

80883

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SELENYUM VE ORGANİZMANIN
ANTİOKSİDAN KAPASİTESİ
VE
TİROİD HORMON METABOLİZMASI
ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

Uzm.Ecz. Belma GİRAY

**Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Farmasötik Toksikoloji Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

80883

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Filiz Hıncal**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**ANKARA
1999**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Toksikoloji programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal (Hacettepe Üniversitesi)



Üye: Prof. Dr. Nevin Vural (Ankara Üniversitesi)



Üye: Prof. Dr. Gönül Şahin (Hacettepe Üniversitesi)



Üye: Prof. Dr. Hilal Özgüneş (Hacettepe Üniversitesi)



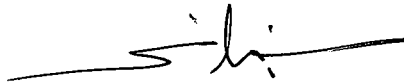
Üye: Doç. Dr. Nurşen Başaran (Hacettepe Üniversitesi)



Üye: Prof. Dr. Filiz Hıncal (Hacettepe Üniversitesi)

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Nedim Sezgin Igi
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesinde, sahil şeridi dışında 2 yerleşim yeri, Maçka ve Şalpazarı ilçelerinde, lise öğrencilerinde palpasyonla guatr taramasını takiben basit rastgele örnekleme ile seçilen toplam 48 guatrlı çocukta tiroid hormon parametreleri (TT₄, FT₄, TT₃, FT₃, TSH); plazma selenyum, idrar iyot düzeyleri ve antioksidan enzim (GSHPx, SOD, CAT) aktiviteleri tayin edilmiştir. Sonuçlar yöre içinden aynı yöntemle seçilen ve yaş ve cinsiyet yönünden eşlenen 49 guatrsız sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca Ankara'dan benzer bir popülasyondan seçilen ve sağlıklı 24 çocuktan oluşan bir grup yöre dışı kontrol denek kullanılmıştır. Guatr prevalansı Maçka'da %21.6, Şalpazarı'nda %50.1 oranında bulunurken, toplam guatr grubunda idrar iyot düzeyleri üzerinden yapılan evreleme %39.6 oranında ağır, %54.1 oranında orta ve % 4.2 oranında hafif iyot eksikliği olduğunu göstermiştir. Ölçülen 3 antioksidan enzim aktivitesinin, selenyum ve iyot düzeylerinin ve plazma TT₄ ve FT₄ düzeylerinin guatrlı grupta önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan ölçümlerde yöre sularının iyot içeriğinin düşük olduğu (< 2.5 µg/L), yörede tüketilen mısır ve buğday örneklerinde Se düzeylerinin nispi olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Guatr, tiroid hormonları, selenyum, iyot, antioksidan enzimler, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz.

ABSTRACT

In this study, we have examined thyroid hormone parameters (TT₄, FT₄, TT₃, FT₃ and TSH), plasma selenium concentrations, urinary iodine levels and erythrocyte GSHPx, SOD and CAT activities in total of 48 goitrous high school children living in the two towns away from the coast line in the East Black Sea Region. Subjects were selected by a simple random sampling technique after a careful screen by neck palpation. Results were compared with those of total 49 non- goitrous high school children with the same age and sex. A group of 24 non- goitrous high school children from Ankara was used as an outside control group. Prevalance of goiter was determined to be 21.6 % in Maçka and 50.1 % in Şalpazarı. Evaluation of the total goiter group according to their urinary iodine levels showed that 39.6 % of the children had severe, 54.1 % had moderate and 4.2 % had mild iodine deficiency. Activities of all three antioxidant enzymes levels of plasma selenium, urinary iodine and plasma TT₄ and FT₄ were found to be significantly lower in the goiter group compare to both inside and outside control groups. In addition, iodine content of the drinking water in the endemic goiter region was extremely low (< 2.5 µg/L). Selenium content of corn and wheat consumed in the region was also measured as the main dietary selenium source and found to be relatively low.

Key Words: Goiter, thyroid hormones, selenium, iodine, antioxidant enzymes, Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof.Dr. Filiz Hıncal' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Karadeniz Bölgesinde Guatr ve Kontrol Gruplarının oluşturulmasında ve örneklerin temininde her türlü yardım ve işbirliğini esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Yusuf Gedik, öğretim üyesi Doç.Dr. Ayşenur Ökten ve Uzm.Dr. Alişan Yıldırım'a ve K.T.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı stajyeri son sınıf öğrencilerine teşekkür ederim. Bu işbirliğinin sağlanmasında öncülük eden ve tiroid hormon parametrelerinin ölçümünü sağlayan Sami Ulus Çocuk Hastanesi Başhekimisi Prof.Dr. Tahsin Teziç'e teşekkürü bir borç bilirim.

Buğday örneklerinin teminini sağlayan Toprak Mahsulleri Ofisi Genel Müdürlüğü Üretim Teknolojisi Şube Müdürü Cengiz Gökşen'e teşekkür ederim.

Ankara Kontrol Grubunun oluşturulması için gerekli temasları kuran ve örnek teminini sağlayan babam Alim Koçer'e teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesi için maddi imkanı sağlayan Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma ve Ödül Fonuna teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analizlerinde yardımcı olan H.Ü. Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Erdem Karabulut'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında ve özellikle tez yazımı aşamasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm F.Toksikoloji Anabilim Dalı hocalarıma, arkadaşlarıma ve çalışanlarına tüm yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin yazılması sırasında büyük yardımlarını gördüğüm Noyan Başal ve Sibel Bacık'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana göstermiş oldukları sabır, anlayış ve her türlü destek için başta eşim olmak üzere tüm aileme bütüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
 GİRİŞ VE AMAÇ	 1
 GENEL BİLGİLER	
1.1 Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları	3
1.1.1 Tiroid Bezi	3
1.1.2 Tiroid Hormonları	4
1.1.2.1 Tiroid Hormonlarının Biyosentezi ve Salgılanması	4
1.1.2.2 Plazmadaki Tiroid Hormonlarının Proteinlere Bağlanması	7
1.1.2.3 Tiroid Hormonlarının Metabolizması	8
1.1.3 Tiroid İşlevlerinin Regülasyonu	9
1.1.3.1 Hipotalamik Düzenleme	10
1.1.3.2 Hipofizer Düzenleme	10
1.1.3.3 Tiroid Hormonlarının Etkileri (Negatif Feed Back Etki)	11
1.1.3.4 İyodun Otoregülatör Etkisi	11
1.1.4 Tiroid Hormonlarının Metabolik ve Fizyolojik Etkileri	11
1.1.5 İlaçların ve Kimyasal Maddelerin Tiroid İşlevleri Üzerindeki Etkileri	14
1.1.6 Tiroid Hastalıkları	15
1.1.6.1 Hipertiroidizm	15
1.1.6.2 Hipotiroidizm	16
1.1.6.2.1 Hipotiroidizmin Patofizyolojisi	17
1.1.6.2.2 Hipotiroidizmin Nedenleri	17
1.1.6.2.3 Primer hipotiroidizm	18
1.1.6.2.4 Biyosentez Kusurlarına Bağlı Anormal Tiroid Hormonogenezi	19
1.1.6.2.4.1 Konjenital Kusurlar	19
1.1.6.2.4.2 İyot Eksikliği	19
1.1.6.2.4.2.1 Basit Guatr, Endemik Guatr	20
1.1.6.2.4.3 İyot Fazlalığı	21
1.1.6.2.4.4 Antitiroid Ajanlar	21

1.1.6.2.5.	Sekonder (ikincil) hipotiroidizm	22
1.1.6.2.6.	Hipotiroidizmin klinik belirtileri	22
1.2.	İyot ve İyot Eksikliğine Bağlı Bozukluklar	23
1.2.1.	İyodun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	24
1.2.2.	İyodun Doğadaki Dağılımı ve Yazgısı	24
1.2.3.	İyodun Günlük Alım Düzeyleri ve Doğal İyot Kaynakları	25
1.2.4.	İyodun Organizmadaki Yazgısı	28
1.2.4.1.	Absorbsiyon	28
1.2.4.2.	Dağılım ve İyot Havuzu	28
1.2.4.3.	Dokularda İyot	29
1.2.4.4.	Kanda İyot	30
1.2.4.5.	Sütte İyot	30
1.2.4.6.	İyot İdrarı ve İdrar İyot Düzeyleri	31
1.2.6.	İyodun Fizyolojik İşlevleri	31
1.2.7.	İyot Eksikliği ve IDD	32
1.2.7.1.	Fetal İyot Eksikliği	36
1.2.7.2.	Yeni Doğanda İyot Eksikliği	37
1.2.7.3.	Çocukluk ve Adolesan Dönemde İyot Eksikliği	37
1.2.7.4.	Yetişkinlerde İyot Eksikliği	38
1.2.7.5.	İyot Eksikliğine Bağlı Hastalıkların Global Dağılımı	39
1.2.7.6.	Ülkemizde İyot Eksikliği ve IDD	39
1.2.8.	İyot Eksikliğinin Düzeltilmesi- İyot Profilaksisi	41
1.2.8.1.	İyotlu Tuz	42
1.2.8.2.	İyotlu Yağ	43
1.2.8.3.	Hayvanlarda İyot Suplementasyonu	43
1.2.8.4.	Farklı İyot Suplementasyon Yöntemlerinin Kullanım Şekli	43
1.2.9.	İyot Toksisitesi	44
1.3.	Selenyum ve Biyolojik Önemi	46
1.3.1.	Selenyumun Doğada Bulunuşu, Besinsel Kaynakları	47
1.3.2.	Selenyumun Gereksinim Düzeyleri	47
1.3.3.	Selenyumun Yazgısı ve Homeostazı	48
1.3.4.	Selenoproteinler ve İşlevleri	49
1.3.5.	Selenyum ve Plazma Tiroid Hormonları	49
1.3.5.1.	Kombine Selenyum ve İyot Eksikliği	51
1.4	Organizmanın Antioksidan Sistemleri	53
1.4.1.	Glutasyon Peroksidaz (GSHPx)	53
1.4.1.1.	Selenyum Bağımlı Glutasyon Peroksidazın Yapısı ve Mekanizması	55
1.4.1.2.	GSHPx'in İşlevleri ve Önemi	56

1.4.1.3.	GSHPx Enzim Aktivitesinin Tayini	57
1.4.2.	Süperoksit Dismutaz (SOD)	58
1.4.2.1	Süperoksit Dismutazın Biyolojik Önemi ve İşlevleri	60
1.4.2.2.	SOD Enzim Aktivitesinin Tayini	61
1.4.3.	Katalaz (CAT)	62
1.4.3.1.	CAT'ın Biyolojik Önemi	64
1.4.3.2.	CAT Enzim Aktivitesinin Tayini	65

MATERYAL VE METOD

2.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	66
2. 2.	Kullanılan Araç ve Gereçler	67
2.3.	Kullanılan Çözeltiler ve Reaktifler	67
2.3.1.	Plazmada ve Tahıllarda Selenyum Tayini için Kullanılan Çözeltiler	67
2.3.2.	Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözelti ve Reaktifler	68
2.3.3.	Eritrosit Katalaz (CAT) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözeltiler	70
2.3.4.	RANSEL Kiti ile Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözelti ve Reaktifler	70
2.3.5.	İdrarda ve Suda İyot Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler	71
2.4.	Kullanılan Cam Malzemenin Temizliği	72
2.5.	DeneySEL İşlemler ve Yöntemler	72
2.5.1.	İnsan Çalışmaları	72
2.5.1.1.	Hasta ve Kontrol Grupları	72
2.5.1.2.	İdrar Örneklerinin Hazırlanması, Taşınması ve Saklanması	72
2.5.1.3.	Kan Örneklerinin Hazırlanması, Taşınması ve Saklanması	73
2.5.1.4.	Kan Örneklerinde Yapılan Tayinler	73
2.5.1.4.1.	Plazma Selenyum Düzeylerinin Spektrofluorometrik Yöntemle Tayini	73
2.5.1.4.1.1.	Yöntemin Uygulanışı	73
2.5.1.4.2.	Eritrositlerde SOD Aktivitesi Tayini	74
2.5.1.4.2.1.	SOD Aktivitesi Tayini için Eritrosit Örneğinin Hazırlanması	75
2.5.1.4.2.2.	Yöntemin Uygulanışı	75
2.5.1.4.2.3.	SOD Aktivitesinin Hesaplanması	75
2.5.1.4.3.	Eritrositlerde CAT Aktivitesi Tayini	76
2.5.1.4.3.1.	CAT Aktivitesi Tayini için Örnek Hazırlanması	76
2.5. 1.4.3.2.	Yöntemin Uygulanışı	76
2.5. 1.4.3.3.	CAT Aktivitesinin Hesaplanması	76
2.5.1.4.4.	Eritrositlerde GSHPx Aktivitesi Tayini	77

2.5.1.4.4.1.	GSHPx Aktivitesi Tayini için Örnek Hazırlanması	77
2.5.1.4.4.2.	Yöntemin Uygulanışı	77
II.5.1.4.4.3.	GSHPx Aktivitesinin Hesaplanması	78
2.5.1.4.5.	Eritrositlerde Hemoglobin Tayini	78
2.5.1.4.5.1.	Yöntemin Uygulanışı	78
2.5.1.4.6.	Plazma Tiroid Hormon Parametreleri	79
2.5.1.4.7.	Plazma Ferritin Düzeyleri	79
2.5.1.5.	İdrarda İyot Düzeylerinin Ölçülmesi	79
2.5.1.5.1.	Yöntemin Uygulanışı	79
2.5.2.	Su Örneklerinde İyot Düzeyi Tayini	80
2.5.2.1.	Su Örneklerinin Toplanması	80
2.5.2.2.	Su Örneklerinde İyot Tayini	80
2.5.3.	Tahıl Örneklerinde Selenyum Tayini	80
2.5.3.1.	Buğday ve Mısır Örneklerinin Toplanması	80
2.5.3.1.1.	Buğday Örneklerinin Toplanması	80
2.5.3.1.2.	Mısır Örneklerinin Toplanması	81
2.5.3.2.	Buğday ve Mısır Örneklerinin Hazırlanması	81
2.5.3.3.	Tahıl Örneklerinin Yıkımlanması ve Selenyum Tayini	81
2.6.	İstatistiksel Değerlendirme	81

