

# BETA TALASEMİ MAJÖR OLGULARINDA TİROİD FONKSİYONLARI

Feyza Yıldız \*, Halil Hızal \*\*, Sevim Erkmen \*\*\*,  
Emel Can \*\*, Feray Güven \*\*\*\*, Aysu Say \*\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Beta Talasemi Majörlü hastalarda serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH düzeyleri ölçerek, hastalığın tiroid bezi üzerine etkisini incelemek ve ferritin değerlerine göre tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikleri saptamak.

**Materyal ve Metod:** KKTC. Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi Talasemi Merkezinde ayaktan izlenen β Talasemi major tanılı 2 ile 20 yaş arası 60 hasta çalışmaya alındı. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> TSH ve Ferritin Amersham kitleri kullanılarak Radioimmunoassay tekniği ile analiz edildi. Hemogloblin seviyeleri elektronik counter ile saptandı. Serum ferritin seviyesi 1000 ng/ml'nin altında olanlar grup I, 1000 ng/ml'nin üstünde olanlar grup II olarak belirlendi ve 15 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama serum ferritin değerleri kontrol grubunda 83.5 ± 28.5 ng/ml, I.grupta 636.8 ± 233.9 ng/ml, II.grupta 2471.6±1126.6ng/ml olup her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001). T<sub>3</sub> değerleri; kontrol grubunda 2.17±0.36 nmol/lt, I.grupta 2.04±0.364 nmol/lt, II.grupta 2.21±0.429 nmol/lt, T<sub>4</sub> değerleri; kontrol grubunda 104.6±14.95 nmol/lt, I grupta 99.2±10.17 nmol/lt, II. grupta 102.1±17.82 nmol/lt, TSH değerleri; kontrol grubunda 1.95±0.67 mIU/ml, I grupta 2.0±1.007 mIU/ml, II. grupta 2.08±0.92 olarak bulundu. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> TSH değerleri yönünden kontrol, grup I ve grup II arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Hastalarımızda tiroid değerlerinin normal sınırlarda bulunması tiroid bezinin demir yüklenmesine rağmen bir süre fonksiyonlarını koruduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte demir yüklenmesine bağlı komplikasyonları önlemek için düzenli kan transfüzyonları ve şelasyon tedavisi uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** β Talasemi Major, Ferritin, Tiroid fonksiyonları.

## THYROID FUNCTIONS IN CASES WITH BETA THALASSEMIA MAJOR

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the effect of beta Thalassemia Major on thyroid gland and to correlate thyroid functions with ferritin levels by measuring serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH levels.

**Materials and methods:** Sixty children with beta-thalassemia major who were between the ages of 2 and 20 years and followed at Doctor Burhan Nalbantoğlu Hospital Thalassemia Center were participated in the study. Serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> TSH and ferritin levels were measured with Radio immunoassay technique by using Amersham kites. Hemoglobin values were detected by electronic counter. Group I consisted of patients having serum ferritin levels below 1000 ng/ml. and group II patients above 1000 ng/ml. These two groups were compared with the control cases.

**Results:** The mean serum ferritin values in control group was 83.5±28.5 ng/ml, 2471.6±1126.6 ng/ml in group II, 636.8±233.9 ng/ml in group I; suggesting that serum ferritin levels were significantly higher in group I and II compared with control cases (p<0.001). T<sub>3</sub> levels 2.17±0.36 nmol/lt in control group, 2.04±0.364 nmol/lt in group I, 2.21±0.429 nmol/lt in group II; T<sub>4</sub> levels 104±14.95 nmol/lt in control group, 99.2±10.17 nmol/lt in group I and 102.1±17.82 nmol/lt in group II; TSH levels 1.95±0.67 mIU/ml in control group, 2.0±1.007 mIU/ml in group I, 2.08±0.92 mIU/ml in group II. Serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH values in the groups did not show a significant difference.

