yaş	10,5	70
2 -6 yaş	11,0	73
6 -12 yaş	11,5	77
12 -14 yaş	-	-
Kız	12,0	78
Erkek	13,0	78

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının tiroid hormon değerleri

	Çalışma grubu Ort±SS (n= 90)	Kontrol grubu Ort±SS (n= 38)	t	p
TSH (mU/L)	3,20±1,80	2,62±1,47	-1,736	0,085
TT4 (µg/dL)	9,05±1,57	10,57±2,96	3,140	0,002
TT3 (nmol/L)	156,39±29,68	188,24±34,40	5,287	<0,001
fT4 (ng/dL)	1,40±0,18	1,43±0,25	-5,81	0,06
fT3 (pg/dL)	5,18±1,58	4,69±1,17	-1,946	0,055

kontrol grubu ile kıyaslandığında, çalışma grubunda Hb ve OEH ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, RDW ortalama değeri ise anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Olguların serum Fe, TDBK ve ferritin ortalama değerleri sırasıyla çalışma grubunda $19,45\pm 7,45$ $\mu\text{g/dL}$, $410,01\pm 57,49$ $\mu\text{g/dL}$, $7,62\pm 3,27$ ng/mL , kontrol grubunda $81,46\pm 32,64$ $\mu\text{g/dL}$, $278,26\pm 44,15$ $\mu\text{g/dL}$ ve $36,04\pm 21,25$ ng/mL bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tüm olgularda bakılan serum TSH, TT4, TT3, fT4 ve fT3 düzeyleri ortalama değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan olguların hepsi ötiroiddi.

Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark TT4 ve TT3 değerlerinde saptandı. Çalışma grubunda TT4 ve TT3 ortalama değerleri anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). Her iki grup arasında fT3 ve fT4 değerleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,055$, $p=0,060$). Hematolojik değişkenler, serum Fe, TDBK, transferrin doygunluğu, ferritin ve tiroid hormon değerleri arasında ilişkiye bakıldığında, TT3 ile ferritin ve TT3 ile transferrin doygunluğu arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı.

Tartışma

Demir pek çok canlı için gerekli bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Birçok enzimin yapı ve işlevi için gerekli olması ve insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeni ile eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte, pek çok sistemik belirti ve klinik bulgu ortaya çıkmaktadır. Çocukluk yaş grubunda DEA tedavi edilmediği takdirde fiziksel, zeka ve bilişsel gerilikle sonuçlanmaktadır. Hatta anemi gelişmeden bile demir eksikliğinin çocuklarda zeka ve motor gelişim test değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (7,8).

Tiroid işlevleri ile zihinsel işlevler arasındaki ilişki de iyi bilinmektedir. Demir eksikliği olan sıçanlarda T3, T4 değerleri bazı çalışmalarda normal (9,10), bazılarında ise düşük bulunmuştur (11). Demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizması üzerine etkileri anemi ve düşük oksijen taşınması, tiroid metabolizması üzerindeki merkezi sinir sistemi kontrolündeki değişiklikler ve nükleer T3 bağlanması ile açıklanmaya çalışılmıştır (12-14).

Demir eksikliği anemisi ile tiroid hormonlarının ilişkisini insanlarda araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Martinez ve ark.'ları (15) demir eksikliği olan insanların soğuk su banyosu sırasında normal termoregülasyon olayını gösteremediklerini bildirmişlerdir. Beard ve ark.'ları (9) DEA olan kadınlarda plazma T4 ve T3 düzeylerini hem bazal hem de soğuk strese kontrollere göre daha düşük bulmuşlardır. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda soğuk strese termoregülasyonun sağlanamamasını da zayıf tiroid hormon yanıtına bağlamışlardır (9). Demir eksikliği anemisinde tiroid hormon

düzeylerinin düşük olmasının diğer bir nedeni de demirin tiroid hormon sentezinde önemli bir rolünün olmasıyla ilişkili olabilir. Tiroid hormon sentezindeki ilk basamaklar hem içeren tiroid peroksidaz tarafından katalize edilmektedir. Tiroid peroksidaz etkinliği için ferriprotoporfirin IX'a bağlı hem proteini gereklidir. Bu varsayımın çelişecek şekilde Tienboon ve Unachak (16), DEA olan çocukların demir tedavisi öncesi ve sonrası TT4, TT3, fT4, fT3, TBG TSH düzeyleri arasında fark bulamamıştır.

