

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

107746

DOWN SENDROMLULARDA PLAZMA ÇİNKO, SELENYUM,
MAGNEZYUM, SERUM SERBEST T₃, SERBEST T₄, TSH VE
PLAZMA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANLAMA MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. GÜLDEN BAŞKOL

T 107746

DANIŞMANLAR
Prof. Dr. CEMİL ÇELİK
Yrd. Doç. Dr. RAMAZAN AMANVERMEZ

SAMSUN/2001

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri; tez danışmanlarım Prof. Dr. Cemil Çelik ve Yrd. Doç. Dr. Ramazan Amanvermez'e, Prof. Dr. Muhlise Alvur, Doç. Dr. Abdulkerim Bedir ve Yrd. Doç. Dr. Yüksel Aliyazıoğlu'na, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve hastanemiz Merkez Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Not: Bu çalışma (T 269 nolu proje) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Tablolar	IV
Şekiller	V
Kısaltmalar	VI
Özet	VII
Summary	X
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Eser Elementler	4
2.1.1. Temel Prensipleri ve Tanımlar	4
2.1.2. Eser Elementlerin Biyokimyası	5
2.2. Çinko	6
2.2.1. Biyokimya ve Fizyolojisi	6
2.2.2. Çinkonun Metabolizması	9
2.2.3. Çinko ve Klinik Önemi	14
2.2.4. Çinkonun Laboratuvar Değerlendirmesi	16
2.3. Selenyum	18
2.3.1. Biyokimya ve Fizyolojisi	18
2.3.2. Selenyumun Metabolizması	21
2.3.3. Selenyum ve Klinik Önemi	21
2.3.4. Selenyumun Laboratuvar Değerlendirmesi	24
2.3.5. Çinko ve Selenyum Tayininde Karşılaşılan Problemler	24
2.3.6. Eser Element Tayininde Kullanılan Analitik Teknikler	25
2.4. Magnezyum	26
2.4.1. Biyokimya ve Fizyolojisi	27
2.4.2. Magnezyumun Metabolizması	27
2.4.3. Magnezyum ve Klinik Önemi	30
2.4.4. Magnezyumun Laboratuvar Değerlendirmesi	31
2.5. Tiroid Hormonları	31
2.5.1. Giriş	32

2.5.2. Tiroid Hormonlarının Biyokimyası	33
2.5.3. Tiroid Hormonları ve Klinik Önemi	43
2.5.4. Eser Elementlerin Tiroid Bezi ve Hormonları ile Olan İlişkisi	44
2.5.4.1. Selenyum ve Tiroid Hormonlarının Deiyodinizasyonu	45
2.6. Down Sendromu	46
2.6.1. Giriş	46
2.6.2. Down Sendromu Konusunda Yapılan Bazı Biyokimyasal Çalışmalar	48
2.6.3. Down Sendromlu Olgularda Çinko, Selenyum, Magnezyum, Tiroid Hormonları ve Total Antioksidan Kapasite Konusunda Yapılan Araştırmaların Değerlendirilmesi	48
3. Gereç ve Yöntem	52
3.1. Araştırma Populasyonunun Özellikleri	52
3.2. Araştırma için Kullanılan Numune ve Cam Malzemelerin Hazırlanması	52
3.3. Kullanılan Cihazlar	53
3.4. Kullanılan Kimyasallar	53
3.5. Yöntemler	53
3.5.1. Plazma Çinko Tayini	53
3.5.1.1. Kullanılan Çözeltiler	53
3.5.1.2. Deneyin Yapılışı	54
3.5.1.3. Çinko Analizi için Alet Ayarları	54
3.5.2. Plazma Selenyum Tayini	54
3.5.2.1. Kullanılan Çözeltiler	54
3.5.2.2. Deneyin Yapılışı	55
3.5.2.3. Selenyum Analizi için Alet Ayarları	56
3.5.3. Plazma Magnezyum Tayini	56
3.5.3.1. Kullanılan Çözeltiler	56
3.5.3.2. Deneyin Yapılışı	57
3.5.3.3. Magnezyum Analizi için Alet Ayarları	57

3.5.4. Total Antioksidan Düzeyinin Tayini	57
3.5.4.1. Kullanılan Çözeltiler	58
3.5.4.2. Deneyin Yapılışı	58
3.5.5. Tiroid Hormonlarının Tayini	59
3.5.5.1. Serbest Triiyodotironin (FT ₃) ve serbest Tiroksin (FT ₄) Ölçümü	59
3.5.2.2. Tirotropin (TSH) Ölçümü	60
3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	61
4. Bulgular	62
5. Tartışma ve Sonuç	71
6. Kaynaklar	81



TABLolar:

Tablo-I. Çinkonun absorpsiyonunu etkileyen faktörler	13
Tablo-II. Selenyum analizi için sıcaklık programı	56
Tablo-III. Total Antioksidan Düzeyi tayininin çalışma prosedürü	59
Tablo-IV. Down Sendromlu grup ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri	62
Tablo-V. Down Sendromlu grup ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması	62
Tablo-VI. Down Sendromlu grup ve kontrol grubu arasındaki çinko, selenyum ve magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo-VII. Analiz içi değişkenlik	65
Tablo- VIII. Down Sendromlu grup ve kontrol grubu arasındaki FT ₃ , FT ₄ ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması	66
Tablo-IX. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki total antioksidan durum düzeylerinin karşılaştırılması	69

ŞEKİLLER:

Şekil-1. Temel çinko metabolizması	12
Şekil-2. Tiroid bezinin anatomisi	32
Şekil-3. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki çinko düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	64
Şekil-4. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki selenyum düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	64
Şekil-5. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki magnezyum düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	65
Şekil-6. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki FT_3 düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	67
Şekil-7. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki FT_4 düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	67
Şekil-8. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki TSH düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	68
Şekil-9. Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki total antioksidan durum düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi	69

KISALTMALAR VE SİMGELER:

DS: Down Sendromu

SOD: Süperoksid Dismutaz

TAD: Total antioksidan Durum

MIT: 3- monoiodotirozin

DIT: 3, 5-diiodotirozin

T₃ :3, 5, 3'-triiodo-L-tironin

T₄ : 3, 5, 3', 5'-tetraiodo-L-tironin



ÖZET

Down Sendromu (DS), en sık 21. kromozom çiftinin iki yerine üç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar (8). Eser elementler sağlıklı yaşam için vazgeçilmez olup, yokluklarında veya eksikliklerinde organizmanın işleyişinde metabolik bozukluklara ve hatta ölüme yol açarlar (69). Eser elementler büyüme, doku tamiri ve birçok metabolik işlemler için gereklidir. Eser elementlerin fonksiyonlarının birçok ayrıntısı henüz bilinmemesine rağmen, bazı genel özellikleri çok iyi tanımlanmıştır. Organizmanın normal işlevini sürdürebilmesi için, eser elementlere mutlaka ihtiyaç vardır (58). DS'lu çocuklarda, özellikle Çinko (Zn) ve Selenyum (Se) düzeylerinin düşük olduğu bildirilmesine karşın, bu konu henüz tam netlik kazanmamıştır (56, 94). Çinko ve selenyumun tiroid hormonlarının metabolizmasında rol oynadığı düşünülmektedir (53, 81). Ancak bu konu tüm ayrıntılarıyla anlaşılamamıştır. Tiroid hastalıkları ile Down sendromu arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Bununla beraber Down sendromlularda hipotiroidizm prevalansı çok değişkendir. Down sendromlularda sonradan meydana gelen hipotiroidizm otoimmün sebebe bağlanmıştır (54).

Bu noktadan hareket ederek bu araştırmamızda Samsun ili ve çevresinde yaşayan 35 Down Sendromluda Zn, Se ve Magnezyum düzeylerine bakılmıştır. Sonuçlar aynı yaş grubundaki 35 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada serbest T_3 , serbest T_4 ve TSH düzeylerinin saptanması ve tiroid hormonları ile çinko ve selenyum arasındaki korelasyonun belirlenmesi amaçlandı. Down sendromlularda antioksidan kapasiteye ait çok sayıda çalışma yapılsa da, total antioksidan kapasite çok net değildir (40). Bu çalışmada aynı zamanda ek parametre olarak Down sendromlularda total antioksidan kapasitenin belirlenmesi de amaçlandı.

Plazma Zn ve Mg konsantrasyonları Zeeman alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi (ASS), Se konsantrasyonları ise grafit furnace atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak ölçüldü. Serbest T_3 , serbest T_4 ve TSH analizleri Bayer firmasına ait Advia Centaur cihazında kemilüminesans metoduna göre çalışıldı. Total antioksidan düzeyinin tayini; heparinli plazmada

spektrofotometrik esasa dayanan, Total Antioksidant Durum Randox kiti kullanılarak yapıldı.

DS'lu grupta çinko, selenyum ve magnezyum düzeyleri sırasıyla 12.37 ± 3.6 $\mu\text{mol/L}$, 0.58 ± 0.17 $\mu\text{mol/L}$ ve 0.78 ± 0.17 mmol/L (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise bu eser elementlerin düzeyleri sırasıyla 15.88 ± 6.42 $\mu\text{mol/L}$, 0.66 ± 0.15 $\mu\text{mol/L}$ ve 0.49 ± 0.10 mmol/L olarak tespit edildi. DS'lu grup ile kontrol grubu arasında çinko, selenyum ve magnezyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar tespit edildi. DS'lu grupta çinko ve selenyum düşük, magnezyum düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DS'lu grupta FT_3 , FT_4 ve TSH düzeyleri sırasıyla $3,21 \pm 0,82$ pg/mL , $1,16 \pm 0,22$ ng/dL ve $4,43 \pm 2,45$ $\mu\text{U/mL}$ (aritmetik ortalama $\pm$ SD) idi. Kontrol grubunda ise FT_3 , FT_4 ve TSH düzeylerinin aritmetik ortalaması sırası ile $3,67 \pm 0,86$ pg/mL , $1,20 \pm 0,18$ ng/dL ve $3,22 \pm 1,69$ $\mu\text{U/mL}$ idi. DS'lu grup ile kontrol grubu arasında FT_3 ve TSH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. DS'lu grupta FT_3 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. FT_4 düzeyi için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Çalışmamızda baktığımız diğer bir parametre, total antioksidan durum düzeyi (TAD) idi. Total antioksidan durum düzeyi 20 DS'lu ve 10 sağlıklı kişide incelendi. Total antioksidan durum düzeyinin aritmetik ortalaması ve standart deviasyonu DS'lu grupta $1,56 \pm 0,48$ mmol/L idi. Kontrol grubunun total antioksidan durum düzeyinin aritmetik ortalaması ve standart deviasyonu ise $1,48 \pm 0,46$ mmol/L idi ve bu parametre için Down sendromlu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Ayrıca bu çalışmada, Çinko ve selenyum ile FT_3 , FT_4 ve TSH arasında da bir korelasyon tespit edilememiştir. Yine, ilginç olarak Down sendromlu kişilerde serbest T_3 ile serbest T_4 arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Yapılan literatür çalışmasında bu korelasyonla uyumlu yayına rastlanılamadı.

Sonuç olarak, DS'lu çocuklara bütün eser elementlerin verilmesi yerine sadece bireysel olarak eksik olan eser elementlerin verilmesi tedavi açısından

daha uygun görünmektedir. Downlu çocuklara bilinçsizce uygulanan eser element uygulamalarının bu çocukların metabolizmalarını bozabileceği ve olumsuz tablolara yol açacağı unutulmamalıdır. Ayrıca Down sendromlu çocukların özellikle tiroid hastalıkları açısından riskli bir grubu oluşturdukları göz önünde bulundurularak, bu kişilerde düzenli olarak serum TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerinin incelenmesi, bu çocukların sağlıklı yaşam sürmeleri açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Down sendromu, eser element, tiroid hormonları, total antioksidan kapasite.



SUMMARY

Down's Syndrome (DS) is usually due to changes in chromosome number 21. One of these changes is translocation and the other is 3 stranded chromosomes instead of 2 strand in chromosome number 21 (8). Trace elements are very important for a healthy life (69). In their absence or deficiency whole the metabolic pathways in the organism are effected and these may cause even death of the organism. Trace elements are essential for growth tissue repair and many metabolic events. Although our knowledge about trace elements include general properties some of the details are still missing (58). In children with DS especially zinc and selenium levels are found to be low but the information about this topic is not certain yet (56, 94). It is thought that zinc and selenium levels affect thyroid hormon metabolism (53, 81). The relationship between DS and thyroid disease is well defined. Together with this prevalence of hypothyroidism in DS is variable. It is thought that acquired hypothyroidism is due to autoimmune mechanism (54).

In our study we measured zinc, selenium magnesium levels in 35 children with DS. Results are compared with healthy controls at the same age group. In this study we also measured FT₃, FT₄ and TSH levels and try to examine, if there is any correlation between thyroid hormon levels and trace elements (zinc and selenium). There are many studies about antioxidant capacity in children with DS but none of these include total antioxidant capacity. In our study we used total antioxidant capacity as an additional parameters.

Plasma zinc and magnesium concentrations are measured with flame absorbtion spectrophotometer (AAS), and selenium concentration are measured with graphite furnace atomic absorbtion spectrophotometer. FT₃, FT₄ and TSH analyses are performed with Advia Centaur device which belong to Bayer firm, according to the chemiluminescence method. Total antioxidant levels are determined in heparinized plasma according to spectrophotometer rules and total antioxidant randox kit were used.

Zinc, selenium and magnesium levels are detected $12,37 \pm 3.6 \mu\text{mol/L}$, $0,58 \pm 0,17 \mu\text{mol/L}$ and $0,78 \pm 0,17 \text{ mmol/L}$ (mean $\pm$ SD) respectively in children with

DS. Levels of these elements were found $15,88 \pm 6,42 \mu\text{mol/L}$, $0,66 \pm 0,15 \mu\text{mol/L}$ and $0,49 \pm 0,10 \text{ mmol/L}$ respectively in control group. Zinc, selenium and magnesium levels were examined statistically in DS and control groups and there was statistically significant difference. Zinc and selenium levels were found significantly very low in contrast to magnesium levels which were found significantly very high in DS. FT_3 , FT_4 and TSH levels were found $3,21 \pm 0,82 \text{ pg/mL}$, $1,16 \pm 0,22 \text{ ng/dL}$ and $4,43 \pm 2,45 \mu\text{U/mL}$ (mean $\pm$ SD) respectively in DS. FT_3 , FT_4 and TSH levels were found $3,67 \pm 0,86 \text{ pg/mL}$, $1,20 \pm 0,18 \text{ ng/dL}$ and $3,22 \pm 1,69 \mu\text{U/mL}$ respectively in control group. FT_3 and TSH levels were examined statistically in DS and control groups and there was statistically significant difference in DS in contrast to FT_4 . FT_3 level was found significantly low and TSH level were high in DS. Total antioxidant capacity (TAC) is determined in 20 children with DS and 10 healthy control. TAC level were detected $1,56 \pm 0,48 \text{ mmol/L}$ in DS, $1,48 \pm 0,46 \text{ mmol/L}$ in control group respectively. There is no statistically significant difference between DS group and control group for this parameters. In addition in our study, we found that there is no correlation between FT_3 , FT_4 , TSH levels and zinc-selenium levels. Also there is a positive correlation between FT_3 and FT_4 detected. When we have a look at the studies done in the past literatures there is no finding about this positive correlation.

Moreover when we look at the literatures and past study results there are many dilemmas about zinc and selenium levels in children with DS. So instead of giving all trace elements giving deficient trace element seems a better way of treatment.

We should not forget that giving all trace elements to these children may alter their metabolism inappropriately. Additionally DS is risk factor for having a thyroid disease since then serum FT_3 , FT_4 and TSH levels should be measured in this risky group constantly. These measurements are necessary in this group of children to go on their healthy lives.

Key words: Down Syndrome, trace elements, thyroid hormones, total antioxidant capacity.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eser elementler sağlıklı yaşam için vazgeçilmez olup, yokluklarında veya eksikliklerinde organizmanın işleyişinde metabolik bozukluklara ve hatta ölüme yol açarlar . Eser elementler büyüme, doku tamiri ve birçok metabolik işlemler için gereklidir ve bazılarının dokulardaki veya vücut sıvılarındaki çok az derişimlerine rağmen yaşam için esansiyeldirler (69) .

Eser elementlerin fonksiyonlarının birçok ayrıntısı henüz bilinmemesine rağmen, bazı genel özellikleri çok iyi tanımlanmıştır. Organizmanın normal işlevini sürdürebilmesi için, eser elementlere mutlaka ihtiyaç vardır. Bu elementlerin düzeylerindeki çok az değışiklikler bile, ciddi patolojilerin oluşmasına yol açabilir (58).

Bir çok klinik çalışmada, eser elementlere bağı eksikliklerin yerine koyma tedavisi ile genellikle düzeltildiğı bildirilmektedir. Biyolojik numunelerdeki eser element düzeylerinin tespit edilmesi, canlı metabolizmasında rol oynayan eser elementlerin üstlendikleri hayati rollerin aydınlatılmasını sağlamıştır (58, 69).

Eser elementlerden özellikle çinkonun bitkilerde ve hayvanlarda büyümedeki rolü çok iyi ortaya konmuştur. İnsanlarda çinko eksikliği 1960 yılların başında tanımlandığı için o zamandan bugüne bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarla, çinkoya bağımlı klinik bozuklukların tespiti insan için çinkonun önemini ortaya koymuştur (23,69).

Selenyum insanlar için çok önemli bir eser elementtir. Eksikliği ile ilgili çok sayıda patolojik durum bildirilmiştir. Özellikle eser elementlerden çinko ve selenyumun, tiroid hormonlarının metabolizmasında önemli rol oynadığına dair çalışmalar vardır ancak bu konu henüz tüm ayrıntılarıyla anlaşılamamıştır (7,11). Birçok hormon, enzim, vitamin ve mineral, tiroid hormonlarından etkilenmektedir. Bunun sonucu olarak metabolik olaylarda ve organ fonksiyonlarında önemli değışiklikler gözlenmektedir (13, 69).

Down sendromu, en sık görülen kromozomal hastalıktır ve mental retardasyonun en sık sebebidir (10). Down sendromlularda , hem endokrin, hem de endokrin olmayan organları etkileyen otoimmün hastalıkların prevalansının arttığı bildirilmektedir (54, 59).

Down sendromunda en sık görülen otoimmün hastalıklar tiroid bezi ile ilgilidir. Bu hastaların %13-34'ünde tiroid otoantikörleri bulunmuştur. Bundan dolayı Down sendromlularda, genel popülasyona oranla daha fazla hipotiroidizm ve hipertiroidizm görülmektedir. Down Sendromlularda hipotiroidizm prevalansı %3 ile %28 arasında değişkenlik göstermektedir (54, 59).

Diğer bir nokta da; bazı çalışmalarda, Down sendromlu hastalarda çinko ve selenyumun düşük olduğu (56), bazı çalışmalarda ise normal düzeylerde olduğu belirtilmektedir (3). Fakat bu çalışmaların tümü göz önüne alındığında konunun bir netlik kazanmadığı anlaşılmaktadır. Aynı zamanda düşük çinko ve selenyuma sahip Downlularda, tiroid hormonlarıyla bu düşük çinko ve selenyum düzeyi arasındaki korelasyon çok açık değildir (7, 11).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Çinko ayrıca antioksidan enzimlerden süperoksid dismutazın kofaktörüdür. Selenyum ise glutatyon peroksidazın kofaktörüdür (44, 95).

Konuya açıklık getirmek için, Samsun ili ve çevresinde yaşayan Down Sendromlularda çinko ve selenyum ile serbest T_3 (FT_3), serbest T_4 (FT_4), tiroid stimulan hormon (TSH) arasındaki ilişkinin araştırılması bu tez çalışmasında amaçlanmıştır. Aynı zamanda ek parametre olarak Down Sendromlu hastalarda çok net olmayan magnezyum ve total antioksidan kapasitenin belirlenmesi de bu çalışmanın amaçları arasında yer almaktadır.

Az sayıda araştırmada, Downluların diyetlerine yüksek dozda ya da multi dozlarda mineral ve özellikle eser element ilavesi ile zihinsel yeteneklerinin ve dil gelişimlerinin arttığı, IQ'ların yükseldiği belirtilirken, bunun aksine bir çok araştırmada ise böyle bir suplementasyonun gerek zeka ve gerekse nöromotor fonksiyonların gelişiminde bir katkısının olmadığını ortaya koymaktadır (18). Böyle bir suplementasyon gelişigüzel verilebilir mi? Özellikle bu çalışmanın

kapsamı içinde düşünölen eser elementlerden çinko ve selenyumun düzeyleri sahidin Downlularda sağlıklı bireylere göre düşük müdür?

Sahiden Downluların özellikle eser element suplementasyonuna ihtiyaçları var mıdır? Bu araştırmanın diğer önemli bir amacı da bu noktadan hareketle eser element olarak, çinko ve selenyum düzeylerinin Downlular ile sağlıklı çocuklar arasında bir fark gösterip göstermediğini ortaya koyarak, böyle bir soruya bilimsel bir cevap oluşturmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eser Elementler:

Biyolojik dokularda majör elementlerin konsantrasyonları gram olarak ifade edilirken, eser elementlerin insanlardaki ve hayvanlardaki düzeyleri, miligram veya daha az miktarlarla ifade edilmektedir. Bununla ilişkili olarak alınması gereken tavsiye edilen dozlar, majör elementler için gram/gün, eser elementler için ise miligram/gün olarak belirtilmektedir. 1970 yılından sonra ultra eser elementler tanımlanmıştır. Bunlar, mikrogram veya daha az miktarlarda yani nanogram veya pikogram düzeylerinde bulunmaktadır. Eser elementler, biyokimyasal substratların metabolizmasını düzenleyen hormon ve enzimler ile etkileşime girebilme özelliğine sahiptir (69).

2.1.1. Temel Prensipleri ve Tanımlar:

Esansiyel element hayatın devamı için gerekli olan element şeklinde tanımlanabilir. Eser elementlerin yokluğunda organizmada ciddi hasarlar ortaya çıkar ve hatta organizma yaşamını devam ettiremez. Fakat ultra eser elementler dikkate alındığında daha geniş bir tanım yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır ve eser element tanımı değişmiştir. Günümüzde bir elementin eser olarak kabul edilebilmesi için eksikliğinde fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkması ve bu elementin yerine konulması ile bu bozukluğun düzelmesi gerekmektedir. Eser elementin etkisi, yerine başka bir element konularak sağlanamamaktadır. Sonuç olarak bir elementin eser element olarak tanımlanması için aynı zamanda esansiyel kabul edilen etkisinin biyokimyasal olarak da gösterilmesi gerekmektedir. Eser elementlerin tanımlanmasında o elementi içeren tek bir metalloenzimin gösterilmesi yeterli olmaktadır (69).

Esansiyel bir besinin alınmasına bağlı olarak biyolojik fonksiyonlar arasında ilişki mevcuttur. Eser elementin tamamen yokluğunda, organizma yaşayamaz. Az miktarda alınması durumunda yaşam devam eder fakat ciddi biyolojik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Besin fazla miktarda alınmaya başladığı zaman ilk başta marjinal toksisite ortaya çıkar, bunu mortal toksisite izler (58, 69).

İnsanlarda biyokimyasal ve klinik olarak eksiklik bulguları saptanmış sadece 7 eser element vardır. Bunlar demir, çinko, bakır, kobalt (vit B12 olarak),

iyod, molibden ve selenyumdur. Krom ve boron eksikliği insanlarda gösterilmiştir fakat biyokimyasal fonksiyonları tam olarak tanımlanmamıştır. Manganezin de esansiyel fonksiyonları olduğu kabul edilmektedir fakat insanlarda bu elemente ait net eksiklik belirtileri gözlenmemiştir (58).

Hayvan çalışmalarında esansiyel oldukları gösterilmiş ve insanlarda da esansiyel olabilecekleri kabul edilen diğer 4 element ise nikel, silikon, vanadyum ve arseniktir. Bir çok element brom, cadmiyum, kurşun, strontium esansiyel oldukları düşünülen fakat haklarında sınırlı bilgi bulunan elementlerdir. Farmakolojik olarak yararlı etkileri olan iki element ise lityum (antimanik) ve flor'dur (69). Ultra iz elementler için deneysel olarak eksiklik hali yaratmak çok güçtür. İnsanlarda ultra iz element eksikliği çok nadirdir (69).

Eser element ihtiyacının karşılanmasında en önemli faktörlerden bir tanesi diyetdeki eser elementin biyolojik olarak kullanılabilirliği ve yine aynı diyetle bulunan ve eser elementin kullanılabilirliğini etkileyen faktörlerin mevcudiyetidir. Bakır veya çinko eksikliği durumlarında ultra iz elementlerin eksikliği de mevcut olabilir (58, 69).

2.1.2. Eser Elementlerin Biyokimyası:

Esansiyel eser element veya metaller; nitrojen, oksijen, sülfür gibi elektron veren atomlarla etkileşime girerler. Bu etkileşimler bağ tipine ve yapısal tercihe bağlıdır. Bazı eser elementler, birden fazla değerliliğe sahip olabilirler (Fe, Cu, Mo). Bu özelliklerinden dolayı, oksidasyon ve redüksiyon fonksiyonlarına sahiptirler. Bununla beraber bazı eser elementler ise, sadece tek değerliliğe sahiptir (Zn, Ni). Bunlarda yapısal rollere sahiptirler. Geçiş metalleri, (Bunların d elektron orbitalleri kısmen doludur) d orbitalleri dolu olan metallere göre daha büyük numaralı atomlarla etkileşime girerler. Metal olmayanlar ise örneğin; selenyum ve silikon gibi, karbon ve oksijen ile kovalent bağ oluşturup, protein veya enzimin organik matriksinin bir bölümü gibi görev alırlar. Buna örnek olarak selenyumun selenosisteinde, silikonun da bağ dokusunda bulunması verilebilir. Eser elementlerden flor, magnezyum ve lityum iyonik yapıdadır. Serbest iyon, protein veya substratlarla zayıfça bağlanırlar ve özellikle enzim aktivasyonunda regülatör rol oynarlar (69).

Eser elementlerin vücuttaki dağılımı; absorpsiyon, depolama ve ekskresyon ile düzenlenir. Bütün bunların hepsi, homeostatik regülasyon sistemini oluşturur. Eser elementlerin homeostazı hakkında ayrıntılı bilgi yoktur (58, 69).

Bir elementin aşırı miktarı, normal konsantrasyonda bulunan diğer bir elementin metabolik kullanımı ile etkileşebilir. Ek olarak bir eser elementin toksik etkisi diğer koruyucu eser element ile düzeltilebilir (58, 69).

2.2. Çinko:

Çinkonun, ökaryotlar için esansiyel bir eser element olduğu 1869 yılından beri bilinmektedir. Raulin, 1869 yılında ilk defa çinkonun *Aspergillus Niger*'in büyümesi için esansiyel olduğunu göstermiştir. 1940 yılında Keilin ve Mann'ın eritrosit karbonik anhidraz enziminin bir çinko metalloenzimi olduğunu ortaya koymaları ile ilk kez bir enzimde çinkonun varlığı gösterilmiştir. Biyolojik olarak önemli makromoleküllerde çinkonun varlığı, 1950'li yıllarda Valle ve arkadaşları tarafından pankreatik karboksipeptidaz A, alkol dehidrogenaz ve alkalin fosfataz da çinkonun gösterilmesiyle devam etmiştir. Sonraki yıllarda çinkonun katıldığı metalloenzimlerin sayısı gittikçe artmıştır. Şu anda çinko yaklaşık 300 farklı enzimin yapısında bulunmaktadır (27, 69, 80, 97).

Bitkilerde ve hayvanlarda çinkonun büyümedeki rolü çok iyi ortaya konmuştur. İnsanlarda çinko eksikliği 1960 yılların başında tanımlandığı için o zamandan bugüne, bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarla çinkoya bağımlı klinik bozuklukların tespiti insan için çinkonun önemini ortaya koymuştur (69).