**Conclusion:** Because we find thyroid hormon levels in normal ranges in all groups, it is suggested that thyroid gland carries out its functions for a while in spite of iron loading. However, to prevent complications due to iron loading, blood transfusion and chelation therapy should be made regularly.

**Key words:** Beta- Thalassemia Major, Ferritin, Thyroid functions.

- \* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Başasistanı  
\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzman  
\*\*\* KKTC Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Talasemi Merkezi Şefi  
\*\*\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Şef Muavini  
\*\*\*\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Şefi, Doç. Dr.

## GİRİŞ

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globulin zincirlerinden bir ya da daha fazlasının yapılamaması sonucu ortaya çıkan hipokromik anemi ile karakterize ve otozomü resesif geçiş gösteren bir grup kan hastalığıdır.  $\beta$  talasemi major  $\beta$  globulin zincirindeki patoloji ile karakterize olup, ağır anemi tablosu ile giden homozigot formdur. (1,2)

Bu hastaların hipertransfüzyon ve şelazyon tedavileri sonucunda yaşam süreleri artmıştır(3). Ancak endoktrin organlarda demir birikmesi sonucu fonksiyon bozuklukları tanımlanmıştır(4). Demir birikimine bağlı hücre hasarı membran komponentlerinin demir birikimi nedeniyle bozulmasıyla ortaya çıkar. İn vitro olarak serbest demirin hücrede lizozim membranlarında lipid peroksidasyonu oluşturduğu gösterilmiştir(5). Bununla birlikte tiroid hücrelerinin apoferritin sentez kabiliyetinin çok fazla olması sebebiyle serbest demir büyük oranda apoferritin ile birleşerek ferritin haline geçer. Bu bulgular tiroid dokusunun demir birikimine karşı iyi defans gösterdiğini ortaya koymaktadır(6). Ayrıca yapılan bir çalışmada tiroid dokusunda histolojik olarak demir bulunmasına rağmen  $T_4$  değerlerinin normal sınırlarda olması tiroid dokusunun demir birikim toksik etkisine en azından bir süre direnç gösterdiği sonucunu vermiştir(7). Anemiye sekonder gelişen hipoksinin endokrin organlarda tranfüzyon sonucu oluşan hemosiderozdan daha fazla hasar yaptığı belirtilmektedir(8). Necheles tiroid hormonlarının sentezlenmesi için gerekli olan enzimlere demir birikiminin yaptığı toksik etkiyi hipoksinin potansiyolize ettiğini göstermiştir(9). Bu nedenle endokrin organlarda fonksiyon bozukluklarını engellemek için uygun aralıklarla düzenli tranfüzyon tedavileri yapıp, kan ihtiyacının 200 ml/kg altında tutulması ve etkili şelazyon tedavisine küçük yaşta başlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda  $\beta$  Talasemi majorlü hastalarda ferritin değerlerine göre tiroid fonk-

siyonlarındaki değişiklikleri saptamayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet hastanesi Talasemi merkezinde ayakta izlenen  $\beta$  talasemi major tanılı 60 hasta çalışmaya alındı.

Bu çalışmada incelenen hastaların 36'sı (%60) erkek, 24'ü (%40) kızdı. Yaşları 2 ile 20 arasındaydı. Tüm hastalara belirli aralıklarla kan tranfüzyonu yapılmaktaydı ve yine tüm hastalar ferritin değerlerine göre haftada atlı kez 30-40 mg/kg subkutan desferoksamin kullanılıyordu. İlave olarak folik asit ve vitamin C alıyorlardı.

Hastalardan kan örnekleri son transfüzyondan 14 gün sonra sabah saat 8.30 ile 9.30 arasında alındı. Serumları santrifüj edilerek ayrıldı  $T_3$ ,  $T_4$  ve TSH analizine kadar  $-20^\circ\text{C}$ 'da derin doldurucuda saklandı.  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ve ferritin Amersham kitleri kullanılarak Radioimmüoassay tekniği ile analiz edildi. Hemogotin seviyeleri elektronik counter ile saptandı.