İran'da iyot açığının kapatılmasına rağmen guatr sıklığında beklenen azalmanın görülmemesi nedeniyle bir çok çalışma yapılmıştır. Azizi ve ark.'ları (17), 2002'de guatr sıklığı ile serum ferritin düzeyi arasında ilişki bulmuş, İranlı okul çocuklarındaki guatr sıklığının demir eksikliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Ülkemizde DEA'nın tiroid hormonları üzerine etkisi ile ilgili ilk çalışma 1992'de Gündüz ve ark.'ları (18) tarafından yapılmış ve DEA'sı olan grubun T4 ve T3 değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. 2004 yılında Gökdeniz ve ark.'ları (19) ise DEA'da yüksek oranlarda subklinik ve ikincil hipotiroidi tablolarının ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, DEA tanısı koyduğumuz hastaların TSH, TT4, TT3, fT4 ve fT3 düzeyleri yaşa göre normal sınırlar içinde olmasına rağmen, çalışma grubu TT4 ve TT3 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ancak, çalışma grubu ile kontrol grubu fT4 ve fT3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Total hormon düzeylerinin düşmesine karşı biyolojik olarak etkin olan serbest hormon düzeylerinin normal sınırlarda kalması DEA'ya karşı gelişen bir uyum olabilir. Hematolojik değişkenlerle tiroid hormonları arasındaki ilişkiye bakıldığında TT3 ile ferritin ve transferrin doygunluğu arasında pozitif ilişki saptandı. Bu sonuç, bedende demir varlığında tiroid hormon sentezi etkilenmeyeceğinden TT3 düzeyinin de düşmediği şeklinde yorumlandı. Demir eksikliğinde plazma tiroid hormon düzeyinin düştüğü, T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azaldığı, karaciğer tiroksin 5'-deiyodinaz etkinliğinin azaldığı ve tiroid salgılatıcı hormona (TRH) tirotropin yanıtının azaldığı bilinmektedir (11,13,20). Böylece ciddi DEA'da tiroid hormon sentezi etkilenmekte ve demir içeren tiroperoksidaz etkinliği azalmaktadır (21). Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında boy ve kilo farkı olması sonuçları etkileyebileceğinden, bulguların yorumlanmasında kısıtlama oluşturabilir ve bu durumu göz önünde tutmak gerekir.

Demir eksikliği büyümeyi, psikomotor gelişimi ve zeka işlevlerini etkilediğinden, bu eksikliğin hala sık görüldüğü Türkiye'deki çocuklar için tanı, tedavi ve koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemli bir konudur. Ancak DEA'nın tiroid hormon metabolizmasını hangi mekanizmalarla etkilediğini, bu etkinin geri dönüşümlü olup olmadığını ve bu mekanizmaların demir eksikliğine sistemik katkısını aydınlatmak için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmedi.

Kaynaklar

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008. (available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf).
2. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3). (available at http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html).
3. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri Uzmanlık Tezi, 1997.
4. Yazar A, Pata C, Altıntaş E, Kıyıkım AA, Gen R, Polat G. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisinin plazma tiroid hormon düzeylerine etkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 2002; 65: 125-8.
5. Beard J, Tobin B, Gren W. Evidence for the thyroid hormone deficiency in iron deficient anemic rats. J Nutr 1989; 119: 772-8.
6. Aydınok Y. Eritrosit ve hemoglobin hastalıkları. İçinde: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği. Eritrosit hastalıkları tanı ve tedavi el kitabı. 2007: 4-8.
7. Berrak SG, Türkan E, Canbolat C, Kahveci S. Çocuklardaki demir eksikliği tedavisinin düşük gelişim test skorlarına etkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 65: 188-96.
8. Ağaağlı L, Torun O, Sefil Y, Demir D, Ünüvar E. Demir eksikliği anemisi ve zeka üzerine etkisi. Çocuk Dergisi 2004; 4: 241-7.
9. Beard J, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. Am J Clin Nutr 1990; 52: 813-9.
10. Dillman E, Gale C, Gren W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. Am J Physiol 1980; 239: 377-81.
11. 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.
12. Galton VA. Some effects of altitude on thyroid function. Endocrinology 1972; 91: 1393-403.
13. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Gren MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. J Nutr 1998; 128: 1401-8.
14. Smith SM, Finley J, Johnson LK, Lukaski HC. Indices of in vivo and in vitro thyroid hormone metabolism in iron-deficient rats. Nutr Res 1994; 14: 729-39.
15. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann, et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron deficient subjects. Am J Physiol 1984; 246: 380-3.
16. Tienboon P, Unachak K. Iron deficiency anemia in childhood and thyroid function. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 198-202.
17. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R, Hedayati M, Rastmanesh R. The relation between serum ferritin and goitre, urinary iodine and thyroid hormone. Int J Vitam Nutr Res 2002; 72: 296-9.
18. Gündüz Z, Kumandaş S, Kurtoğlu S, Üzüm K. Demir eksikliği anemisinin tiroid hormonları üzerine olan etkileri. Türk Tıp Araştırma 1992; 10: 205-9.
19. Gökdeniz E, Dilek İ, Demir C. Demir tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi. Turk J Haematol 2004;21 (Suppl 3):80.
20. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. J Nutr 2002; 132: 1951-5.
21. Hurrell RF. Bioavailability of iodine. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 9-12.