BULGULAR

3.1.	Sağlıklı ve Guatrlı Bireylerin Gruplandırılması- Grupların Nicelik ve Niteliği	83
3.1.1.	Tiroid Hormon Parametrelerine İlişkin Bulgular	85
3.1.1.1.	Plazma Total ve Serbest T ₄ Düzeyleri	85
3.1.1.1.1.	Plazma Total ve Serbest T ₄ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	85
3.1.1.2.	Plazma Total ve Serbest T ₃ Düzeyleri	85
3.1.1.2.1.	Plazma Total ve Serbest T ₃ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	88
3.1.1.3.	Plazma TSH Düzeyleri	88
3.1.1.3.1.	Plazma TSH Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	88
3.1.2.	Plazma Selenyum Düzeylerine İlişkin Bulgular	89
3.1.2.1.	Kullanılan Analitik Yöntemin Nitelikleri	89
3.1.2.1.1.	Selenyum Standart Eğrisi	89
3.1.2.1.2.	Yöntemin Doğruluğunun- Veriminin Hesaplanması	89
3.1.2.1.3.	Yönteminin Kesinliği- Tekrarlanabilirliğinin Saptanması	90

3.1.2.2.	Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Plazma Selenyum Düzeyleri	91
3.1.2.2.1.	Plazma Selenyum Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	92
3.1.3.	İdrar İyot Düzeylerine İlişkin Bulgular	92
3.1.3.1.	Kullanılan Analitik Yöntemin Nitelikleri	92
3.1.3.1.1.	İyot Standart Eğrisi	92
3.1.3.1.2.	Yöntemin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması	93
3.1.3.1.3.	Yöntemin Kesinliği- Tekrarlanabilirliğinin Saptanması	94
3.1.3.2.	Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında İdrar İyot Düzeyleri	95
3.1.3.2.1.	İdrar İyot Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	95
3.1.4.	Eritrosit Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Tayinine İlişkin Bulgular	96
3.1.4.1.	Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesi	96
3.1.4.1.1.	Eritrosit GSHPx Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	97
3.1.5.	Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Tayinine İlişkin Bulgular	97
3.1.5.1.	SOD Standart Eğrisi	97
3.1.5.2.	Guatr ve Kontrol Gruplarında SOD Aktivitesi	98
3.1.5.2.1.	Eritrosit SOD Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	98
3.1.6.	Eritrosit Katalaz (CAT) Aktivitesi Tayinine İlişkin Bulgular	101
3.1.6.1.	Guatr ve Kontrol Gruplarında CAT Aktivitesi	101
3.1.6.1.1.	Eritrosit CAT Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	101
3.1.7.	Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Ferritin Düzeyleri	101
3.2.	Maçka ve Şalpazarı Guatr ve Kontrol Gruplarının Toplam Olarak Değerlendirilmesi	102
3.2.1.	Total Trabzon Guatr Grubunda Ölçülen Tüm Parametrelerin Guatr Evrelerine Göre Değerlendirilmesi	104
3.3.	İdrar İyot Düzeyleri Esas Alınarak Yapılan İyot Eksikliği Değerlendirmesi	104
3.3.1.	Palpasyonla Guatr Teşhisi Konmuş Bireylerin İdrar İyot Düzeylerine Göre Evrelendirilmesi ve Normal ve Normal+ Hafif Eksiklik Gösteren Guatrsız Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması	108
3.4.	Maçka ve Şalpazarı Guatr Grupları ile Bölge İçi ve Bölge Dışı Kontrol Gruplarında Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	108

3.5.	Total Trabzon Guatr ve Total Trabzon Kontrol Gruplarında Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	108
3.6.	Tüm Çalışma Grubunda Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	113
3.7.	Su Örneklerinde İyot Düzeyleri	113
3.8.	Tahıl Örneklerinde Selenyum Düzeyleri	114
3.8.1.	Buğday Örneklerinde Selenyum Düzeyleri	114
3.8.2.	Mısır Örneklerinde Selenyum Düzeyleri	115
TARTIŞMA VE SONUÇ		116
KAYNAKLAR		132
ÖZGEÇMİŞ		



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
T₄	Tiroksin (3,5,3',5'- tetraiyodotironin)
T₃	Triiyodotironin (3,5,3'- L- triiyodotironin)
rT₃	revers T ₃ (3,3'5'- L- triiyodotironin)
FT₄	Serbest T ₄
TT₄	Total T ₄
FT₃	Serbest T ₃
TT₃	Total T ₃
MIT	Monoiyodotirozin
DIT	Diyyodotirozin
Tg	Tiroglobulin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TRH	Tirotiropin Salıverici Hormon
HPTA	Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı
TPO	Tiroperoksidaz
GSHPx	Glutasyon Peroksidaz
PHGSHPx	Fosfolipid Hidroperoksit Glutasyon Peroksidaz
GSSG-R	Glutasyon Redüktaz
GSH	İndirgenmiş glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
SOD	Süperoksit Dismutaz
CAT	Katalaz
O₂⁻	Süperoksit radikali
DI-I veya 5'D-I	Tip I Deiyodinaz enzimi
DI-II veya 5'D-II	Tip II Deiyodinaz enzimi
5-D	Tip III Deiyodinaz enzimi
PTU	Propil tiourasil
NBT	Nitroblutetrazolyum
BSA	Siğır serum albümini
DAN	2,3- Diaminonaftalen
RDA	Önerilen günlük alım düzeyleri
IDD	İyot eksikliğine bağlı bozukluklar

ICCIDD	Uluslararası İyot Eksikliği Bozukluklarını Kontrol Konseyi
WHO	Dünya Sağlık Teşkilatı
TMO	Toprak Mahsulleri Ofisi
ESADDI	Yeterli ve güvenli günlük alım düzeyleri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1. Tiroid bezinin Yapısı: (A) Foliküler Hücreler, (B) Kolloid, (C) Interstisyum, (D) Parafoliküler Hücreler, (E) Venül, (F) Kapiller	3
1.2. Tiroid Hormonlarının Kimyasal Yapıları	4
1.3. Tiroid Hormonlarının Sentez ve Salgılanmaları	6
1.4. Hipotalamus- Hipofiz-Tiroid Aksı	9
1.5. Katalaz Döngüsü	64
3.1. Selenyum Standart Eğrisi	89
3.2. İyot Standart Eğrisi I	93
3.3. İyot Standart Eğrisi II	93
3.4. SOD Standart Eğrisi I	97
3.5. SOD Standart Eğrisi II	98

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
1.1. Tiroid Hormonlarının Spesifik Organ ve Sistemler Üzerindeki Etkileri	12
1.2. Tiroid İşlevlerine Etki Eden İlaçlar	14
1.3. Hipertiroidizmin Nedenleri	15
1.4. Hipotiroidizmin Nedenleri	18
1.5. Besinlerin İyot İçeriği	26
1.6. İyot RDA Değerleri	27
1.7. İyot Eksikliğine Bağlı Bozukluklar	33
1.8. IDD'nin Farklı Gelişim Dönemlerine Göre Dağılımı	33
1.9. Hetzel'e Göre IDD Sınıflaması	34
1.10. Günlük Toplam İdrar İltah Düzeyine Göre Yapılan IDD Sınıflaması	35
1.11. IDD Şiddeti Değerlendirmesi için Epidemiyolojik Kriter Olarak Önerilen WHO Sınıflaması	36
1.12. İyotlu Tuz Kullanımının Etkinliğini Etkileyen Faktörler	42
1.13. Biyolojik Sistemlerin Antioksidan savunma Sistemleri	54
2.1. Guatr Evrelerinin Belirlenmesi	72
3.1. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Boy, Kilo İtibarıyla Dağılımı	84
3.2. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Tiroid Hormon Parametreleri	86
3.3. Plazma Total ve Serbest T ₄ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	87
3.4. Plazma Total ve Serbest T ₃ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	87
3.5. Plazma TSH Düzeylerinin (μU/ml) Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	88
3.6. Plazma Se Düzeyi Tayin Yönteminin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması	90
3.7. Plazma Se Düzeyi Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği	90
3.8. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Selenyum Düzeyleri	91
3.9. Plazma Se Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	92
3.10. İdrar İyot Düzeyi Tayin Yönteminin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması	94
3.11. İdrar İyot Düzeyi Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği	94
3.12. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında İdrar İyot Düzeyleri	95
3.13. İdrar İyot Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	96

3.14. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri	99
3.15. Eritrosit Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı	100
3.16. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Ferritin Düzeyleri	102
3.17. "Total Trabzon Guatr Grubu", "Total Trabzon Kontrol Grubu" ve "Ankara Kontrol" Gruplarının Tiroid Hormon, Antioksidan Enzim, Plazma Se ve İdrar İyot Düzeyleri	103
3.18. Farklı Guatr Evrelerine Göre Sınıflanmış Total Trabzon Guatr Grubunda Tiroid Hormon, Antioksidan Enzim, Selenyum ve İdrar İyot Düzeyleri	105
3.19. Tüm Çalışma Grubunun İdrar İyot Düzeyleri Üzerinden Yapılan İyot Eksikliği Sınıflamasına Göre Dağılımı	106
3.20. Tüm Çalışma Grubunun İdrar İyot Düzeylerine Göre Yapılan Evrelemesinde Parametreler ve Gruplar Arası önem Kontrolü Sonuçları	107
3.21. Ağır ve Orta Derecede İyot Eksikliği Gösteren Guatrlı Bireylerin Normal ve Normal+ Hafif Eksiklik Gösteren Kontrol Grubu Bireylerle Karşılaştırılması	109
3.22. Maçka ve Şalpazarı Guatr Grupları ile Bölge İçi ve Dışı Kontrol Gruplarında İncelenen Parametreler Arasındaki İlişki	110
3.23. Total Trabzon Guatr ve Total Trabzon Kontrol Gruplarında İncelenen Parametreler Arasındaki İlişki	111
3.24. Tüm Çalışma Grubunda Parametreler Arası İlişki	112
3.25. Su İyot Düzeyleri	113
3.26. Buğday Örneklerinde Selenyum Düzeyleri	114
3.27. Mısır Örneklerinde Selenyum Düzeyleri	115

GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonları normal gelişme, büyüme ve metabolizma dahil birçok biyolojik proses için esansiyeldir. Son yıllarda elde edilen veriler yüksek omurgalılarda bu esansiyel homeostatik ve dinamik hormon sisteminin etkisinin iyottan başka ikinci bir eser elementin , selenyumun kontrolü altında olduğunu göstermektedir. Oysa bu iki esansiyel eser element dünyanın birçok yerinde sınırlı düzeylerde bulunmaktadır. 900 milyondan fazla insanın iyot eksikliği olan alanlarda yaşaması nedeniyle iyot eksikliği ve iyot eksikliğine bağlı bozukluklar tüm dünya toplumlarının temel sağlık sorunlarından biri olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde de Avrupa Tiroid Birliği kriterlerine göre guatr sorununun olmadığı hiçbir bölgenin bulunmadığı, bölgeler sıralamasında Karadeniz Bölgesinin başta geldiği bildirilmiştir. Çeşitli araştırmalar bu bölgede guatr insidansının yüksekliği ile birlikte, su ve toprak iyot düzeylerinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. Karadeniz bölgesinde kan selenyum düzeylerinin nispi olarak düşük olduğunu gösteren ön çalışmalar da bu yöredeki iyot eksikliğine selenyum eksikliğinin de eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Yöre toprağının asidik yapısı ve yağış oranının yüksek olması toprağın, dolayısıyla, yetiştirilen ürünlerin selenyum düzeylerini azaltabilecek faktörlerdir. Ayrıca yörede büyük oranda tüketilen mısırdan selenyum biyoyararlanımının düşük olduğu da bilinmektedir.

Özellikle gelişmekte olan ülkeler için sosyal ve ekonomik gelişmeyi doğrudan tehdit edecek düzeyde ağır olabileceği kabul edilen iyot eksikliğine, organizmanın antioksidan savunma sisteminin esansiyel bir bileşeni olan ve eksikliğinde, başta kardiyomiyopati olmak üzere kardiyovasküler ve immün sistem bozukluklarının geliştiği bildirilen ve kanser gelişimi ile önemli ilişkisinin olduğuna dair çok sayıda yayın bulunan selenyum eksikliğinin katılmasının, sorunun boyutlarını ve şiddetini önemli ölçüde artırması olasıdır.

Diğer taraftan iyot eksikliğine selenyum eksikliğinin eşlik etmesi halinde tiroid bezi ve tiroid hormon metabolizmasında gözlenen etkilerin, iyot eksikliği nedeniyle yapımı artan ve selenyum eksikliği nedeniyle glutatyon peroksidaz tarafından eliminasyonu azalan H_2O_2 'in oluşturduğu serbest radikallere bağlı hücresel hasarın sonucu olduğuna ilişkin görüş ve veriler, antioksidan savunma sisteminin önemini birkez daha gündeme getirmiştir.