Serum ferritin düzeylerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I'de serum ferritin seviyesi 1000 ng/ml altında, grup II'de ise 1000 ng/ml üstünde idi.

Kontrol grubunu yaşları 4 ile 16 arasında olan 6 kız ve 9 erkek oluşturdu.

## İSTATİSTİK

Grup I, II ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında eşleştirilmiş student t testi kullanıldı. Ferritin diğer parametrelerle arasında ilişkinin aranmasında spearman korelasyon katsayısından yararlanıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki tüm hastalarda serum ferritin seviyesi normalden (7-140 ng/ml) yüksek bulundu ( $1864.69 \pm 1265.24$  ng/ml). Ferritin seviyesi 1000 ng/ml altında

olan 20 (%33.3) hasta I gruba, 1000 ng/ml üstünde olan 40 (%66.6) hasta II. gruba alındı.

I. Gruptaki hastalarda serum ferritin seviyesi ortalaması  $636.8 \pm 233.92$  ng/ml (236-948 ng/ml), II. gruptaki hastalarda ise  $2471.6 \pm 1126.62$  ng/ml (1012-4000 ng/ml) bulundu (Tablo I).

**Tablo I: Beta talasemi major hastalarının ferritin seviyelerine göre (Ortalama±SD) sınıflandırılması**

Grup	Olgu sayısı	Ferritin (ng/ml)
Kontrol	15	$83.5 \pm 28.5$
Grup I	20	$636.8 \pm 233.9$
Grup II	40	$2471.6 \pm 1126.6$

Serum ferritin seviyesi her iki grupta da kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.001$ ). II. Grupta serum ferritin seviyesi I. gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ) (Tablo II).

**Tablo II: Kontrol grubunun, Grup I ve Grup II hastalarının ferritin değerlerine göre (ortalama±SD) karşılaştırılması.**

Grup	Ferritin (ng/ml)	t	p
Kontrol	$83.5 \pm 28.5$	10.47	<0.001
Grup I	$636.8 \pm 233.9$		
Kontrol	$83.5 \pm 28.5$	13.37	<0.001
Grup II	$2471.6 \pm 1126.6$		
Grup I	$636.8 \pm 233.9$	9.88	<0.001
Grup II	$2471.6 \pm 1126.6$		

**Tablo IV: Kontrol grubu, Grup I ve Grup II hastalarının  $T_3$  (Ortalama±SD),  $T_4$  (Ortalama±SD) ve TSH (Ortalama±SD), seviyelerinin karşılaştırılması**

	$T_3$ (nmol/lt)	t	p	$T_4$ (nmol/lt)	t	p	TSH (mIU)	t	p
Kontrol	$2.17 \pm 0.367$	1.04	AD	$104.6 \pm 14.95$	1.208	AD	$1.95 \pm 0.67$	0.178	AD
Grup I	$2.04 \pm 0.364$			$99.2 \pm 10.17$			$2.0 \pm 1.007$		
Kontrol	$2.17 \pm 0.367$	0.363	AD	$104.6 \pm 14.95$	0.524	AD	$1.95 \pm 0.67$	0.550	AD
Grup II	$2.21 \pm 0.429$			$102.1 \pm 17.82$			$2.08 \pm 0.92$		
Grup I	$2.04 \pm 0.364$	1.619	AD	$99.2 \pm 10.17$	0.805	AD	$2.0 \pm 1.007$	0.296	AD
Grup II	$2.21 \pm 0.429$			$102.1 \pm 17.82$			$2.08 \pm 0.92$		

**Tablo III: Kontrol grubunun, Grup I ve Grup II hastalarının hemoglobin seviyesine göre (ortalama±SD) karşılaştırılması**

Grup	Hb(gr/dl)	t	p
Kontrol	$13.28 \pm 0.96$	16.1	<0.001
Grup I	$8.60 \pm 0.69$		
Kontrol	$13.28 \pm 0.96$	15.6	<0.001
Grup II	$8.92 \pm 0.93$		
Grup I	$8.60 \pm 0.69$	1.52	AD
Grup II	$8.92 \pm 0.93$		

Hastaların hemoglobin seviyeleri  $8.8 \pm 0.78$  gr/dl olarak bulundu. Hemoglobin seviyesi I. grupta  $8.60 \pm 0.69$  gr/dl, II. grupta  $8.92 \pm 0.93$  gr/dl idi. Her iki grupta da hemoglobin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.001$ ). I. ve II. Grup arasında hemoglobin değeri yönünden anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo III).