2.1.1. Biyokimya ve Fizyolojisi:

Çinko, kimyasal yapısı itibarıyla yan grup elementler ya da geçiş elementleri içinde yer almaktadır. Kimyasal aktivite açısından fazla aktif metaller grubuna dahil edilmektedir. Atom numarası 30 olan çinko'nun atom ağırlığı 65.390 dalton, elektron konfigürasyonu $(18) 3d^{10}4s^2$ şeklindedir (69).

Çinko biyolojik sistemlerde sadece +2 değerlikli olarak bulunur. Bu durum çinkonun d-orbital konfigürasyonunun dolu olmasından kaynaklanan stabilite ile ilişkili bir durumdur. D-orbitali dolu olmayan demir, bakır, mangan gibi ilk geçiş elementleri ve d orbitali dolu olan çinko arasında biyokimyasal bir fark

rapor edilmiştir. Biyolojik oksidasyon-redüksiyon fonksiyonları çinko ile mümkün değildir (69).

Çinko mikroorganizmaların, bitkilerin, hayvanların ve insanların yaşamı için elzem kabul edilen ve insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan eser elementtir. Çinkonun metabolik fonksiyonlardaki temel yeri metalloenzimlerin yapısına girmesidir. İnsanlarda çinko içeren metalloenzimlerin bazıları karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, RNA ve DNA polimeraz, timidin kinaz, karboksipeptidaz ve alkol dehidrogenazdır (61, 69). Çinkonun, birçok enzimin yapısına girerek veya işlevlerini etkileyerek, karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit yapımı ve yıkımı gibi önemli metabolik olaylarda aktif rol oynadığı bilinmektedir (67). Enzimlerin büyük bir kısmı, maksimum katalitik aktivite göstermeleri için, çinkoya ihtiyaç duyarlar. Çinko aynı zamanda SOD enziminde olduğu gibi yapısal stabilitede de rol oynayabilir (26,27, 69).

İnsanlarda total çinko miktarı yaklaşık olarak 2gr. olarak tahmin edilmektedir. 70 kg'lık bir erişkinde 1.4-2.3 g bulunur. Özellikle çinkodan zengin doku ve sıvılar prostat, semen, karaciğer, böbrek, hippocampus, retina, kemik ve kasdır (69).

İnsanlarda testislerin ve derinin çinko içeriği kesin olarak tespit edilememiştir. Bu dokular çinko eksikliğine duyarlıdır. Eritrositlerdeki çinko içeriği plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositlerde çinko içeren karbonik anhidraz başta olmak üzere enzimler fazladır. Eritrosit membranı da çinko içerir. Çinko eritrosit membranını stabilize eder (69, 96).

Çinko metalloenzim aktivitelerinin kaybı ile giden çinko eksikliği farklı enzimlere göre değişik düzeylerde olmaktadır (36). Enzim aktivitesinin kaybı, dokunun tipi, enzim turnover hızı, enzimin çinkoya afinitesine göre değişmektedir. Pankreatik karboksipeptidaz A, timidin kinaz ve alkalen fosfataz aktiviteleri, çinko eksikliği ile belirgin derecede azalır (67, 69).

Çinko, genetik yapının ekspresyonunda önemli rol oynar. Nükleik asitlerin sentezi, tamiri ve yapısal bütünlüğünün korunması için çinkoya ihtiyaç duyulur. Bundan dolayı çinko eksikliği olduğunda tüm biyolojik sistemlerde hücre replikasyonunun azalmasına bağlı olarak büyümede yavaşlama olması sürpriz bir sonuç değildir (65). Çinko protein sentezinde ve gen ekspresyonunda önemli

rol ve fonksiyonlara sahiptir. Gen ekspresyonunda yapısal ve enzimatik görevleri vardır (29,36, 37).

DNA ve RNA tarafından metal bağlanması, makromoleküllerin replikasyon ve protein sentezi ile ilgili olabilen kimyasal ve fiziksel özelliklerini etkilemektedir. Timidin kinaz, revers transkriptaz, transkripsiyon faktör III A ve birçok RNA ve DNA polimerazlar aktiviteleri için çinkoya ihtiyaç duyarlar. Çinko parmak motifi içeren proteinlerin (zinc finger proteins) tespiti çinko üzerine dikkatleri çekmiştir. Bu protein, DNA moleküllerinin spesifik domainlerine bağlanmaktadır. Çinko parmak motifi içeren proteinler, hem molekül çatısı hem de DNA'ya bağlanabilmeleri için çinkoya gereksinim duyarlar. Çinkonun ayrıca proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısının stabilizasyonunda, hücre içi organellerinin bütünlüğünün korunmasında önemli rolleri vardır (27, 69).

Hücre proliferasyonunun regülasyonunda çinko görev alır. Hücre proliferasyonu ve bölünmesi ile ilgili çeşitli enzim sistemleri için çinko esansiyeldir. Çinko hücre siklusunun bütün evreleri için gereklidir (27, 67).

Çinko, plazma membranının intrinsek komponentlerinin fonksiyonel grupları ile ilişki kurmaktadır. Ayrıca çinko, proteinlerin tiyol grupları ile birlikte mercaptiol oluşturmakta, fosfolipidlerin fosfat artığına bağlanmakta, proteinlerin ve sialik asidin karboksil grubu ile ilişki kurmaktadır (26, 27, 36).

Çinko hem hücresel hem de organel membranlarının, bütünlüğünün korunmasında rol alır (65). Bu etki olasılıkla metallothioneindeki çinko-thiolat kümelerinin, serbest hidroksil radikallerini hızlı ve etkili şekilde yok etmesi şeklinde görülmektedir. Çinko eksikliğinde membran lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Membrandaki hasarın sonucu olarak anormal hücresel transport olur ve enzim aktiviteleri azalır. Çinkonun varlığı mast hücrelerinden histamin salgılanmasını uyarmaktadır. Çinkonun, hücre membranı üzerine etki ederek histamin salgılanmasını uyardığı düşünülmektedir (29,60).

Çinkonun hipofizer fonksiyonlar üzerine etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Çinko ile sığır hipofizer ekstraktların inkübasyonu sonucunda dolaşımda GH, TSH, LH, FSH ve ACTH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hipofiz, diğer organlara oranla daha yüksek konsantrasyonda çinko içerir. Çinko eksikliğine bağlı büyümenin inhibisyonunda, GH'nun regülatör rolü çeşitli

alışmalarla araştırılmıştır. Çinko eksikliğinde, hipofizde GH sekresyonu azalır. Ratlarda yapılan çalışmalarda, çinko eksikliğinde dolaşımdaki GH konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (49, 69).

GH, karaciğerden IGF-1 sentezini ve sekresyonunu uyarır. IGF-1, aminoasit stimülasyonuna, hücrelere glukoz alımına ve hücre sikluslarının regülasyonuna aracılık eder. Çinko eksikliği hayvanlarda ve erkeklerde hipogonadizm ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum azalmış testiküler ağırlık, azalmış sperm sayısı ve geç faz spermatik arrest ile ilişkilidir. Ratlarda yapılan çalışmalarda şiddetli çinko eksikliğinde, testislerin gelişiminin ve büyümesinin azaldığı gösterilmiştir (22, 47, 49).

Febril infeksiyon veya inflamatuvar hadiselerde, insanların ve hayvanların serumlarında lökosit endojen mediatör (LEM) denilen bir madde bulunur. Bu madde, ısıya labil düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir ve bir endojen proteindir. Karaciğerde inko metabolizması üzerine önemli etkide bulunmaktadır. LEM, fagositoz yapan lökositler tarafından salınır ve beyinde hipotalamik bölgedeki ısı regülasyon merkezine etki ederek febril cevabı başlatır. Ayrıca LEM serumda bulunan çinko, serbest aminoasit ve demirin karaciğere geçişine sebep olur. Karaciğere taşınan çinko, metalloenzimleri oluşturmak üzere kofaktör ve substratlarla birleşir. Çinkonun serumdan karaciğere geçişi LEM ile ilişkilidir. LEM, inkonun hepatosit membran transportunu artırır. Serum inko havuzunun düşmesi, çinkonun serum havuzundan karaciğere akmasından kaynaklanır. Bu durum çinkonun infeksiyonlardaki akut değişikliklerinden sorumludur (15).

Yara iyileşmesinde çinkonun önemli rolü vardır. Yara iyileşmesi kompleks ve sağlam protein yapımını gerektiren aktif biyolojik bir olaydır. alışmalar bağ dokusunun bütünlüğünün korunması ve bağ dokusu biyosentezinde çinkonun önemini ortaya koymuştur. Bundan dolayı cerrahi sonrası yara iyileşmesinde yeterli çinko desteği önemlidir (69).

2.2.2. Çinkonun Metabolizması

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık olarak %20-30'u absorbe edilir. Absorbsiyon tüm ince barsak boyunca görülür. Çinko en çok duodenum ve

proksimal jejunumdan emilir. Kolondan absorpsiyon sınırlıdır. Absorpsiyon aktif enerji bağımlı ve spesifik taşıyıcı ligantların aracılığı ile olmaktadır (62, 69).

Fraksiyonel çinko absorpsiyonu, diyetle alınan çinko miktarı ile değişkenlik gösterir (31, 60). Azalmış çinko alımında absorpsiyon artarken, besinler ile artmış çinko alımında absorpsiyon azalır. Çinko absorpsiyonu ve homeostazının mekanizmaları konusunda ratlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (62). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre çinko uptake'i (alımı) fırçamsı kenardan olmaktadır. Bu alım taşıyıcı difüzyon mekanizmaları ile regüle edilir. Bu regülasyon diyetle alınan çinkonun homeostazından sorumludur. Transport kinetiklerine dair, hem pasif hem de aktif prosese ait kanıtlar gösterilmiştir. Çinko eksikliği olan ratlarda absorpsiyonun çoğunlukla fırçamsı kenardan aktif proses ile olduğu gösterilmiştir (29, 69).

Çinkonun fırçamsı kenar membranından intestinal hücre içine taşınması enerjiye bağımlı bir olaydır. Çinkonun intestinal lümeden mukoza hücrelerine taşınması esnasında lümente bulunan çinko ligantlar ile birleşmektedir. Fırçamsı kenar membranına bu spesifik ligantlar aracılığı ile verilir (29).

Çinko, hidrofilik bir iyonudur ve bundan dolayı hücre membranlarından pasif difüzyonla geçemez (30). Çinkonun membranlardan geçişi çeşitli çalışmalara araştırılmıştır. Membranlardan çinko geçişi çok hızlı gerçekleşir. Hücreler çinko konsantrasyonunu çok dar sınırlar içerisinde muhafaza ederler. Çeşitli fizyolojik değişikliklere bağlı olarak total hücresel çinko konsantrasyonunda majör değişiklikler olmadan, serbest ve spesifik ligantlara bağlı olan çinkoda değişiklikler gözlenebilir. Çinkoyu taşıyan ve taşıyıcı adı verilen proteinler bu değişikliklerde görev alır. Çinko taşıyıcılarının bazılarının genleri son zamanlarda klonlanmıştır. Yapılan çalışmalara çinko taşıyıcıları direk olarak gösterilmiş ve bazı fonksiyonları aydınlatılmıştır (29, 30).

İlk olarak çinko taşıyıcı 1 (ZnT-1) gösterilmiştir. ZnT-1, çok çeşitli dokularda özellikle ince bağırsak, böbrek ve karaciğerde eksprese edilmiştir (30). İntestinal ekspresyonu bölgeseldir ve duodenum ve jejunumda bulunan villusların kript hücrelerinde daha fazla bulunur. ZnT-1'in immün lokalizasyonu da gösterilmiştir. İntestinal enterositlerin bazolateral membranı ile distal renal tübüllerin epitelial hücrelerinde bulunmuştur. ZnT-1 mRNA ve ZnT-1 proteininin

regülasyonunun diyetle alınan çinko düzeyi ile belirgin bir şekilde değişiklik göstermediği anlaşılmıştır. Beyindeki geçici iskemide ZnT-1'in indüklendiği gösterilmiştir (30).

ZnT-2 ve ZnT-3, dokuya spesifik veziküler çinko taşıyıcılarıdır. ZnT-2 öncelikli olarak ince bağırsak, böbrek ve testislerde bulunur. ZnT-3'ün dağılımı beyin ve testiste sınırlıdır ve bir veziküler taşıyıcı olarak çinko fizyolojisinde rol alır. Çinkonun veziküller şeklinde paketlenmesi nöronal fonksiyonlarla ilgili olan sinaptik iletide çok önemli rol oynar. Sonuç olarak ZnT-3'ün nörodejeneratif hastalıklarda ve spermatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu konu tam ayrıntılarıyla henüz aydınlatılamamıştır (30).

ZnT-4'ün, meme bezinde çok bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğer, akciğer, dalak, kalp ve beyinde eksprese edilmiştir ve süt üretimi için çinko sekresyonu ile ilişkili bulunmuştur (30).

Çinko absorpsiyonunda üç faz bulunur. Birincisi; çinko fırçamsı kenardan emilmeden önce, bir endojen faktör ile intestinal lümende şelatlanır. İkinci fazda çinko, çinko bağlayan ligantlarla (Düşük moleküler ağırlıklı çinko bağlayan ligant, metallothionein ve yüksek moleküler ağırlıklı çinko bağlayan ligant gibi) intrasellüler olarak transfer edilir. Düşük moleküler ağırlıklı çinko bağlayan ligantın çinkonun intestinal absorpsiyonunda regülatör rol oynadığı sanılmaktadır. Fakat bu ligant hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur (27, 29).

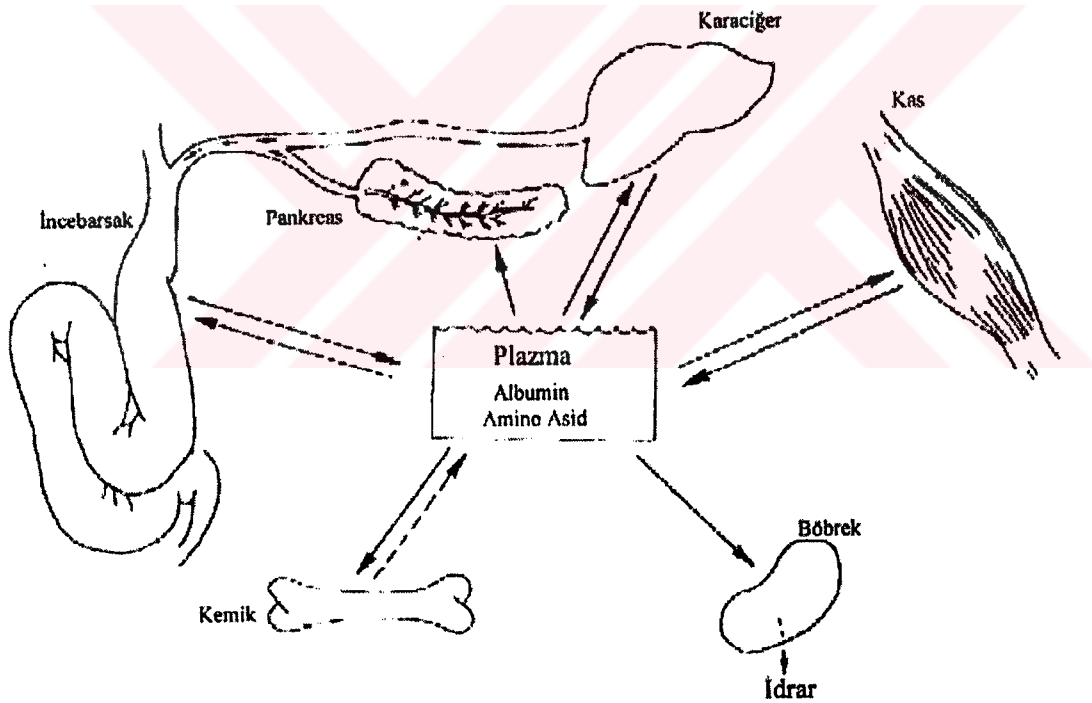
Seal ve Heaton, ratların mukozal sitozolünde çinkoyu bağlayan iki protein izole etmişlerdir. Zn^{65} ile yapılan çalışmalar göre çinko, mukozal sitozole çok hızlı bir şekilde girer ve 6500 moleküler ağırlıklı bir proteine bağlanır. Daha sonra 45000 moleküler ağırlıklı bir proteine transfer edilir. Üçüncü faz olarak da çinko epitel hücrelerinin bazolateral membranlarından sistemik dolaşıma geçer (37, 60). Çinko kanda büyük oranda albumin tarafından (%60-70) tarafından taşınır. İkinci önemli taşıyıcısı ise α_2 makroglobulindir (%30-40). Çok az bir kısmı ise transferrin ve serbest aminoasitlerce taşınır. Histidin, glutamin, sistin ve lizin gibi aminoasitler çinkoyu bağlayabilir (69).

Çinko absorbe edildikten sonra esas olarak karaciğer tarafından alınır (Şekil 1). Daha sonra bunu takiben diğer dokulara dağılır. Özellikle kemik ve kas dokusuna dağılır. Kemik mineralizasyonu ve reabsorpsiyonu endokrin

sistemce kontrol edilir ve kalsiyum dengesinden sorumludur. Çinko kemik hücrelerinin matriksinde mineralize edilmiş şekilde depolanır ve hemen mobilize olamaz. Zıt olarak büyük bir kısmı ise, kas dokusunun katabolizması sonucunda hücrel bölgelere çinkonun kısa süreli dağılımından sorumludur (37, 69).

Hepatositler, plazmadaki çinko ile birlikte dinamik süreçte rol alır. Hepatositlerde iki adet intrasellüler havuz bulunur. Bu havuzlardan küçük olanı labildir ve hepatositlerdeki çinko metabolizmasında ilk olarak küçük havuzcuğun kullanıldığı düşünülmektedir (37).

Sistemik dolaşımdaki çinkonun büyük bir kısmı lökositlerde ve eritrositlerde lokalize olmuştur. Eritrositlerdeki çinko, plazmadaki çinko ile devamlı bir değiş tokuş içerisinde. Bu durum, lökositlerdeki çinko için geçerli değildir (69).



Şekil 1: Temel çinko metabolizması (67).

Çinkonun absorpsiyonunu etkileyen birçok faktör vardır (Tablo I). Çok sayıda madde çinkonun biyoyararlanımını azaltır. İntestinal lümendeki çözünür çinkoyu absorplanamayan kompleks formuna dönüştüren maddeler vardır. Bunlar arasında çinkonun en potent inhibitörü fitik asittir (miyo-inositol hekzafosfat). Fitik asit, daha çok tahıllarda bulunur. Kepekli yiyeceklerin de absorpsiyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu durum içeriğindeki fitik asit

konsantrasyonuna bağlanmıştır. Örnek olarak ekmekteki fitik asit oranı fermentasyon ile azaldığında çinkonun absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (69).

Diyetteki kalsiyumun çinko absorpsiyonu üzerine etkisi insanlarda tam olarak gösterilememiştir. Kalsiyum büyük bir olasılıkla tek başına çinkonun biyoyararlanımını etkilemez. Fitat varlığında kalsiyum-çinko-fitat kompleksi oluşturur. Bu kompleks çözünmeyen bir komplekstir. Çinko absorpsiyonu azalır. Etle beraber soya ürünlerinin alınması, yüksek fitatdan dolayı çinko absorpsiyonunda problem teşkil edebilir. Yüksek protein içeriğine sahip besinler özellikle et, balık, süt ürünleri en önemli çinko kaynaklarıdır (29).

Tablo I : Çinkonun absorpsiyonunu etkileyen faktörler (29)

Faktör	Etkisi	Faktör	Etkisi
EDTA	++	Glutasyon	0
Yüksek diyet proteini	+	Yüksek kalsiyumlu diyet	-, 0
Lizin, sistein, glisin	+	Kepek	-, 0
Düşük demirli diyet	+	Düşük proteinli diyet	-
Laktoz	+	Fitat	-
Histidin	+,0	Yüksek demirli diyet	-
Pankreatik sekresyon	+,0	Bakır	-,0
Prostaglandin E2	+,0	Pikolinat	+, 0, -
Askorbik asit	+,0	Sitrat	+, 0, -

Çinkoda +: Artmayı, - Azalmayı, 0: Etkisiz olduğunu gösterir.

Diğer çinko biyoyararlanımını azaltan maddeler arasında, oksalik asit, hemisellüloz, portakal suyu (askorbik asit), diğer inorganik elementler (örneğin demir) verilebilir. Yüksek oranda lif içeren besinler çinko yararlanımını azaltır. Kırmızı şarap, aminoasitlerden histidin, süt ve peynirde bulunan hayvansal proteinlerin çinko absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tablo I'de çinkonun absorpsiyonunu etkileyen faktörler gösterilmiştir (29, 69, 95).

EDTA, çinkoya bağlanmada yüksek afinite gösterir. Fitat varlığında bile hayvanlarda EDTA'nın çinko absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bazı çinko-

aminoasit ligant karışımlarının çinko absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Histidin'in çinko absorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir (29, 69).

Çinko absorpsiyonunun gebeliğin son trimesteri ve laktasyon boyunca arttığı gösterilmiştir. Gebelik boyunca serum çinko konsantrasyonu azalır. Gebelikte çinko düzeyini etkileyen diğer bir konu da demir verilmesidir. Demir verilmesi ile çinko absorpsiyonunun azaldığı gösterilmiştir. Gerçekte demir ve çinkonun birlikte verilmesi tavsiye edilmez. Çünkü demir, çinko absorpsiyonunda etkileşime girer. Aynı demir gibi folat da çinko absorpsiyonunu etkiler (28, 31, 62).

Anne sütündeki çinkonun biyoyararlanımı inek sütüne oranla daha fazladır. Erişkinler için çinkonun 15 mg/gün olarak alınması tavsiye edilir. Gebelik ve laktasyon durumlarında ise 20-25 mg/gün alınması tavsiye edilir (69).

Çinko esas olarak dışkı ile atılır. Biliyer yolla kayıp önemsizdir. Pankreatik sekresyon yolu ile %25 kaybedilir. İdrar ile kayıp alınan miktar ile doğrudan ilişkilidir. 12 mg/gün alan bir birey yaklaşık olarak 0.6 mg/gün idrar ile çinko kaybeder. Ter yolu ile kayıp idrar ile kayıp gibidir. Erkeklerde semen ile kayıp her ejeksiyonda yaklaşık 0.2-0.6 mg'dır (69).

2.2.3. Çinko ve Klinik Önemi:

Besinlerde alım eksikliğine bağlı olarak gelişmiş çinko eksikliği bütün dünyada sık sayılabilecek bir sağlık sorunudur. İlk kez 1961'de Mısırlı ve İranlı hastalarda tespit edilmiştir. Bu ülkelerde lifli ve çinkodan fakir besinlerin yenmesi sonucunda çinko eksikliği ortaya çıkar. Çinko eksikliği daha sonra Türkiye, Portekiz, Fas, Yugoslavya ve diğer gelişmekte olan ülkelere de bildirilmiştir (38, 69).

Esas klinik bulguları büyüme geriliği iskelet maturasyonunda gerilik testis atrofisi ve hepatosplenomegalidir. İleri yaş, gebelik, laktasyon ve alkolizm çinko eksikliği için predispozan faktörlerdir (35). Çinko eksikliği derinleştikçe klinik bulgular daha da zenginleşir. Hasta başlangıçta çok belirgin olmayan bulgularla hekime başvururken çinko eksikliği derinleştikçe daha belirgin bulgular ortaya çıkar (47).

Deneysel olarak oluşturulmuş hafif çinko eksikliğinde oligospermi, kilo kaybı, hiperamonyakemi ve etanol toleransında azalma gözlenmiştir (52). Orta

dereceli çinko eksikliğinde çocuklarda ve yetişkinlerde büyüme geriliği, erkeklerde hipogonadizm, hafif dermatit, iştah azlığı, yara iyileşmesinde gecikme, karanlığa uyumda güçlük, mental letarji ve bozulmuş immün yanıt görülmektedir (38). Ciddi çinko eksikliğinde büllöz-püstülöz dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, tekrarlayıcı enfeksiyonlar ve eğer tedavi edilmezse ölüm meydana gelir (12, 69).

Bir çok vaka takdiminde çinko eksikliğine bağlı fiziksel sekellerin çinko desteği ile hızlıca düzeldiği bildirilmiştir (47). İnsanlarda diyetle ilgili çinko eksikliğinin dışında çinko eksikliğine yol açan çok sayıda sebep vardır. Bir çok hastalık ve medikal tedavide kullanılan ilaçlar çinko eksikliğine yol açar (75). Sirozlu hastalar düşük serum ve karaciğer çinko düzeyi ve artmış üriner atım ile karakterizedir. Çinko düzeyinde azalma ülser, ülseratif kolit, Crohn, Sprue, intestinal bypass, gluten sensitif enteropati gibi gastrointestinal hastalıklarda da saptanmaktadır (22). Böbrek hastalarında çinko eksikliğinin sebebi proteinüri ile birlikte idrarla çinko protein komplekslerinin kaybı ve çinkonun tübüler reabsorpsiyonunun azalmasına bağlı olabilir. Yanıklarda çinko düzeyinin düşüklüğünden yara iyileşmesi için artmış çinko ihtiyacı ve yanık yerlerinden eksudasyon yolu ile olan kayıp sorumlu tutulmaktadır. Çinko sülfat desteğinin pilinoidal sinüs lezyonunun, dekubitlerin ve bacak ülserlerinin iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir. Ayrıca ratlarda yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinin tiroid hormonlarının metabolizmasını etkilediği ileri sürülmektedir. Timustan salgılanan timulinin aktivasyonu için çinkoya ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (23, 69).

Anabolik ilaçlar (kortikosteroidler), metal bağlayıcı ajanlar (penisilamin), sentetik diyet tedavileri iyatrojenik çinko eksikliği sebeplerinden bazılarıdır (12). Sentetik oral diyetler ve total parenteral alimentasyon sıvıları eser elementlerden fakirdirler ve uzun süreli kullanımda eser element eksikliğine yol açtıkları bilinmektedir. Neoplastik ve inflamatuvar hastalıklarda görülen çinko eksikliğinin sebebinin anoreksi, açlık, artmış katabolizma, inflamasyonda artmış interlökin 1 (IL 1) aktivitesinin bir sonucu olarak artmış üriner çinko kaybı olduğu kabul edilmektedir. IL 1 polipeptid bir sitokin olup, akut faz reaksiyonlarında

vücut çinkosunun yeniden dağılımına aracılık etmektedir. IL 1 aktivitesi ile hepatik çinko sekestrasyonu ve üriner çinko kaybı artmaktadır (24, 29, 69).

Gebeler çinko eksikliği için riskli gruptadır. Gebelikte fetus ve diğer dokularca fazla miktarda çinko kullanılmaktadır. Çinko fetusun gelişimi ve gebeliğin devamı için gerekli bir elementtir. Gebelikte alınan aşırı miktarlardaki demir ve folik asid çinko absorpsiyonunu olumsuz yönde etkilemekte ve mevcut çinko yetersizliğini artırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı ile plazma çinko düzeyi azalırken, eritrosit çinko düzeyi artmaktadır. Bu çinko redistribüsyonuna örnektir. Orak hücreli anemili hastalarda da çinko eksikliği tespit edilmiştir. Krizlerin ve semptomların çinko desteği ile hafiflediği bildirilmiştir (69).

Akrodermatitis Enteropatika, en iyi tanımlanmış çinko metabolizmasındaki bozukluk ile giden genetik bir hastalıktır. Başlıca belirtileri deri lezyonları, kronik ishal, alopesi ve nöropsikiyatrik bozukluklar olan otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Etiyopatogeneze çinko emilimindeki yetersizlik sorumlu tutulmaktadır (69). Hastalık anne sütü alan bebeklerde hiçbir zaman görülmez. Yapay beslenen bebeklerde ilk haftalarda veya anne sütü kesilmesini izleyen süreçte, ishal ile başlar (69).