Bu bilgilerden hareket eden bu çalışma Doğu Karadeniz endemik guatr bölgesinden seçilen popülasyonlarda selenyum ve iyot düzeyleri ile birlikte tiroid hormon parametreleri ve antioksidan statü göstergesi olan üç ana enzim glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz enzim aktivitelerini ölçmek suretiyle; ülkemizde gözlenen iyot eksikliğine bağlı bozukluklarda selenyum eksikliğinin katkısının olup olmadığının araştırılması, selenyum ile organizmanın antioksidan kapasitesi ve tiroid bezi işlevleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

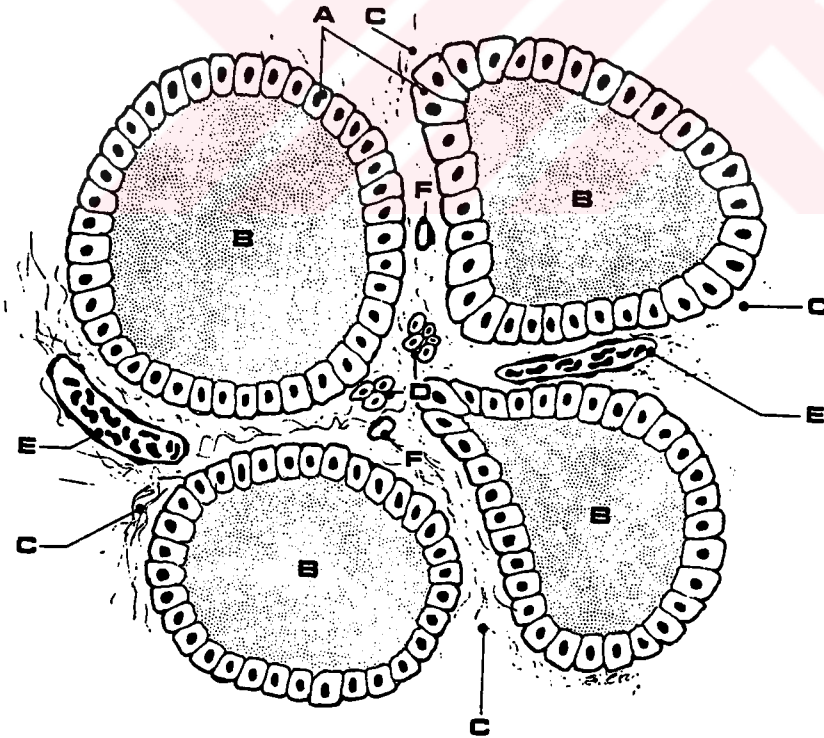


1.1. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları

1.1.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi kelebek kanatları görünümündeki 2 lobuyla trakeanın altında, larinksin önünde ve iki yanında yer alır. Vücut metabolizma hızı üzerinde önemli etkisi olan iki hormon, tiroksin (T_4) ve triiyodotironini (T_3) salgılayan, ortalama 25-30 g ağırlığında bir bezdir.

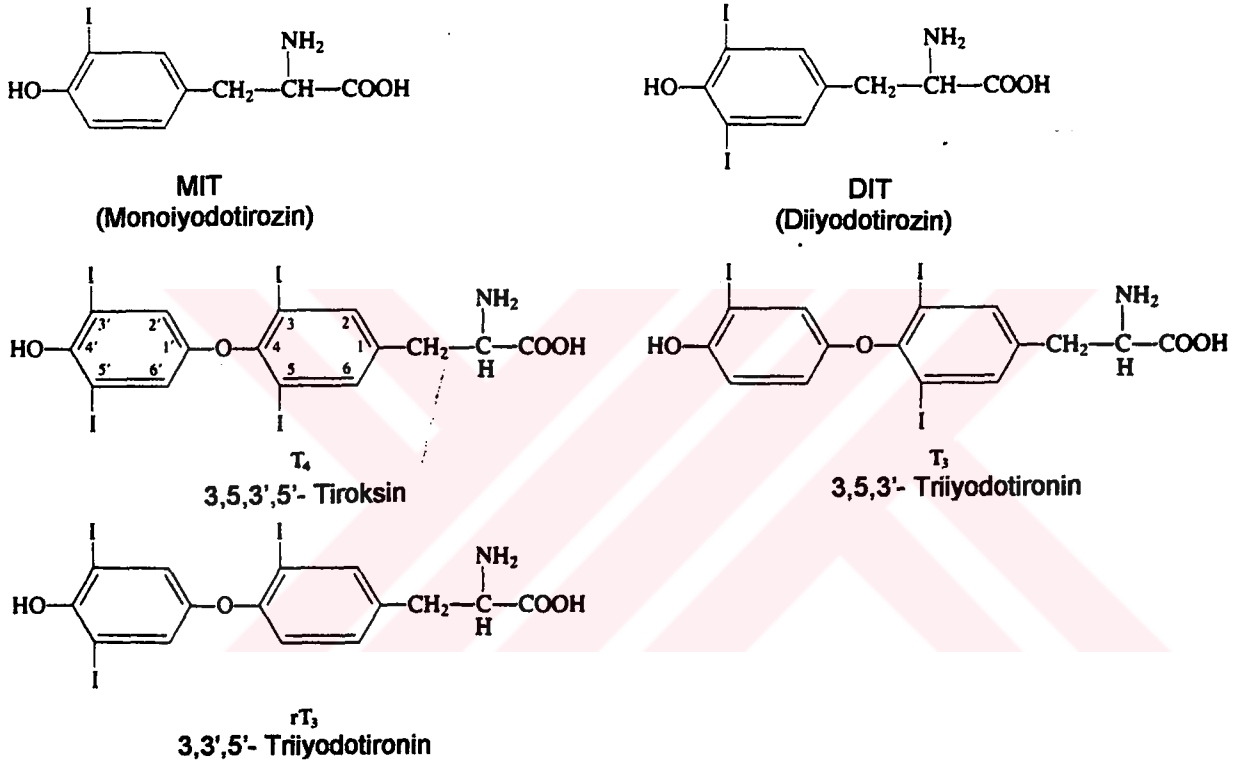
Tiroid bezinde foliküler ve parafoliküler hücreler olmak üzere 2 hücre tipi bulunur (Şekil 1.1). 150- 200 mikron çapında küresel yapılar olan foliküller esas olarak tiroid hormonlarının sentez ve salımından sorumludur. Epitel hücreler tarafından çevrelenen bu hücrelerin iç kısmını kolloid denen madde doldurur. Kolloidin ana maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarının sentez edilip tutunduğu, 660.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoprotein olan tiroglobulin (Tg) dir. C hücreleri diye de bilinen parafoliküler hücreler ise kalsiyum metabolizması için önemli bir hormon olan kalsitoninin sekresyonundan sorumludur (1-5).



Şekil 1.1. Tiroid Bezinin Yapısı: (A) Foliküler Hücreler, (B) Kolloid, (C) İnterstisyum, (D) Parafoliküler Hücreler, (E) Venül, (F) Kapiller

1.1.2. Tiroid Hormonları

Tiroid bezinin foliküler hücrelerinde sentez edilerek salgılanan ana tiroid hormonları, kısaca T_4 ve T_3 olarak adlandırılan tiroksin (3,5,3',5'-tetraiyodotironin) ve triiyodotironin (3,5,3'-L- triiyodotironin) dir. Tiroid bezi ayrıca az miktarda ve biyolojik olarak inaktif 3,3',5'-L- triiyodotironin (revers T_3 [rT_3])'i ve çok düşük miktarlarda monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT)'i salgılar. Bu hormonların son ikisi T_3 ve T_4 'ün prekürsörleridir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Tiroid hormonlarının kimyasal yapıları

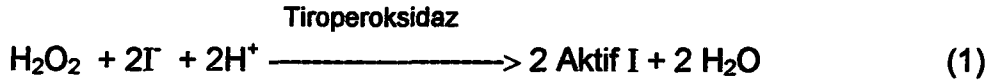
1.1.2.1. Tiroid Hormonlarının Biyosentezi ve Salgılanması

Tiroid hormonlarının biyosentezi Şekil 1.3' de görülen, 5 farklı kademede gerçekleşir (1-4, 6):

- i. **İyot tutulması:** Organik veya element halindeki iyot, sindirim ve absorpsiyon sırasında iyodüre indirgenir. Tiroid bezi hücreleri plazmadaki iyodürü aktif transport yoluyla, yüksek kimyasal ve

elektriksel gradyana karşı, hücre içine alırlar. Bu olaya **İYOT TUTULMASI** denir. Tiroid bezi, iyot pompası da denilen bu mekanizma ile plazmadakinin 20- 30 katı oranda iyodu konsantre etme kapasitesine sahiptir. Bu aşamanın oksijen bağımlı olduğu düşünülmektedir. Çeşitli fizyolojik ve farmakolojik faktörler iyot tutulmasını etkiler. En önemli faktör **tiroid stimule edici hormon (TSH)** olup tutulmayı artırır. Aşırı iyot, iyot transportunu inhibe eder, iyot eksikliği ise stimule eder. Diğer taraftan tiyosiyanat, perklorat gibi iyonlar da, iyot tutulma mekanizmasını inhibe eder.

- ii. **İyodun aktivasyonu (aktif iyoda çevrilme):** Tiroid hücrelerine alınan iyodür iyonları, tiroperoksidaz enzimi aracılığıyla ve H_2O_2 mevcudiyetinde aktif iyota oksitlenir.



Bu reaksiyon in vitro koşullarda I_2 oluşumu ile sonuçlanır. Ancak in vivo ortamda oluşan ve aktif iyot diye adlandırılan muhtemelen enzime bağlı bir iyodinyum iyonu (I^+) veya iyodun bir serbest radikalidir (1,7). Tiroperoksidaz sistemi bloke edilirse veya kalıtsal olarak hücrelerde bu sistem bulunmazsa, tiroid hormonlarının yapımı sıfıra iner.

- iii. **İyodun organikleşmesi:** İkinci aşamada aktive olan iyot, iyodinaz enzimi aracılığıyla Tg'in taşıdığı tirozin kalıntılarının 3' veya 3 ve 5. pozisyonlarına bağlanır ve böylece sırasıyla monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bu işleme "organifikasyon" denilmektedir. Tiyokarbamitler (tiyoüre, tiyoursil, propiltiyoursil, metimazol gibi) iyot tutulması işlemini etkilemeksizin bu organikleşme kademesini inhibe ederler.
- iv. **Eşlenme (coupling) reaksiyonu ve kolloid halinde depolanma:** İyodotirozin yapıları, T_4 ve T_3 hormonlarını oluşturmak üzere eşleşirler. Sentezlenen bu tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak folikül içinde, kolloid halinde depolanabilir. Bu depo vücudun 1-3 aylık tiroid hormon gereksinimini karşılamaya yeterlidir. Normalde T_3 'e oranla çok daha fazla miktarda T_4 sentezlenmektedir. Her bir Tg molekülünde 5-6 T_4 molekülü ve her 10 T_4 molekülüne karşı da 1 T_3 molekülü



bulunmaktadır. Ancak yetersiz iyot alımı söz konusu ise tiroid bezindeki T_3 'ün T_4 'e oranında bir artış olabilir.

- v. T_4 ve T_3 lizozomal proteazlar tarafından Tg' den ayrılarak kan dolaşımına salgılanır. Normal koşullar altında tiroidden salgılanan günlük tiroid hormonu miktarı yaklaşık 80- 90 μg (105- 115 nmol) T_4 , 7 μg T_3 (3, 6,8) ve 1 μg , inaktif, rT_3 şeklindedir. Tg molekülü üzerinde tiroid hormonuna dönüşmemiş MIT ve DIT molekülleri de aynı zamanda serbestleşir. Ancak dolaşıma salgılanmaz, hemen deiyodine edilir. Açığa çıkan iyot, tiroid hormon sentezinde tekrar kullanılır (recycling). NADP- bağımlı bir enzim olan deiyodinaz enzimi kalıtsal olarak eksik olan bireylerde, sıklıkla iyot eksikliği ortaya çıkmaktadır.

1.1.2.2. Plazmadaki Tiroid Hormonlarının Proteinlere Bağlanması

Plazmada T_3 ve T_4 'ün %99'undan fazlası proteinlere bağlanır. Biyolojik olarak aktif olan ve hipofizden TSH salgılanmasını regüle eden fraksiyon hormonların serbest fraksiyonlarıdır. Bağlı hormon metabolik olarak inaktiftir ve stabil hormon rezervuarı olarak görev yapar. Tiroid hormonlarının bağlandıkları proteinler ve bağlanma oranları şöyledir (1-5):

- i. Bir α - globin olan tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) (~2/3 oranında)
- ii. Tiroksin bağlayan prealbumin (~ 1/4 oranında)
- iii. Albumin (~ 1/10 oranında)

Bağlayıcı protein düzeylerindeki, özellikle TBG'deki değişiklikler total T_4 ve T_3 konsantrasyonlarını etkiler, fakat serbest hormon düzeylerini değiştirmez. Kan TBG konsantrasyonundaki değişikliklerin, tiroid hormon regülasyonunun negatif feed back mekanizması üzerinde indirekt bir etkisi bulunmaktadır. TBG'deki artış, serbest tiroid hormonlarının bağlanmasını artırır ve takiben sirkülasyondaki serbest hormon düzeyinde bir azalma olur. Bu azalma hemen TSH sekresyonuna ve böylece tiroid hormon oluşumunda artışa yol açar. Tüm bu değişiklikler geçicidir. Normal tiroid statüsünün korunması ile yeni denge hemen sağlanır (3).

Dolaşımdaki serbest T_3 ve T_4 (FT_3 ve FT_4) 'ün hücre içine girmesi yavaş bir süreç olarak yürür. Takiben her iki hormon hücre içi proteinlere bağlanıp intraselüler hormon havuzunu oluştururlar ve metabolik etkileri gösterirler. T_3

ve T_4 beyin ve hipofiz bezine de taşınır ve hipofizde TSH salgılanmasının regülasyonuna katkıda bulunurlar (5).