İki grup arasında tranfüzyona başlama yaşı, transfüzyon aldıkları süre ve transfüzyon sıklığı yönünden anlamlı bir fark bulunamadı.

Tüm hastalar haftada altı gün infüzyon pompası yoluyla 30-40 mg/kg gün subkutan desferoksamin kullanmaktaydı. Her iki grup arasında desferoksamin kullanma süresi yönünden anlamlı bir fark bulunamadı.

$T_3$  değerleri ortalaması, kontrol grubunda  $2.17 \pm 0.367$  nmol/lt, I. grupta  $2.04 \pm 0.364$  nmol/lt II. grupta  $2.21 \pm 0.429$  nmol/lt olarak bulundu.  $T_3$  değerleri yönünden kontrol,

I. grup ve II. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo IV).

T<sub>4</sub> değerleri, kontrol grubunda 104.6±14.95 nmol/l, I. grupta 99.2±10.17 nmol/l, II. grupta 102.1±17.82 nmol/l olarak bulundu. T<sub>4</sub> değerleri yönünden kontrol, I. grup ve II. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo IV).

TSH değerleri, kontrol grubunda 1.95±0.67 mIU/ml, I. grupta 2.0±1.007 mIU/ml, II. grupta 2.08±0.92 mIU/ml olarak bulundu. TSH değerleri yönünden kontrol, I. grup ve II. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo IV).

## TARTIŞMA

Talasemi major hastalarında tiroid fonksiyonları konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı yayınlarda tiroid fonksiyonları normal (10-13) olarak bulunurken bazılarında kompanse hipotiroidizm (8,14-16) ya da kompanse olmayan primer hipotiroidizm (4,8,17) olduğu gösterilmiştir.

Çalışma grubumuzda kompanse hipotiroidi (normal T<sub>4</sub>, artmış TSH) görülen bir hasta dışında 59 hastanın tiroid fonksiyonları normal bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının tiroid fonksiyonları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulgularla hasta grubumuzda hipofizotiroidal aksın normal fonksiyonlar gösterdiği sonucuna varılmıştır.

De Luca ve arkadaşları 1 ve 20 yaşları arasında, uygun aralıklarla düzenli kan tranfüzyonu alan ve intramusküler desferoksamin tedavisi gören 45 beta talasemi major hastasında tiroid fonksiyonlarını incelediler. Bu çalışmada T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ve TRH testine TSH cevapları hasta ve kontrol grubunda benzer olarak bulundu. Bazı olgularda rastlanan T<sub>4</sub> düşüklüğü TSH yüksekliği ile birlikte değildi ve serbest T<sub>4</sub> düzeyinin normal bulunması T<sub>4</sub> düşüklüğünün karaciğerde hemosiderosiz nedeniyle Tiroksin bağ-

layıcı prealbumin (TBPA) seviyesinin azalmasına bağlanmıştır(11). Tiroid fonksiyonlarının normal olduğunu gösteren bu çalışma bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir.

Costin ve arkadaşları 6 ay ile 26 yaş arasında hipertransfüzyon ve intramusküler desferoksamin tedavisi gören 16 beta talasemi major hastasında tiroid fonksiyonlarını incelemişlerdir. Olguların tümünde T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düzeyleri normal sınırlarda bulunurken 13 hastada serum TSH değerleri normal üç hastada ise artmış olarak bildirildi. Çalışma esnasında ölen altı hastanın tiroid bezi patolojik olarak incelendiğinde hemosiderosiz olduğu saptandı. Buna karşın T<sub>4</sub> düzeylerinin normal sınırlarda olması tiroid bezinin demir birikiminin hasar yapıcı etkisine bir süre dirençli olduğu şeklinde yorumlandı (7).