Hastalığın bulguları çinko eksikliği ile uyumludur. Deri lezyonları karakteristik olarak en fazla vücut orifisleri (ağız ve anüs) etrafında ve ekstremitelerin dış yüzünde görülür. Lezyonlar vezikülobülloz ve ekzematoid özellikle ve genellikle simetriktr. Kronik vakalarda hiperkeratoz ve psöriasis'e benzer lezyonlar oluşur. Konjiktivit, blefarit, glossit, tırnak anomalisi, bakteri ve kandida infeksiyonları bulunabilir, giderek deri lezyonlarının bütün vücuda yayıldığı, saç ve tırnakların döküldüğü görülür. Kronik ishal ve çinko eksikliği sonucu gelişme geriliği oluşur. Steatore ve karbonhidrat intoleransı sıklıkla vardır. Bu hastalarda plazma çinko düzeyi azalmıştır. Semptomların tamamen çinko takviyesi ile düzelir. Tedavi olarak yaşam boyu oral çinko bileşiklerinin verilmesi önerilmektedir (29, 69).

2.2.4. Çinkonun Laboratuvar Değerlendirmesi:

Çinko ile ilgili testler 2 ana grupta toplanabilir (69).

- 1- Vücut doku ve sıvılarında çinko tayini
- 2- Çinkoya bağlı fonksiyonların tespiti

Birinci grupta yer alan testler plazma serum kan elemanları, idrar ve salyada çinko tayinidir. İkinci grupta yer alan testler çinko içeren enzim aktivitelerinin tespiti ve tat duyusunun değerlendirilmesidir. Diğer testler klinik uygulama için oldukça kompleks ve pratik olmayan deri ve tırnakta çinko tayini, eksersizde çinko düzey değişikliği, kan etanol klirensi, çinko dengesi ve dönüşümüne yönelik testlerdir (69).

1) Plazma ve Serum Çinko Düzeyleri:

Her ne kadar plazma ve çinko düzeyi insanlarda çinko eksikliğini gösterse de tüm vaka ve klinik durumlarda tüm vücut çinko düzeyi hakkında bilgi vermez. Dolaşımdaki çinko konsantrasyonu esas taşıyıcı protein olan albumin düzeyi ile direkt yakından ilişkilidir. Dolayısıyla hipoalbuminemi durumunda plazma konsantrasyonu azalmaktadır. Steroidler dolaşımdaki çinko konsantrasyonlarını baskırlar (69).

Baskılanmış plazma çinko düzeyleri infeksiyon ve inflamasyonda da gözlenir. Plazma çinko düzeyinde de diüurnal ritme dikkat edilmelidir. Yemeklerden hemen sonra düzey azalırken, kısa süreli açlığı takiben artar. Eritrosit içi çinko konsantrasyonu plazma düzeyinden 10 kat fazla olduğu için hemoliz yanlış normal ya da yüksek sonuçlara neden olabilir (69).

2) Saçtaki çinko Konsantrasyonu:

Saç çinko konsantrasyonunda azalma çinko eksikliği olan infant ve çocuklarda akrodermatitis enteropatika, orak hücreli anemide tespit edilir. Saç çinko düzeyi kan veya doku konsantrasyonu ile zayıf ilişkilidir (69).

3) İdrar Çinko konsantrasyonu:

Azalmış idrar çinko ekskresyonu genellikle insanlarda çinko eksikliğinin bir sonucudur. Bununla birlikte çinko eksikliği ile giden bazı klinik durumlarda (siroz, fazla alkol alımı, orak hücreli anemi, cerrahi sonrası dönem ve uzun süreli total parenteral beslenme) üriner çinko ekskresyonu artar. İdrarda çinko tayini 24 saat idrar toplanması ve ekzojen kontaminasyon nedeni ile tercih edilmez. 10 ml konsantre HCl konulmuş kaba 24 saatlik idrar toplanır. İdrar çinko ölçümü asidifiye edilmiş idrarın direkt olarak AAS flame ile aspirasyonu sonucu ölçülebilir. İdrarın fazla tuz içeriği nedeniyle örneğin sonucunun doğrulanmasının yapılması gerekir (69).

4) Lökosit Çinko konsantrasyonu:

Deneyisel çalışmalarda çinko eksikliği geliştirilmiş durumlarda periferik lökositlerdeki çinko konsantrasyonunun çinko eksikliğinin bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar, lökositlerde sanılanın aksine düşük çinko konsantrasyonu olduğunu göstermiştir (69).

5) Çinko İçeren Enzim Aktiviteleri ve Metallothionein:

Bir çok çinko içeren enzimden sadece birkaç tanesi olan alkalen fosfataz, karbonik anhidraz, nükleosid fosforilaz ve ribonükleazlar çinko eksikliği tayininde faydalıdır (29, 69).

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında serum ve nötrofillerde alkalen fosfataz aktivitesinin baskılanması çinko eksikliği ile uyumlu bulunmuştur (69). Bununla beraber alkalen fosfataz aktivitesi farklı durumlardan da etkilendiği için spesifik bir gösterge değildir. Orak hücre anemili hastalarda karbonik anhidraz ve nükleozid fosforilaz aktivitesinin çinko eksikliği ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar, plazma ve eritrosit metallothionein 1 konsantrasyonunun insanlarda çinko durumu hakkında bilgi verici olduğunu göstermiştir (69).

Rutin kullanımda plazma ve serum çinko konsantrasyonunun AAS (Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre) ile tayini en güvenilir, basit ve analitik bir tercihtir. Fotometrik tayinde, AAS'ye yakın sonuçlar verir (58). Çinko için alınan referans değer plazmada 70-120 µg/dL'dir (69).

2.3. SELENYUM

Selenyum, insanlar için çok önemli bir elementtir. Glutasyon peroksidaz ve iyodotironin deiyodinazın yapısında yer alır (13, 69).

2.3.1. Biyokimya ve Fizyolojisi:

Selenyum dokularda esas olarak iki biçimde bulunur (Selenosistein ve Selenometiyonin). Selenometiyonin vücutta sentezlenemez bu yüzden diyetle alınması gerekir. Bir çok protein yapısında metiyonin yerine geçebilir. Selenometiyoninin depo selenyum olduğu kabul edilmektedir. Diyetle selenyum alımı kesilince bu depo aktifleşip gerekeni yerine koymaktadır (84).

SeO₃ ve SeO₄ ilk başta adenozilasyon ve demetilasyon ile selenosisteine çevrilir(83). Daha sonra homoserinin girdiği bir reaksiyon ile selenosistatyonin

ve selenohomosistein oluşur. Daha sonra da metiyonine benzer bir yol ile selenometiyonine spesifik enzimler olmaksızın selenometiyonin oluşur (72, 83). Selenosistein (Se-cys) karaciğerde yıkama uğrar. Sonuç olarak, serin ve selenit oluşur. Daha sonra bunlar ya selenoprotein sentezinde kullanılır ya da metilasyona uğrayıp, dimetil selenit ve trimetilselenium iyonuna dönüşür ve inhale ya da ekskrete edilir. Selenometiyonin yıkımı ile metilselenol oluşur. Se-metiyoninin yıkımı hızlıdır (88, 90).

Dokularda selenometiyonin birikimi ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) sentezi için kullanımı ise metiyonin düzeyine bağlıdır (43, 83). Diyetteki metiyonin ve selenyum düzeyleri GSH-Px düzeyleri ile direkt olarak koreledir. Çin'de düşük selenyum düzeyine sahip erkeklerde, metiyonin suplementasyonu ile eritrosit GSH-Px düzeylerinin düzeldiği gösterilmiştir. Selenometiyonin metabolizması Vitamin B6'ya bağımlıdır (83).

Selenometiyonin ile metiyonin'in yer değişimi kural olarak proteinin yapısında anlamlı bir değişikliğe yol açmaz fakat enzimin aktif bölgesine yakın bir yerde selenometiyoninin metiyonin ile yer değiştirmesi enzim aktivitesini etkileyebilir. Çünkü selenometiyonindeki $\text{CH}_3\text{-Se}$ grubu, metiyonindeki CH_3 grubundan daha hidrofobiktir. Substrat girişi etkilenebilir ve kinetik parametreler değişebilir. Selenyum, oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında görevli olan enzimlerin aktif kısmında yer alır. Bir çok çalışma selenosistein'in ribozom aracılı protein sentezinde kullanılan bir aminoasit olduğunu göstermiştir. UGA ile kodlanmaktadır. Bu kodon durdurucu bir kodon olarak bilinmektedir (69, 83).

Selenyum organizmanın oksidan streslere karşı korunmasında katkıda bulunduğu gibi aynı zamanda tiroid hormonlarının sentezi ve metabolizmasında da görevlidir (50, 51). Bu fonksiyonların yerine getirilmesinde katkıda bulunan çok sayıda selenoprotein vardır. Bunlar arasında 4 adet farklı glutatyon peroksidaz, 3 farklı iyodotironin deiyodinaz ve tioredoksin redüktaz sayılabilir (19, 72).

Glutatyon peroksidaz, fosfolipid hidroperoksidaz ve diğer hidroperoksitlerin yıkımını katalizler (56). Eritrosit glutatyon peroksidaz, biyolojik aktivitesi için gerekli olan selenosistein formunda 4 selenyum atomu içerir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz

aktivitesi azalmaktadır. Tioredoksin redüktazın immünolojik rolü olduğu düşünülmektedir (69). Selenyumun ratlarda üreme fonksiyonu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin pubertal maturasyon esnasında erkek gonadların selenyum içeriğinin arttığı gösterilmiştir. Dişilerde selenyum eksikliği, infertilite, abortus ve plasenta retansiyonuna neden olabilmektedir. Selenyum eksikliği olan annelerin yeni doğan bebeklerinde kas güçsüzlüğü tespit edilmektedir (69).

Gebelerde ve süt veren kadınlarda selenyum ihtiyacı artmaktadır. Çünkü gebelerde, plasenta aracılığı ile fetusa selenyum transportu artarken, süt veren annelerde anne sütü ile bebeğe selenyum transportu yapılmaktadır. İyodotironin deiyodinaz tiroid hormon molekülünden iyodu uzaklaştırır. Bu süreç T_4 aktivasyonuna T_3 inaktivasyonuna neden olur. Tip I, II, III iyodotironin deiyodinazların selenoprotein oldukları gösterilmiştir (56, 69).

Tip I iyodotironin deiyodinaz karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda bulunur ve T_4 'den periferde dönüşerek oluşan T_3 'ün dokularca alınmasını sağlar (56, 69). Tip I enzim aktivitesi selenyum eksikliğinde azalmaktadır. Tip II iyodotironin deiyodinaz beyin, kahverengi yağ dokusu, hipofiz ve plasentada bulunmaktadır (7, 11). Bu enzim hücre içi T_3 metabolizmasını düzenler ve aynı zamanda TSH salınmasını kontrol eder (17, 28, 69). Tip III iyodotironin deiyodinaz T_3 'ü inaktive eder ve diğer tiroid hormonlarının indirgenmesini sağlar (14, 73). Yapılan hayvan çalışmalarında selenyum ve iyodun birlikte eksikliğinde tek başına iyod eksikliğinden, daha ciddi düzeyde hipotiroidizm ortaya çıktığı gösterilmiştir (69).

Selenosistein içeren bir protein olan selenoprotein P plasentadan izole edilmiştir. Selenyum eksikliğinde kontrol düzeyine göre konsantrasyonunda %10 azalma meydana gelmektedir. Bu proteinin fonksiyonları bilinmemektedir. Bununla birlikte bu proteinin karaciğerden selenyumun testislere transportunda görevli olduğu ve ekstra sellüler oksidan defans enzimi olduğu tahmin edilmektedir (79).

Selenoprotein W, kaslarda bulunmaktadır ve selenosistein içerir. Selenyum eksikliğinde düzeyi azalır. Kombine selenyum ve vitamin E eksikliğinde kaslarda oluşan dejenerasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (69).

2.3.2. Selenyumun Metabolizması:

Diyetle alınan selenyum formları, selenoaminoasitler şeklinde bulunmaktadır. Selenometiyonin bitkisel, selenosistein ise hayvansal besinlerde bulunmaktadır (71). Selenyum gastrointestinal sistemden iyi absorbe edillir (%50'den fazla). Selenyumun absorpsiyon mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Selenometiyonin, metiyonin ile aynı mekanizma ile emilir (88, 90).

Selenyumun homeostazı, idrarla atılımının düzenlenmesi ile sağlanmaktadır. Ek olarak aşırı miktarda selenyum alındığı zaman, selenyum volatil formlarda inhalasyon ile atılmaktadır. Yiyeceklerin selenyum içeriği çok değişkendir. İçerdikleri protein miktarı ve özellikle bitkiler için yetiştikleri toprağın selenyum içeriği önemlidir. Selenyum içerikleri deniz ürünleri ve iç organlarda taze ağırlık olarak 1.5 µg/g, kanda 1-0.4 µg/g, sebze ve meyvelerde ise <0.1µg/g'dır (88, 69).

2.3.3. Selenyum ve Klinik Önemi: Keshan hastalığı özellikle çocukları ve doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen endemik kardiyomiyopati ile giden bir hastalıktır (69). Özellikle Çin'de selenyum eksikliği olan bölgelerde sık görülen bir hastalıktır. En sık görülen bulguları; baş dönmesi, kırıklık, iştah azlığı, bulantı, titreme, anormal EKG, kardiyojenik şok, kardiyak büyüme ve sonuçta konjestif kalp yetmezliğidir. Çin'de bulunan bir bölgede besinlerin selenyum içerikleri oldukça düşük bulunmuştur. Bu bölgede yaşayan insanların glutatyon peroksidaz aktiviteleri, saç ve serum selenyum konsantrasyonları normal kontrol değerlerine göre %30-40 oranında düşük bulunmuştur (78, 82).

Selenyum destek tedavisinin geniş toplum çalışmalarında, hastalığı etkin bir şekilde kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Bu hastalığın etiyolojisinde selenyum eksikliğine ek olarak protein alımının azlığı veya viral enfeksiyon sayılabilir (69, 79).

Keshan - Back hastalığı endemik osteoartritir. Preadolesan ve adolesan çağda gözlenir. Yine Çin'de görülen ve düşük selenyum düzeyi ile ilişkili bir hastalıktır. Mineral dengesizliği, mikotoksinler ve içilen suların organik maddelerle kontaminasyonu etiyolojide sorumludur (69).

Epidemiyolojik çalışmalarda, düşük selenyum düzeyi ile alım azlığının kanser ve kardiyomiyopati ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir

(79).Kronik selenozis veya selenyum toksisitesi bulguları, saç kaybı, tırnak kaybı, deri lezyonları, diş çürümesi ve sinir sistemi anomalileri ve bulantı şeklinde ortaya çıkar. Eser mineral olan selenyum, insan biyolojisindeki önemi nedeniyle beslenmede esansiyeldir (34, 41). Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu elementin insan sağlığında daha önce bilinmeyen önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir (69).

Selenosistein 21. aminoasit olup, selenoproteinlerin bir komponentidir ve önemli enzimatik fonksiyonları vardır (69). Selenyuma bağımlı şimdiye kadar bilinen enzimlerin genellikle aktif bölgelerinde selenosistein bulunur. Selenyum redoks merkezi olarak görev yapar ve iyi bilinen örneklerden tioredoksin reduktaz DNA sentezinde nükleotidler redükler ve hücre içi redoks durumunu kontrol eder. Selenyuma bağımlı iyodotironin deiyodinaz inaktif hormon öncüsünden, aktif hormon oluşumunda görevlidir. Redoks fonksiyonuna bilinen en iyi örnek selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksidin redüksiyonu ve böylece zararlı etkileri olan lipid ve fosfolipid hidroperoksidlerin zararsız ürünlere dönüştürülmesidir. Şimdiye kadar yaklaşık 35 selenoprotein bulunmuş olup, bunların görevleri tam ayırt edilememiştir (3, 69, 79).

Selenyum besin zinciri yoluyla bitkilerden alınır ve toprakta bulunmaktadır. Selenyum eksikliği dünyanın bazı bölgelerinde bildirilmiş olup, buralardaki toprakta selenyum azdır (volkanik bölgelerde olduğu gibi). Asitli toprakların, demir ve alimünyumla yaptığı kompleksler selenyumun bitkiler tarafından emilimini azaltır ki bu Avrupanın bazı bölgelerinde tanımlanmıştır. Hayvanlarda eksikliği üremede yetersizlik, büyümenin baskılanması, beyaz kas hastalığı, kalp ve iskelet kaslarında etkilenme şeklinde karşımıza çıkar (69).

İnsanlarda selenyum eksikliği bazı bölgelerde tanımlanmıştır. Keshan hastalığı, endemik kardiomyopati, deformizan artrit ilk defa Çin'de toprakta selenyumun son derece düşük olduğu bölgelerde tanımlanmıştır. Selenyum eksikliğinin sağlığa olan etkileri özetle şöyledir (69, 79).

İmmün fonksiyon: Çeşitli çalışmalarda selenyum eksikliğinin immün kompetansın kaybına neden olduğu bulunmuştur. Selenyum eksikliğinde, hem hücrel immünite de, hem de B cell fonksiyonlarında yetersizlik olur (3).

Bunun tersine kişiye selenyum verilerek selenyumun doayun hale getirilmesi aktive T hücrelerinin proliferasyonuna (klonal ekspansiyon) belirgin immünstimulan etkide bulunur (79). Günde 200 µg selenyum alan gönüllülerin lenfositlerinde antijen stimülasyonuna cevabın arttığı ve sitotoksik T hücrelerinin tümör hücrelerini yıkma yeteneğinde artma olduğu görülmüştür. Selenyum ilavesi ile bazale göre sitotoksik lenfosit aracılı tümör sitotoksitesi %118 ve natural-killer hücre aktivitesi %82 oranında artar. Mekanizma selenyumun aktive lenfositler ve natural killer hücrelerin yüzeyinde bulunan büyüme düzenleyici sitokin olan interleukin 2'nin reseptörlerini arttırması ile yakın ilişkilidir. IL 2 ile hücrelerin etkileşimini sağlar. Ayrıca selenyumun immün sistem hücrelerinde fonksiyonel önemi vardır. Aktive T hücrelerinde selenofosfat sentetaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir, aktive T hücre fonksiyonunda ve immün cevabın kontrolünde selenoproteinler önemlidir (79).

Viral Enfeksiyon: Selenyum eksikliği viral enfeksiyonların meydana gelişi, virülans ve hastalığın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Selenyum eksikliğinin zararsız virusların virulan hale gelmesine yol açtığı gösterilmiştir ve bu durumun Keshan hastalığının gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (51, 79).

Coxsackie virusler, Keshan hastalığı olan kişilerin kan ve dokularında gösterilmiştir ve kardiyomiyopati oluşumunda kofaktör olarak görev yapar. İnsandaki selenyum eksikliğinde, virus genomunu da aynı şekilde etkilenecek kalp patolojisinin gelişmesine neden olur (79).

Üreme: Selenyum erkek fertilitesi için önemli olup, testesteron biyosentezi ve spermatozoaların normal gelişimi ve şekillenmesi için gereklidir. Norveçli erkeklerde seminal plazma selenyum konsantrasyonu, spermatazoa konsantrasyonu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (79). Yapılan başka bir çalışmada ise subfertil erkeklere günlük 100µg ve 3 aylık selenyum takviyesi ile sperm motilitesinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise gebe olmayan, ancak tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda kontrollere göre selenyum düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (79).

Duygulanım: Selenyum beyin içinde önemli olup, selenyum eksikliğinde bazı nörotransmitterlerin beyinde turnover oranının değiştiği gösterilmiştir.

Selenyum desteği ile çocuklardaki dirençli epileptik nöbetlerin azaldığı gösterilmiştir. Düşük selenyum düzeyinin yaşlılarda senilite ve hızlanmış kognitif azalma ile yakın ilişkili olduğu düşünölmektedir. Çalışmalarda düşük selenyum düzeyinin depresyon ve anksiyete, konfüzyon ve saldırganlık gibi negatif duygu durumu insidansında artışa neden olduğu gösterilmiştir (69, 79).

Kardiovasküler hastalık: Selenyum kardiovasküler hastalıklardan koruyabilir. Bu hipotezin temelinde Glutasyon peroksidazın lipidlerin oksidatif modifikasyonunu sağlaması ve platelet agregasyonunu azaltması yatmaktadır. Glutasyon peroksidaz lipoproteinlerle ilişkili kolesterol esterlerini ve fosfolipidlerin hidroperoksidlerini redükler. Glutasyon peroksidazlar lipooksijenaz ve siklooksijenaz yoluyla eikosanoidlerin sentezinde görevlidir (32, 79).

Diğer oksidatif stresler ve inflamatuvar durumlar: Selenyum hem antioksidan hem de antiinflamatuvar ajandır. Romatoid Artrit, pankreatit ve astım gibi oksidatif stres ve inflamasyonun arttığı çeşitli durumlarda, selenyum düzeyleri araştırılmıştır. Selenyum replasmanı yapılan hastalarda ağrı ve eklem tutulumunda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Ek olarak selenyum takviyesi ile kronik ve rekürren pankreatitli hastalarda ağrı ve atak sıklığında azalma olduğu ileri sürölmüştür (79).

Kanser: 1970 yılından beri yapılan epidemiyolojik çalışmalar, selenyum alımı ile kanser mortalitesi arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda selenyum düzeyi ile akciğer ve karaciğer kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (69). Prostat kanseri ile selenyum ilişkisine bakılan bir çalışmada ise düşük selenyum düzeyi ile ilerlemiş prostat kanseri arasında artmış risk bulunmuştur (69, 79).

2.3.4. Selenyumun Laboratuvar Değerlendirilmesi:

İnsanlarda selenyum düzeyleri, idrar ve kan selenyum düzeyi olarak ölçölebilir (69, 48, 92).

2.3.5. Çinko ve Selenyum Tayininde Karşılaşılan Problemler:

Eser element analizinde karşılaşılan esas analitik problem dışardan kontaminasyondur (69, 92). Laboratuvar ortamında bir çok eser element nanogram ve hatta mikrogram miktarlarında bulunmaktadır. Ciddi önlemler alınmadığı takdirde mevcut ortam, eser element ölçüm sonucunu

etkilemektedir. Bu nedenle referans değerleri çok farklı ve geniş aralıklarda sunulmaktadır. Eser element çalışan araştırmacı bu konuda bilgili olmalı ve kontaminasyonu engellemek için elinden gelen önlemi almalıdır (69).

Analitik çalışmada kontaminasyonun en sık tespit edilen kaynakları kauçuklar, tahta, kağıt ürünleri, metal yüzeyler, toz-pudra, kepek ve satır. Plastik, borosilikat camlar ve paslanmaz elik, eser element analizi için en uygun malzemelerdir. Plastik malzemelerden florakarbon, polipropilen ve polietilen türevi plastikler genellikle en iyileridir. Demir, bakır ve çinko tayini için materyalin kesilmesinde paslanmaz çelikten bıçak ve makasların kullanılması uygundur fakat bunların ultra eser element tayini için materyalin hazırlanılmasında yeri yoktur. Kullanılan su Amerikan Kimya Birliğinin belirlediği tip 1 su özelliklerini taşımalıdır ($>14\text{M}\Omega/\text{cm}^2$ direncinde, demir, bakır ve çinko içeriği $10\mu\text{g/L}$ 'den az). Cam eşya eser element kontaminasyonun ortadan kaldırılması için bir gün önceden dile nitrik asid veya ticari olarak satılan metal temizleyici solüsyon içinde bırakılmalıdır (69).

Daha sonra da iyonize su ile durulanmalıdır. Kan toplamada sadece tek kullanımlık plastik hazneli ucu paslanmaz çelikten enjektörler kullanılmalıdır. Krom, nikel ve belki de diğer ultra iz elementler için kan toplanmasında paslanmaz çelikten yapılmış enjektör uçları, silikonla kaplanmaz iseler kullanılmamalıdır. Kontaminasyona yol açan en sık nedenler ise tahta materyalin kullanılması, pipetlerin kağıt malzeme ile temizlenmesi, örneğin, tepesi kauçuk materyal ile kapatılmış tp içinde karıştırılması veya saklanmasıdır. Örneğin cilt ile teması da önlenmelidir (69).

2.3.6. Eser Element Tayininde Kullanılan Analitik Teknikler

Eser element tayininde kullanılan başlıca teknikler (58):

Atomik emisyon Spektrometri

Kütle Spektrometri

Atomik Absorbsiyon Spektrometri (AAS)

Nötron Aktivasyon Analizi (NAA)

X-Ray Floresans Teknikleri

Voltometrik Teknikler

NAA, laboratuvarlarda nispeten daha az bir yer tutmakla beraber referans yöntem özelliğine sahiptir. Az kullanımının teknik nedenleri arasında, bu tip analiz için yeterli nükleer reaktörlerin eksikliği, radyoaktif materyal ile çalışmaya gönüllü olanların sayısının azlığı sayılabilir. Diğer taraftan NAA ile sonuçların elde edilmesi oldukça zaman almaktadır. Örneğin Çinko ve selenyum için radyasyona maruz bırakıldıktan sonra 4-6 hafta bir bekleme süresi gerekmektedir. Bu teknik tedavi ve tanı amaçlı rutin analizler için uygun değildir. Yine de diğer analitik tekniklerin kontrolünde ve araştırma da önemli bir yeri vardır (58, 69).

Modern atomik spektrometri en fazla sensiviteye sahiptir ve spesifik analitik teknikler arasında sayılabilir. Bu alanda en sık kullanılan teknikler Atomik absorpsiyon ve Atomik emisyon spektrometrisidir (58). Eser element analizinde temel olarak kullanılan grafit-atomik absorpsiyon spektrometrisidir. Avantajları arasında, düşük tespit limitine sahip olması, özellikle zeeman background düzeltmesi kullanıldığında doğruluğu ve az örnek kullanımı sayılabilir. En önemli dezavantajı ise her bir elemente özgü metodun gerekmesidir. Her bir element spesifik bir lamba ve kalibrasyon gerektirmektedir. Bu da zaman tüketimi açısından önem kazanmaktadır (58, 69).

X-Ray floresans teknikleri, yetersiz tespit limitine sahip olması, kalibrasyon problemleri nedeni ile kullanım alanı oldukça kısıtlıdır (58). Voltometrik teknikler ise özellikle Pb, Cd, Cu, Ni, CO, Cr ve diğer elementler için yüksek tespit limitine sahip olmasına rağmen organik materyallerin dijestiyonu için oldukça kompleks işlemler gerektirmesi nedeni ile kullanım alanı oldukça dardır (58, 69).

2.4. Magnezyum

Magnezyum, iz elementler arasında sayılmasına karşın aslında gerçek bir iz element değildir. Magnezyumun hücre içi derişimi yüksek olup, bu yönden potasyuma benzer ve potasyumdan sonra hücre içi temel katyonu oluşturur (69).

Yetişkinde 20-28 gram magnezyum bulunur. Bunun %60'ı kemikler, %20'si iskelet kasları, %18'i diğer hücreler ve %1'i hücre dışı sıvıda yer alır.

Magnezyuma bitkilerde klorofilin temel taşı olmasından ötürü, özellikle bitki kökenli besinlerde daha bol rastlanır (69).

2.4.1. Biyokimya ve Fizyolojisi

Magnezyum, alkali bir elementtir ve kimyasal özellikleri, diğer geçiş metallerinden farklıdır. Diğer geçiş metalleri ile karşılaştırıldığında magnezyum, güçlü bir elektrostatik bağlanma özelliğine sahip olduğu için diğer kimyasal maddelerle reaksiyona girer. Relatif olarak oksijen ve nitrojen atomlarını tercih eder. Biyolojik sistemlerde magnezyumun iki majör rolü vardır (76).

Birincisi, magnezyum membran ve proteinlere bağlanmada kalsiyum ile yarışır. İkincisi, magnezyum önemli intrasellüler anyonik ligantlarla şelat yapabilir, özellikle buna örnek olarak adenosin trifosfat verilebilir (69).

Magnezyum, vücutta 300'den fazla enzimi katalizler veya aktive eder. Magnezyum, enzimler için esansiyel kofaktör olarak hareket eder. Magnezyum, respirasyonda, glikolizde rol alır ve kalsiyum ile sodyum gibi diğer katyonların transmembranal transportunda yer alan enzimleri katalizler. Özellikle Na-K ATP'azın aktivitesi magnezyuma bağımlıdır. Magnezyum, enzimlerin aktivitesini etkileyebilir. Bunu piruvat kinaz ve enolaz enzimlerinde olduğu gibi enzimlerin aktif bölgesine bağlanarak sağlar. Magnezyum, multienzim komplekslerinin agregasyonunu iletir ve katalitik süreç esnasında konformasyon değişikliklerine yol açar (69, 76).