1.1.2.3. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

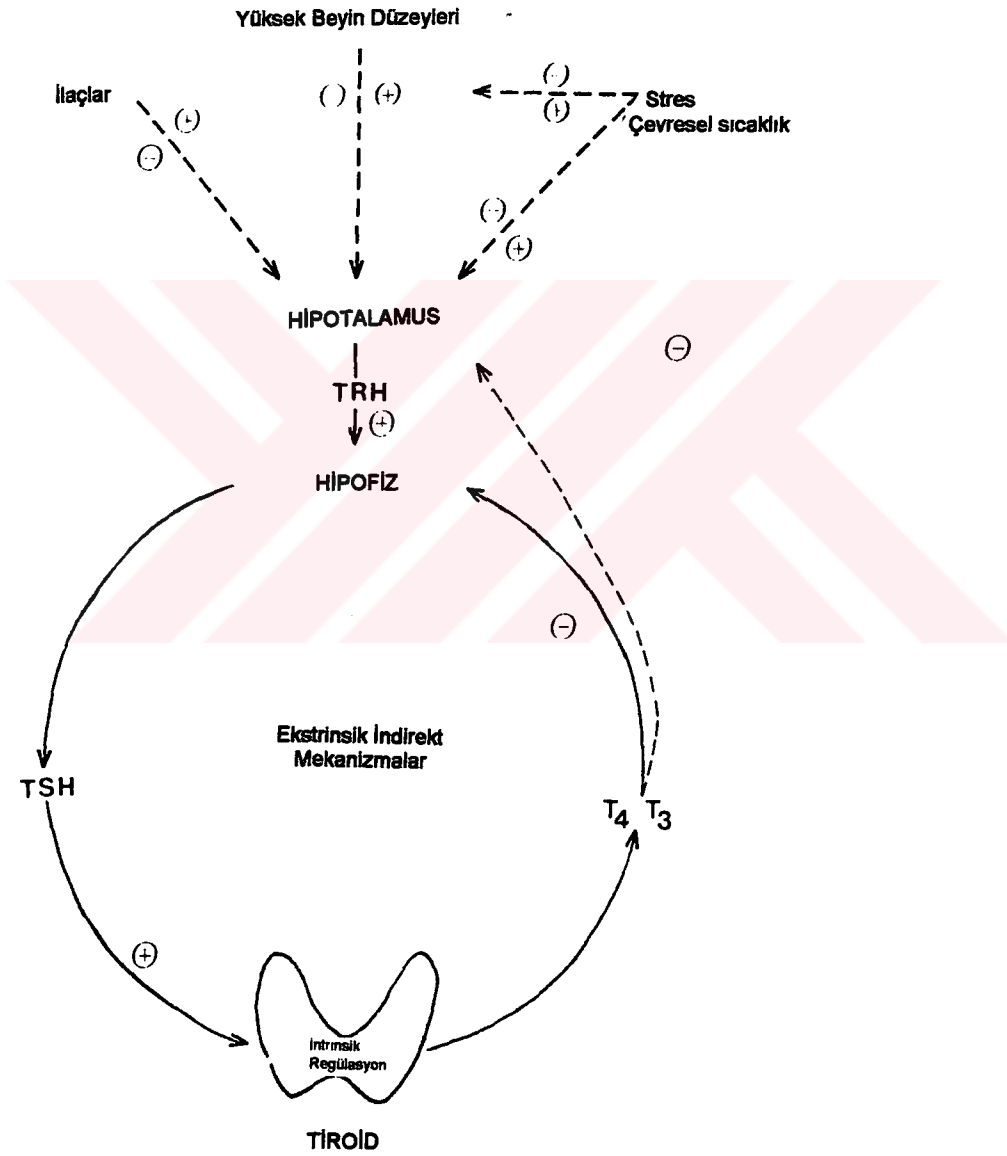
Dolaşımdaki T_4 , tamamen tiroid bezinden kaynaklanır ve günde 80-90 μg miktarda oluşur. Biyolojik aktivitesi dolayısıyla önemi daha fazla olan T_3 'ün sadece ~%20'si doğrudan tiroid bezinden salgılanır. ~%80'i ise T_4 'ün periferik dokularda monodeiyodinasyonu ile oluşur (6). Bu reaksiyon, iyodotironin 5'-deiyodinaz enziminin iki ana izozimi tarafından yürütülür. Tip I 5'-deiyodinaz, esas olarak karaciğer, böbrek ve tiroidde bulunur ve plazma T_3 'ünün ana kaynağıdır. Tip II 5'-deiyodinaz enzimi, santral sinir sistemi, hipofiz, adipoz doku ve plasentada bulunur, dolaşımdaki T_3 'e katkısı azdır, ancak bu dokulardaki intraselüler hormonun ana kaynağını oluşturur (6, 9). Tüm kaynaklardan günlük T_3 oluşumu 22-47 (ortalama 31 μg olarak verilmektedir) μg 'dır (3,6). T_3 , ana aktif hormon olarak tanımlanmakla birlikte, direkt biyolojik aktiviteye sahip bir hormon olarak T_4 'ün rolü sorgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar, T_4 'ün bir prohormon olduğunu düşünmektedir. Bununla birlikte T_3 'den az olmakla beraber, T_4 'ün de direkt biyolojik aktivitesinin olduğu bilinmektedir (3).

Tiroid hormonları, deiyodinatif veya nondeiyodinatif mekanizmalar ile metabolize olurlar. Başlıca metabolik basamaklar şöyle sıralanabilir (3):

1. Hem T_3 hem T_4 hormonu biyolojik etkilerini spesifik hücre içi reseptörlere bağlanarak gösterirler ve takiben ardarda gelişen deiyodinasyonlar ile degrade olurlar.
2. T_4 ve T_3 metabolizmasının %80-85'ini deiyodinasyon oluşturur.
3. Deiyodine olan T_4 'ün ~%35-50 si T_3 'e, %50-65'i ise rT_3 'e dönüşür (pek çok dokuda özellikle KC ve böbrekte)
4. T_4 , T_3 ve rT_3 'ün çoğu ardarda gelişen bir deiyodinasyon zinciri ile metabolize olur. Sonuçta iyodine ara ürünler ve tironin oluşur.
5. T_4 ve T_3 , alanin yan zincirinin dekarboksilasyonu ve oksidatif deaminasyon reaksiyonlarına uğrarlar. Sonuçta asetik asit analogları tetrak ve triak oluşur.
6. Küçük miktarlarda serbest T_4 , safra ve idrar ile elimine olur.
7. Küçük miktarlarda T_3 , rT_3 ve indirekt olarak T_4 , glukuronik asit ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olur. .

1.1.3. Tiroid İşlevlerinin Regülasyonu

Tiroid işlevlerinin düzenlenmesi, diğer endokrin organlara kıyasla çok daha karmaşık mekanizmalar ile olmaktadır. Söz konusu mekanizmalardan ilki, “ **Hipotalamus- Hipofiz Tiroid Aksı (HPTA)** ” olarak adlandırılır. HPTA, tiroid hormon sekresyonunu kontrol eden ve düzenleyen, fizyolojik olarak ilişkili endokrin ve nöroendokrin organlardan oluşan bir sistemdir. Bu sistemde nihai efektör organ tiroid bezidir. Hipotalamus ise önemli bir regülatör organ işlevi görür (3,4).



Şekil 1.4. Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Aksı

1.1.3.1. Hipotalamik Düzenleme

Tiroid fonksiyonlarının üzerindeki en önemli hipotalamik etki, **Tirotropin Serbestletici Hormon (TRH)** tarafından yapılmaktadır. TRH, hipotalamusta sentezlenen ve hipofizer portal venöz sisteme salgılanan bir tripeptittir. Bu hormon hipofiz  n lobu hücrelerini doğrudan uyarak TSH yapımını artırır

TRH dışındaki hipotalamik hormonlardan dopamin ve somatostatin TRH ve TSH cevabını engeller ancak bunların fizyolojik önemleri tam olarak bilinmemektedir (3,10,11).

1.1.3.2. Hipofizer Düzenleme

Tiroid hormonlarının sentez ve salımı, bir polipeptit olan ve hipofizin  n lobundan salınan TSH tarafından kontrol edilir. Tirotropin olarak da bilinen TSH, tiroid fonksiyonlarının tüm basamaklarını hızlandıran bir hormondur. Spesifik etkileri şöyle sıralanabilir (4-6):

1. Foliküllerde depo edilmiş olan Tg' in proteolizini artırır ve böylece tiroid hormonlarının dolaşıma salgılanması yoluyla foliküldeki maddenin azalmasını sağlar.
2. İyot pompasının aktivitesini artırarak bez hücrelerinde iyot tutulma hızını yükseltir.
3. Tirozinin iyodinasyonunu artırarak tiroid hormonlarının yapımını hızlandırır.
4. Tiroid hücrelerinin genişlemesine ve salgı aktivitelerinin artmasına sebep olur
5. Tiroid hücrelerinin sayısını çoğaltmanın yanısıra hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmelerini ve tiroid epitelinin folikül içine doğru daha fazla kıvrım oluşturmasını sağlar.
6. TSH stimülasyonunun uzaması tiroid bezinin vask leritesinin artmasına hatta bezin hipertrofik olarak büyümesine (guatr) neden olur.

Diğer taraftan, TSH'ın bu etkilerinin çoğunun hücrenin ikincil ulağı olan cAMP'nin aktivasyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. TSH öncelikle hücrelerin bazal yüzeyinde  zg n TSH reseptörleri ile birleşir ve bu adenilat siklazı aktive eder. Bu da hücrede cAMP oluşumunu sağlar. TSH'nın tiroid hücrelerinin aktivitesini kontrolü, cAMP yoluyla olur(6).

1.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri (Negatif Feed Back Etki)

Tiroid hormonlarının kan düzeylerinin artması hipofizden TSH salgılanmasını inhibe eder, azalması ise TSH sekresyonunu artırır. Tiroid hormonlarının bu direkt etkilerinin yanısıra indirekt etkileri de söz konusudur. Tiroid hormon düzeyleri kritik düzeylerin altına düştüğünde, hipofiz ön lobunda TSH salgılayan hücreler TRH'ya duyarlı hale gelir ve TSH salgılanması artar.

Diğer bir negatif feed back etki ise tiroid hormon düzeylerinin aşırı derecede arttığı durumlarda bu hücreler üzerindeki TRH reseptörleri sayısının ve TSH üretiminin azalmasıdır (1,3)

1.1.3.4. İyodun Otoregülatör Etkisi

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde, iyot varlığı ve etkisine bağlı mekanizmalar da yer almaktadır. Tiroid, hızlı ve büyük iyot artışlarına maruz kalırsa tiroid hormonlarının oluşum ve salgılanması inhibe olur. Bu olay, "Wolff- Chaikoff Etkisi" olarak bilinmektedir. Eğer tiroid artan konsantrasyonlarda iyoda temas etmeye devam ederse, aşırı iyodun hormon oluşumu ve salımı üzerindeki inhibitör etkileri azalır ve neticede sona erer (3,).

1.1.4. Tiroid Hormonlarının Metabolik ve Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonları iki önemli işlevi vücut dokularının oksidatif metabolizma hızlarını normal düzeyde tutmak ve çocuklarda büyümeyi stimule etmektir (12). Tiroid hormonları, beyin, retina, dalak, testis ve akciğer gibi önemli birkaç doku dışında, tüm dokularda metabolik aktiviteyi artırır. Tiroid hormonu yetersizliğinde bazal metabolik hız %35- 40 azalır, çok miktarda hormon salgılandığında ise normalin 60- 100 katı kadar yükselebilir

Tiroid hormonları, hücre farklılaşması, büyümesi ve maturasyonda da önemli rol oynarlar. Söz konusu hormonlar, fetal yaşam ve postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Bu dönemde gözlenen tiroid hormon eksikliği beynin büyüme ve gelişmesinde ciddi bozukluklara yol açar.

Tiroid hormonlarının büyümeye etkisi gelişme çağındaki çocuklarda görülür. Hipotiroidide önemli ölçüde büyüme ve gelişme geriliği vardır.

Hipertiroidide ise aşırı iskelet büyümesi boyun uzamasına yol açar. Bununla birlikte büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Büyümeyi hızlandırıcı etkileri, protein sentezini artırmalarına bağlanabilir. Ancak tiroid hormonlarının aşırı salgılanması, sentezden daha hızlı bir protein katabolizmasına yol açar.