Bizim çalışma grubumuzun da yaş nedeniyle uzun süre hemosideroz etkisinde kalmamasına bağlı olarak normal tiroid fonksiyonları göstermesi Costin ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluydu.

Depo demiri düzeyinin göstergesi olarak ferritin önemli tanısal değeri vardır. Bundan hareketle bazı araştırmacılar ferritin düzeyleri ile tiroid fonksiyonları arasında korelasyon kurmaya çalışmışlardır. Abdel Fattah Al-Hader ve arkadaşları 2-10 yaşları arasında 90 beta talasemi major hastasının tiroid fonksiyonlarını araştırdılar. Hastaları serum ferritin seviyelerine göre 2 gruba ayırdılar. Grup I'de hafif demir yüklemesi olan hastalar (ferritin seviyesi 300-7000 ng/ml arasında), Grup II'ye ağır demir yüklemesi olan hastalar (ferritin seviyesi 7000 ng/ml üzerinde) alındı. Grup I'de tiroid fonksiyonları kontrol grubuna göre normal sınırlarda bulunurken, Grup II'de kontrol grubuna göre T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> seviyelerini anlamlı şekilde azaldığı ve TSH seviyesinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir(18). Bizim olgu serimizde ağır demir yüklenmesini gösteren 7000 ng/ml üzerinde ferritin değeri saptanmadı. Bildirilen çalışmada orta derecede demir yüklenmesi olan hastalarda tiroid fonksi-

yonlarının normal olarak bulunması bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir.

Landau ve arkadaşları 10-39 yaşları arasında 37 hastayı tiroid fonksiyonları yönünden incelediler. Hasta grubunda ortalama ferritin seviyesi  $2745 \pm 367$  ng/ml idi. Düşük  $T_4$ , normal  $T_3$  ve TRH cevabına artmış TSH yanıtı olan bir hasta dışında 36 hastada  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH düzeyleri normal sınırlardaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında tiroid fonksiyonları yönünden anlamlı bir fark bulunamadı. Bu çalışmada TRH testine TSH cevabı aranmış ve 16 vakalık subklinik hipotiroidi saptanmıştır(19). Bizim çalışmamızda TRH testine TSH yanıtı aranmadığı için subklinik hipotiroidi vakada olup olmadığı bilinmemektedir. Tiroid fonksiyon bulguları ise çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

Margo ve arkadaşları 1990 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada, düzenli tranfüzyon alan ve 1978-1981 arası intramusküler, 1981'den itibaren de subkutan desteroksamin tedavisi gören beta talasemi major hastalarında tiroid fonksiyonlarını incelediler. Hastaların 19'unda normal tiroid fonksiyonları bulunurken dokuz hastada subklinik hipotiroidi, 11 hastada kompanse hipotiroidi olduğu gösterilmiştir(8). Bu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızdan çok farklıdır. Landau İtalya'da yapılan bu çalışmada hipotiroidin çok fazla görülmesini iyot yetersizliğine bağlı olarak endemik guatr prevelansının yüksek olmasına bağlamıştır(19).

Necheles, anemiye sekonder gelişen hipoksinin tiroid hormonlarının sentezlenmesi için gerekli olan enzimlere demir birikiminin yaptığı toksik etkiyi potansiyelize ettiğini göstermiştir. Ayrıca demir birikimi sonucu serbest demirin hücre lizozom membranlarında lipid peroksidasyonu yaparak hücrel hasara yol açtığı bilinmektedir(9,5).