Membranların elektriksel özelliklerini ve geçirgenliğini magnezyum etkileyebilir. Azalmış ekstrasellüler magnezyum düzeyleri, örnek olarak kalpte membran eksitabilitesini artırır. Magnezyum aynı zamanda kalsiyum ile membran bağlanma bölgesi için yarışmaya girer ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum sekestrasyonunu stimüle eder (69).

2.4.2. Magnezyumun Metabolizması

Magnezyum alımı çok değişkendir. Amerika ve Avrupa'da 180-480 mg/gün alınır. Diyetle alınması tavsiye edilen miktarı yetişkinler için 270-350 mg/gün'dür. Yiyeceklerin magnezyum içerikleri çok değişkendir. Klorofil, deniz ürünleri, fındık ve tahıllarda kayda değer miktarda magnezyum vardır. Ek olarak içilen su özellikle "sert su" magnezyumun majör kaynağıdır. Magnezyumun %20-30'u gastrointestinal sistemden emilir. Bununla beraber absorpsiyon çok değişkendir.

Çünkü magnezyumun intestinal sistemden absorpsiyonu, magnezyum alımı ile ters orantılı olarak değişir (69, 76).

Malabsorpsiyon sendromları, kalsiyum, fosfat, protein, laktaz ve alkol magnezyum absorpsiyonunu etkiler. Vitamin D'nin magnezyum absorpsiyonunu etkilediği henüz gösterilememiştir. Magnezyum ince bağırsağın üst kısmından emilir. Diyetteki magnezyumun çoğu (%60-70) emilmez ve dışkıyla atılır. Hücre dışı magnezyumun %35'i plazma proteinlerine bağlıdır. Geri kalanın %65'i iyonize olup biyolojik yönden aktiftir. Kanda proteine bağlı halde bulunan magnezyum, albümin ve globüline (α_1 α_2) bağlanır (69).

Magnezyumun vücuttan esas atılım yolu böbreklerdir. Temel olarak plazma magnezyum düzeyini böbrekler düzenler. Magnezyum eksikliği halinde, renal magnezyum atılımı belli oranda azalır. Yağ asitleri ile magnezyum tuzlarının oluşması ve emilmeyen bu tuzların dışkıyla çıkarılması nedeniyle kişinin bir hafta fazla miktarda lipidle beslenmesi bağırsaktan magnezyum emilmesini engelleyeceğinden bu kişide idrarda magnezyum atılımı iyice azalır, fakat bu sırada hipomagnezemi belirgin olmayabilir (69) .

Normalde böbreklerden süzülen magnezyumun %3-6'sı atılır (76). Süzülen magnezyumun yaklaşık %25'i proksimal tübülden, %50-60'ı henlenin çıkan kolundan emilir. İdrarda atılan magnezyum miktarı, magnezyum eksikliği veya fazlalığı için kullanışlı bir göstergedir. Öyle ki, olası bir hipomagnezemi gelişme koşulları öncesinde bile, 24 saatlik idrar magnezyum atılımı anlamlı biçimde azalmaktadır (76).

Magnezyumun renal klirensinin hormonal düzenlenmesi potasyumunkine benzer; aldosteron potasyum atılımını artırdığı gibi magnezyum atılımını da artırır. Magnezyumun büyük bölümü (%60-70) iyonize olup biyolojik yönden aktiftir. Geri kalanı en çok albümin (%77) olmak üzere proteinlere bağlanır (69).

Büyük klinik önem taşıyan alkali ve asit fosfataz magnezyum iyonu ile aktiflenir. Magnezyum ATP'den bir fosfat alıcısına fosfat taşınmasını katalize ederek ADP ve fosforlanmış bir yapı oluşturan enzimlerin aktivasyonunda rol alır (69).

Magnezyum, özellikle fosfat gruplarının transfer ve hidrolizinde etkili olduğundan ATP'ye gerek duyulan glukoz kullanımı, yağ, protein, nükleik asit

sentezi ve kas kasılmasında önemli görevler alır. Yine magnezyum tarafından etkinleştirilen enzimler beynin fosfolipid, pirüvik asit ve glukoz metabolizmasına girmektedir. Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon için de magnezyum gerekir (69, 76).

Hipomagnezeminin belirgin bir hipertrigliseridemiye yol açtığı saptanmıştır. Magnezyumun terle de önemli atılımı söz konusudur. Uzun süren ateşli hastalıklar ve kas egzersizlerinde total magnezyum atılımının %10-15'i terle gerçekleşir (69, 76).

Magnezyum hücre içi sıvısının başlıca divalan katyonudur. İskeletin yapısında bulunur. Bazı kimyasal reaksiyonlarda katalizör görevi görür. Nöromusküler iletimde rolü vardır (76).

Ekstrasellüler sıvıdaki düzeyi 1.5-2.2 mg/dL'dir. Başlıca kurubaklagiller, yeşil bitkiler, fındık, fıstık, ceviz ve tahılda bulunur (69). Diğer besin öğelerini sağlayan bir diyet, magnezyumu da yeterli miktarda sağlayabilir. Kemik ve hücrelerdeki depolardan magnezyumun dolaşıma verilmesi güç olduğundan, insanlarda bir hafta magnezyumdan fakir beslenme sonucunda bile serum magnezyum düzeyinde önemli bir düşme gözlemlenmektedir. Magnezyumdan fakir bir beslenme, böbrek yolu ile magnezyum kaybının azalmasına yol açar. Bunun parathormon (PTH) etkisiyle olduğu düşünülmektedir (69).

PTH, magnezyumun geri emilimini artırır. Serum magnezyum düzeyi ile PTH salgısı arasında tam olmasa da bir negatif feedback kontrol sistemi işlemektedir. Hafif ve orta derecede hipomagnezemi PTH salgısını uyarır. Ağır hipomagnezemi (serum magnezyum düzeyi 1.0 mg/dL'nin altında) ise PTH salgısını ve etkisini baskılamakta, bu şekilde fonksiyonel bir hipoparatiroidiye ve hipokalsemiye neden olmaktadır (76).

Diyabetli anne bebeklerinde hipomagnezemi sık görülmektedir (69, 76). Fetusun paratiroid hormon sentezini normal olarak artıramamasına bağlıdır. Diyabetli gebelerde amniyon sıvısının magnezyum düzeyleri düşük bulunmuştur. Magnezyum düşüklüğü paradoksal olarak fetal paratiroid hormon salınımını engellemiş olabilir. Fetal hipomagnezemi maternal hipomagnezemi ve hiperglisemiyle ilgilidir. Ayrıca magnezyum intrasellüler bir iyon olduğundan,

serum düzeyleri vücut magnezyumunu tam olarak yansıtmıyor olabilir. Serum magnezyumu, kalsiyumla korelasyon gösterir (69, 76).

2.4.3. Magnezyum ve Klinik Önemi

Magnezyum eksikliğinin en iyi bilinen bulgusu nöromusküler fonksiyon bozukluğudur. Klinikte görülen bulgular; hiperirritabilite, tetani ,konvulsiyon, elektrokardiyografik değişikliklerdir. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük miktarda magnezyum tüketilmesinin, özellikle magnezyum içeriği az olan yumuşak su kullanılan bölgelerde kardiyak ölüm insidansının fazla olduğu aksine magnezyumdan zengin sert su kullanılan bölgelerde kardiyak ölüm insidansının az olduğu görülmüştür (69).

Hipertansiyon, myokard infarktüsü, kardiyak ritim bozuklukları, koroner vazospazm ve prematür aterosklerozun magnezyum eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). İnsanlarda hipomagnezemi kalsiyum düzeyi düşük veya normal iken görülebilir. Günümüzde magnezyum replasmanı ile düzelen hipomagnezemik normokalsemik tetani tanımlanmıştır. Günümüzde hipokalsemi ile hipomagnezeminin birlikte olduğu tetaninin sadece kalsiyum replasmanı ile düzelmeyeceği kabul edilmektedir. Hipokalseminin hipomagnezemiye eşlik edebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle nedeni açıklanamayan hipokalsemi ve hipokalsemi vakalarında magnezyum eksikliğinin olabileceği akılda tutulmalıdır (69).

Hipomagnezeminin birlikte olabileceği diğer klinik durumlar; kronik alkolizm, çocukluk çağı malnütrisyonları, laktasyon, malabsorpsiyon, akut pankreatit, hipotiroidi, kronik glomerulonefrit, aldosteronizm, dijital intoksikasyonu ve uzun süreli intravenöz beslenmedir. Magnezyum eksikliği böbreğin magnezyum tutma mekanizmasının etkilendiği durumlarda da ortaya çıkabilir. Bunlar, renal tubüler absorpsiyon defektleri, klortiazid, amonyum klorid veya civa içeren diüretik kullanımıdır (69).

Magnezyum düzeylerinde artış ise, dehidratasyon, ciddi diabetik ketoasidoz, Addison hastalığı ve miyokard infarktüsünün hemen sonrasında saptanır. Üremide magnezyum birikeceği için düzeyi artar. Hipermagnezemide EKG'de atriyoventriküler ileti zamanı uzar (76).

2.4.4. Magnezyumun Laboratuvar Değerlendirmesi

Magnezyum düzeyleri serum, plazma, kaslarda, mononükleer hücrelerde ölçülebilir. Vücuttaki magnezyum düzeyinin tespiti için magnezyum yükleme testinde kullanılabilir (69, 76).

1) Serum veya Plazma Magnezyum :

Magnezyumun plazma değeri serumdakinden biraz düşüktür. Eritrositler magnezyumu plazmadan fazla içerdiğinden total kan magnezyumu daha yüksektir. Serum veya plazma magnezyum düzeyleri magnezyum defisiti hakkında yol göstericidir (69).

2) Serumda Serbest İyonize Olmuş Magnezyum:

Magnezyum, serumda çeşitli formlarda bulunur. Total magnezyumun %19-34'ü proteine bağlı olarak bulunur. Total magnezyumun %61-67'si serbest halde bulunur. Total magnezyumun %5.5-14'ü anyonlarla kompleks yapmış şekilde bulunur. Magnezyumun iyonize olmuş serbest şeklinin metabolik olarak önemli komponent olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber magnezyumun serbest iyonize formunu iyon spesifik elektrot teknolojisi ile ölçmek mümkündür (69).

3) Kasta Bulunan Magnezyum:

Vücutta bulunan total magnezyumun yaklaşık %27'si kaslarda bulunur. Kaslarda bulunan magnezyum konsantrasyonunu tespit etmek için iğne biyopsisi kullanılabilir (69, 76).

4) Mononükleer Beyaz Hücrelerde (MNC) Magnezyum:

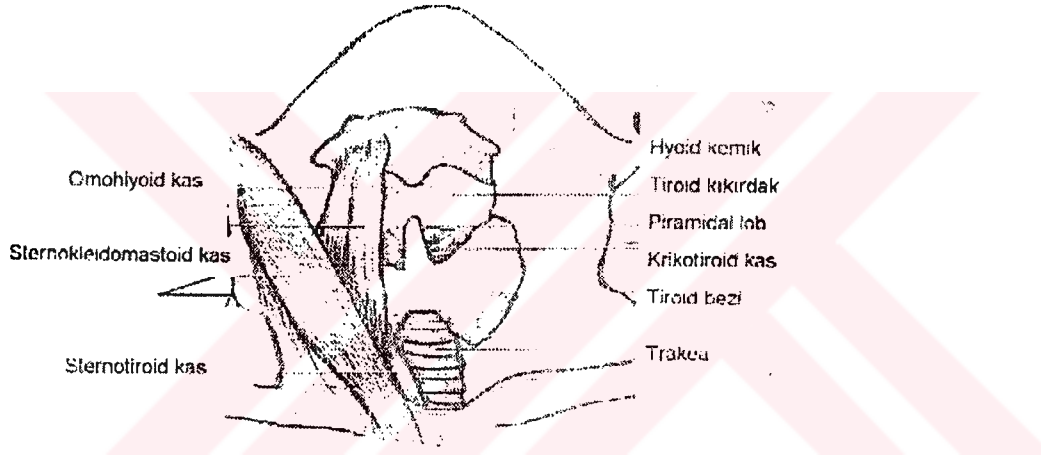
MNC'de bulunan magnezyum konsantrasyonu intrasellüler magnezyum düzeyini belirten önemli parametredir. İnsanlarda serum ve eritrosit magnezyum konsantrasyonları ile MNC magnezyumu arasında korelasyon bulunmamıştır.

2.5. TİROİD HORMONLARI:

Tiroid bezinde sentezlenen hormonlar; 3-monoiodotirozin (MIT); 3,5-diiodotirozin (DIT); 3, 5, 3'-triyodo-L-tironin (T_3) ve 3, 5, 3', 5'-tetraiyodo-L-tironindir (T_4). Bunlardan aktif olanları T_3 ve T_4 'tür (81).

2.5.1. Giriş

Tiroid, boyunun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir (9). Tiroid bezi, embriyolojik olarak farenks çiftlerinden 2. divertiküllerden köken alır. İstmus, krikoid kıkırdağın altında, tiroid kıkırdağı zirvesi ile jugulum ortasındadır (42). Loblar ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır (9). Bir kısım bezde, istmusa veya lobların iç yüzüne bağlı bir piramidal lob gözlenir. Nadir bazı vakalarda, tiroid bezi ektopik gelişim gösterebilir. Dil kökünde, boyunda ve mediastinum'da tiroid bezine ait strüktürler sintigrafik incelemelerle saptanmaktadır (9, 42). Şekil 2'de tiroid bezinin anatomisi görülmektedir.



Şekil 2: Tiroid bezinin anatomisi.

Her iki lob yaklaşık 2-2,5 cm eninde 4 cm uzunluğundadır. Tiroid bezinin yan lobları ile trakea arasından rekurrent laringeal sinir geçer. Tiroid bezinin zengin lenf akımı vardır. Lenf damarlarında yeni sentez edilen iyodoproteinler bulunur (9, 42).

Tiroid bezine sinirler, trunkus sempatikusun boyun bölgesinden gelir. Parasempatik sinirler ve parasempatik inervasyonu ise nervus vagus ile sağlanır (9).

Tiroid bezi, inferior ve superior tiroid arterlerinden kan damarlarını alır ve vena tiroidea inferior, superior, mediaya boşalır. Tiroid bezinde kan akımı gram başına 4-6 mL/dakikadır (9, 42).

Tiroid bezi 2 hücre tipinden meydana gelmiştir (61).

-Foliküler hücreler

-Parafoliküler hücreler (C hücreleri)

Histolojik olarak tiroid bezi, kan ve lenf kapilleri ile birbirine bağlı olan çok sayıda folliküllerden oluşmuştur. Folliküller küboid veya yassı epitel hücrelerinden oluşur. Folliküllerin içi kolloid ile doludur. Tiroid parankim hücreleri, TSH ile uyarılır ve columnar forma dönüşürler (61).

Folikül lümenindeki kolloid tiroid parankim hücreleri tarafından salgılanan tiroglobulin deposudur ve tiroid fonksiyonundaki aktivite düzeyine göre 3 aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılar (53, 61).

Foliküllerin çapı yaklaşık 200 mikron kadardır. T_3 ve T_4 biyosentezi, tiroglobulin içerisinde gerçekleşir. Follikül epitel hücreleri arasında ve intersitisyumda kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücreleri bulunur (53).

2.5.2. Tiroid Hormonlarının Biyokimyası

Biyosentez ve Salınımı: Tiroid hormonlarının sentezinde en önemli iki faktör; iyot ve tiroglobulindir (81).

İyot: Tiroid hormonu sentezi için hammadddir. Barsakta sindirilen iyot, iyon şeklinde iyot olan iyodür (I^-) şekline çevrilir ve emilir. Emilen iyodürün %98'i, tiroid bezi tarafından tutulur veya idrar ile itrah edilir. Pek az miktarda iyodür safra ile itrah edilir ve gaita ile atılır (61, 81).

Tiroid bezinin iyot tutması, hormonun normal hızda yapım ve salgılanması halinde $75 \mu\text{gr}/100 \text{ mL}$ 'dir. Plazma iyodür seviyesi, normal şahıslarda 0,1 ile 0,5 $\mu\text{gr}/100 \text{ mL}$ 'dir. Dolaşan kandaki iyodür havuzu, dokularda yıkılan tiroid hormonundan açığa çıkan ve pek az bir kısmı da tiroid bezinden serbest bırakılan iyodürden oluşur. Böbreklerde filtre olan iyodürün %70'i geri emilir, böylece normal plazma iyodür seviyesinde böbrek yolu ile iyodür kaybı günde 150 μgr 'dır. Gaita ile de günde 10 μgr iyodür kaybı olur. Günde 150-200 μgr iyodun gıda ile alınması, organizmanın iyodür kaybını kapatır. Diyetteki iyot kaynağı su, iyotlu ekmek, tuz, ilaçlar ve özel yiyeceklerdir (53, 61).

Diyetle iyodun fazla alımı söz konusu olduğunda tiroid tarafından ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezine fonksiyonel iyot tutulumu azaltılır ve iyodun üriner atılımı artar. Diyetle alınan iyot azaldığında ise, tiroid tarafından

ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezine fonksiyonel iyot tutulumu artırılır ve iyodun üriner atılımı azalır (61).

Tiroglobulin: Tiroglobulin (Tg) 660,000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoproteindir (97). Tg sentezi, tiroid bezindeki toplam protein sentezinin yarıdan fazlasını kapsar. Molekülün yaklaşık %2'sini tirozin aminoasitleri oluşturur. Yapısında T_4 ve T_3 'ün yanı sıra monoiyodotirozin ve diiyodotirozin de bulunur (66). Molekülde % 0.2-1 oranında iyot da yer alır. Tiroglobulinin yapısında, başlıca iki oligosakkarit zinciri halinde, karbonhidratlar da vardır. Bu zincirlerden biri N-asetilglukozamin ve mannozdur ve bu zincir A birimi olarak adlandırılır. B birimi ise fukoz ya da siyalik asitle sonlanan bir zincirdir. İnsandan, asetilgalaktozamin ve siyalik asitce zengin üçüncü bir zincir izole edilmiştir. Karbonhidrat zincirleri tiroglobulin molekülünün yaklaşık %10'unu oluşturur (33, 68).

A biriminin karbonhidrat grupları moleküle endoplazmik retikulumda eklenir. Diğer gruplar ise, molekül golgi aparatında bulunduğu sırada bağlanır. Tg molekülleri veziküller içinde tiroid hücresinin apikal yüzeyine doğru ilerleyip, buradan ekzositoz yoluyla kolloid içine salgılanır. Kan dolaşımındaki Tg'nin yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömrü vardır. Molekül, karaciğer tarafından parçalanarak ortadan kaldırılır. Tiroglobulinin tiroid bezindeki işlevi tiroid hormonlarının sentezini ve depolanmasını sağlamaktır (68, 81).

Tiroid hormonları aşağıdaki basamaklar sonucunda sentez edilir (42, 81).

- 1- Plazmadan iyodür iyonlarının hücre içerisine alınması (uptake) ve konsantre edilmesi
- 2- Iyodun oksidasyonu
- 3- Iyodun organifikasyonu
- 4- Iyodotirozinlerin birleşmesi
- 5- Tiroglobulinin depolanması
- 6- Tiroid hormonlarının sekrete edilmesi

Plazmadan iyodür iyonlarının, hücre içerisine alınması (uptake) ve konsantre edilmesi: Tiroid hormonlarının sentezinde iyod (I) önemli bir elementtir (9). Iyodürlerin follikül hücresi içine girişi aktif transport şeklinde olur ve sonuçta bu iyonlar hücre içinde konsantre edilirler. Bu olaya iyot uptake'i adı

verilir. Follikül hücresine girer girmez iyodür tiroglobulinle birleşir, böylece organik iyoda dönüşür; kalan kısmı hücrelerden sızarak ekstrasellüler sıvıya döner. Giriş ve çıkış dengeye eriştiğinde plazma ile tiroid hücresi içindeki inorganik iyodür arasında bir konsantrasyon gradiyenti oluşur (42, 53). Organikleşen iyod bu gradiente katkıda bulunmaz ve organikleşme aksine, gradiyenti azaltıcı yönde çalışır. Tiroid iyodu kuvvetli bir elektrokimyasal gradiyente karşı konsantre edebilmektedir. Bu enerjiye bağımlı bir işlemdir ve ATP'aza bağımlı Na^+/K^+ pompası ile bağlantılıdır. Folliküler hücreler bu enerji bağımlı pompa sayesinde iyodu normal plazma değerinden 30-40 kez daha konsantre hale getirirler. TSH'nın tiroid bezini uyarması ile veya propiltiourasil, metimazol gibi antitiroid ilaçlarının kullanılması ile iyodun konsantrasyonunun plazma değerinden 850 kez daha fazla konsantre edilebileceği gösterilmiştir. Tiroidin iyod uptake'i başlıca iki mekanizma ile düzenlenir (9, 33).

Ekstrinsik mekanizma olarak, tirotropin (TSH) iyod uptake'ini stimüle eder, hipofizektomi ise inhibe eder (33).

İntrensek mekanizma; tiroid follikül hücresindeki iyod miktarı azaldığında iyod uptake'i hızlanır (81). Bu miktar arttığında ise hız düşer. İyod uptake'indeki değişme hücredeki iyodürün organikleşme hızını değiştirir. Bu olay da tiroid hormonu sentezinin otoregülasyonuna katkıda bulunur (53, 61). Tiroid hormonlarının sentezinde folliküllere iyodun transportu birinci ve hız kısıtlayıcı basamaktır. Tiroid bezi içerisinde iyodürün konsantre edilme mekanizması, iki molekül sınıfı ile kısıtlanmaktadır. Birinci grup perklorat (ClO_4^-), perherat, perteknetat gibi iyoda benzeyen anyonlardan oluşur. Bu anyonlar taşıyıcısı için iyod ile rekabet ederler ve tiroitte konsantre olurlar. Perteknetadın bir radyo izotopu insanlarda iyodun taşınmasını incelemek için sıklıkla kullanılmaktadır. İkinci sınıfın bir örneği olan tiyosiyanat iyod taşınmasında yarışmalı bir inhibitördür fakat tiroid tarafından konsantre edilemez (42, 53, 61).

Aynı zamanda perklorat, tiroidin organik bağlanma mekanizmasındaki defektlerin tespiti için, başvuru boşaltım testi olarak isimlendirilen testin yapılmasında da kullanılır (61). Tükrük bezleri, mide mukozası, plasenta, gözün silia cisimcikleri, koroid ağı ve meme bezleri de tiroid gibi iyodür transportu ve bu iyodun tekrar konsantrasyonunu yaparlar (74). Buralardaki iyodun alımı

TSH'dan etkilenmez. Fizyolojik olarak tiroid dışı dokularda iyodun konsantre edilmesinin mekanizması bilinmemektedir (68, 81).

İyodun Oksidasyonu: I⁻ organifikasyonu ve tiroid hormon biyosentezinde zorunlu bir basamak olan I⁻'un daha yüksek bir valans durumuna oksitlenmesi sadece tiroid dokusu tarafından başarılabilen bir olaydır (68, 81). Bu basamak hem içeren bir peroksidazı içerir ve folliküler hücrelerin luminal yüzeyinde meydana gelir. İyodür iyonları hücre içerisinde H₂O₂ varlığında tiroid peroksidaz yardımıyla atomik iyoda oksitlenir (42, 53).

Tiropereksohidaz, oksitleyici ajan olarak hidrojen peroksit gerektiren mol ağırlığı 60 000 olan tetramer bir proteindir (33). Tiroid bezinde H₂O₂ oluşumu ise muhtemelen NADPH'in azalmasına bağlıdır ve burada NADPH-sitokrom c redüktaz enziminin gerekli olduğu bildirilmektedir. Bazı bileşikler I⁻ oksidasyonunu dolayısıyla bunu izleyen MIT ve DIT yapısına dahil oluşu engellerler. Klinik açıdan bunların en önemlileri tiyoüre ve imidazol grubu ilaçlardır (33, 68).

İyodun Organifikasyonu: Okside iyot muhtemelen tiropereksohidazı da içeren bir reaksiyon ile tiroglobulindeki tirozil kalıntıları ile reaksiyona girer. Aromatik halkanın önce 3. sonra 5. konumu sırası ile MIT ve DIT oluşturmak üzere iyotlanır (81).

Tiroid hücresi içinde, inorganik iyot hızla, daha reaktif olan iyod haline okside edilir (9). Daha sonra tiroglobulin tirozin rezidüleri içine inkorpore edilir. Tiroglobulin sentezi folliküler hücrelerde gerçekleşir. Oksidasyonda ve organifikasyonda tiroid peroksidaz görev alır. Olay; follikül hücrelerinin kolloide bakan yüzünde meydana gelir (33, 42).

İyodotirozinlerin birleşmesi: Tiroglobulin molekülü içinde oluşan MIT ve DIT'in ne şekilde kenetlenerek T₃ ve T₄ haline geçtiklerinin mekanizması tam olarak bilinmez (81). En fazla tutulan görüşe göre kenetlenme intramoleküler olur. İyodotirozinler daha tiroglobulin molekülü içerisinde iken tiroid peroksidazı tarafından reaktif şekle dönüştürülürler (33). Böylece tiroglobulinin tersiyer yapısı içinde yanyana gelmiş iki DIT birleşerek bir T₄ molekülü oluşturulur. Aynı şekilde bir MIT ile bir DIT birleştirilerek bir T₃ molekülü oluşturulur. Başka bir görüşe göre, kenetlenme intermoleküler biçimde olur (61). DIT tiroglobulinden

ayrılarak sitoplazmada tirozin transaminaz ve tiroid peroksidaz tarafından reaktif duruma getirilir ve sonra diğ er bir tiroglobulin molekülü içindeki bir D T veya MIT ile birleşir. Kondensasyon reaksiyonu aerobiktir, enerji gerektirir. Oksidasyon ile bağlanma reaksiyonlarına benzerlik gösterir. Bu reaksiyon tiroidal peroksidaz ile katalizlenir (68, 81).

Tiroglobulin içinde tiroid hormonlarının depolanması: T₃, T₄, MIT ve D T tiroglobulin molekülü içinde folliküllerin, follikülleri dolduran kolloid içine geçerek depolanır (33).

Tiroid hormonlarının sekrete edilmesi: Folliküler hücreler, endositoz ile kolloid glob llerini içerir. Bu globüller daha sonra folliküler hücre içindeki lizozomlarla birleşir. Lizozomal proteazlar iyodinat rezidüleri arasındaki peptid bağlarını ayırır. Böylece; tiroglobulin, T₄, T₃, D T ve MIT folliküler hücrenin sitoplazması içine salınır. T₄ ve T₃, tiroglobulinden ayrıldıktan sonra sistemik dolaşıma difüze olur. D T ve MIT intrasellüler mikrozomal iyodotirozin dehalojenaz enzimi ile deiyonize edilir. Deiyodinizasyon sonucu serbest kalan iyot daha sonra hormon sentezi için kullanılır (68, 81).

Tiroglobulin molekülü içinde sentez edilen tiroid hormonları bu büyük molekül içinde, follikül hücrelerinden follikülleri dolduran kolloid içine geçerek depolanırlar (9, 68). Depolanan hormonun salıverilmesi için, tiroglobulin moleküllerinin kolloitte tekrar follikül hücresine dönmesi ve orada proteolitik parçalanma sonucu olarak tiroksin ve triiyodotironinin serbest hale geçmesi gerekir (81). Dola ıma az miktarda tiroglobulinde geçmektedir (66). Tiroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyen en önemli iki etken, adenohipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormon ve plazmadaki serbest tiroid hormonu miktarıdır. Aynı zamanda TRH ve iyotta bu düzenlenmede görev alırlar (9).