Genel metabolik etkileri ve büyüme ve maturasyon üzerindeki etkilerinin yanısıra tiroid hormonları, spesifik organ ve sistemler üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Bu etkileri Çizelge 1.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 1.1. Tiroid hormonlarının spesifik organ ve sistemler üzerindeki etkileri (3,5,12)

Organ/ sistem/ fonksiyon	Etki
Protein metabolizması	Protein sentezi ile birlikte katabolizmasını Artırır
Karbonhidrat metabolizması	Her aşamasını stimule eder, glikozun hücreler tarafından alınmasını hızlandırır, glikoliz ve glikoneojenezisi hızlandırır, gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu ve insülin sekresyonunu artırır
Yağ metabolizması	Her yönüyle artırır. Yağ asitlerinin hücreler tarafından oksidasyonu da artar.
Kan ve karaciğer yağları	Tiroid hormonlarının artması ile, kanda kolesterol, fosfolipid ve trigliserit miktarı azalırken, tiroid hormonlar sekresyonunun azalması ile artar ve karaciğerde aşırı yağ birikimine neden olur.
Vitamin metabolizması	Aşırı sekresyonu vitamin gereksinimini artırır.
Vücut ağırlığı	Tiroid hormon üretiminin azalması vücut ağırlığının artmasına, artması ise azalmasına yol açar. Ancak tiroid hormonları iştahı artırdığı için bu etki her zaman gözlenmez

Kardiyovasküler sistem	Tiroid hormonlarının etkisi ile adrenerjik aktivite ve sensitivite, kan akımı, kalp frekansı, kalp debisi ve kalp hızı artar. Kan hacminde hafif bir artış oluşur. Tiroid hormon sekresyonunda artış hafif ise kalbin gerim gücü artar, belirgin ise aşırı protein katabolizmasına bağlı olarak kalbin vurum gücü de düşer.
Solunum sistemi	Metabolizmanın yükselmesi ile oksijen tüketimi ve karbon dioksit oluşumu artar. Solunum frekans ve derinliğini artıran tüm mekanizmalar aktive olur.
Gastrointestinal kanal	Tiroid hormonları, hem sindirim sekresyonlarını hem de motiliteyi artırır. Sıklıkla diyare görülür. Eksikliğinde ise konstipasyon olur.
Merkezi sinir sistemi	Tiroid hormonları adrenerjik aktiviteyi ve duyarlılığı artırır. Hipertiroidide de ileri derecede sinirlilik ve anksiyete ya da paranoya gibi psikonörotik eğilimler, hipotiroidide ise apati ve mental retardasyon gelişir.
Kas fonksiyonları	Hormonların eksikliğinde, kas sertliği, kramplar ve kas zayıflığı gözlenir. Aşırı salgılanmada ise tirotoksik miyopati denilen kas zayıflığı ve kas tremoru oluşur.
Seksüel fonksiyonlar	Tiroid hormon eksikliği ile libidonun tamamen kaybı, aşırı hormon sekresyonu ile ise impotens görülür. Kadınlarda menstrüal siklus düzensizdir; eksikliğinde menoroji ve polimenore, hipertiroidide oligomenore ve bazen amenore oluşur.
Uyku	Hipotiroidide aşırı uyku hali, hipertiroidide uyuma güçlüğü gözlenir.
Diğer endokrin bezler	Çoğunun sekresyonunu artırır, fakat aynı zamanda dokuların bu hormonlara gereksinimini yükseltir.

1.1.5. İlaçların ve Kimyasal Maddelerin Tiroid İşlevleri Üzerindeki Etkileri

Çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler tiroid fonksiyonlarını etkilemektedir. Söz konusu bileşikler farmakolojik etkilerini, tiroid hormonlarının sentez, salgılanma veya metabolizma basamaklarının bir ya da birkaç aşamasını etkilemek suretiyle gösterirler. Diğer taraftan bazı ilaçlar da tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeyini etkilemek suretiyle etki gösterirler. Çizelge 1.2'de tiroid fonksiyonları üzerine etki eden ilaçlar ve etki mekanizmaları özetlenmiştir (3).

Çizelge1.2. Tiroid İşlevlerine Etki Eden İlaçlar

Etki Mekanizması	İlaç	Etkiler
Hipotalamik stimülasyon TSH sekresyonunun inhibisyonu	Amfetamin Dopamin Levodopa Glukokortikoidler Bromokriptin	T ₄ , T ₃ ve serbest T ₄ artışı TSH azalması
TSH sekresyonunun artması İyot tutulmasının bloke edilmesi	Metoklopramid Perklorat Tiyosiyanat Nitroprusid	TSH'ın TRH'ya cevabında artış T ₄ ve T ₃ oluşumunun bloke edilmesi TSH'ın TRH'ya cevabının azalması, körelmesi
Organifikasyonun inhibisyonu	Propiltiourasil Methimazol Sülfonilüre 6-merkaptopürin	T ₄ ve T ₃ oluşumunun azalması
T ₄ ve T ₃ salımının inhibisyonu	Lityum	T ₄ ve T ₃ ' de geçici olarak hafif azalma
T ₄ 'ün T ₃ 'e dönüşümünde azalma	Propiltiourasil β-adrenerjik blokörler Amidaron	Guatr'ın indüksiyonu T ₃ 'de azalma
Degredasyonun artması β-adrenerjik reseptörlerinin aşırı modülasyonu	Fenobarbital β-adrenerjik blokörler	T ₄ ve T ₃ 'de hafif azalma, TSH'da artma T ₄ ve T ₃ 'ün adrenerjik etkilerinde körelme

Diğer taraftan soğuğa maruz kalmanın TRH sekresyonunu ve dolayısıyla TSH salgılanmasını artırdığı bildirilmektedir. Çeşitli emosyonel reaksiyonlar da aynı yoldan TSH salınımını etkilerler.

1.1.6. Tiroid Hastalıkları

1.1.6.1. Hipertiroidizm

Dolaşımdaki tiroid hormonları düzeylerinin artışının neden olduğu klinik sendroma “Hipertiroidizm” denir (3,5,13). Hipertiroidizme neden olan patolojik koşullar Çizelge 1.3 ‘de özetlenmiştir.

Çizelge 1.3 . Hipertiroidizmin Nedenleri

Primer hipertiroidizm
Primer tiroid anomalileri
Toksik multinodüler guatr
Tiroid adenomaları
Tiroid karsinomaları
Struma ovarii
Sekonder hipertiroidizm
Endojen: tiroid hiperaktivitesiyle sonuçlanan
Kan TSH düzeyi veya tiroid stimule edici madde düzeylerinin artması
Grave’s hastalığı
Neonatal hipertiroidizm
Hipofiz tümörleri
Trofoblastik tümörler
Eksojen: İyatrojenik
Suni hipertiroidizm
Tiroidit
Subakut tiroidit
Lenfositik (Hashimoto) tiroidit
Radyasyon

Hipertiroidili hastalarda tiroid bezinin tümü genellikle hiperplastiktir. Bez normalin 1-3 katı büyüdüğü gibi, folikülleri çevreleyen hücrelerin sayısı bezin büyümesinden birkaç kez daha fazla artar. Hücrelerin sekresyon hızı da normalin birkaç kat üstündedir ve normalin 5-15 katı tiroid hormon salgılanması olabilmektedir. Kan TSH düzeyleri, hipertiroidinin aracılık ettiği nadir vakaları dışındaki tüm formlarında düşüktür, FT₄ ise artar. Bu iki bulgu hipertiroidi tanısı için genellikle yeterlidir. Ayrıca T₃ düzeyleri erken dönemden başlayarak yükselir (2,3).

Graves hastalığında patogenezi, tiroid hücrelerindeki TSH reseptörlerine bağlanıp tiroid hormon üretim ve salınımını stimule eden antikorlardan kaynaklanan karmaşık bir otoimmün mekanizmaya bağlanmaktadır (14).

Toksik multinodüler guatr ise hipertiroidizmin sık rastlanan nedenlerinden biridir ve genellikle önceden nodüler guatrı olan hastalarda görülür.

Tiroid adenomaları, normal kontrol mekanizmalarına cevap vermeyen benign tümörlerdir ve ara sıra aşırı tiroid hormonu oluşturabilirler

Tiroidit, tiroid bezinin inflamasyonunu tanımlamakta kullanılan genel bir terimdir. Tiroiditin tüm formları, potansiyel olarak hipertiroidizme neden olabilir, çünkü inflamasyona uğramış ve hasarlı foliküllerden büyük miktarlarda hormon salınabilir.

Hipertiroidizmin semptomları, sıcağa intolerans, aşırı terleme, hafiften ağır derecelere kadar kilo kaybı, çeşitli derecelerde diyare, kas zayıflığı, sinirlilik yada psişik bozukluklar, aşırı yorulma, fakat uykusuzluk ve ellerde tremor olarak sıralanabilir. Ayrıca hipertiroidi gelişen hastaların çoğunda "ekzoftalmi" gözlenir. Ağır ekzoftalmi hastaların üçte birinde ortaya çıkmaktadır.

Hipertiroidizmin tedavisi, aşırı fonksiyon gösteren tiroid dokusunun cerrahi yolla veya radyoaktif iyot tedavisi ile elimine edilmesi ya da tiroid bloke edici ilaçlar ile hormon oluşumunun önlenmesi şeklinde yapılır.

1.1.6.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroidal T₄ ve T₃ üretiminin azalması ve serum T₄ ve T₃ konsantrasyonlarının düşük olması sonucu gelişen klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanır. Hipotiroidizm dokulara yeterli düzeyde tiroid

hormonu temin edilememesi halinde gelişen bir klinik haldir ve tedavisi oral tiroid hormonlarının kullanımı ile yapılır (2,15).

Hipotiroidinin derecesi büyük ölçüde değişkendir. Bazı hastalar hipotiroidi belirti ve semptomları göstermez, serum T_4 ve T_3 düzeyleri normaldir, fakat serum TSH düzeyleri hafif veya orta derecede yükselir. Buna "subklinik hipotiroidi" denir. Ancak bazı hastalarda hipotiroidi belirgindir, bir veya daha fazla organ sisteminin anormal işlev gördüğüne ilişkin semptomlar gözlenir. Böyle hastalarda TSH düzeyleri ekseriya normalin 5 katından fazla oranda artar. Dolayısıyla tiroid yetmezliğinin erken teşhisinde TSH düzeyi güçlü bir göstergedir (2,3,15).

1.1.6.2.1. Hipotiroidizmin Patofizyolojisi

Hipotiroidizm ekseriya bir tiroid bezi hastalığının sonucudur, ancak TSH veya TRH eksikliğine sekonder olarak, tiroid atrofisi sonucu da gelişir. Günlük T_4 üretim hızı hipotiroidilerde normalin %20'si civarındadır. T_3 deki azalma daha düşük orandadır; tiroidal T_3 üretimi orantısız olarak artarken periferik dokudan kaynaklanan T_3 oranı azalır (2,3,15)..

Organizmada çeşitli mekanizmalar tiroid bezi hastalığına bağlı hipotiroidiyi önlemeye çalışır. Bunların başında TSH gelir. Tiroid hormon salgılanmasındaki çok ufak azalmalarda bile TSH salgısını artarak bu azalmayı sınırlar, hatta tiroid hiperplazisini ve hipertirofisini stimüle ederek restore eder. TSH'nin hipersekresyonu ile tiroid salgılanması normale dönmese bile, TSH'nin çeşitli diğer etkileri ile T_3 salgılanması normale döndürülebilir. Bu da TSH'ın tiroidal T_4 'den ziyade T_3 sentezini ve ayrıca tiroidal T_4 - 5'-deiyodinaz aktivitesini stimüle etmesi ile olur. Sonuçta tiroidal T_3 salgılanmasındaki azalma T_4 'den daha fazla olur ve dolayısıyla T_3 üretimine tiroidal katkı oranı artar.

Hipotiroidinin gelişmesine karşı işlev gören diğer koruyucu mekanizmalar T_4 'ün periferik olarak T_3 'e dönüşümünün artması ve bazı dokularda (beyin ve hipofiz) T_3 üretiminin artmasıdır.

1.1.6.2.2. Hipotiroidizmin Nedenleri

Hipotiroidizmin nedenleri Çizelge 1.4'de özetlenmiştir (3,15). Bunlar içinde en sık karşılaşılan, olguların %98' inden fazlasını teşkil eden primer

hipotiroididir. Bunun da tüm dünyada en sık rastlanmasının nedeni "iyot Eksikliği"dir. İyot yetersizliği olmayan yerlerde görülen hipotiroidinin en yaygın nedeni ise kronik otoimmün tiroidit ve tirotoksikoz tedavisi için ^{131}I kullanımıdır (15)..

Çizelge 1.4. Hipotiroidizmin Nedenleri

Primer Hipotiroidizm
Parenkimal Hasar
Kronik lenfositik (Hashimoto) Tiroidit
Radyasyon
Total ve subtotal tiroidektomi
Tiroid disgenezi
Aplazi
Displazi
Tiroid infiltrasyonu
Tümörler
Biyosentez kusurlarına bağlı anormal tiroid hormonogenezi
İyot eksikliği veya fazlalığı
Antitiroid ilaçların kullanımı
Kalıtsal veya kazanılmış hormon sentez
Bozuklukları enzimatik bozuklukları ve Tg
Metabolizması kusurları
Sekonder (Santral) Hipotiroidizm
Hipofiz hipotiroidizmi (TSH eksikliği)
Hipotalamik hipotiroidizmi (TRH eksikliği)
Tiroid hormonlarına periferik cevabın azalması
Geçici Hipotiroidizm
Sessiz tiroidit
Subakut tiroidit

1.1.6.2.3. Primer hipotiroidizm

Tiroid bezinin hasar görmesine ve T_3 , T_4 hormonlarının üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak gelişir. Hormon üretimindeki yetersizlik, kalıtsal olarak tiroid hormon biyosentezindeki yetersizliğe bağlı olabileceği gibi tiroidektomiden veya hipertiroidizm tedavisi için radyoaktif iyot kullanımından da kaynaklanabilir. Temeldeki nedene bağlı olarak tiroid büyümesi (guatr) olabilir veya olmayabilir (15).

Kronik otoimmün hipotiroidizmde tiroid bezine karşı otoimmünite gelişmesi söz konusudur. İmmün olay bezi tahrip eder. Bu hastaların çoğunda önce “tiroidit” yani bezin inflamasyonu görülür. İnflamasyon giderek bezi harap eder ve sonunda sadece bir fibröz doku kalır. Buna bağlı olarak da tiroid hormon sekresyonu azalır ya da tamamen kaybolur. Kronik otoimmün tiroiditin atrofik formu “idyopatik hipotiroidizm”, guatr gelişimi ile birlikte olan formu ise “Hashimoto hastalığı” adını alır (2-4).