Hasta grubumuzda düzenli aralıklarla kan tranfüzyonu yapıp anemiye sekonder hipoksi ve etkili desferoksamin tedavisiyle ağır demir birikimi engellendiğinden tiroid

fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Kevin T, Dough MC, Nienhuis AW. Disorders of Hemoglobin. "Hematology of Infancy and Childhood". Ed: Nathan DG, Oski FA, W.B Saunders Company, Philadelphia, 4th edition, 1987 : 783-879.
2. Luskens JN. The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis "Wintrobe's Clinical Hematology. Ed: Lee GR, Bithel T.C, Athens S.V., Luskens J.N. Lee and Febiger, Philadelphia: Ninth edition, 1993 :1102-1146.
3. Piomelli S, Hisrt D, Graziano J, Grant G, Karpatkin MH, Mc Carthy KS. Current strategies in the management of cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 1985; **445**: 256-267.
4. Flaynn DM, Fairney A, Jackson D, Clayton BE. Hormonal changes in thalassemia major. *Arch Dis Children* 1976; **51**: 828-836.
5. Hershko C, Weatherall DJ. Iron chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1988; **26**: 303.
6. Theodore C, Iancu MD, Ultrastructural pathology of iron overload with special reference to endocrine glands. Workshop of Endocrine Problems in Thalassemia. Ed: Pintor C., Corda R, De Sanctis V. *San Marco Editrice, Padova* : 1990; 19-28.
7. Costin C, Kogut MD, Hyman C, Ortega JA. Endocrine abnormalities in thalassemia major. *Am J Dis Child* 1979; **133** : 497-502.
8. Morgo S, Puzzenia P, Cansarino C, Galetti MC, Morgione SE, Procelli D, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndrom. *Acta Haematol* 1990; **84** : 72-76.
9. Necheles TT, Beard E J, Allen DM. Myokardial hemosiderosis hypoxic mice. *Ann NY Acad Sci* 1969 ; **165** : 167-170.
10. Canale VC, Steiner P, New M, Erlandson M. Endocrine function in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1974 ; **292** : 333-345.
11. De Luca F, Melissa R, Sobrio G, Canfora G, Trimarchi F. Thyroid function in thalassemia major. *Arch Dis Child* 1980 ; **55**: 389-392.
12. Kuo B, Zaino E, Roginsky MS. Endocrine function in thalassemia major. *J Clin Endocrinol* 1968 ; **28** : 805-808.
13. Landau M, Spitz IM, Cividelli G, Rachmitewitz EA, Gonadotropin thyrotropin and prolactin reserve in B thalassemia. *Clin Endocrinol* 1978; **9**: 163-173.
14. Cavallo L, Matistone A, Altomare M, Liciulli M, Roscazio A, Schettini F. Pituitary thyroidal function in children with B thalassemia major. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981 ; **96**: 59-64.

15. Faggiano M, Crascuolo T, Popaleo G, Pisano G, Greno S, Mestrobuono A, et al. Thalassaemia major evaluation of the hypothalamic pituitary-thyroid axis. *J Nucl Med* 1980; **24**: 107-109
16. Lassman MN, O'Brien RT, Pearson HA, Wise JK, Donabedian RK, Felg P, et al. Endocrine evaluation in thalassaemia major. *Ann NY Acad Sci* 1974; **165**: 226-235.
17. Madedeu G, Dore A, Marongio A, Langer Costenzi M. Growth retardation skeletal maturation and thyroid function in children with homozygous B thalassaemia. *Clin Endocrinol* 1978; **8**: 359-365.
18. Al-Hader AF, Bashir N, Hasan Z, Khatib S. Thyroid function in children with B thalassaemia major in north Jordan. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1993; **35**: 107-110.
- 19- Landau H, Matoth F, Landau-Cordova Z, Goldferb A, Rochmitevitz EA, Glaser B. Cross sectional and longitudinal study of the pituitary thyroid axis in patients with thalassaemia major. *Clin Endocrinol* 1993 ; **38**: 55-62.

**Yazışma adresi**

**Dr. Feyza Yıldız**

**Zeynep Kamil Hastanesi**

**Prematüre Servisi**