TRH: Hipotalamus kaynaklı TRH, adenohipofizin TSH sentez ve salgısını uyarır (97). TSH ise, tiroid hormonlarının sentez ve salınımını ve glandın büyümesini gerçekleştirir. TRH bir tripeptittir. Bileşimi “ pyro-glutamyl-histidyl-proline amide”dir. Hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler bölgesindeki nükleusların nöronları tarafından sentez edilir (42).

TRH hipotalamusun diğer bölgelerinde, beyinde, medulla spinalisde de bulunur ve nörotransmitter olarak görev yapar. TRH pankreasda da bulunmaktadır (42).

TRH tirotroptaki membranın reseptörüne bağlandıktan sonra şu etkiler gelişir; bir G proteinin aktivasyonunu meydana gelir ve böylece fosfolipaz C aktivasyonu gerçekleşir. Fosfatidil inositol-4-5-bifosfat hidrolizi gerçekleşir. Hücre içi kalsiyum düzeyi artar. TSH'nın ilk salınımını uyarır (68,81).

Aynı zamanda meydana gelen 1-2, diasilgliserol, protein C aktivasyonunu sağlar ve devamlı TSH salgısını sağlar. TRH ayrıca TSH'nın glikolizasyonunu sağlayarak biyolojik aktivitesini artırır (61).

TRH'nın plazma düzeyi 24-100 pg/ml, yarı ömrü 5 dakikadır. Gece 24 ile sabah 4 arasında en yüksek düzeye ulaşan diüurnal ritmi vardır. Tiroid hormonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde geri kontrol "feed back" etki gösterir. Ön hipofizi etkileyerek TSH salınımını azaltır. Bu tiroid hormonlarının negatif geri kontrol etkisidir (9,61).

TSH (tirotropin): TSH 28.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Yapısında aminoasitlerin yanısıra hekzoslar, heksosaminler ve siyalik asit bulunur. Karbonhidrat grupları molekülünün yaklaşık % 29'sini oluşturur (42).

TSH'nın birbirine nonkovalent bağlarla bağlı iki alt birimi vardır. Bunlardan α alt biriminin biyolojik aktivitesi yoktur ve koriyonik gonodotropin gibi hormonların α altbirimleriyle aynı yapıdadır. Biyolojik aktiviteye sahip olan ise β altbirimidir (42, 53).

Bu altbirim TSH'ya özgüdür. İnsan TSH'sının α altbirimi 92 aminoasit taşır. Bunların arasında 5 adet disülfid bağı vardır. Bu alt birimlerde ayrıca, asparajine bağlı 2 karbonhidrat grubu bulunur. β altbirimi 113 aminoasitten oluşur, 6 adet disülfid bağı vardır ve 1 karbonhidrat grubu taşır. TSH'nın sentezinde görülen bir özellikte, α altbiriminin β 'dan çok daha fazla miktarda sentezlenmesidir. Bu durumda az miktardaki β altbirimi, TSH sentezinde sınırlayıcı bir rol oynamaktadır (42, 81).

TSH'nun biyolojik aktivitesini artıran ve metabolik klirensini düşüren glikolizasyonu, tirotropun endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde

gerçekleşir (42). TSH, tiroid hücresinin büyümesi ve devamlı etkisi ile tiroid hiperplazisinin meydana gelmesini sağlar. Tiroid hücresinde G-protein, adenililsiklaz, c-AMP ve fosfolipaz C'ye aktivasyon kazandırır. Tiroidin iyod uptake'ini artırır (33).

TSH, iyodürün taşınmasını hızlandırır. Hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak tiroglobulin ve tiroid peroksidaz'ın RNA'sını artırır (68). Tiroglobulinin iyotlanmasını sağlar ve böylece tiroid hormonu sentez ve salgısını hızlandırır. MIT, DIT, total T_3 ve total T_4 'ün oluşmasını sağlar. TSH aynı zamanda glukoz alımını ve hekzosmonofosfat yolu ile glukoz oksidasyonunu uyarır. Protein sentezini artırır. Kronik TSH stimülasyonu, tiroid hücresinde transkripsiyonal ve translasyonel aktiviteyi ve hiperplaziyi artırır (33).

İyodun etkisi: Tiroid bezi, plazma ve dokularda tiroid hormonlarının konsantrasyonunu sabit tutabilmek için otoregülasyon mekanizmasına sahiptir (81). Bu mekanizma aşırı miktarda iyot alındığında çok belirgin olur. Tiroid bezi içerisinde organik iyod miktarının artması daha fazla hormon yapımını sonuçlandırır (44). İyot çok fazla miktarda ve akut olarak verildiğinde daha karışık olaylar gelişir. Yeni oluşan organik iyot oluşumunun bu total miktarının azalması süresinde, MIT/DIT oranı artar ve iyodotironinlerin (T_4 ve T_3) oluşumu azalır. İyodürün hormon yapımına olan bu inhibisyon etkisi, "Wolf-Chaikoff etkisi" olarak isimlendirilir (42, 53).

Yüksek doz iyodürün tiroid bezi içinde T_4 ve T_3 yapımına inhibitör etkisi tiroid hormonunun aşırı miktarlarda yapılmasını geçici olarak önleyen koruyucu bir mekanizma olarak kabul edilebilir (61). İyot eksikliğinde T_4 sentezi azalır. Tiroid bezinin TSH'a olan hassasiyeti de artarak kompanse edilmeye çalışılır (33).

Tiroid hormonları hedef hücre nükleusunda spesifik yüksek afiniteli reseptörlere bağlanırlar. T_3 , T_4 'ün afinitesinin yaklaşık 10 misli bir afinite ile bağlanır. Tiroid hormonları sitoplazmada düşük afiniteli bölgelere bağlanır ancak buradaki proteinin nükleer reseptör ile aynı olmadığı anlaşılmaktadır (53, 81).

Tiroid hormonları vücuttaki birçok metabolik süreci etkilemekte ve hızlandırmaktadır (61). Bu etkilerin birçoğu T_3 'ün hücre çekirdeğindeki özgün

reseptörlere bağlanıp bazı genlerin ekspresyonunu değiştirmesi ve çeşitli mRNA türlerinin sentezini uyararak hormon ve enzimler dahil çeşitli polipeptidlerin sentezini uyarması ile gerçekleştirilir. Ayrıca tiroid hormonları direk olarak membran $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP'azı stimüle ederek hücre de ATP kullanımını artırır (68).

Birçok hormon, enzim, vitamin ve mineral, tiroid hormonlarından etkilenmektedir (81). Bunun sonucu metabolik olaylarda ve organ fonksiyonlarında önemli değişiklikler gözlenmektedir. Tiroid hormonlarının en önemli etkileri özetle şöyledir;

Oksijen tüketimi üzerine olan etkileri: Tiroid hormonları, $\text{Na} - \text{K}$ ATP'az uyarısı ile oksijen kullanımını artırır (61). Buna kalorijenik etki adı verilir. Bazı dokular bu etkiden bağımsızdır. Bu dokular beyin, retina, dalak, testisler, uterus, lenf bezleri ve adenohipofizdir. Bunların dışında kalan tüm dokularda tiroid hormonlarının etkisiyle oksijen kullanılması ve dolayısıyla bazal metabolik hız artar. T_3 'ün kalorijenik etkisi T_4 'e oranla çok daha fazladır. Metabolik hızın artması sonucunda vücutta protein ve yağ katabolizması da artar (9). Bu artışa paralel olarak, diyetle protein alınması artırılmazsa, kilo kaybı meydana gelir. Metabolik hızın artması vücutta ısı üretimini de artırır ve bu durum ısı kaybetme mekanizmalarını harekete geçirir. Oksijen tüketiminin artması ile eritropoetin yapımı da artmaktadır (33, 81).

Kalp ve dolaşım sistemi üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları kalbin hem kasılma gücünü, hem de atım hızını artırır (33, 68). Bunun nedeni kalpte, tiroid hormonlarının etkisiyle, β -adrenerjik reseptör sayısının artmasıdır. Bu yüzden kalp, katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkilerine karşı daha duyarlı duruma gelir. Bununla birlikte, tiroid hormonu salgılanmasında aşırı ve uzun süreli bir artış meydana gelirse, kalbin atım gücü zayıflar (42, 53). Bunun nedeni aşırı miktardaki tiroid hormonunun kalpte protein katabolizmasını artırmasıdır. Buna ek olarak, yine aşırı miktardaki tiroid hormonunun etkisiyle, kalp kasında miyozinin ATP-az aktivitesi bozulur ve sonuçta kasın kasılma mekanizması aksar (68, 81).

Tiroid hormonunun etkisiyle artan metabolizma sonucunda açığa çıkan çok miktarda metabolizma ürünü ve CO_2 dokularda vazodilatasyon meydana

getirir. Bu nedenle dokularda kan akımı artar. Artan kan akımı sonucunda kalbe dönen kan miktarı ve dolayısıyla kalpten pompalanan kan miktarı artar (42, 53).

Sinir sistemi üzerine etkileri: Tiroid hormonları beyin dokusunun oksijen kullanma hızını etkilemez (81). Katekolaminlerin etkisiyle beyin dokusunun katekolaminlere karşı duyarlılığı ve sonuçta da retiküler aktive edici sistemin uyarılması artmaktadır. Retiküler aktive edici sistem beyin korteksinin duyarlılığını artıran yapıdadır. Aşırı tiroid hormonu salgılanması sonucunda insanlarda sinirlilik, aşırı heyecan, endişe ve paranoya görülebilir. Bütün bu etkilere ek olarak, tiroid hormonları beyinin normal gelişimi için gereklidir. Hipotiroid çocuklarda beyin gelişimi yavaşlar ve zamanında müdahale edilmezse kalıcı bir zeka geriliği oluşur (53, 61).

Hematopoeze olan etkileri: Dokuların oksijen tüketimini artırarak eritropoetin üretimini ve hematopoezi artırır. Eritrositlerdeki 2,3-bisfosfoglisarat konsantrasyonunu artırarak hemoglobulinden oksijenin ayrılmasını kolaylaştırarak dokuların oksijenizasyonunu artırır (81).

Büyüme gelişme fetus ve gebelik üzerine olan etkileri: Tiroid hormonlarının iskelet ve beyin normal gelişimindeki rolü çok önemlidir. Özellikle fetusun gelişme sürecinde santral sinir sistemi üzerinde (Dendrit formasyonu, bazı nükleuslardaki nöronların ve bazı önemli sinir yollarının gelişmesi) önemli role sahiptir (42, 53). 15. Neonatal günden evvel tiroid hormonunun kullanılması, tiroid hormonu yetersizliğinde gelişen beyin ve iskelet anomalilerini düzeltebilir (68). Yaşlıda, serum T_3 , normal sınırlar içinde kalmak üzere hafifçe düşer. TSH'da normal sınırlarda kalmak üzere hafifçe yükselir (33). Gebelikte, östrojen artımına paralel olarak TBG, total T_3 ve total T_4 yüksek bulunur. TBG yüksekliği, karaciğerde östrojenlerin uyardığı TBG glikolizasyonuna bağlıdır. Tiroid bağlayan prealbumin (TBPA) ve serum albumin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmaz (33, 81).

Karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri: Tiroid hormonları karbonhidratların bağırsaklardan emilmesini hızlandırırlar (33, 53, 68). Bunun yanında, tiroid hormonlarının etkisiyle artan enzim aktivitesinden karbonhidrat metabolizması da etkilenebilir. Ayrıca, tiroid hormonları glukozun hücrelere girişini de artırabilir. Buna paralel olarak, hücrelerde glikoliz ve glikojenoliz hızı

da artabilir. Tirotoksikozda intestinal glukoz absorpsiyonu ve insülin degradasyonunun artması ile diyabetlilerin insülin ihtiyacı artabilir (81).

Lipid metabolizması üzerine olan etkileri: Tiroid hormonları yağ dokusundan yağların ayrılmasına neden olur (53). Plazma da serbest yağ asidi miktarı artar. Buna karşın bu hormonlar, plazma kolesterol, fosfolipid ve trigliserit miktarının azalmasına yol açarlar (53, 67). Kolesterol azalması kalorijenik etkiden bağımsızdır ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin sayısındaki artış sonucunda meydana gelir. Bağırsaklardan kolesterol atılması ve karaciğerde kolesterolün safra tuzlarına dönüşmesi de artar. Buna karşın, tiroid salgılanmasının azalması plazma da kolesterol, fosfolipid ve trigliserit artışına neden olur (81).

Tiroid hormonlarının etkisiyle bir yandan yağ asidi sentezi, diğer yandan da bunların yıkımı artmaktadır. Bu sentez yıkım döngüsünün amacı vücuda ısı sağlamaktır. Tiroid hormonlarının bu etkisine termojenik etki denir (81).

Protein metabolizması üzerine olan etkileri: Tiroid hormonlarının temel etkisi genel protein sentezini artırır ve pozitif azot dengesine neden olmaktadır (53). Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkileri bifaziktir; şöyleki yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizm olgularında protein sentezini inhibe ederler ve protein yıkımını artırır. Fizyolojik düzeyde salgılandıkları zaman ya da düşük dozda verildikleri zaman protein sentezini artırır (33, 42).

Vitamin metabolizması üzerine olan etkileri: Tiroid hormonlarının etkisiyle artan metabolik hız ve enzimatik aktivite, vitaminlere olan ihtiyacı da artırır. Fazla miktarda T_4 , özellikle B grubu vitaminlere olan ihtiyacı artırır (33, 81).

Kemik sistemi üzerine olan etkileri: Hipertiroidizm'de bir takım histomorfolojik değişiklikler gözlenmiştir (42). Bunlar arasında hem osteoklastik rezorpsiyon, hem de osteoblastik kemik formasyonunun arttığı, trabeküler kemik hacminin ve korteks kalınlığının azaldığı ve osteoporoz ve kırıkların gelişebileceği belirtilmiştir. Hipotiroidizmde ise kemik dönüşümü azalmakta, trabeküler kemik kitlesinin ve korteks kalınlığının arttığı bildirilmiştir (61, 81).

Endokrin sistem üzerine olan etkileri: Kortizol yapımı ve klirensi tiroid hormonlarının etkisiyle artar. Plazma kontrol düzeyleri değişmez. Tiroid hormonu yetersizliğinde anovulasyon ve menoraji gelişebilir. Prolaktin düzeyi artabilir ve parathormonun etkisi azalır (97).

2.5.3. Tiroid Hormonları ve Klinik Önemi

Tiroid hormonlarının normalden az salgılanmasına hipotiroidizm; fazla salgılanmasına hipertiroidizm denir (9).

a. Hipotiroidizm:

Tiroid hormonlarının yetersizliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Hafif hipotiroidizmden şiddetli miksödeme kadar değişen klinik tabloya neden olur (9). Nedenleri:

1-Primer

- a) Otoimmün Hashimoto tiroiditi, idiopatik miksödem
- b) İyatrojenik: Triodektomi, iyot 131 tedavisi
- c) İlaça bağlı: Antitroid ilaçlar, iyot eksikliği veya fazlalığı, lityum, Amiodaron
- d) Konjenital: Tiroid disgenesisi veya agenesisi, sentetik enzim defektleri.

2-Sekonder

- a) Hipotalamik fonksiyon bozukluğu (radyasyon, neoplazi veya granülomatoz hastalıklar)
- b) Hipofiz fonksiyon bozukluğu: Radyoterapi, hipofizektomi, hipofiz hipofonksiyonu yapan nedenler (61).

Konjenital Hipotiroidi: Tiroidin oluşmaması veya tiroide hormon sentez ve salıverilmesinin konjenital bozukluğa bağlı olarak fetal yaşamdan itibaren yokluğu kretinizm denilen hipotiroidizm türünü meydana getirir. Doğumda normaldirler. Daha sonra büyüme ve gelişme geriliği görülür. Boy kısadır. Yüzde gözler ayırık, dil büyük, burun kökü basıktır. Cilt kurudur. Kemik yaşı geridir. Entellektüel bozukluk görülür (61).

Juvenil Hipotiroidi: Çocukluk çağı hipotiroidizmidir. Tiroid bezinde atrofi veya fonksiyon bozukluğu ya da hipofizer bozukluk sonucu ortaya çıkar. Seksüel gelişme geri kalmıştır (61).

Miksödem: Erişkinde oluşan hipotiroidizmdir. Erişkinde hipotiroidi sinsi seyirli bir başlangıç gösterir. İlk semptomlar nonspesifiktir (kabızlık, soğuk intoleransı, letarji ve menoraji gibi). Ön hipofizde TSH veya nadiren hipotalamusda TRH sentez veya salınımının bozulmasıyla sekonder veya tersiyer miksödem gelişebilir (61, 81).

Basit Guatr: Hipotiroidizmin sık görülen, diyetle eksik iyod alınmasına bağlı ve bazen de diyetle doğal guatrojen maddelerin alınmasına bağlı gelişen bir endemik hastalıktır (61, 81).

Hashimoto Hastalığı: Otoimmün özellik gösteren kronik bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre 4 kez fazla rastlanır (42).

İyatrojenik Hipotiroidizm: Bazı ilaçların uzun süre kullanımı sonucunda görülen hipotiroidizmdir (61).

b. Hipertiroidizm:

Dokuların, aşırı miktarda salgılanan tiroid hormonlarına maruz kalmasına bağlı gelişen bir klinik sendromdur. Olguların pek çoğunda sebep tiroid bezinin hiperaktivitesine bağlıdır; bu şekline hipertiroidizm denir. En sık görülen şekli, Basedow Graves hastalığı denilen diffüz toksik guatrdir. Basedow Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Tiroid dokusunda özellikle TSH reseptörleri ve tiroglobuline karşı antikorlar oluşur. Bunlar Ig G sınıfı immünglobülinlerdir. Bu hastalarda diffüz toksik guatr, infiltratif oftalmopati ve dermatopati hipertiroidizme eşlik eder (61).

Hipertiroidizmde plazmada T_4/T_3 oranı değişkendir ve genellikle normalden farklıdır. Eğer T_3 , T_4 'e oranla belirgin bir şekilde daha fazla artmışsa bu klinik duruma T_3 tirotoksikozu adı verilir. TSH düzeyi düşüktür. Hipertroidizmin başlıca belirtileri, bazal metabolizma da yükselme, taşikardi, sinirlilik, guatr, ağırlık kaybı, aşırı terlemedir (61).

2.5.4. Eser Elementlerin Tiroid Bezi ve Hormonları ile Olan İlişkisi

A) Tiroid Hormonları ve Çinko:

Tiroid hormonlarının periferik metabolizmasında çinkonun rolü henüz tam ayrıntılarıyla açıklanamamıştır (6). Bununla beraber çinkonun tiroid metabolizmasında önemli rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (6,54). Çinko defisiti yapılmış hayvan deneylerinde serum T_3 ve fT_4 düzeylerinde azalma

bildirilmiştir. Yine çinko defisiti yapılmış hayvanlarda %67 oranında Tip I iyodotironin deiyodinaz enzim aktivitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada normal T_4 ve düşük fT_3 'e sahip çinko defisitinde oral çinko sülfat tedavisi ile serum fT_3 ve T_3 düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (6, 53, 59, 87).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre çinkonun tiroid hormonlarının periferik metabolizmasında etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Gerçekte, çinko; Tip I iyodotironin deiyodinaz enziminin kofaktörü değildir. Yapılan insan ve hayvan deneylerinde çinkonun tiroid hormonlarının metabolizmasındaki rolü aydınlatılamamıştır (6).

B) Tiroid Hormonları ve Selenyum:

Selenyum konsantrasyonu, tiroid bezinde diğer dokulardan örneğin karaciğer ve böbrekten daha yüksek düzeylerde bulunur. Bu da tiroid bezinde, selenyumun önemli rol oynadığını gösterir. 1987'de selenyumun, tiroid bezi harici dokularda da, tiroid hormonlarının metabolizmasında kullanıldığı gösterilmiştir (6, 81).

Selenyumun etkisi iyottan farklıdır. Selenyum çok sayıda selenoproteinin esansiyel komponentidir ve tiroid hormonlarının sentezini regüle eder. Ayrıca oksidatif strese karşı tiroid hormonlarının yapısal bütünlüğünü korur. Tiroid dışı dokularda bu hormonların metabolizmasını kontrol eder (81).

2.5.4.1. Selenyum ve tiroid hormonlarının deiyodinasyonu:

Plazmada artmış T_4 ve azalmış T_3 konsantrasyonları, selenyum defisiti meydana getirilmiş ratlarda gösterilmiştir ve selenyumun tiroid hormonlarının metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür. Bu değişiklikler hepatik ve renal tip I iyodotironin deiyodinaz enzim aktivitesindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur ki bu enzim T_4 'ü T_3 'e çevirir. Bu sonuçlar, bu enzimin bir selenoenzim olabileceğini göstermiştir. Daha sonra parsiyel pürifikasyon ve klonlamayla bu enzimin selenyum içerdiği gösterilmiştir (6, 81).

T_4 , T_3 ve rT_3 düzeyleri diğer iki enzim olan tip II ve tip III iyodotironin deiyodinaz ile regüle edilir. Bu regülasyon tip I iyodotironin deiyodinaza göre daha zayıftır (81). Tip II iyodotironin deiyodinaz, tip I iyodotironin deiyodinazdan daha farklı dokularda dağılım gösterir. Beyin, santral sinir sistemi, kahverengi

yağ dokusu ve hipofizde bulunur. Bu dokuların metabolik fonksiyonları tip II iyodotironin deiyodinazın lokal olarak T_4 'den T_3 'e dönüşmesine bağlıdır. Bu durum tiroid hormonlarının diğer tiroid dışı dokularda regülasyonunun çok sensitif bir mekanizma ile sağlandığını gösterebilir (6, 81).

2.6. Down Sendromu:

Down Sendromu, en sık 21. kromozom çiftinin iki yerine üç kromozomdan oluşması, nadiren de translokasyon sonucu ortaya çıkar. Bu sendroma trizomi G ve mongolizm gibi adlarda verilir (8).

Kromozomal bozukluklar içerisinde en sık görülendir. Down sendromu, ilk kez 1866 yılında John Langdon Down tarafından bildirilmiştir. Kromozomal düzensizlikler ise ilk kez 1959 yılında Lejeune ve arkadaşlarınca rapor edilmiştir (8).

2.6.1. Giriş

Down Sendromunun canlı doğumlar arasındaki toplam sıklığı 1/500- 1/700 dolaylarında bildirilmektedir. Görülme sıklığı anne yaşı ilerledikçe artar. Down sendromlu çocuk doğurma riski, 20 yaşında 1/1200, 30 yaşında 1/690 ve 40 yaşında 1/75'dir (8, 10):

Down Sendromunda sitogenetik çeşitlilik özetle şöyledir;

1- Trizomi 21 (47, XX ya da XY, +21): 21 numaralı kromozomun iki yerine üç tane bulunması sonucu ortaya çıkan bu düzensizliğe klasik trizomi 21, klasik mongolizm ya da primer mongolizm de denmektedir. Klasik trizomi 21'in büyük çoğunluğu (%85) maternal mayozdaki kusurdan kaynaklanmaktadır. Bu olgu anne yaşı ilerledikçe daha çok kendini göstermektedir. Diakinez evresindeki çevresel (radyasyon, kimyasal mutajenler, enfeksiyon etkenleri, anormal metabolik etkenler) ya da kalıtsal etkenler, kromozomların normal dağılmasını önler. Genellikle mayoz I (%80), bazen de mayoz II'deki kromozomun ayrılamaması ya da anafazda geri kalması sonucu maternal yaşa bağlı trizomi 21 olguları oluşmaktadır. Down sendromlu hastalardaki ekstra kromozomun %85 kadarı anne kökenli, %15 kadarı da baba kökenlidir (8).

2-Translokasyon mongolizmi: Down sendromlu olguların %4'ünde fazla kromozom materyali ayrı bir kromozom şeklinde olmayıp, 21. kromozomun uzun kolunun 22. ya da 14. kromozoma translokasyonu şeklindedir. Böyle

vakalar genellikle aileseldir ve anne babanın birinden (çok sıklıkla bir Robertsonian translokasyonu taşıyıcısı olan) kalıtsal olarak geçmektedir. Fakat böylelerinin anneleri daha gençtir ve annelerinin yapısal düzensizlik taşıma olasılıkları daha da yüksektir (8, 10).

3- Familyal mongolizm: Bu olguların büyük bir kısmı, dengeli durumdaki Roberson tipi translokasyonun familyal olarak sonraki kuşaklara kalıtılması ile ortaya çıkar. Down sendromlu çocuğa sahip anne ya da babalarda (21q;21q) translokasyon örneği çok az görülen bir durumdur, fakat böyle translokasyonların diğer aile bireylerinde görülmemesine karşın, translokasyon taşıyıcısının tüm çocukları mongol olur ya da abortusla sonuçlanır (8, 10).

4- Mozaik mongolizm: Down hastalarının yaklaşık %2'si genellikle 46 ve 47 kromozomlu hücrelerin bir karışımını taşıyan mozaiklerdir. Bunlar 21. embriyogenezin erken evresinde mitozda ayrılmamasının sonucudur. Bu tür vakalarda semptomlar anormal hücrelerin oranına bağlı olmak üzere değişken ve daha hafiftir (8).

5- Nontranslokasyon: Bu duruma, ikincil kromozom ayrılamaması ("secondar nondisjunktion") da denmektedir (8, 10).

Çok değişik semptomları olmasına karşın şu özelliklerinin ortak olduğu bildirilmektedir: Hipotoni, yuvarlak yüz, oblik palpebral fissür ve epikantus, irisin nokta nokta olması (Brushfield lekeleri), küçük ve kıvrık kulaklar, kısa ve geniş boyun, küçük burun, intrauterin ve ekstrauterin gelişme geriliği, konjenital kalp hastalıkları, boy kısalığı, brakisefalik baş, geç kapanan fontaneller ve sütürler, hipotelorizm, avuç içinde simian çizgisi, iki yerine tek fleksiyon çizgisi (8, 10).

Bütün bu özelliklerin aynı olguda bulunması hemen hemen olanaksızdır. Kromozomal düzensizliğin durumuna göre Down fenotipi de değişiklikler göstermektedir (10).

Down sendromlu hastalarda konjenital kalp malformasyonları (özellikle endokardiyal yastık defekti), duodenal atrezi, katarakt, epilepsi, hipotiroidizm, akut lösemi ve atlantoaksiyel instabilite gibi diğer komplikasyonlarda bulunmaktadır. Ayrıca Down sendromunda eser element düzeyleri ve tiroid hormonları hakkında çelişkili bilgiler bildirilmektedir (77).

2.6.2. Down Sendromu Konusunda Yapılan Bazı Biyokimyasal Çalışmalar

Down Sendromunda Süperoksid Dismutaz (SOD) enzim aktivitesi hakkında yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur (77). SOD, 21. kromozomda kodlanmış antioksidan bir enzimdir (1). Down Sendromunda üzerinde çalışılan bir diğer önemli enzim glutatyon peroksidaz olmuştur (2, 4).

2.6.3. Down Sendromlu Olgularda Çinko, Selenyum, magnezyum, Tiroid Hormonları ve Total Antioksidan kapasite konusunda yapılan araştırmaların Değerlendirilmesi

Licastro ve arkadaşlarının (63) Down Sendromlularda yaptığı çalışmada, plazma çinko düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$).

Teksen ve arkadaşlarının (91) yaptığı çalışmaya göre Down Sendromlularda plazma çinko düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak farklı bulunamamıştır.

Neve ve arkadaşlarının (71) 29 trizomi 21'li hastada yaptığı araştırmada , plazma çinko düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak farklı bulunamamıştır. Bununla beraber, eritrosit çinko düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (71).

Kadrabowa ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada, Down Sendromluların serumlarında çinko düzeyleri araştırılmıştır. Downlularda serum çinko düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulunmuştur (56).

Toledo ve arkadaşlarının (94) 105 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur .

Sustrova ve arkadaşları (89), Down Sendromlu grupta serum çinko düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulmuştur ($p < 0.05$).

Anneren ve arkadaşları (5), Downlu grup ile sağlıklı grup arasında plazma selenyum düzeyini karşılaştırmışlar ve istatistiksel açıdan hiçbir fark bulamamışlardır .