1.1.6.2.4. Biyosentez Kusurlarına Bağlı Anormal Tiroid Hormonogenezi

Tiroid hormonlarının normal üretimi için iyot mevcudiyeti ve tiroid dokusunun, T_3 ve T_4 sentezi ve salgılaması için gerekli reaksiyonları yürütebilme yeteneğine sahip olması gereklidir. Bu nedenle çeşitli genetik, nütrisyonel ve farmakolojik nedenlere bağlı olarak tiroid hormon üretiminde azalma olabilmektedir.

1.1.6.2.4.1. Konjenital Kusurlar

İyot transportu, iyodun organifikasyonu ve Tg biyosentezi kusurları; iyodotirozin deiyodinaz enziminin eksikliği, tiroid bezinin TSH' a duysız olması gibi, otozomal resesif kalıtımla geçen bazı nadir genetik kusurlar anormal tiroid hormonogeneze yol açabilir. Bu kusurlar homozigotlarda doğumdan itibaren ağır hipotiroidiye neden olur ve TSH salgısının kompensatör olarak artması tiroid büyümesine (guatr) yol açar. Heterozigotlerde ortaya çıkan anomaliler ekseriya hafiftir ve sadece subklinik hipotiroidi ve değişen derecelerde tiroid büyümesi ile sonuçlanır (15).

1.1.6.2.4.2. İyot Eksikliği

Diyetsel iyot eksikliği anormal tiroid hormonogenezinin en yaygın nedenidir ve normal işlev görebilecek tiroid dokusu mevcudiyetine karşın tiroid hormon üretiminde yetersizlikle sonuçlanır. Dolayısıyla tiroid işlevleri normaldir. Ancak tiroid iyot metabolizmasında T_3 , T_4 sekresyonunda ve kan TSH düzeylerinde anomaliler gözlenir (16,17).

1.1.6.2.4.2.1. Basit Guatr, Endemik Guatr

Guatr, tiroid bezi büyümesi, genişlemesine verilen genel bir addır. Tiroid işlev bozukluğu göstermeyen guatrların "Basit Guatr" veya "Ötiroid Guatr" adıyla adlandırılıp, guatr ile birlikte seyreden diğer tiroid hastalıklarından ayrılması gerekir. Dolayısıyla ötiroid guatrın tam tanımı "tiroid işlev bozukluğu göstermeyen, tümör ve inflamasyon içermeyen tiroid hiperplazisi ve hipertrofisi ile seyreden tiroid bezi büyümesi" şeklinde yapılmaktadır (10).

Endemik guatr ise herhangi bir bölgedeki popülasyonun %10' undan fazlasında guatr bulunması anlamına gelir ve genellikle iyot eksikliği guatrının sinonimi olarak kullanılmaktadır. Bu terim "Endemik Kolloid Guatr" olarak da kullanılabilir (5,10,15).

Endemik guatr genellikle uzun süreli iyot eksikliğine bağlı olarak gelişir. Hemen tamamen ötiroid guatr tablosu halinde, nadiren de endemik kretinizm halinde ortaya çıkar. Ancak her endemik guatr bölgesinde endemik kretinizm gözlenmez.

Temel mekanizma iyot eksikliğinin tiroid bezindeki hormon üretimini engellemesi, böylece hipofizer TSH yapımını inhibe eden tiroid hormonlarının azalması ve dolayısıyla hipofiz ön lobunda fazla miktarda TSH salgılanmasına dayanmaktadır. TSH'ın tiroid hücrelerinde aşırı miktarda kolloid ve dolayısıyla Tg salgılamasına sebep olması bezin büyümesine yol açar. Tedavi edilmeyip eskiyen guatr olgularında sıklıkla nodülleşme görülür (nodüler guatr).

Iyot eksikliği olan bölgelerde TSH düzeylerinde anormal yükselmeler gözlenmez ancak ortalama TSH kan düzeyi, bu bölgelerdeki iyot eksikliği olmayan kontrol popülasyonlarından yüksektir. Bu fark özellikle tiroid bezinin guatr büyümesini başlatacak stimülasyonlara fazla duyarlı olduğu yaşlardaki çocuklarda belirgindir. TSH'daki yükselme, normal sınırlar içinde de olsa, uzun sürdüğünde tiroidin büyümeye meyilli foliküler hücrelerinin büyümesini kışkırtmaya yeterli olabilir. Dolayısıyla iyot eksikliği olan tiroid dokusunun TSH' a karşı duyarlılığının artmış olması TSH'daki ufak artışların guatrojenik etkili olmasına neden olur (18)

Diğer taraftan çeşitli biyolojik sistemlerde hücre proliferasyonunu etkileyen epidermal Büyüme Faktörü (EGF), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ve Transform edici büyüme faktörü beta (TGF, beta)'nın da

guatrojenezde rolünün olabileceği (19); Graves Hastalığında olduğu gibi tiroid büyümesini stimüle eden otoantikörlerin basit guatrda da rol alabileceği (18) ve son olarak da kısmen genetik faktörlerin de guatr gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (20).

1.1.6.2.4.3. İyot Fazlalığı

İyodun eksikliğine ilave olarak iyot fazlalığı da subklinik veya klinik hipotiroidizme neden olur. İyodun bu antitiroidal etkisi, tiroid bezinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu iyot organifikasyon prosesini inhibe etmesinden kaynaklanır. Normal kişilerde $\geq 500 \mu\text{g/gün}$ iyodun zayıf fakat geçici bir antitiroidal etkisi vardır (15).

1.1.6.2.4.4. Antitiroid Ajanlar

Doğal ve sentetik bir çok inorganik ve organik bileşiğin antitiroidal etkisi vardır. Böyle maddeler genellikle iyot transportunu, organifikasyonunu, eşlenme reaksiyonlarını bozarak tiroidal T_4 ve T_3 sentezini ve salgılanmasını inhibe ederler ve sonuçta hipotiroidizme ve guatr oluşumuna neden olurlar. Bunlardan ilaç olanlar hakkında Bölüm 1.5 ve Çizelge 1.2'de söz edilmiştir. Hipotiroidi ve guatra en yüksek sıklıkla neden olan ilaç lityum karbonattır. Lityum alan hastaların %1'inde klinik hipotiroidinin geliştiği bildirilmektedir (21).

Diğer taraftan organik ve mikrobiyal su kirleticileri ve besin olarak tüketilen bitkiler dahil birçok çevresel ve/veya doğal bileşenin guatrojenik etkileri vardır (17, 22). Mikroorganizmaların etkisinin organik guatrojenik kirleticilerin biyosentezine ve degradasyonuna sebep olmak suretiyle olduğu (22), sedimental kayalardan süzülen suların içinde bulunan alifatik hidrokarbon disülfür yapısındaki bileşiklerin (23); sularda kirleticisi olarak bulunan fenol türevlerinin, ftalat ve piridinlerin (24) ve sigara dumanındaki tiyosiyanatın (25) guatrojenik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Cruciferae familyası üyesi olan lahana, brüksel lahanası, kasava, bambu filizi, tatlı patates ve soya fasülyesi gibi bitkilerde bulunan siyanojenik glikozitler ve tiyoglikozitlerden kaynaklanan tiyosiyanat, izotiyosiyanat ve goitrin guatrojenik maddeler olarak bilinmektedir. Tiyosiyanatlar, tiroidin iyot tutulma mekanizmasını inhibe ederler; tiyonamidler ve goitrin organikleşme ve aktif tiroid hormon sentezini bozarlar. Ayrıca bu bileşiklerin aditif etkisi vardır (17,22). Diğer taraftan flavonoidlerin tiroid peroksidaz ve iyodotironin deiyodinaz enzimlerinin etkilerini inhibe edici ve tiroid hormonlarının periferik

metabolizmasını bozucu etkileri olduğu bildirilmektedir (26-28). Ancak doğal guatrojenlerin etkilerinin hipotiroidi geliştirecek kadar güçlü olmadığı, fakat özellikle bazı yörelerde endemik guatra önemli katkıları olduğu ileri sürülmektedir (15,29-31).

1.1.6.2.5. Sekonder (ikincil) hipotiroidizm

Hipofizer yada hipotalamik bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan TRH ve/veya TSH sekresyonundaki yetersizlikten kaynaklanan ve daha nadir gözlenen bir durumdur. Bu tip hipotiroidizmde serum tiroid hormon sekresyonları düşüktür fakat TSH düzeyi düşük, normal sınırlarda veya çok az yükselmiştir. T4 ve TSH düzeylerinin her ikisi de düşük olduğunda TRH testi uygulanır. Bazı kaynaklarda TRH eksikliğine bağlı olan yani hipotalamik nedenli hipotiroidizm “tersiyer hipotiroidizm” olarak adlandırılmaktadır (3,15).

1.1.6.2.6. Hipotiroidizmin Klinik Belirtileri

Hipotiroidizmin klinik özellikleri büyük ölçüde sebebinden bağımsızdır (10,16). Spektrumu subklinik hipotiroidizmden açık hipotiroidizm ve miksödemöz komaya kadar varan ölçüde geniştir. Organ sistem fonksiyonlarında gözlenen karakteristik değişiklik “yavaşlama”dır. Fiziksel ve mental aktivite, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nöromuskuler fonksiyonlarda yavaşlama söz konusudur. Yorgunluk, günde 14- 16 saat uyuma şeklinde aşırı uyku hali, soğuğa karşı intolerans, terlemenin azalması, aşırı kas tembelliği, kalp frekansının yavaşlaması, kalp debisinin azalması, bazen vücut ağırlığında artma, konstipasyon, mental tembellik, depresyon, derinin kabuklaşması ve kurumması, parestezi, işitme kaybı, iştahsızlık, kurbağaya benzer boğuk bir sesin gelişmesi, menstrüal bozukluklar en genel semptomları olarak sayılabilir (5,15).

Ağır vakalarda tüm vücuda yaygın olan ödemli bir görünüm ile karakterize miksödem denilen durum gözlenir. **Miksödem**, tiroid fonksiyonlarının hemen tamamen kaybıyla oluşur. Bu durumda, interstisyel alanda başlıca hiyalüronik asit ve diğer glikozaminglikanlar toplanır ve böylece interstisyel sıvının total miktarı da artar (5,15).

Diğer taraftan, tiroid hormon eksikliği kanın lipid içeriğini yükseltir. Kan kolesterolünün yükselmesine genellikle ateroskleroz ve arteriyoskleroz eşlik eder. Bu nedenle birçok hipotiroidi hastasında özellikle miksödemde

arteriyoskleroz gelişmekte, periferik vasküler hastalıklar, sağırılık ve çoğu kez ağır koroner skleroz ile erken ölümler görülmektedir (5)

Hastalığın tedavisi oral olarak uygulanan tiroid hormon preparatları ile yapılmaktadır.

1.2. İyot ve İyot Eksikliğine Bağlı Bozukluklar

Tiroid hormonlarının esansiyel bileşeni olan iyot, esansiyel eser elementler içinde insan ve hayvan fonksiyonları için önemi bilinen en eski elementlerden biridir. İyot elementi ve iyot eksikliği hemen daima guatr ile birlikte anılır. Ancak günümüzde, iyot eksikliğinin büyüme ve gelişme üzerindeki tüm etkileri, guatr yerine, " İyot Eksikliğine Bağlı Bozukluklar" (Iodine Deficiency Disorders [IDD]) terimi altında toplanmaktadır (32). Guatra ilişkin en eski referanslardan biri, efsanevi Çin imparatoru Shen- Nung'a (M.Ö. 3000) aittir. Shen- Nung, bitkiler ve kökler üzerinde hazırladığı eserinde, guatra ilişkin etkin bir çare olarak su yosunlarını göstermektedir. Eski Hindu Tıp literatüründe de aynı şekilde M.Ö.2000 yıllarından itibaren guatra ilişkin çok sayıda referans bulunmaktadır. M.Ö. 460- 370 yıllarında Hipokrat zamanında yanık sünger ve deniz yosunlarının guatrı iyileştirmek için diyetle katıldığı bilinmektedir. Guatrın sebeplerine ilişkin olarak ayın etkisiyle oluştuğu görüşünden, yaşam koşulları, atmosferin özellikleri ve hatalı beslenmeye dek çeşitli görüşler ileri sürülmüştür (33).

İyot, ilk kez 1811 yılında Courtois tarafından su yosununun külleştirilmesi ile izole edilmiştir. İsmi Yunanca'da menekşe anlamına gelen Iodes'den gelmektedir. 1900 yılından önce bu element, tiroid tarafından sentezlenen bir protein molekülünün esansiyel bir komponenti olarak tanımlanmıştır. 1816 yılından itibaren Proust tarafından guatr tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve 1820'de Coindet bu amaçla iyot preparatlarını önermiştir. Bununla birlikte guatr tedavisinde kullanımı, toksik yan etkileri nedeniyle itirazlarla karşılaşmış ve Coindet doğru dozajın gerekliliğini vurgulamıştır. Prevost daha sonraları guatr üzerinde belirgin bir etki oluşturan günlük 0.9- 2.0 mg kadar düşük doz uygulamasını gündeme getirmiştir. Guatrın önlenmesine ilişkin bir metod olarak tuzun iyotlanması yöntemi ise ilk kez 1831 yılında Fransız bilim adamı Boissingault tarafından ileri sürülmüştür (34).