Neve ve arkadaşlarının (71) Downlularda yaptığı diğer bir çalışma da ise yine plazma selenyum düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ($p < 0.001$). Eritrosit selenyum düzeyleri arasında Down'lu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Bununla beraber plazma selenyum düzeyi ile eritrosit selenyum düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır(71).

Kadrabowa ve arkadaşları (56), Down Sendromlularda serum selenyum düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır .

Teksen ve arkadaşları (91) Down Sendromlularda plazma selenyum düzeylerini araştırmışlar ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli bir fark bulamamışlardır .

Gromadzinska ve arkadaşları (43) Down Sendromlularda plazma ve eritrosit selenyum düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır ($p < 0.001$). Ancak Downlu grupta plazma ve eritrosit selenyum düzeyleri arasında, hiçbir korelasyon bulamamışlardır .

Sinet ve arkadaşları (86), Downlularda plazma selenyum düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır .

Kadrabowa ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada, Down Sendromluların serumlarında Magnezyum düzeyleri araştırılmıştır. Downluların serum magnezyum düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan önemli olarak bir fark gözlenememiştir (56).

Down sendromlularda; tiroid bezi, pankreatik hücreler ve intestinal sistemi ilgilendiren otoimmün hastalıkların arttığı bildirilmektedir (77). Tiroid hastalıkları ile Down sendromu arasında ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Bununla beraber Down sendromlularda hipotiroidizm prevalansı çok değişkendir. %3-28 arasında değişkenlik gösterir. Down sendromlularda sonradan meydana gelen hipotiroidizm otoimmün sebebe bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda sonradan hipotiroidizm meydana gelmiş Down sendromlularda %12-59 arasında değişen tiroid otoantikörleri tespit edilmiştir. Bunun mekanizması henüz net değildir (77).

Class II genotipi ile otoimmün hipotiroidizm arasında güçlü bir korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Ekstradan 21. kromozomun varlığı, otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (77)

Sustrova ve arkadaşları (89) Down sendromlu grupta, serum TSH ve Tiroid bağlayan globulin (TBG) düzeylerini yüksek, tiroid hormon konsantrasyonlarını anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Toledo ve arkadaşlarının (94) 105 Down Sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum TSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla beraber serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulamamışlardır (94).

Karlson ve arkadaşlarının (57) 85 Down Sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada ise 30 Down Sendromlu çocukta hipotiroidizm tespit etmişlerdir .

Licastro ve arkadaşları (63) Down sendromlu 51 çocukta, Plazma TSH düzeyini yüksek, revers T₃ düzeyini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada TSH düzeyi 6,80 µU/mL olarak bulunmuştur. Aynı zamanda plazma çinko ve çinkoya bağımlı timik bir hormon olan timulini düşük bulmuşlardır. Bu çocuklara yapılan 4 hafta çinko sülfat tedavisinden sonra TSH ve revers T₃ düzeylerinin düzeldiği gözlenmiştir (63).

Napolitano ve arkadaşları (70), 52 Down sendromluda %30 oranında subklinik hipotiroidizm insidansı bulmuşlardır. Bu kişilerin 9'unda çok düşük serum çinko düzeyi tespit etmişler ve çinko suplementasyonu uygulamışlar. Sonuç olarak tiroid fonksiyonlarının düzeldiği ve subklinik hipotiroidizm insidansının azaldığını bildirmişlerdir (70).

Ivarson ve arkadaşları (54) 70 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada bu çocukların 17'sinde hipotiroidi tespit etmişlerdir. Bunlarda tiroid otoantikörlerinin pozitifliği yaşla ilişkili bulunmuştur. Tiroid otoantikörüne sahip olan Down sendromlu 11 çocukta 13-35 hafta içindeki izlemede hipotiroidizm tespit edilmiştir (57).

Down sendromlularda total antioksidan kapasite hakkında herhangi bir yayına rastlanılamamıştır.

DS'lu çocuklarda otoimmün hastalıkların insidansı artmıştır (77). SOD enzimi 21. kromozomda lokalizedir (1). Trizomi 21'li kişilerde bu genetik bilginin fazlalığının sonucu olarak SOD enziminin katalitik aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. DS'lu kişilerdeki artmış oksidatif stresin poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu ile sonuçlandığını ve bu PUFA'ların hücre membranlarına etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Pastor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DS'luların eritrositlerinde SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz enzimlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Eritrosit α - tokoferol düzeyini ise kontrol grubu ile farklı bulamamışlardır. Ayrıca uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin konsantrasyonunu DS'lu grupta yüksek olarak tespit etmişlerdir (1, 77).

De La Torre ve arkadaşları (95) DS'lu kişileri karyotiplerine göre sınıflandırmışlar ve bu karyotipler ile SOD aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Komplet trizomi 21'li kişilerde SOD aktivitesinin %42 oranında arttığını göstermişlerdir. Parsiyel trizomi 21'li ve translokasyon görülen trizomi 21'lilerde ise SOD aktivitesini normal olarak bulmuşlardır (95). Karyotip yapılmadan total olarak DS'lu kişilerde ise %28 oranında SOD aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. SOD düzeyinin cinsiyet ve yaşla değişmediğini göstermişlerdir (95).

Brugge K ve arkadaşlarının (20) yaptığı bir çalışmada ise, eritrosit SOD ve glutatyon peroksidaz düzeyleri Down sendromlu grupta yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada katalaz enzim aktivisinde, Down sendromlu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (20).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Populasyonunun Özellikleri:

Bu araştırmada çalışma grubunu, Samsun ilinde yaşayan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Zihin Engelli Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezine devam eden çocuklar ile Özel İlkışık İlköğretim Okuluna devam eden tanısı sitogenetik kromozom analiz yöntemi ile saptanmış toplam 35 Down Sendromlu öğrenci oluşturmaktadır. Çocukların tümü tarafımızdan incelenmiş olup akut enfeksiyon ya da son bir hafta içinde ilaç kullanımı anamnezi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Sitogenetik analiz veya rutin biyokimyasal tetkikler sırasında, çocuklardan kan alımı gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırmanın kontrol grubunu ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı genel polikliniğine kontrol için başvuran 35 çocuk oluşturmuştur. Kontrol grubunu oluşturan çocukların seçiminde tamamen sağlıklı ve son bir hafta içerisinde ilaç kullanmamış olanların seçilmesine özen gösterilmiştir.

Ortalama yaş Down Sendromlu grupta 73 ay ve sağlıklı kontrol grubunda ise 78 aydan oluşmaktaydı. Ayrıca Down Sendromlu grup 12 kız ve 23 erkekten, kontrol grubunu oluşturan grup ise 14 kız ve 21 erkekten oluşmaktaydı.

3.2. Araştırma için Kullanılan Numune ve Cam Malzemelerin Hazırlanması:

Kan örnekleri disposable enjektörler ile alındı. Plasma çinko, selenyum, magnezyum ve total antioksidan kapasite (durum) tayini yapmak için kan örnekleri heparinize tüplere, tiroid hormonlarının analizi için ise örnekler düz biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri en kısa sürede 2500 rpm'de santrifüj edilerek, serum ve plazma özellikle eser elementler için uygun olan polipropilen tüplere ayrıldı. Hemolizden kaçınıldı. Analiz gününe kadar numuneler -70 °C'de saklandı.

Analizde kullanılan bütün cam malzemeler 3 N nitrik asitte 1 gün boyunca bekletildi. Daha sonra Tip 1 deiyonize suda 1 gün bekletildi ve tekrar deiyonize suda yıkanarak kurutuldu. Herhangi bir kimyasal kontaminasyona sebep olmamak için azami dikkat gösterildi.

Plazma çinko, magnezyum ölçümleri Alev Atomik Absorpsiyon spektrofotometresinde, plazma selenyum ölçümü ise grafit furnace Atomik Absorpsiyon spektrofotometresinde (Hitachi Zeeman-8000, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında) yapıldı. Serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeyleri ise Bayer Advia Centaur otoanalizöründe kemilüminesans metodu kullanılarak (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Merkez Laboratuvarında) ölçüldü.

3.3. Kullanılan Cihazlar:

Santrifüj cihazı (Jouan Cr 412, Fransa), Spektrofotometre (UV-160A, SHIMADZU), Nuanre-Ulta-Low Freezer, (-70 °C) derin dondurucu, Bayer Advia Centaur otoanalizörü, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre (Hitachi Zeeman-8000)

3.4. Kullanılan Kimyasallar:

Total antioksidant durum tayin kiti; Randox, (Cat No: Nx2332, Lot No: 4349 D) kiti, Serbest T₃ Tayin kiti (Cat. / Art Nr.: 119781), Serbest T₄ Tayin kiti (Cat. / Art Nr.: 110738), TSH tayin kiti (Cat. / Art Nr.:110734).

Çalışma sırasında kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma veya Merck firmasına ait olup, çalışma prosedürüne uygun analitik saflıkta idi. Nitrik asit (Merck), Gliserol çözeltisi (Sigma) , Çinko (sigma), Triton X-100 (Sigma), Vitamin C (Sigma), Hidroklorik Asit (Merck), Palladyum Klorid Atomik Absorpsiyon Standart Solüsyonu (1000 µg Pd/mL in %5 HCl Sigma), Magnezyum (Sigma), Sodyum Klorür (Sigma), Potasyum Klorür (Sigma), Lantanyum Oksit La₂O₃ (Sigma), selenyum (Sigma)

3.5. YÖNTEMLER:

3.5.1. Plazma Çinko Tayini:

3.5.1.1. Kullanılan Çözeltiler:

a) **Çinko stok standardı:** Çinko stok standardı, 10 kez dilue edilmiş 100 mL nitrik asit çözeltisinde 1 gram çinkonun çözünmesi ve bunun deiyonize su ile 1 litreye tamamlanması şeklinde hazırlandı. Plazma çinko tayini için hazırlanan standartlar, örneklerden kaynaklanan viskozite farkını ortadan kaldırmak için % 5'lik gliserollü ortam içinde hazırlandı .

b) **Çinko ara standartları:** Ana stok standarttan 1 mL alınıp %5'lik

gliserolle 100 mL'ye tamamlanarak ara stok standardı hazırlandı (1000 µg/dL). Daha sonra ara standart solüsyonundan sırası ile 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 mL alındı ve 100 mL'ye %5'lik gliserol çözeltisi ile tamamlandı. Bu standartlar sırası ile 10, 15, 20, 30, 40, 60 µg/dL'lik konsantrasyonlara karşılık gelmektedir. Cihaza girilen standart değerleri numuneden gelen dilüsyon nedeni ile 5 ile çarpılıp girildi. Elde edilen 10 µg/dL, 15 µg/dL, 20 µg/dL, 30 µg/dL, 40 µg/dL ve 60 µg/dL'lik standart solüsyonlar, numunelerden kaynaklanan dilüsyon sebebiyle 50 µg/dL, 75 µg/dL, 100 µg/dL, 150 µg/dL, 200 µg/dL ve 300 µg/dL'lik konsantrasyonlara eşdeğerdir.

c) % 5'lik gliserol çözeltisi: 50 mL saf gliserol, 1000 mL'ye deiyonize su ile tamamlandı.

3.5.1.2. Deneyin Yapılışı:

Standartlar düşük konsantrasyondan büyüğe doğru cihaza aspire ettirildi. Bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. %5'lik gliserol çözeltisi, kör olarak okutuldu. Hasta numunelerinin plazmasından 1 mL alındı ve üzerine 4 mL deiyonize su ilave edildi. Seyreltilen plazma örneği atomik absorpsiyon spektrofotometresinin alevinde cihaz stabil okuma yapana kadar aspire ettirildi. Çinko düzeyi, standartların absorbanları ile seyreltilmiş plazmanın absorbanlarının karşılaştırılması ile tayin edildi. Bunun için, sıra ile numune plazmaları aspire ettirildi. Cihaz absorbanı karşılık gelen bilinmeyen konsantrasyonları, lineer regresyon analiz hesaplamasını otomatik yaparak verdi.

3.5.1.3. Çinko analizi için alet ayarları:

Dalga boyu 213.88 nm

Slit: 1.3 nm

Lamba akımı: 5.0 mA

3.5.2. Plazma Selenyum Tayini:

3.5.2.1. Kullanılan Çözeltiler:

a) Selenyum ana stok solüsyonu 1gr/L (%1 HNO₃ içinde)

b) Ara stok solüsyonları: Ana stok solüsyonundan 100 µL alıp, 100 mL'ye tridistile su ile tamamlandı (1 mg/L). Sonra sırasıyla bu ara stok solüsyondan 100 µL, 150 µL, 200 µL, 300 µL, 400 µL 600 µL alıp, 2 mL'te tamamlandı.

Sonuç olarak; sırasıyla 0.05 mg/L, 0.075 mg/L, 0.1 mg/L, 0.15 mg/L, 0.2 mg/L ve 0.3 mg/L'lik standartlar hazırlanmış oldu.

c) Redükleyici ajan: 2 mL Triton X-100 ile 30 mmol (5.3 gram) vitamin C tridistile su ile 1 L'ye tamamlandı.

d) 65 mM/L HCl solüsyonu: Konsantre HCl solüsyonundan 537 µL alıp tridistile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

e) Palladyum Klorid Atomik Absorpsiyon Standart Solüsyonu (9.4 mmol): Bu solüsyondan 9.8 mL alıp 65 mM/L HCl ile 10 mL'ye tamamlandı ve böylelikle 9.4 mmol'lük Palladyum klorid hazırlanmış oldu. Bu günlük hazırlanması gereken bir solüsyondur.

f) Redükleyici HCl (5.8 mol/L HCl): 4.56 mL konsantre HCl'dan alıp 10 mL'ye tamamlandı.

3.5.2.2. Deneyin Yapılışı:

a) Prosedür: 1 volüm plazma + 2 volüm redükleyici ajan + 2 volüm Palladyum klorid (55).

b) Standartların Hazırlanışı: Standartlarımız, Standart ekleme yöntemi kullanarak hazırlandı. Öncelikle bir plazma havuzu hazırlandı ve vortekslendi. Polipropilen tüplere sırayla standart (Std) 0.05, 0.075, 0.1 ve 0.15 olarak numara verildi. Bu tüplere hazırladığımız plazma havuzundan 100 µL pipetlendi. Daha sonra yukarıda belirtilen sırasıyla standartlara ara stoktan (1 mg/L), 100 µL, 150 µL, 200 µL ve 300 µL eklendi. Plazma ve standartlar eklendikten sonra Vitamin C- triton X solüsyonundan standart 0.05'e 400 µL, standart 0.075'e 500 µL, standart 0.1'e 600 µL ve standart 0.15'e 800 µL eklendi. Daha sonra Std. 0.05, 0.075, 0.1 ve 0.15'e sırasıyla 400 µL, 500 µL, 600 µL ve 800 µL palladyum klorür eklendi. Tüm tüpler deiyonize tridistile su ile son hacim olarak 2 mL'ye tamamlandı. Böylelikle Standart ekleme yöntemi kullanarak standartlarımız hazırlanmış oldu.

c) Standart örnek: Hazırladığımız serum havuzundan 100 µL pipetlendi. 200 µL vitamin C-triton X solüsyonu, 200 µL palladyum klorür ve 1500 µL de iyonize tridistile su eklendi.

d) Kör (Blank): Sırasıyla 100 µL tridistile su, 200 µL vitamin C-triton X

solüsyonu, 200 µL palladyum klorür ve 1500 µL tridistile sudan meydana getirildi.

e) Örnek: Sırasıyla 100 µL plazma, 200 µL vitamin C - Triton X solüsyonu, 200 µL palladyum klorür ve 1500 µL deiyonize tridistile sudan meydana getirildi.

En son basamakta standartlar, kör ve numuneler okunmadan önce 5.8 mol/L HCl'den 3 µL eklendi ve ölçme işine geçildi. Ölçümler grafit küvetlerde gerçekleştirildi. Cihaz, absorbansa karşılık gelen konsantrasyonları otomatik olarak verdi.

3.5.2.3. Selenyum analizi için alet ayarları:

Lamba akımı: 12.5 mA

Dalga Boyu: 196 nm

Slit: 1.3 nm

Tablo II'de sıcaklık programı gösterilmiştir.

Tablo II: Selenyum analizi için sıcaklık programı.

Atomlaştırma Fazları	Sıcaklık (°C)		Zaman (saniye)
	Başlama	Bitme	
Kurutma	80	120	30
Külleme	400	400	30
Atomlaştırma	2400	2400	10
Temizleme	2800	2800	3

3.5.3. Plazma Magnezyum Tayini:

3.5.3.1. Kullanılan Çözeltiler:

a) Lantanyum oksit diluenti (0.43 gr. La^{+3} / dL) : Yaklaşık 800 mL deiyonize su üzerine 10 mL konsantre HCl eklendi. Üzerine 5 gram La_2O_3 eklenerek çözdürüldü. Deiyonize su ile 1 litreye tamamlandı.

b) La_2O_3 salt diluenti: Yukarıda anlatılan 1 litre La_2O_3 diluenti içerisinde 164 mg NaCl (2.8 mmol Na /L), 7.5 mg KCl (0.1 mmol K/L) çözdürülerek hazırlandı.

c) Ana stok standardı (41.15 mmol/L): 1 gram Mg (II) metalik diluenti 50 mL, 6 N HCl içerisinde çözündürülür. La_2O_3 tuz (salt) diluenti ile 1 litreye tamamlandı (1gr. Mg^{+2}/L).

d) Ara stok standardı (0.4115 mmol/L) : Ana stok standartından 1 mL alıp, 100 mL'ye La_2O_3 tuz diluenti ile tamamlandı.

Daha sonra sırası ile bu ara stok standarttan 2.43 mL, 4.86 mL, 7.29 mL ve 9.72 mL alınıp La_2O_3 tuz diluenti ile 100 mL'ye tamamlandı. Böylelikle sırası ile 0.01 mmol/L, 0.02 mmol/L, 0.03 mmol/L ve 0.04 mmol/L'lük ara standartlar elde edildi. Sırasıyla 0.243 mg/L, 0.486 mg/L, 0.727 mg/L ve 0.972 mg/L Mg tekabül eden konsantrasyonlardır.

3.5.3.2. Deneyin Yapılışı:

Numune, tuzsuz La_2O_3 diluenti ile 50 defa dilüe edildi. 100 μL plazma 5 mL'ye La_2O_3 tuzsuz diluenti ilave edilerek vortekslendi. Alev AAS ile direkt olarak değerlendirildi. Plazma Mg seviyesi yine La_2O_3 ile dilue edilmiş olan ancak plazmadaki dilusyona denk olacak şekilde Na ve K da içeren standart solüsyonlarla çizilen kalibrasyon eğrisi ile değerlendirildi. La_2O_3 tuz diluenti standardı numuneye benzetmek için kullanılır.

Standartlar düşük konsantrasyondan büyüğe doğru aspire ettirildi. Bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. La_2O_3 tuz diluenti sıfırlama solüsyonu (Kör olarak) kullanıldı. Ardı sıra numune plazmaları aspire ettirildi. Cihaz absorbansa karşılık gelen bilinmeyen konsantrasyonları, lineer regresyon analiz hesaplamasını otomatik yaparak verdi. Tüm çıkan sonuçlar, 50 kez dilusyon yapıldığı için 50 ile çarpıldı.

3.5.3.3. Magnezyum analizi için alet ayarları:

Alev ayarları:

Lamba akımı: 7.5 mA

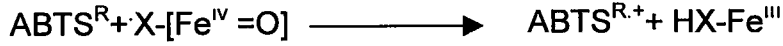
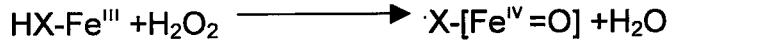
Dalga boyu: 285.2 nm

Slit: 1.3 nm

3.5.4. Total Antioksidan Düzeyinin Tayini:

Total antioksidan düzeyinin tayini; heparinli plazmada spektrofotometrik esasa dayanan, Miller ve arkadaşlarının yöntemine göre, Total Antioksidant Durum Randox kiti kullanılarak yapıldı.

ABTS^R (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline suphonate]); bir peroxidase (metmyoglobin) ve H₂O₂ ile ABTS^{R,+} radikal katyon oluşturmak üzere inkübe edilir. Oluşan bu radikal katyonla orantılı olarak 600 nm'de ölçülebilen mavi-yeşil renkte bir bileşik meydana gelir. Eklenen örnekte bulunan antioksidanlar, konsantrasyonlarıyla orantılı olarak renk oluşumunu baskırlar.



HX-Fe^{III} = Metmyoglobin

X-[Fe^{IV}=O] = Ferryoglobin

ABTS^R = 2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline suphonate])

3.5.4.1. Kullanılan Çözeltiler:

- a) Tampon solüsyonu = Fosfat tamponlanmış saline, 5 mmol/L pH: 7.4
- b) Kromogen = Metmyoglobin, 6.1 µmol/L ve ABTS^R, 610 µmol/L

Bir şişe kromogen 10 mL tampon solüsyonla sulandırılarak hazırlandı.

c) Substrat = H₂O₂, 250 µmol/L 1 mL substrat 1.5 mL tampon solüsyonla sulandırılarak hazırlandı.

d) Standart: (Cat No: NX 2332, Lot No: 066 NX) 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-carboxylic asid, 1.5 mmol/L Bir şişesi 1 mL deiyonize su ile sulandırılarak hazırlandı.

e) Kontrol serumu: (Cat No: Nx2331, Lot No: 060NX), içindeki total antioksidan durum konsantrasyonunun hedef değeri: 1.44 mmol/L, aralığı ise 1.22-1.66 mmol/L'dir. 5 mL deiyonize su ile çözüldü. 30 dakika beklendikten sonra kullanıldı. Sağlıklı popülasyonda referans değeri = 1.30-1.77 mmol/L'dir.

3.5.4.2. Deneyin Yapılışı:

Deney heparinli plazma örneklerinde yapıldı. Ölçümler 37 °C'de, 600 nm dalga boyunda, 2 mL'lik quartz spektrofotometre küvetlerine (1 cm. ışık yolu) sıra ile;

Tablo III: Total antioksidan düzeyi tayininin çalışma prosedürü

	Reaktif Körü	Standart	Plazma
Deiyonize Su	20 µL	—	—
Standart	—	20 µL	—
Plazma	—	—	20 µL
Kromojen	1mL	1mL	1mL

Reaktifler ilave edildi, kuvvetler alt üst edilerek iyice karıştırıldı ve başlangıç absorbansı okundu (A1).

200 µL substrat, reaktif körü, standart ve plazmaya eklendi ve zaman başlatıldı. Tam 3 dakika sonra absorbanslar okundu (A2).

$A_2 - A_1 = \Delta A$ Örnek / Standart / Blank ; formülüyle çalışma örnekleri, standart, körün absorbans değişimi hesaplandı.

Faktör: Standartın konsantrasyonu / ($\Delta A_{\text{Kör}} - \Delta A_{\text{Standart}}$) formülünden faktör hesaplaması yapıldı. Plazma total antioksidan düzeyi (mmol/L) = Faktör X ($\Delta A_{\text{Kör}} - \Delta A_{\text{Örnek}}$) formülünden her bir örneğin, total antioksidan konsantrasyonu hesaplandı.

3.5.5. Tiroid Hormonlarının Tayini:

Analiz gününde ölçülen parametreler için otoanalizörlerin kalibrasyonları yapıldıktan sonra Bayer firmasına ait kontrol serumları [Ligand Plus 1, 2, 3, Lot/ Ch.-B: 9860081; level 1- 9861081 (fT₃= 1.4-2.3 pg/mL, fT₄= 0.35-0.73 ng/dL, TSH= 0.50-0.89 µIU/mL), level 2- 9862081 (fT₃= 4.1-6.5 pg/mL, fT₄= 1.0-1.6 ng/dL, TSH= 3.5-6.0 µIU/mL), level 3- 9863081 (fT₃= 7.0-12.5 pg/mL, fT₄= 2.3-3.7 ng/dL, TSH= 16-27 µIU/mL)], 10'ar kez verildi. Kontrol sonuçları normal sınırlar içinde çıktıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.5.5.1. Serbest Triiyodotironin (FT₃) ve serbest Tiroksin (FT₄)

Ölçümü: Bayer firmasına ait Advia Centaur cihazında aynı firmaya ait kitlerle (FT₃ Cat./ Art Nr.: 119781 FT₄ Cat. /Art Nr.: 110738) çalışıldı.

Kullanılan metod solid fazlı, kompetatif bir kemilüminometrik immunassay'dir. Akridinyum Ester (AE) işaretli antijen ve solid faz olarak

paramagnetik partiküller (PMP) işaretli antikor örneğe eklenir. Küvet inkubasyona bırakılır. AE işaretli antijen, bakılacak materyaldeki analit spesifik antijen ile PMP içeren antikorun yüzeyine bağlanmak için yarışmaya girer. Eğer örnekte analit spesifik antijen fazla miktarda var ise, AE işaretli antijen daha az antikora bağlanır. Alternatif olarak, eğer örnekte ölçülecek analit az miktarda bulunursa daha fazla miktarda AE işaretli antijen antikora bağlanacaktır. Reaksiyon küveti manyetik alana maruz bırakılır. Bu manyetik alan PMP'yi mıknatısa doğru çeker. PMP magnetik alanın etkisiyle mıknatısa tutunur. PMP'ye bağlanmayan diğer tüm numune ve reaktifler yıkama ile uzaklaştırılır. Küvet yıkama sonrası numuneden gelen analit spesifik antijen ve AE işaretli antijeni bağlayan PMP antikoru içerir. Ortama asit ve baz eklenmesi ile kemilüminesans reaksiyon başlar. Işığın emisyonu rölatif ışık birimleri (RLUs) olarak ölçülür. AE'nin oksidasyonu ile üretilen ışığı, sistem ölçülecek analitin konsantrasyonu olarak hesaplar. RLUs ile örnekteki (ölçülecek analit) antijen arasında ters bir orantı vardır.

3.5.5.2.Tirotropin (TSH) Ölçümü: Bayer firmasına ait Advia Centaur cihazında aynı firmaya ait kitlerle (TSH Cat./ Art Nr.: 110734) çalışıldı.

Kullanılan metod solid fazlı iki aşamalı kemilüminesans immunoassaydir (Sandwich metodu). TSH ölçümü için AE işaretli antikor kullanılır. Numuneye AE işaretli antikor eklenir. AE işaretli antikor, numunedeki ölçülecek analit spesifik antijeni spesifik yerinden bağlar. Numunedeki antijene spesifik PMP içeren antikor solid faz olarak numuneye eklenir. Reaksiyon küveti 37 °C'de inkubasyona bırakılır. Sonuç olarak PMP, AE işaretli antikorlar ile bağlanmış antijenleri bağlamış olur. Reaksiyon küveti manyetik alana bırakılır. Bu manyetik alan PMP'yi mıknatısa doğru çeker. PMP magnetik alanın etkisiyle mıknatısa tutunur. PMP'ye bağlanmayan diğer tüm numune ve reaktifler yıkama ile uzaklaştırılır. Yıkama sonrasında küvette antikor tarafından PMP'ye bağlı AE içeren antijen (numuneden gelen analit spesifik) bulunur. Ortama asit ve baz eklenmesi ile kemilüminesans reaksiyon başlar. Işığın emisyonu rölatif ışık birimleri olarak ölçülür. AE'nin oksidasyonu ile üretilen ışığı, sistem ölçülecek analitin konsantrasyonu olarak hesaplar. RLUs ile örnekteki (ölçülecek analit) antijen arasında doğru bir orantı vardır.

3.6. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi:

- Veriler; Epi info versiyon 6.0'a yüklendi.
- İstatistik analizi için SPSS programı kullanıldı.
- Çinko, selenyum, magnezyum, FT₃, FT₄,TSH ve total antioksidan durum dağılımlarının Gaussian dağılımına uygunluğu araştırıldı. Bu parametrelerin Gaussian dağılımına uyduğu tespit edildi. SPSS programında iki grup arasındaki farklılıklar için t-test analizi kullanıldı.
- Çalışma sırasında ölçülen parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi Pearson korelasyon analizi kullanılarak tespit edildi.
- $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada Down sendromlu grup, 12 kız ve 23 erkekten, kontrol grubunu oluşturan grup ise 14 kız ve 21 erkekten oluşmaktaydı (Tablo IV). DS'lu grubun yaşlarının aritmetik ortalaması 73,2 ay, kontrol grubunun yaşlarının aritmetik ortalaması ise 78,1 ay idi (Tablo V).

Tablo IV: Down Sendromlu grup ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri

	GRUP		Toplam
	DS'lu Grup	Kontrol Grubu	
Cinsiyet Erkek	23	21	44
Kız	12	14	26
Toplam	35	35	70

Tablo V: Down Sendromlu grup ve kontrol grubunun yaşlarının karşılaştırılması.

Gruplar	n	Ortalama $\pm$ SD	p
DS'lu Grup	35	73,2 $\pm$ 78,1	>0,05
Kontrol Grubu	35	78,1 $\pm$ 79,3	>0,05

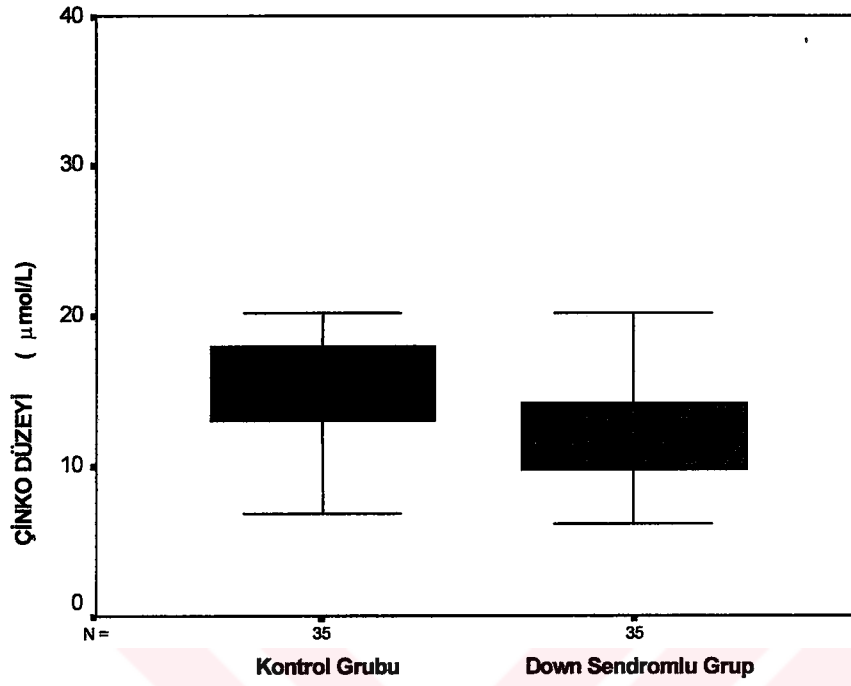
DS'lu grupta plazma çinko düzeyi $12,37 \pm 3,60$ $\mu\text{mol/L}$ (aritmetik ortalama $\pm$ SD) bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda ise $15,88 \pm 6,42$ $\mu\text{mol/L}$ (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak tespit edildi ($p < 0,01$). Plazma selenyum düzeyi DS'lu grupta $0,58 \pm 0,17$ $\mu\text{mol/L}$ (aritmetik ortalama $\pm$ SD) bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,66 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/L}$ (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak tespit edildi ($p < 0,05$). DS'lu grupta plazma magnezyum düzeyi $0,78 \pm 0,17$ mmol/L (aritmetik ortalama $\pm$ SD) bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,49 \pm 0,10$ mmol/L (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak tespit edildi ($p < 0,001$).

DS'lu grup ile kontrol grubu arasında çinko, selenyum ve magnezyum düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi. DS'lularda plazma çinko ve selenyum düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan düşük olduğu gözlemlendi. DS'lu grupta plazma magnezyum düzeyinin, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek olduğu görüldü. DS'lu grup ile kontrol grubu arasındaki çinko, selenyum ve magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması tablo VI, şekil 3, şekil 4 ve şekil 5'de gösterildi.

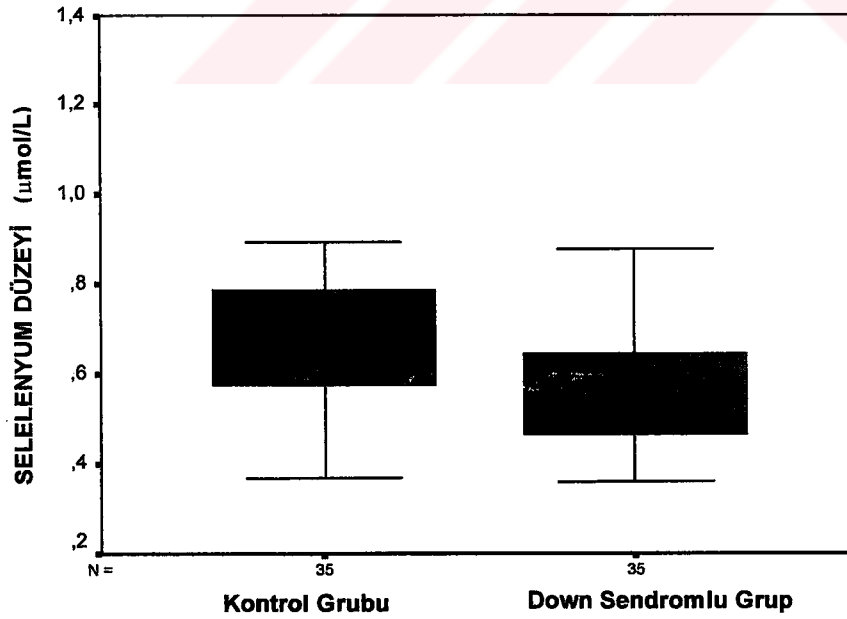
Tablo VI: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki çinko, selenyum ve magnezyum düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametre	DS'lu Grup Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	P
Çinko ($\mu\text{mol/L}$)	12,37 $\pm$ 3,60	15,88 $\pm$ 6,42	<0,01
Selenyum ($\mu\text{mol/L}$)	0,58 $\pm$ 0,17	0,66 $\pm$ 0,15	<0,05
Magnezyum (mmol/L)	0,78 $\pm$ 0,17	0,49 $\pm$ 0,10	<0,001

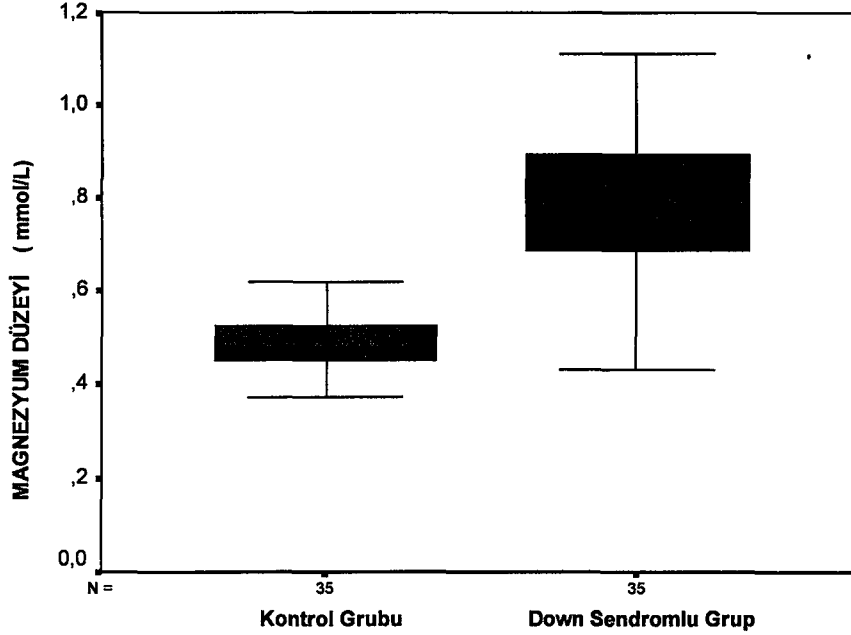
(Parametreler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak sunuldu. Parametrelerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu, $p > 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir).



Şekil 3: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki çinko düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi.



Şekil 4: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki selenyum düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi.



Şekil 5: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki magnezyum düzeylerinin boxplot grafik ile gösterilmesi.

FT₃, FT₄ ve TSH analizleri için, çalışma öncesinde kontrol serumları verildi. Sonuçlara göre analiz içi varyasyonlar (CV) hesaplandı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi. Çalışma aynı gün ve aynı cihazda yapıldığı için analizler arası varyasyona bakılmadı (Tablo VII).

Tablo VII : Analiz içi değişkenlik

Parametre	Ortalama			Standart Sapma			%CV			No
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 1	Level 2	Level 3	Level 1	Level 2	Level 3	
FT ₃	2,1	6,0	11,0	0,15	0,09	0,05	3,08	3,40	2,50	10
FT ₄	0,6	1,4	3,5	0,09	0,04	0,01	3,50	4,10	3,75	10
TSH	0,71	5,1	19,5	0,05	0,08	0,14	3,01	2,75	2,95	10

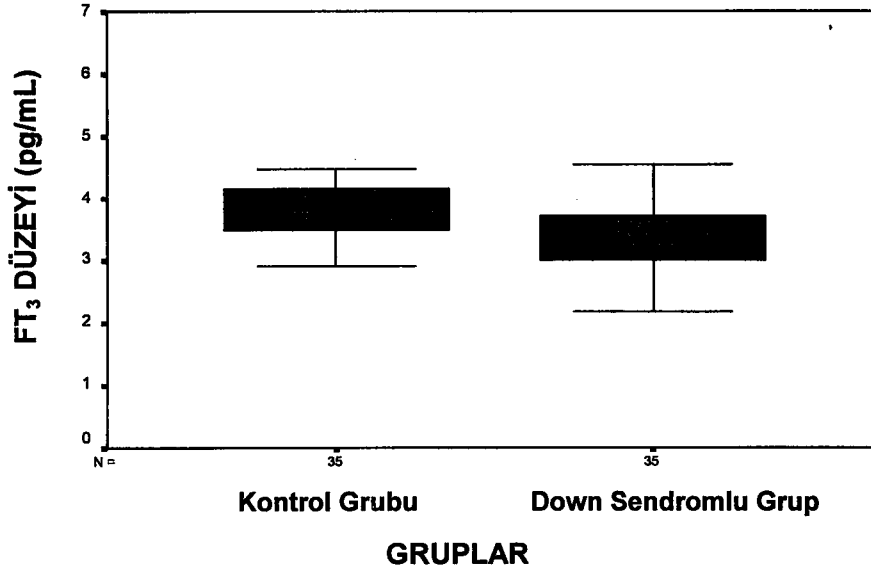
DS'lu grupta FT₃, FT₄ ve TSH düzeyleri sırasıyla $3,21 \pm 0,82$ pg/mL, $1,16 \pm 0,22$ ng/dL ve $4,43 \pm 2,45$ µU/mL (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise FT₃, FT₄ ve TSH düzeyleri sırası ile $3,67 \pm 0,86$ pg/mL, $1,20 \pm 0,18$ ng/dL ve $3,22 \pm 1,69$ µU/mL (aritmetik ortalama $\pm$ SD) olarak tespit edildi. DS'lu grup ile kontrol grubu FT₃ ve TSH düzeyleri açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. DS'lu grupta FT₃ düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan düşük olduğu gözlemlendi. TSH düzeyinin ise DS'lu grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek olduğu gözlemlendi. FT₄ düzeyi için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. DS'lu grup ile kontrol grubu arasındaki FT₃, FT₄ ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması tablo VIII, şekil 6, şekil 7 ve şekil 8'de gösterildi.

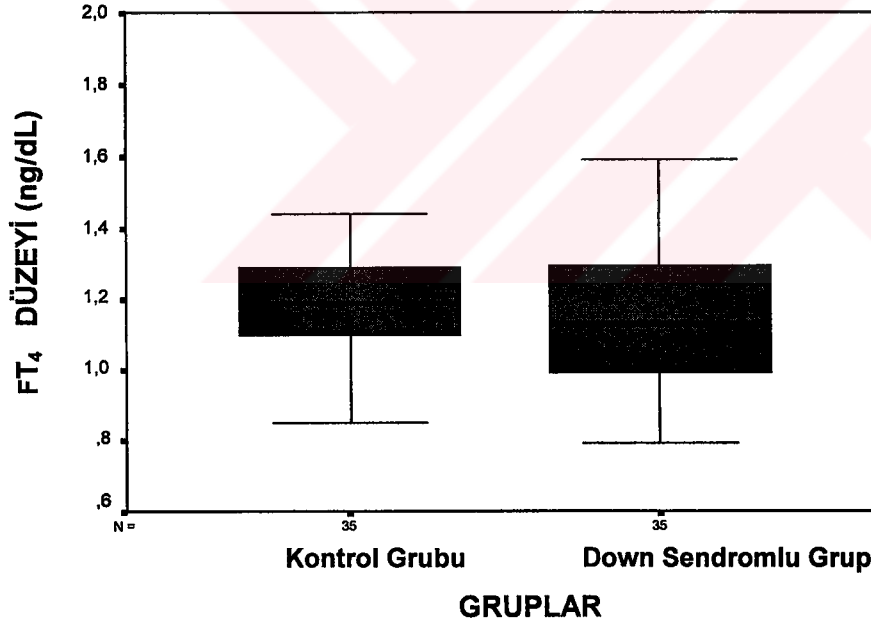
Tablo VIII: DS'lu grup ile kontrol grubu arasındaki FT₃, FT₄ ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametre	DS'lu Grup Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	P
FT ₃ (pg/mL)	3,21 $\pm$ 0,82	3,67 $\pm$ 0,86	<0,05
FT ₄ (ng/dL)	1,16 $\pm$ 0,22	1,20 $\pm$ 0,18	>0,5
TSH (μ U/mL)	4,43 $\pm$ 2,45	3,22 $\pm$ 1,69	<0,05

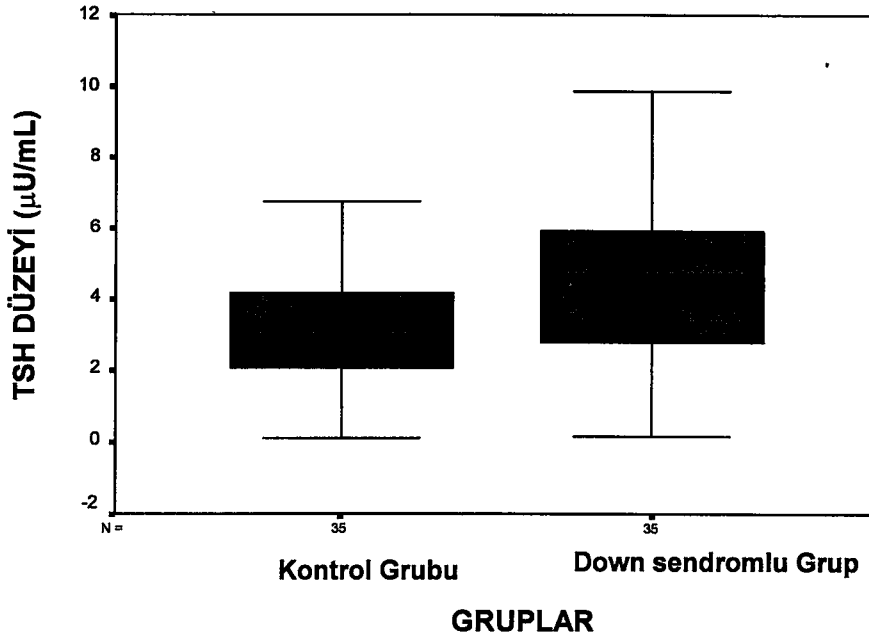
(Parametreler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak sunuldu. Parametrelerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu, $p > 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir).



Şekil 6: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki FT₃ düzeylerinin grafik ile gösterilmesi.



Şekil 7: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki FT₄ düzeylerinin grafik ile gösterilmesi.



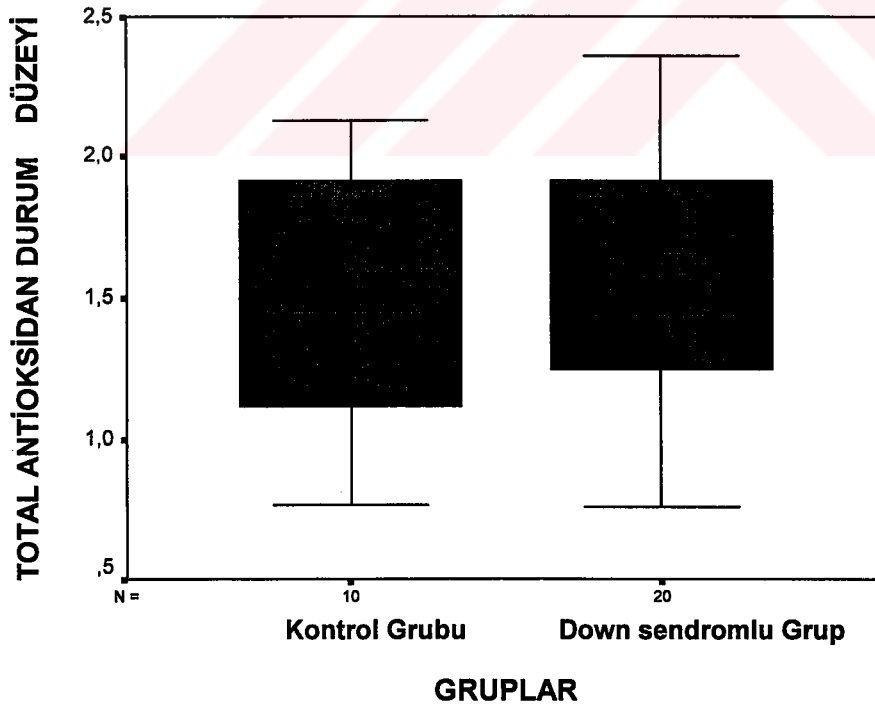
Şekil 8 : Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki TSH düzeylerinin grafik ile gösterilmesi.

Bu çalışmada baktığımız diğer bir parametre olan total antioksidan durum düzeyi (Total antioksidan kapasite) idi. Total antioksidan durum düzeyi 20 DS'lu ve 10 sağlıklı kişide incelendi. DS'lu grupta total antioksidan durum düzeyi $1,56 \pm 0,48$ mmol/L (aritmetik ortalaması $\pm$ standart deviasyon) olarak bulundu. Kontrol grubunun total antioksidan durum düzeyi ise $1,48 \pm 0,46$ mmol/L (aritmetik ortalaması $\pm$ standart deviasyon) olarak tespit edildi. DS'lu grupta total antioksidan durum düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı tespit edilemedi. DS'lu grup ile kontrol grubu arasındaki total antioksidan durum düzeylerinin karşılaştırılması tablo IX ve şekil 9'da gösterildi.

Tablo IX: DS'lu grup ile kontrol grubu arasındaki total antioksidan durum düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	DS'lu Grup Ortalama $\pm$ SD	Kontrol Grubu Ortalama $\pm$ SD	P
Total antioksidan durum Düzeyi (mmol/L)	1,56 $\pm$ 0,48	1,48 $\pm$ 0,46	>0,05

(Parametreler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak sunuldu. Parametrelerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu, $p > 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir).



Şekil 9: Down Sendromlu grup ile kontrol grubu arasındaki total antioksidan durum düzeylerinin grafik ile gösterilmesi.

Bu çalışmada çinko, selenyum, magnezyum, FT₃, FT₄, TSH ve total

antioksidan durum düzeylerinin birbirleri ile olan ilişkisi pearson korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Bu korelasyon testinin sonucuna göre sadece FT₃ ile FT₄ arasında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon tespit edildi (R= 0,440).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Down sendromlularda çinko ve selenyum düzeyleri ile ilgili konular incelenmekle beraber, elde edilen bulgular tam netlik kazanmamıştır (56, 91). Bazı araştırmalarda DS'lu çocuklarda, özellikle çinko ve selenyum düzeylerinin düşük olduğu bildirilmesine karşın, bazı çalışmalarda ise normal düzeylerde olduğu bildirilmektedir (56, 63). Çinko ve selenyum insan sağlığında çok önemli rol oynayan eser elementlerdir (69). Çinko desteği ile bazı immün ve tiroid fonksiyonlarının düzeldiği, büyümenin arttığı, enfeksiyon görülme oranının azaldığı ileri sürülmüştür (65, 69). DS'lularda yapılan çalışmalarda çinkoda olduğu gibi selenyum düzeyi de tüm ayrıntılarıyla anlaşılamamıştır (56). Down sendromlularda antioksidan enzimlere ait çok sayıda çalışma yapılsa da, bu çocuklarda total antioksidan kapasite konusunda hiç bir yayına rastlanılamamıştır.

Bu araştırmanın ana temasını, ağırlıklı olarak DS'lu çocuklarda çinko ve selenyum düzeylerinin tespitinin yanında, serbest T₃, serbest T₄, TSH, magnezyum ve total antioksidan kapasitenin aydınlatılması oluşturmaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DS'lularda plazma çinko düzeyine ait çok sayıda çelişkili literatür mevcuttur. Down sendromlularda plazma çinko düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (86). Bununla beraber, Down sendromlularda plazma çinko düzeyinin normal sınırlar içerisinde olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (91).

Teksen ve arkadaşlarının (91), yaptığı çalışmada, Down sendromlularda plazma çinko düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak farklı bulunamamıştır ($p>0,05$). Neve ve arkadaşlarının (71), 29 trizomi 21'li hastada yaptığı araştırmada ise plazma çinko düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak farklı bulunamamıştır. Bu çalışmada Down sendromlu grupta çinko düzeyi 13,5 $\mu\text{mol/L}$ bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda ise 13,0 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. Bununla beraber, eritrosit çinko düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (71).

Licastro ve arkadaşları (63) Down sendromlularda yaptığı çalışmada, plazma çinko düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulmuşlardır

($p < 0.001$) . Bu çalışmada Down sendromlu çocuklarda plazma çinko düzeyi ortalama olarak 0,8 mg/L (12,24 $\mu\text{mol/L}$), sağlıklı kontrol grubunda ise 0,99 mg/L (15, 14 $\mu\text{mol/L}$) olarak bildirilmiştir (63).

Sustrova ve arkadaşları (89), Down Sendromlu grupta serum çinko düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulmuştur ($p < 0.05$). Kadrabowa ve arkadaşları (56), Down Sendromluların serum çinko düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır ($p < 0.001$). Down sendromlu grupta plazma çinko düzeyi ortalama olarak 0,83 mg/L (12,69 $\mu\text{mol/L}$), sağlıklı kontrol grubunda ise 0,96 mg/L (14,68 $\mu\text{mol/L}$) olarak bildirilmiştir (56).

Toledo ve arkadaşlarının (68) 105 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada ise serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Down sendromlu grupta plazma çinko düzeyi ortalama olarak 14,89 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda ise 19,04 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir (68).

Down'lu çocuklarda yukarıda sıralanan Teksen ve ark. (91) ile Neve ve ark.'larının (71) sonuçları bizim sonuçlarımız ile uyumlu bulunmazken, Licastro ve ark. (63), Kadrabowa ve ark. (56), Sustrova ve ark. (89) ile Toledo ve ark.'nın (94) verileri bu araştırmada ölçülen Downlu çocukların çinko sonuçları ile uyumlu gözükmemektedir.

Bu araştırmamızda, DS'lulardaki plazma çinko düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmektedir (Tablo VI). Down sendromlu grupta plazma çinko düzeyi ortalama olarak $12,37 \pm 3,60 \mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda ise $15,88 \pm 6,42 \mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmada her ne kadar Down sendromlularda plazma çinko düzeyi istatistiksel olarak sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuş olsa da 35 Down sendromlunun 10'unda plazma çinko düzeyi, verilen referans değerlerin altında, 25'inde ise normal sınırlar içerisinde olduğu anlaşılmaktadır (Tablo VI).

Down sendromlularda azalmış çinko düzeyinin kesin sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır (69). Down sendromlularla ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında özellikle bu çocuklarda SOD enzim düzeyindeki artış dikkati

çekmektedir (77). Sağlıklı ve DS'lu çocuklarda SOD düzeyi araştırılmış ve Down sendromlularda çinkoya gereksinim duyan SOD düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (77). SOD enziminin iki izomeri bulunmaktadır (1). Bu izomerlerden biri olan Cu-Zn SOD geninin, 21 nolu kromozomda lokalize olduğu anlaşılmıştır (1). Bu bilgilerin ışığında Down sendromlulardaki Cu-Zn SOD enzim düzeyindeki artış gen dozaj etkisinin sonucu olarak meydana gelebilir (77). SOD enziminin çinkoya kofaktör olarak ihtiyaç duyması ve Downlularda SOD düzeyinin kontrollere göre 1.5 kat fazla olması çinko düzeyinin bu çocuklarda düşük olmasının nedenlerinden birini oluşturabilir (1).

Plazma çinko düzeyi, çok çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (69). Bu faktörlerin arasında stres, diyet veya değişik enfeksiyonlar sayılabilir. Çinko, T-hücreleri ile ilgili immun cevapta ve fagositoziste önemli bir kofaktör olduğundan DS'undaki immun disfonksiyonda çinko eksikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (29, 65). Literatürde de düşük çinko düzeyine sahip Down sendromlu çocukların enfeksiyona yatkın olduklarının belirtilmesi bu görüşü desteklemektedir (64). Down sendromlularda görülen çinko düşüklüğünün bir diğer sebebi de, intestinal malabsorpsiyona bağlı olabilir (56). Örneğin Down sendromlularda kalsiyum ve vitamin A'nın malabsorpsiyonu gibi sindirim sistemini ilgilendiren patolojiler bildirilmiştir (69). Bu çocuklarda kalsiyum ve vitamin A malabsorpsiyonuna ek olarak çinko malabsorpsiyonu da olabilir. Down sendromlularda çinkonun absorpsiyon mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (29). Down sendromlularda görülen çinko eksikliğinde yetersiz çinko alımı da rol oynayabilir (56).

Teksen ve arkadaşları (91), Down Sendromlulardaki plazma selenyum düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan farklı bulamamıştır (91). Anneren ve arkadaşları (5), Down sendromlu grup ile sağlıklı grup arasındaki plazma selenyum düzeyini yine aynı şekilde istatistiksel açıdan farklı bulamamıştır. Bu çalışmada Down sendromlu grupta plazma selenyum düzeyi ortalama olarak 68,2 ng/g, sağlıklı kontrol grubunda ise 70.1 ng/g olarak bildirilmiştir (5).

Neve ve arkadaşları (71), Downluların plazma selenyum düzeylerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır ($p < 0.001$). Down

sendromlu grupta plazma selenyum düzeyi ortalama olarak 0,90 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda ise 1,22 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir. Eritrosit selenyum düzeyleri arasında Downlu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Bununla beraber plazma selenyum düzeyi ile eritrosit selenyum düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır ($r= 0.67$ ve $p< 0.001$).

Kadrawa ve arkadaşları (56), Downlularda serum selenyum düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır ($p< 0.0055$). Down sendromlu grupta plazma selenyum düzeyi ortalama olarak 43,2 $\mu\text{g/L}$ (0,54 $\mu\text{mol/L}$), sağlıklı kontrol grubunda ise 50,1 $\mu\text{g/L}$ (0,63 $\mu\text{mol/L}$) olarak bildirilmiştir (56).

Gromadzinska ve arkadaşları (43) Downlularda plazma ve eritrosit selenyum düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır ($p< 0.001$). Ancak Down'lu grupta plazma, eritrosit selenyum düzeyleri arasında, hiçbir korelasyon bulamamışlardır (43). Down sendromlu grupta plazma selenyum düzeyi ortalama olarak 47,8 $\mu\text{g/L}$ (0,60 $\mu\text{mol/L}$), sağlıklı kontrol grubunda ise 76,6 $\mu\text{g/L}$ (0,97 $\mu\text{mol/L}$) olarak bildirilmiştir.

Sinet ve arkadaşları (86), Down sendromunda plazma selenyum düzeyini, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli olarak düşük bulmuşlardır.