1.2.1. İyodun Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

İyot periyodik cetvelin VII A grubunda yer alan ve flor, klor ve bromdan sonra halojen ailesinin bir üyesi olan bir elementtir (34-36):

Atom numarası	: 53
Atom ağırlığı	: 126.91
Erime noktası	: 113.5 °C
Kaynama noktası	: 184.43 °C
Özgül ağırlığı	: 11.27 g/L (gaz formu) 4.93 (katı)
Oksidasyon halleri	: -1, 0, +1, +3, +5, +7
Konfigurasyonu	: [Kr] 4 d ¹⁰ 5s ² 5 p ²
Çözünürlük	: Benzen, etil eter, etanol, kloroform, karbon tetraklorür, sikloheksanda çözünür. Sudaki çözünürlüğü daha azdır.

24 adet iyot izotopu tanımlanmıştır. Sadece tek bir stabil izotopu, ¹²⁷I, doğada bulunmaktadır. Suni radyoizotopu ¹³¹I, tiroid bezinin tedavisinde kullanılır

1.2.2. İyodun Doğadaki Dağılımı ve Yazgısı

İyot doğada yaygın olarak bulunur ve doğada bir iyot döngüsü bulunmaktadır. Yeryüzü oluşumunun ilk döneminde var olan iyodun büyük miktarları, kar ve yağmurlar ile toprak yüzeyinden yıkanarak ve rüzgar, nehirler ve seller ile denizlere taşınmıştır. Ayrıca iyot, toprak yüzeyinden buzullaşma ile de uzaklaştırılmıştır. Özellikle son buzul çağında iyotca zengin topraklar tamamen uzaklaştırılıp, okyanus primer iyot kaynağı haline gelmiş, iyotca zengin topraklar yerini yeni kristalen toprağa bırakmıştır. İyot toprak, hava, su ve canlı organizmalarda farklı düzeylerde bulunur. Bu düzeyler hava için ortalama 0.74 µg/m³, toprak için 300 µg/kg, tatlı su için 5 µg/L, deniz suyu için 50 µg/L ve hayvan vücudu için 0.4 mg/kg'dır. Bunlar içinde toplam iyot miktarı en fazla olan deniz suyudur (34,37,38).

İyodür iyonları güneş ışınları ile (> 560 nm) uçucu elementel iyoda okside olur. Her yıl yaklaşık 400.000 ton iyot okyanus yüzeyinden havaya geçer. Atmosferik iyot daha sonra yağmur ve karla toprağa ve bitkilere verilir. Sahil şeridi bölgelerinin havasında 400 µg/m³ün üzerinde iyot bulunabildiği, civar

bölge havasında ise $0.74 \mu\text{g}/\text{m}^3$ iyot bulunduğu bildirilmektedir. Diğer taraftan Şili'de dünyanın en yüksek ($0.5- 2 \text{ g}/\text{kg}$) toprak iyot düzeyine sahip bölgesindeki iyodun Pasifik Okyanus üzerinde antisiklonik hava akımı ile Antartika'dan geldiği düşünülmektedir (34,37,38).

Dik dağların yamaçlarında, ağır yağmurların etkisiyle ve kar suyu ve yağmurların oluşturduğu sellerle, örneğin Hindistan'da Ganj düzlüklerinde olduğu gibi, iyot eksikliği görülen bölgeler oluşmaktadır. Bu topraklarda yetişen tüm ürünlerde iyot eksikliği söz konusudur. Böyle alanlarda eğer tamamen bu ürünlere bağlı olarak beslenme söz konusu ise gerek insan ve gerekse hayvan popülasyonlarında iyot eksikliği gözlenir (39,40).

1.2.3. İyodun Günlük Alım Düzeyleri ve Doğal İyot Kaynakları

İyot, en yüksek oranda deniz bitki ve hayvanlarında olmak üzere, omurgalıların tiroid bezinde, organik kaynaklı atık materyalde, bazı doğal maden sularında, sedimental fosfat kayalarında ve de bazı mineral kaynaklarında bulunur. İnsan organizmasının iyot ihtiyacının önemli kısmı bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerden ve düşük oranda olmak üzere içme sularından karşılanır, dolayısıyla da toprak iyot içeriğine bağımlıdır (17).

Su iyot içeriği, yakın çevredeki toprağın iyot içeriğini yansıtır. Genellikle iyot eksikliği olan bölgelerde su iyot düzeyi $2 \mu\text{g}/\text{L}$ 'nin altındadır. Kara bitkilerinin iyot içeriği, toprak iyot içeriğine bağlı olarak değişir. Ortalama düzey $1 \text{ mg}/\text{kg}$ kuru ağırlık olmakla birlikte, iyot eksikliği olan topraklarda yetişen bitkiler için bu düzey $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'a kadar düşebilir (41).

İçme suyundaki iyot düzeyinin, bir bölgenin toprak ve kayalarının ve bu nedenle bölgesel olarak yetiştirilen besinlerin iyot içeriğini yansıttığı söylenebilmektedir. Karmarkar et al (41), Hindistan, Nepal ve Seylan'da guatr bölgelerinden alınan su örneklerinin iyot içeriğini $0.1- 1.2 \mu\text{g}/\text{L}$, Delhi'de guatr olmayan bir bölgede ise $9 \mu\text{g}/\text{L}$ düzeyinde saptamışlardır. Guatr insidansı %56 olan İngiliz köylerinde su iyot içeriğini $2.9 \mu\text{g}/\text{L}$ olarak belirlerken, guatr insidansı sadece %3 olan köylerde $8.2 \mu\text{g}/\text{L}$ olduğu bildirilmiştir (42).

Besinlerin iyot içeriği, esas olarak toprak tipi, toprağın iyot içeriği ve kullanılabilirliği ve uygulanan gübrenin yapısı ve miktarındaki farklılıklara ve iklim koşullarına bağlı olarak son derece yüksek değişkenlik gösterir. Benzer şekilde iyotca zengin yem ile beslenmiş hayvanlardan elde edilen süt, yumurta gibi hayvansal gıdaların da iyot içeriği zengindir. Süt, süt ürünleri,

yumurta, et ve balığın bitkisel kaynaklı besinlere oranla daha büyük miktarlarda iyot içerdiği bilinmektedir. Deniz ürünleri, diğer tüm besin kaynaklarına oranla en zengin iyot kaynağıdır. Kabuklu deniz hayvanları ve balık 300- 3000 $\mu\text{g/kg}$ iyot içerebilir. Tatlı su balığı için bu miktar 20- 40 $\mu\text{g/kg}$ 'dır (34,37). Çizelge 1.5'de farklı gıdaların iyot içeriği görülmektedir

Çizelge 1.5. Besinlerin İyot İçeriği

Besin Maddesi	Örnek Sayısı	İyot ($\mu\text{g/kg}$ yaş ağırlık)	
		Ortalama $\pm$ SEM	Medyan
Deniz ürünleri	7	660 $\pm$ 180	540
Sebze	13	320 $\pm$ 100	280
Et ürünleri	12	260 $\pm$ 70	175
Yumurta	11	260 $\pm$ 80	145
Süt ürünleri	18	130 $\pm$ 10	139
Ekmek ve tahıllar	18	100 $\pm$ 20	105
Meyve	18	40 $\pm$ 20	18

Besinlerin hazırlanma şekli de iyot içeriğini etkiler. Pişirme ile iyot düzeyinin azaldığı bildirilmektedir. Bu azalmanın kızartma ile %20, ızgara yapma ile %23 ve kaynatma ile %58 kadar çok olduğu gösterilmiştir (43).

Besinlerdeki doğal iyot içeriğinin yanısıra farklı nedenlerle kullanılan ve iyot içeren pekçok kimyasal bileşik de günlük alım düzeyini etkileyen iyot kaynakları olarak karşımıza çıkmaktadır (34,37).

İneklerde meme dezenfeksiyonu için iyodoforların önerilen şekilde kullanımı, inek sütünün iyot içeriğini 100- 150 $\mu\text{g/L}$ 'ye kadar artırmaktadır. (37). İneklerde tedavi amacıyla kullanılan 200 mg/kg etilendiamindihidroiyodürün, süt iyot içeriğini 1559 $\pm$ 771 $\mu\text{g/L}$ ' a kadar yükselttiği bildirilmiştir. İlaçlara, içecek, gıda ve kozmetiklere renklendirici olarak katılan 2,4,5,7- tetraiyodo floressein (eritrozin), bir diğer önemli yapay iyot kaynağıdır ve % 58 oranında iyot içerir. Bazı ülkelerde ekmeklere katılan iodatlar da dahil olmak üzere iyotlu tuz, iyotca zenginleştirilmiş hayvan yemleri, iyot içeren veteriner ilaçlar, hijyenik preparatlar ve renklendirici

maddeler günlük iyot alım düzeylerini doğal düzeylerin pek çok kat üstüne artırmaktadır (34,37,44).

İyot gereksinimini karşılamak üzere önerilen günlük alım düzeyi (RDA) yetişkinler için 150 $\mu\text{g/gün}$ olarak kabul edilmektedir (45). Bu düzey normal büyüme ve gelişme için esansiyel olan normal tiroid fonksiyonlarının idamesi için yeterlidir. Diyetle guatrojen maddelerin bulunması durumunda alımın 200-300 $\mu\text{g/gün}$ e artırılması önerilmektedir (37,44).

Hamilelikte fetusun ekstra ihtiyacını karşılamak için diyetssel alımda 25 $\mu\text{g/gün}$ düzeyinde bir artış yapılması önerilmektedir. Laktasyon dönemindeki kadınlar için ilave alım 50 $\mu\text{g/gün}$ olarak bildirilmiştir. Bu artış süt ile iyot kaybını karşılamak için değil, bebeğin tahmini ihtiyacını karşılamak üzeredir. Farklı yaş grupları için RDA değerleri Çizelge 1.6'da görülmektedir. RDA değerleri kadın ve erkek için aynıdır. 1000 μg 'a kadar olan günlük alım düzeylerinin yetişkinler için güvenli olduğu kabul edilmektedir (37,45).

Çizelge 1.6. İyot RDA Değerleri

Yaş/ Durum	RDA ($\mu\text{g/gün}$)
0- 6 ay	40
6- 12 ay	50
1- 3 yaş	70
4- 6 yaş	90
7- 10 yaş	120
Adolesan ve yetişkin	150
Hamilelik	175
Laktasyon	200

1.2.4. İyodun Organizmadaki Yazgısı

1.2.4.1. Absorbsiyon

İyot, gıdalarda ve suda büyük ölçüde inorganik iyodürler olarak bulunur. Bu formda gastrointestinal kanal (GI) boyunca hızla ve tam olarak absorbe edilir, ancak az miktarda feçeste görülür. İnorganik iyodun diğer formları, absorbe olmadan önce iyodüre indirgenir. İyodine amino asitler, iyodüre oranla çok daha yavaş ve daha az olmakla birlikte iyi absorbe olurlar (34,37,43). Diyetel iyodürlere ilave olarak tükürük, diğer GI sıvılara salgılanan iyodürler ve tiroid hormonlarının yıkım ürünleri sindirim kanalından reabsorbe edilirler (34).

İyot ve iyodürler akciğerlerden de kolayca absorbe edilir. İyot tentürü, iyodoforlar ve organik iyot içeren bileşiklerin uygulanmasını takiben ciltten önemli ölçüde iyot absorpsiyonu meydana gelmektedir (46).

1.2.4.2. Dağılım ve İyot Havuzu

Absorbe olan iyot, hemen plazmaya dağılır ve bir iyot havuzuna girer. Total iyot havuzu, alyuvarlar ve iyodun selektif olarak konsantre olduğu tiroid, tükürük bezi ve gastrik bezler ile birlikte tüm ekstraselüler boşlukta bulunan iyottan oluşur. Total havuz içinde dengeye hemen ulaşılır. İyot havuzu, diyetle eksojen olarak ve tükürük, gastrik sıvı ve tiroid hormonlarının yıkımı ile endojen olarak devamlı dolar. Bu havuzdan tiroid, böbrek, tükürük bezi ve gastrik bezlerin aktiviteleriyle de iyot kaybı söz konusudur (43,47).

Koutras (47), iyot metabolizmasını üç temel havuzdan oluşan bir metabolik siklus olarak değerlendirmektedir:

- i. Plazma inorganik iyodu (PII)
- ii. Tiroid içi iyot
- iii. Hormonal iyot veya plazma ve dokuların proteine bağlı iyodundan oluşan havuz

Bu havuzların ilkinden tiroid ve böbrekler tarafından iyodürün ayrılma hızı, tiroid klerensi ve renal klerensi olarak adlandırılır. Sağlıklı insanlarda iyot havuzundan total klerens ~50 ml/dk hızda meydana gelir. Renal iyodür klerensi, plazma iyodür konsantrasyonuna bağlı olmaksızın ~35 ml/dk hızda sabittir. Aksine tiroid klerensi plazma iyodür konsantrasyonundaki

değişikliklere duyarlıdır ve bez aktivitesi ile değişir. Normal bireylerde tiroid, 10- 20 ml/dk 'lık bir ortalama klerens ile temizler, halbuki ekzoftalmik guatr veya Graves hastalığı gibi hipertiroidi olgularında genelde 100 ml/dk'lık bir klerens söz konusudur ve 1000 ml/dk nın üzerine çıkması da olasıdır (37).

1.2.4.3. Dokularda İyot

İyot iyonları, tüm dokulara geçebilme yönünden klor iyonlarına benzer, fakat % 70- 80 oranında tiroid bezinde konsantre olur. Overler, hipofiz bezi ve tükürük bezi de yüksek düzeyde iyot içerir. Sağlıklı bir yetişkin insan vücudu, toplam olarak 15- 20 mg iyot içerir. Bunun % 70-80'i tiroid bezinde bulunmaktadır. Dolayısıyla, 15-25 g'lık ağırlığı ile total vücut ağırlığının ~ %0.03'ünü teşkil eden tiroid bezi bir eser elementi en yüksek konsantrasyonda taşıyan bir organ olma niteliği gösterir (34,37,43).