Down'lu çocuklarda yukarıda sıralanan Teksen ve ark. (91) ile Anneren ve ark.'larının (5) sonuçları bu araştırmanın verileri ile uyumlu bulunmazken, Neve ve ark. (71), Kadrawa ve ark. (56), Gromadzinska ve ark. (43) ile Sinet ve ark.'nın (86) verileri bizim araştırmamızda ölçülen Downlu çocukların selenyum sonuçları ile uyumlu gözükmemektedir.

Bu araştırmamızda, Down sendromlularda plazma selenyum düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Plazma selenyum düzeyi Down sendromlularda ortalama olarak $0,58 \pm 0,17 \mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,66 \pm 0,15 \mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur (Tablo VI). Bu çalışmada plazma selenyum düzeyi Down sendromlularda kontrollere göre istatistiksel

olarak düşük bulunsa da bu çalışmadaki 35 Down sendromlunun 20'sinde plazma selenyum düzeyi, referans değerlerin altında 10'unda ise normal referans sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir (Tablo VI).

Down sendromluların selenyum metabolizması ve özellikle absorpsiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (79, 84). Selenyumun dokulara dağılımının regülasyonunda absorpsiyon önemli rol oynamaktadır (79). Down sendromlu çocuklarda görülen sindirim bozukluklarından dolayı selenyum absorpsiyonu da etkilenmiş ve bunun sonucu olarak bu çocuklarda selenyum eksikliği meydana gelmiş olabilir. Down sendromlularda görülen selenyum eksikliği yetersiz alıma, malabsorpsiyona veya artmış renal klirensle bağlı olabilir. Literatürde de selenyum eksikliği bu sebeplere bağlanmaktadır (56).

Bu çalışmada, Down sendromlularda plazma Mg düzeyine ait sonuçlarımız, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo VI). Plazma magnezyum düzeyi Down sendromlularda ortalama olarak $0,78 \pm 0,17$ mmol/L, sağlıklı kontrol grubunda ise $0,49 \pm 0,10$ mmol/L olarak bulunmuştur. Her ne kadar plazma magnezyum düzeyi Down sendromlularda istatistiksel olarak yüksek bulunsa da bu çalışmada 35 Down sendromlunun 9'unda plazma magnezyum düzeyi verilen referans değerlerinden yüksek, 26'sında ise normal sınırlar içerisinde bulundu. Yapılan literatür taramasında sadece bir çalışmada Down sendromlu çocukların %15'inde bir yükselme olduğu dair bir yayına rastlanılmıştır (21). Kadrabowa ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada, Down Sendromluların serumlarında magnezyum düzeyleri araştırılmıştır. Downlularda serum magnezyum düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olarak farklı bulunmamıştır. Down sendromlu grupta serum magnezyum düzeyi ortalama olarak 21,7 mg/L (0,89 mmol/L), sağlıklı kontrol grubunda ise 21,0 mg/L (0,86 mmol/L) olarak bildirilmiştir (56).

DS'lu kişilerde, Mg için bölgemize ait referans değeri yoktur. Bu konunun yöresel olarak aydınlatılması gerekir. Yörenin coğrafi yapısı, beslenme ve diğer etkileyici faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Yine kabul edilen referans aralığına göre, konunun daha çok olgu üzerinde araştırılması gerekmektedir.

Sustrova ve arkadaşları (89) 110 Down sendromlunun serum TSH ve

Tiroid bağlayan globulin (TBG) düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Sustrova ve arkadaşları (89), Down Sendromluların tiroid hormon konsantrasyonlarını da anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada serum çinko düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (89).

Toledo ve arkadaşlarının (94), 105 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada serum TSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla beraber serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulamamışlardır (94). Bu çalışmada serbest T₃, serbest T₄ ve TSH düzeylerinin ortalaması sırasıyla 6,33 pg/mL, 14,38 ng/dL ve 3,98 µ U/mL bulunmuştur. Aynı zamanda serum çinko düzeyi bu çalışmada kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Çinko ile serbest T₃, serbest T₄ ve TSH arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir (94).

Licastro ve arkadaşları (63) Down sendromlu 51 çocukta, Plazma TSH düzeyini yüksek, revers T₃ düzeyini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada TSH düzeyi 6,80 µU/mL olarak bulunmuştur. Aynı zamanda plazma çinko ve çinkoya bağımlı timik bir hormon olan timulini düşük bulmuşlardır. Bu çocuklara yapılan 4 hafta çinko sülfat tedavisinden sonra TSH ve revers T₃ düzeylerinin düzeldiği gözlenmiştir (63).

Napolitano ve arkadaşları (70), 52 Down sendromluda %30 oranında subklinik hipotiroidizm insidansı bulmuşlardır. Bu kişilerin 9'unda çok düşük serum çinko düzeyi tespit etmişler ve çinko suplementasyonu uygulamışlar. Sonuç olarak tiroid fonksiyonlarının düzeldiği ve subklinik hipotiroidizm insidansının azaldığını bildirmişlerdir (70).

Karlson ve arkadaşlarının (57) 85 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada ise 30 Down sendromlu çocukta hipotiroidizm, 2 Down sendromluda ise hipertiroidizm tespit etmişlerdir. Hipotiroidizm tanısı, serumda TSH düzeylerinin yükselmesi, serbest T₄ düzeylerinin düşmesi ile birlikte hipotiroidizmin klinik semptomlarının bulunması ile (konstipasyon, kuru cilt, kilo alma) konunmuştur. Karlson ve arkadaşları (57), Down sendromluların üçte birinde hipotiroidizm tespit etmişlerdir .

Ivarson ve arkadaşları (54), 70 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, bu çocukların 17'sinde hipotiroidi tespit etmişlerdir. Bunlarda tiroid

otoantikörlerinin pozitifliği yaşla ilişkili bulunmuştur. Tiroid otoantikörüne sahip olan Down sendromlu 11 çocukta 13-35 hafta içindeki izlemede hipotiroidizm tespit edilmiştir (54).

Sustrova ve ark. (89)'nın çalışmasında serum TSH düzeyinin yüksek olarak bulunması ve ayrıca çinko ile tiroid hormonları arasında herhangi bir korelasyonun olmayışı bu tez çalışması ile örtüşmektedir.

Toledo ve ark.'larının (94) çalışmasındaki serum TSH düzeyinin yüksek olarak bulunması ve ayrıca çinko ile tiroid hormonları arasında herhangi bir korelasyonun olmayışı bu tez çalışması ile uyumlu olarak bulunurken, serbest T_3 düzeyinin sonuçları çelişkilidir.

Licastro ve ark.'larının (63) çalışmasındaki serum TSH düzeyinin yüksek olarak bulunması tez çalışması ile uyumludur. Plazma çinko düzeyinin düşüklüğü ile çinko ve tiroid hormonları arasında bir korelasyon olmayışı yine bu tez çalışması ile uyumludur.

Bizim araştırmamızda, Down sendromlularda serum serbest T_3 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük, serum TSH düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek tespit edilirken serum FT_4 düzeyinde, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak hiç bir fark tespit edilemedi (Tablo VIII). Ayrıca bu çalışmada ilginç olarak Down sendromlularda serbest T_3 ile serbest T_4 arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Yapılan literatür taramasında bu korelasyonla uyumlu yayına rastlanılamadı.

Down sendromu, morfogenetik anormallikler, immünyetmezlik, mental retardasyon ve Alzheimer hastalığının patolojik özellikleri ile karakterizedir (59). Down sendromunda lösemi insidansı artmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kronik ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve otoimmün hastalıkların insidansı artmıştır (54). Bütün bunlara ek olarak tiroid hastalıkları, Down sendromlularda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görülür (85). Down sendromlularda hem hipotiroidizm hem de hipertroidizm bildirilmiştir (85). Tiroid hastalıklarının bir bölümünün otoimmün bir hastalık olarak meydana geldiği düşünülmektedir (59).

Down sendromlularda, tiroid bezini, pankreatik hücreleri ve intestinal sistemi ilgilendiren otoimmün hastalıkların arttığı bildirilmektedir (54). Tiroid

hastalıkları ile Down sendromu arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Bununla beraber Down sendromlularda hipotiroidizm prevalansı çok değişkendir. %3-28 arasında değişkenlik gösterir. Down sendromlularda sonradan meydana gelen hipotiroidizm otoimmün sebebe bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda sonradan hipotiroidizm meydana gelmiş Down sendromlularda %12-59 arasında değişen tiroid otoantikörleri tespit edilmiştir. Bunun mekanizması henüz net değildir (54). Class II genotipi ile otoimmün hipotiroidizm arasında güçlü bir korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Ekstradan 21. kromozomun varlığı, otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (54). Konjenital hipotiroidizmin, Down sendromlu yenidoğanlarda sağlıklı yenidoğanlara göre 30 kez daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Hatta 21. kromozomun tiroid gelişiminde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (54, 59).

Down sendromlularda hem konjenital hem de sonradan meydana gelmiş tiroid disfonksiyonunun prevalansında artma olduğu gösterilmiştir (59). Sonradan meydana gelmiş tiroid disfonksiyonu kompanse hipotiroidizm (yüksek TSH düzeyi ile normal T_4 ve T_3 düzeyleri) ve kompanse edilmemiş hipotiroidizm (yüksek TSH düzeyi ile düşük T_4 ve T_3 düzeyleri)'i içermektedir (54). Bu çalışmamızda çinko ve selenyum ile FT_3 , FT_4 ve TSH arasında hiçbir korelasyon tespit edilememiştir.

Çinko defisiti tiroid bezinin disfonksiyon patogenezinde kritik rol oynayabilir. Hem tiroid dokusunda hem de perifer dokularda T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü çeşitli enzimler (Tip I 5 deiyodinaz enzimi temel olarak) sağlar. Bu enzimatik reaksiyonun bir özelliğide regüle olmasıdır. Bu regülasyonun kişisel selenyum ve iyot durumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu eser elementlerin birinde azalma olduğunda, tiroid hormonlarının düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Tiroid hormon sentezi sırasında selenyum ve iyot, oksidatif işlemlerin kontrolünde rol oynar. Bu durumun anlaşılmasından sonra, selenyum ve iyot durumundaki değişikliklerin tiroid hormonlarının disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (6, 69).

Bizim araştırmamızda, serbest T_4 düzeyi Down sendromlu grupta kontrol grubuna göre farklı bulunmazken, serbest T_3 düzeyinin düşük bulunması, T_4 'ün T_3 'e dönüşümünde bir anormallik olabileceğini düşündürmektedir. Bu

dönüşümde rol oynadığı düşünülen çinko ve özellikle selenyumun bu tez çalışmasında düşük bulunması, bu görüşü desteklemektedir. Selenyum eksikliğinde selenyuma bağımlı enzimlerde etkilenebilir. Buna örnek olarak selenyuma bağımlı enzim olan tip I iodoironin deiyodinaz verilebilir. Down sendromlularda tiroid fonksiyonlarında görülen anormalliklerde, bu enzimin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (69).

Bu çalışmada total antioksidan kapasite, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Tablo IX). Yapılan literatür taramasında bu konu ile ilgili Down sendromlu grupta yapılan bir çalışmaya rastlanılamadı. Ancak antioksidan sistemi oluşturan SOD ve glutatyon peroksidazla ilgili çok sayıda çalışma yapılsa da Down sendromundaki total antioksidan mekanizma henüz tüm ayrıntılarıyla aydınlatılamamıştır. Ancak Down sendromunda görülen çok sayıda patolojinin antioksidan sistemle ilişki olabileceği düşünülmektedir (77).

Down sendromunda ileri yaşlarda, Alzheimer hastalığının özelliklerine benzeyen presenil demans geliştirme insidansı artmıştır (54, 77). Down sendromundaki mental retardasyon ve presenil demansı oluşturan sebeplerden biri olarak beyindeki lipid peroksidasyonun artması ileri sürülmüştür. Bu da, trizomi 21'li hücrelerde, sekonder gen dozaj etkisine yani bakır-çinko SOD-1 enzim aktivitesinin %50 artışına bağlanmaktadır. Trizomi 21'li fibroblast, lenfoid hücreleri ve eritrositlerde bir antioksidan olan glutatyon peroksidaz aktivitesinin artmasında yine gen dozaj etkisinin bir kanıtı olarak gösterilmiştir (44, 54, 77).

Glutatyon Peroksidaz, selenyuma bağımlı, 3. kromozomda kodlanmış indüklenabilir bir enzimdir (1). Glutatyon peroksidazın artmış aktivitesi, fazladan bulunan SOD-1 geninin gen dozaj etkisine sekonder geliştiği ileri sürülmektedir. fazladan bulunan SOD-1 geni trizomi 21'li hücrelerde, superoksidin, perokside dönüşümünün artışı ile sonuçlanmaktadır (21, 77).

DS'lu kişilerde glutatyon peroksidaz aktivitesinin yükselmesi gerçekte, peroksidif hücre hasarına karşı koruyucu bir mekanizmadır (1, 77). Büyük bir olasılıkla, eritrositlerdeki glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin artışı, artmış hidrojen peroksid üretimi ve SOD enzim aktivitesinin artmasına sekonder olarak gelişen bir mekanizmadır (1). Sonuç olarak DS'lularda antioksidan sistemi ilgilendiren enzim düzeyleri tek başlarına değerlendirilmiş olmakla beraber, total

antioksidan kapasitenin değerlendirildiği çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında daha faydalı olabilir.

Sonuç olarak; bizim arařtırmamızda DS'lu çocukların istatistiksel olarak Zn ve Se düzeyleri dūřuk, Mg düzeyi ise kontrollerden yūksek bulunmuřtur. Bu çalıřmada, bazı çocukların çinko, selenyum ve magnezyum düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduęu gōzlenmiřtir. Bu sonuçlarımızdan ve daha önce yapılmıř arařtırma sonuçlarından hareket ederek řu sonuç çıkartılabilir, DS'lu çocukların dūzenli olarak çinko ve selenyum düzeylerinin lūlmesi onların daha saęlıklı yařamaları açısından önemlidir. DS'lu çocuklara būtūn eser elementlerin verilmesi yerine sadece bireysel olarak eksik elementlerin verilmesi daha uygun gōrūnmektedir. Bu ocuklara bilinçsizce uygulanan eser element uygulamalarının, onların metabolizmalarını bozabileceęi ve olumsuz tablolara yol açacaęı unutulmamalıdır (18, 89). Ayrıca Down sendromlu çocukların özellikle tiroid hastalıkları açısından riskli bir grubu oluřturdukları gōz nūnde bulundurularak (54), bu çocuklarda dūzenli olarak serum TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerinin incelenmesi, bu çocukların saęlıklı yařam sūrmeleri açısından önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Konya, Mimoza Basım, 1995; 49-61.
2. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*. 1997; 43: 562-568.
3. Anneren G, Magnusson CGM, Nordvall SL. Increased in serum concentrations of IgG₂ and IgG₄ by selenium supplementation in children with Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 1353-1355.
4. Anneren G, Medhin MG, Gustavson KH. Increased plasma and erythrocyte selenium concentrations but decreased erythrocyte glutathione peroxidase activity after selenium supplementation in children with Down syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1989; 78: 879-884.
5. Anneren G, Medhin MG, Gustavson KH, Plantin LO. Selenium in plasma and erythrocytes in patients with Down's syndrome and healthy controls. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74: 508-514.
6. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid Function. *British Medical Bulletin* 1999; 55: 658-668.
7. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Selenium deficiency, thyroid hormone metabolism, and thyroid hormone deiodinases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993; 57: 236-239.
8. Ashwood ER. Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1999; 1736-1775.
9. Aşkın T. Endokrinolojiye giriş. 1. Baskı. Ankara, Meteksan 1989; 61-78.
10. Başaran N. Tıbbi Genetik. 7. Baskı. Güneş-Nobel Tıp Kitapevleri 1999; 249-256.
11. Beckett GJ, Nicol F, Rae PWH, Beech S, Guo Y, Arthur JR. Effect of combined iodine and selenium deficiency on thyroid hormone metabolism in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993; 57: 240-243.
12. Becking GC. Trace elements and drug metabolism. *Medical Clinics of North America*. 1976; 60: 813-830.
13. Behne D. Metabolism and biological functions of selenium. In: Yüregir T,

- Donma O, Kayrın L (eds). Trace elements in Health and disease.1. Baskı. Adana, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1991; 11-19.
14. Behne D, Kyriakopoulos A. Effects of dietary selenium on the tissue concentrations of type I iodothyronine 5'-deiodinase and other selenoproteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993; 57: 310-312.
15. Beisel WR. Trace elements in infectious processes. *Medical Clinics of North America*. 1976; 60: 831-849.
16. Bellisola G. The TSH-dependent variation of the essential elements iodine, selenium and zinc within human thyroid tissues. *J trace Elem Med Biol*. 1998; 12: 177-182.
17. Berry MJ, Larsen PR. Molecular cloning of the selenocysteine-containing enzyme type I iodothyronine deiodinase. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993; 57: 249-255.
18. Bidder RT, Gray P, Newcombe RG, Evans B, Hughes M. The effects of multivitamins and minerals on children with Down Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1989; 31: 532-537.
19. Björkman L, Langworth S, Lind B, Elinder CG, Nordberg M. Activity of antioxidative enzymes in erythrocytes and concentration of selenium in plasma related to mercury exposure. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1993; 7: 157-164.
20. Brugge K, Nichols S, Saitoh T, Traner D. Correlations of glutathione peroxidase with memory impairment in adults with Down syndrome. *Biol Psychiatry*. 1999; 15: 1682-1689.
21. Bruhl HH, Foni J, Lee YH, Madow A. Plasma concentrations of magnesium, lead, lithium, copper, and zinc in mentally retarded persons. *American Journal of mental Deficiency*. 1987; 92: 103-111.
22. Burch RE, Sullivan JF. Diagnosis of zinc, copper, and manganese abnormalities in man. *Medical Clinics of North America*. 1976; 60: 655-660.
23. Burch RE, Hahn KJ. Trace elements in human nutrition. *Medical Clinics of North America*. 1979; 63: 1057-1067.
24. Burch RE, Sullivan JF. Clinical and nutrition aspects of zinc deficiency and excess. *Medical Clinics of North America*. 1976; 60: 675-685.

25. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med.* 1998; 18: 673-685.
26. Chavpil M. Effects of zinc on cells and biomembranes. *Medical Clinics of North America.* 1976; 60: 799-812.
27. Coleman JE. Zinc proteins: Enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. *Annu Rev Biochemistry.* 1992; 61: 897-946.
28. Corvilain B, Contempre B, Longombe AO, Goyens P, Decoster C, Lamy F, Vanderpas JB, Dumont JE. Selenium and the thyroid: how the relation was established. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1993; 57: 244-248.
29. Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rew.* 1985; 65: 238-309.
30. Cousins RJ, McMahon RJ. Integrative aspects of zinc transporters. *J Nutr.* 2000; 130: 1384-1387.
31. Couzy F, Kastenmayer P, Mansourian R, Guinchard S, Box RF, Dirren H. Zinc absorption in healthy elderly humans and the effect of diet. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 690-694.
32. Cser A, Sziklai I, Menzel H, Lombeck I. Selenium status and lipoproteins in healthy and diabetic children. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1993; 7: 205-210.
33. Darby KG, Thyroid metabolism. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell V. *Harper's Biochemistry* (22nd ed). Beirut, Lebanon Librainedu Liban 1990: 608-615.
34. Diplock AT. Indexes of selenium status in human populations. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1993; 57: 256-258.
35. Diselvestro RA. Zinc in relation to diabetes and Oxidative disease. *J Nutr.* 2000; 130: 1509-1511.
36. Draper DE. Protein –RNA recognition. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 593-620.
37. Fairweather SJ. Zinc in human nutrition. *Nutrition Research Reviews* 1988; 1: 23-27.
38. Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. *Arch*

Dermatol. 1987; 123: 1699-1701.

39. Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, Roehl R, King JC. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: 80-88.

40. Gaetani GF, Galiano S, Canepa L, Ferraris AM, Kirkman HN. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood.* 1989; 73: 334-339.

41. Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic disease in china. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1993; 57: 259-263.

42. Görpe A, Görpe U. *Pratik endokrinoloji.* 1. Baskı. İstanbul, Ermete matbaası 1987; 59-68.

43. Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M. Glutathione Peroxidase activity, lipid peroxides and selenium status in blood in patients with Down's syndrome. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1998; 26: 255-258.

44. Guemouri L, Arthur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological Variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991; 37: 1932-1937.

45. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41: 1819-1828.

46. Halliwell B. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proceedings of the Nutrition society.* 1987; 46: 13-26.

47. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr.* 2000; 130: 1344-1349.

48. Hansson L, Petterson J, Eriksson L, Olin A. Atomic absorption spectrometric determination of selenium in human blood components. *Clin Chem.* 1989; 35: 537-540.

49. Henkin RI. Trace metals in endocrinology. *Medical Clinics of North America.* 1976; 60: 779-797.

50. Heydorn K, Griepink B. Reference methods for the determination of selenium in biological materials. In: Yüregir T, Donma O, Kayrın L (eds). *Trace elements in Health and disease.* 1. Baskı. Adana, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1991; 83-96.

51. Howie AF, Arthur JR, Nicol F, Walker SW, Beech SG, Beckett GJ. Identification of a 57- Kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioreddoxin reductase and evidence that its expression is regulated through the calcium- phosphoimositol signaling pathway. *Journal of clinical Endocrinology and metabolism*. 1998; 83: 2052-2064.
52. Hurley LS. Trace elements and teratogenesis. *Medical Clinics of North America*. 1976; 60: 771-778.
53. Ingbar SH. The Thyroid gland. In: Williams RH (ed). *Textbook of endocrinology* (6th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1981; 117-176.
54. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 1997; 86: 1065-1067.
55. Jacobson BE, Lockitch G. Direct determination of selenium in serum by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with Deuterium background correction and a reduced Palladium modifier. *Clinical Chemistry*. 1988; 34: 709-714.
56. Kadrabova J, Madaric A, Sustrova M, Ginter E. Changed serum trace element profile in Down's syndrome. *Biological Trace Element Research*. 1996; 54: 201-206.
57. Karlson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood*. 1998; 79: 242-245.
58. Kayrın L, Tamer L. Eser elementlerde standardizasyon. Kayrın L (ed). *Klinik laboratuvar standardizasyon ve kalite güvencesi*. Adana, Eğitim ve uygulama toplantısı 2000; 245-249.
59. Kennedy RL, Jonest TH, Cuckle HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clinical Endocrinology*. 1992; 37: 471-476.
60. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr*. 2000; 130; 1344-1349.
61. Koloğlu S. *Endokrinoloji Temel ve klinik*. 1. Baskı. İstanbul, Medical Network-Nobel, 1998; 137-157
62. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human

gastrointestinal tract. J Nutr. 2000; 130; 1374-1377.

63. Licastro F, Mocchegiani E, Masi M, Fabris N. Modulation of the neuroendocrine system and immune functions by zinc supplementation in children with Down's syndrome. J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1993; 7: 237-239.

64. Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G. Infection and immunity in Down syndrome: A trial of long term low oral doses of zinc. J Pediatr. 1989; 114: 781-787.

65. Macdonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. J Nutr. 2000; 130; 1500-1508.

66. Mayes PA. Beslenme. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell V. Harper's Biochemistry. (22nd ed). Beirut, Lebanon Librainedu Liban 1991: 714-726.

67. McCall KA, Huang CC, Fierke CA. Function and Mechanism of zinc metalloenzymes. J Nutr. 2000; 130; 1437-1446.

68. Meisenberg G, Simmons WH. Extracellular messengers. In: Meisenberg G, Simmons WH (ed). Principles of Medical Biochemistry (1st ed). USA, Mosby, 1998; 547-576.

69. Milne DB. Trace elements. In: Burtis Ca, Aschwood Er. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3rd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1999; 1029-1055.

70. Napolitano G, Palka G, Lio S, Bucci I, De Remigis P, Stuppia L, Monaco F. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? Ann Genet. 1990; 33: 9-15.

71. Neve J, Sinet PM, Molle L, Nicole A. Selenium, zinc and copper in Down's syndrome (trisomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxide dismutase. Clinica Chimica Acta. 1983; 133: 209-214.

72. Neve J. Historical Perspective on the identification of type I Iodothyronine deiodinase as the second mammalian selenoenzyme. J Trace Elem Electrolytes Health Dis. 1992; 6: 57-61.

73. Oertel M, Gross M, Rokos H, Köhrle J. Selenium-dependent regulation of

- type I 5'- deiodinase expression. The American Journal of Clinical Nutrition. 1993; 57: 313-314.
74. Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R. Selenium, zinc, and thyroid hormones in healthy subjects. Biological Trace Element Research. 1996; 51: 31-41.
75. Oster O, Dahm M, Oelert H, Prellwitz W. Concentrations of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. Clin Chem 1989; 35: 851-856.
76. Özgönen T, Üstüdal M. Hekimlikte Biyokimya: Hangi test istenmeli? 1. Baskı. İstanbul, Barış Kitapevi, 1997; 101-110.
77. Pastor MC, Sierra C, Dolade M, Navarro E, Brandi N, Cabre E, Mira A, Seres A. Antioxidant enzymes and fatty acid status in erythrocytes of Down's syndrome patients. Clinical Chemistry. 1998; 44: 924-926.
78. Rannem T, Ladefoged K, Hylander E, Hegnhøj J, Jarnum S. Selenium status in patients with Crohn's disease. Am J Clin Nutr. 1992; 56: 933-937.
79. Rayman MP. The importance of selenium to human health. The Lancet. 2000; 356: 233-241.
80. Riordan JF. Biochemistry of zinc. Medical Clinics of North America. 1976; 60: 661-674.
81. Ronald JW. Thyroid function. In: Burtis CA, Aschwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3rd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1999; 1496-1529.
82. Ruz M, Codoceo J, Galgani J, Munoz L, Gras N, Muzzo S, Leiva L, Bosco C. Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure. J Nutr. 1999; 129: 174-180.
83. Schrauzer GN. Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. J Nutr. 2000; 130: 1653-1656.
84. Schwarz K. Essentiality and metabolic functions of selenium. Medical Clinics of North America. 1976; 60: 745-758.
85. Selikowitz M. A five year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. Developmental Medicine and Child Neurology. 1993; 35: 396-401.

86. Sinet PM, Neve J, Nicole A, Molle L. Low plasma selenium in Down's syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1984; 73: 275-277.
87. Smith GF, Donna S, Peterson CP, Cicchetti D, Justine P. Use of mega doses of vitamins with mineral in Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1984; 105: 228-234.
88. Stadtman TC. Selenocysteine. *Annu Rev Biochemistry*. 1996; 65: 83-100.
89. Sustrova M, Strbak V. Thyroid function and plasma immunoglobins in subjects with Down's syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. *J Endocrinol Invest*. 1994; 17: 385-390.
90. Swanson AS, Patterson BH, Levander OA, Veiollen C, Taylor PR, Helzlsouer K, McAdam PA, Zech LA. Human (^{74}Se) selenomethionine metabolism: a kinetic model. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 917-926.
91. Teksen F. Antioxidative metabolism in Down syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 63: 123-127.
92. Tiran B, Tiran A, Ossipal E, Lorenz O. Simple decomposition procedure for determination of selenium in whole blood, serum and urine by hydride generation atomic absorption spectroscopy. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1993; 7: 211-216.
93. Trincado R. Evaluation of plasma zinc levels in patient with Down syndrome. *An Esp Pediatr*. 1992; 37: 391-393 .
94. Toledo C, Alembik Y, Dott B, Finck S, Stoll C. Anomalies of the thyroid function in children with Down syndrome. *Arch Pediatr*. 1997; 4: 116-120.
95. Torre RD, Casado A, Fernandez EL, Carrascosa D, Ramirez V, Saez J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trizomi 21. *Experientia* 1996; 52: 871-873.
96. Wastney ME, House WA, Barnes RM, Kolinjavadi N, Subramanian S. Kinetics of zinc metabolism: Variation with diet, genetics and disease. *J Nutr*. 2000; 130: 1355-1359.
97. Vallee BL, Auld DS. Zinc Coordination, Function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*. 1990; 29: 5648-5659.