Tiroid bezinin total iyot konsantrasyonu, iyot alımı, yaş ve bez aktivitesi ile değişir. Türler arasındaki varyasyon azdır. Ancak bu açıdan deniz balıklarının tiroidi daha zengin, sıçanlarınkı ise diğer memeli türlerine göre daha zayıftır. Normal sağlıklı memeli tiroidi % 0.2- 0.5 iyot içerir. Bezdeki iyot, inorganik iyot, MIT, DIT, T₄, T₃, T₄ içeren polipeptitler, tiroglobulin ve muhtemelen diğer iyodine bileşikler olarak bulunur. İyot içeren komponentlerin oran ve miktarları, beze iyot sağlanması, guatrojenlerin varlığı (guatrojenler iyot yakalama mekanizmasını veya hormonogenez prosesini inhibe edebilir), bazı hastalıkların varlığı, genetik kaynaklı olan metabolik bozukluklar ile değişmektedir (34,37,43).

İskelet kasındaki iyot konsantrasyonu tiroid bezinin 1/1000 inden daha azdır, fakat büyük kütlesi nedeniyle total vücut iyodunun tiroidden sonra en fazla bulunduğu doku olarak değerlendirilmektedir. Diğer dokulardaki iyot düzeyleri kas: $0.01 \pm 0.001 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık, beyin : $0.02 \pm 0.002 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık ,testis: $0.02 \pm 0.003 \mu\text{g l/g}$ yaş ağırlık, lenf düğümü: $0.03 \pm 0.01 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık, böbrek: $0.04 \pm 0.01 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık, akciğer : $0.07 \pm 0.03 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık, over : $0.07 \pm 0.03 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık, karaciğer : $0.20 \pm 0.06 \mu\text{g l /g}$ yaş ağırlık şeklinde sıralanabilir (48).

Farklı araştırmacı grupları, overler, hipofiz bezi, safra ve tükürük bezinde diğer tiroid dışı organlara oranla belirgin derecede daha yüksek iyot bulunduğunu bildirmektedir. Gözün özellikle orbital yağ ve orbital kas kısmında da önemli konsantrasyonda iyot bulunmaktadır (49,50).

Dokularda iyot, hem inorganik, hem de organik bağılı formda bulunur. İnorganik form normalde son derece düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (0.01 µg/g). İyot tükürükde hemen hemen tamamen inorganik formdadır.

1.2.4.4. Kanda İyot

Kanda iyot, hem organik hem de inorganik formda bulunur. Plazma inorganik iyodür düzeyi için normal sınırlar 0.08- 0.6 µg/dl olarak verilmektedir. 0.08 µg/dl'nin altındaki değerler iyot eksikliğini düşündürür. 1 µg/dl'nin üstündeki değerler ise eksojen iyot alımını gösterir (51).

Kandaki organik iyot esas olarak plazma proteinlerine bağılı T₄ olarak bulunur. Sadece çok küçük bir kısmı, %0.5 kadarı, serbest T₄ (FT₄) halindedir. Plazma organik iyodunun % 10 kadarını ise T3 ve DIT dahil diğer iyotlu bileşikler oluşturur (37).

Kanın iyot içeren komponentlerinin tayini için geliştirilen yöntemler tiroid statüsünün göstergesi olarak kullanılmaktadır. Proteine bağılı iyot (PBI), insanda tiroid aktivitesi ile uyum gösterir ve normal ortalama değeri 5-6 µg/dl'dir. Plazma TT₄' ü tiroid fonksiyonları ile iyi bir korelasyona sahiptir. Ancak T₄ bağlayıcı globulindeki çeşitli nedenlere bağılı bir artış, ölçülen T₄ düzeylerinde de hatalı bir artışa neden olabilir. Bu nedenle FT₄ düzeyi tayini daha iyi bir göstergedir. Son yıllarda kullanılan, tiroid hormonları ve TSH düzeylerinin radyoimmünoassay yöntemleri ile yapılan tayinler bu göstergelerin güvenle değerlendirilmesine olanak vermektedir (52).

1.2.4.5. Sütte iyot

Avrupa'da insan sütündeki ortalama iyot konsantrasyonunun 80 µg/L (53), Amerika Birleşik Devletlerinde 160 µg/L olduğu bildirilmektedir (54). Bu farklılığın nutrisyonel ve coğrafik farklılıklardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, insan sütündeki ortalama iyot miktarının 109 mg/L olduğu belirlenmiştir (55). Ortalama inek sütü konsantrasyonu ise 10- 300 µg/L'dir (56).

Sütteki iyot konsantrasyonu diyetssel iyot alımından büyük ölçüde etkilenir. Günlük 100 mg potasyum iyodür ile yapılan bir suplemantasyonla inek sütündeki iyot düzeyinin normal 20- 70 µg/L'den 510- 1070 µg/L düzeyine kadar arttığı bildirilmiştir (56)

1.2.4.6. İyot İtrahı ve İdrar İyot Düzeyleri

İyot itrahi için ana yol böbreklerdir. Daha az miktarlarda feçes ve ter ile atılır. İyodür için renal eşik değeri bulunmamaktadır, bu nedenle ağır iyot eksikliğinde bile idrar ile kayıp devam eder (34,37,43).

Diyetsel iyot düzeyleri düşük olan tropikal bölgelerde, ter yoluyla iyot kaybı önemlidir (34,37). Diğer taraftan fekal yolla iyot atılımı için sınırlar, normal yetişkinlerde, 6,7- 42,1 $\mu\text{g/gün}$ olarak verilmektedir (57).

Laktasyon döneminde, vücut sıvılarındaki iyot konsantrasyonu ve günlük alım düzeyleri ile orantılı olmak üzere büyük miktarlarda iyot süte salgılanır. Süte geçen iyot miktarı ortam sıcaklığı ile artar (34).

İdrar ile itrah düzeylerinin, plazma iyot konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon göstermesi ve organizmadaki iyodun çok önemli kısmının idrarla atılıyor olması nedeniyle idrar iyot düzeyleri, iyot alımının iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (58). Mutlak minimum günlük iyot ihtiyacı $\sim 50 \mu\text{g}$ olduğu için, $<50 \mu\text{g/gün}$ 'ün altındaki idrar itrah düzeyleri iyot eksikliğine işaret eder. Ancak toplam idrar iyot düzeyinin $100 \mu\text{g/gün}$ olduğu durumlarda bile bir ölçüde yetersizlik söz konusu olabilir. Bir yöredeki ortalama toplam idrar itrah düzeyinin $< 25 \mu\text{g/gün}$ olması halinde sıklıkla kretinizm gözlenmektedir (58).

Ancak idrar iyot düzeylerini bir şekilde saptamak için gerekli 24 saatlik idrarı toplamak güçtür. Bunun yerine iki yaklaşım ileri sürülmektedir: (a) Rastgele idrar örneklerinde iyot ve kreatinin ölçümü yaparak sonuçların $\mu\text{g/g}$ kreatinin cinsinden verilmesi, (b) "Spot" örnekleme yapıp idrar iyot konsantrasyonlarının $\mu\text{g/100 ml}$ cinsinden ifade edilmesi. Bu son şekilde yapılan ölçüm ve değerlendirmenin yeterli sayıda (≥ 40 denek) olması halinde kreatinin üzerinden yapılan değerlendirmeden de daha güvenli olduğu ileri sürülmektedir (58).

1.2.6. İyodun Fizyolojik İşlevleri

İyodun bilinen tek fizyolojik rolü, tiroid hormonlarının sentezinde yer almasıdır. Bölüm 1.4'de ayrıntılı olarak verildiği gibi tiroid hormonları termoregülasyonda, intermedier metabolizmada, üreme işlevlerinde, büyüme ve gelişmede, dolaşımda ve kas fonksiyonlarında aktif role sahiptir ve tüm hücrelerde oksidasyon hızını kontrol ederler. Tiroid hormonları ayrıca:

- (1) Dokuların fiziksel ve mental gelişimi, farklılaşma ve maturasyonunu etkilerler
- (2) Diğer endokrin bezleri, özellikle hipofiz ve gonadları etkilerler
- (3) Nöromuskuler işlevleri etkilerler
- (4) Cilt üzerinde saç ve tüylerin büyümesi üzerine etkilidirler
- (5) Mineraller ve su dahil çeşitli besin öğelerinin metabolizmasını etkilerler (59,60)

Tiroid hormonlarının biyolojik etkileri tür, yaş ve farklı dokular arasında değişkenlik gösterir. Fetus, yenidoğan ve çocuklarda ana etki hücresel farklılaşma, büyüme ve gelişim üzerinedir. Bu etkilere, muhtemelen gen ekspresyonu üzerindeki etkileri aracılık eder. Yeni proteinlerin ve enzimlerin sentezinin artışı ve mevcut enzimlerin de aktivasyonu şeklinde sonuçlanır (61).

1.2.7. İyot Eksikliği ve IDD

Diyetsel iyot eksikliği tüm yaş gruplarını, fakat özellikle hamile kadınları, gelişmekte olan fetusu ve yenidoğanı etkileyen geniş bir hastalık/ bozukluk spektrumuna neden olur. Uzun yıllar iyot eksikliğine bağlı etkileri tanımlamada guatr terimi kullanılmıştır. Guatr, gerçekten de, iyot eksikliğinin gözle görülür, açık ve alışlagelmiş bir sonucu olarak gelişmektedir. Ancak Bölüm 1.1.6.2.4.3' de de tanımlandığı şekilde guatr tiroid genişlemesi/ büyümesi anlamına gelir ve iyot eksikliği dışındaki çeşitli nedenlerle ve tiroid bezini etkileyen çeşitli bozukluklar sonucu da ortaya çıkar. Ayrıca iyot eksikliğinin sonuçları guatr ile sınırlı değildir. Bu nedenle Bölüm 1.1.2'de de tanımlandığı şekilde iyot eksikliğine bağlı bozukluklar "IDD" terimi altında toplanır (Çizelge 1.7). IDD'nin insan gelişiminin farklı dönemlerini kapsayan ayrıntılı spektrumu da Çizelge 1.8'de görülmektedir (44,62,63).

Çizelge 1.7. İyot Eksikliğine Bağlı Bozukluklar

Endemik guatr
Endemik kretinizm
Entellektüel yeteneksizlik
Büyüme gecikmesi
Neonatal hipotiroidi
Neonatal hipertirotropinemi
Erken ve geç gebelik kayıplarında artış
Perinatal mortalite ve bebek mortalitesinde artış

Çizelge 1.8. IDD'nin Farklı Gelişim Dönemlerine Göre Dağılımı

Gelişim Dönemi	Hastalık/ Bozukluk
Fetus	Düşük Ölü doğum Konjenital anomali Artmış perinatal mortalite Artmış bebek mortalitesi Nörolojik kretinizm Miksödemöz kretinizm Psikomotor kusurlar Mental yetmezlik, sağırılık dilsizlik, spastik difleji, şaşılık Mental yetmezlik, cücelik
Yeni doğan	Yenidoğan guatrı Yeni doğan hipotiroidizmi
Çocuk ve adolesan	Guatr Çocukluk/gençlik hipotiroidizmi Bozulmuş mental fonksiyonlar Gecikmiş fiziksel gelişim
Yetişkin	Komplikasyonlu guatr Hipotiroidizm Mental işlev bozukluğu İyodun indüklediği hipertiroidizm
Tüm yaşlar	Nükleer radyasyona karşı artmış duyarlılık

İyot eksikliğinin en belirgin sonucu endemik guatr olmakla birlikte, en önemli ve en ağır etkisi gelişmekte olan beyin üzerinde yaptığı hasardır. Bunun da en ağır şekli "Endemik Kretinizm" denilen nörolojik sekeller tablosudur. Beynin gelişiminin en kritik zamanında hipotiroidi ile karşı karşıya kalmasıyla ortaya çıkar. Ancak iyot eksikliği, bu daha nadir görülen durum dışında da, daha hafif nörolojik bozukluklara yol açabilir ve sonuçta entellektüel yeteneklerde azalma, zeka geriliği, gelişim ve ergenlik gecikmesi olur. Ayrıca, iyot eksikliği bölgelerinde yüksek prevalans hızında perinatal mortalite ve bebek mortalitesi ve erken veya geç dönemdeki düşük sıklığında önemli artışlar gözlenir (63).

İyot eksikliği, "önlenebilir" beyin hasarı ve mental retardasyonun en önemli ve tek sebebi olarak tanımlanmaktadır (64,65). 1995 yılı UNICEF raporu, dünyada 1.6 milyar (dünya nüfusunun yaklaşık %30'u) kişinin IDD yönünden risk altında olduğunu, yaklaşık 900 milyon insanda iyot eksikliğine bağlı hastalıkların görüldüğünü, 5 milyondan fazla kişide kretinizm olgusunun görüldüğü ve milyonlarca kişinin daha mental ve nörolojik eksikliklerden etkilendiğini bildirmektedir (66). En azından 20 milyon insanda, annelerinin hamilelikleri süresince görülen iyot eksikliğine bağlı olarak zeka geriliği olduğu tahmin edilmektedir (65). Son olarak WHO'nun 1998 yılı raporunda (64) dünya nüfusunun %14'ünün IDD'den etkilendiği, 834 milyon kişinin guatrlı olduğu ve iyot eksikliği olan çocukların ve yetişkinlerin IQ skorlarının, eksikliği olmayan bireylerden düşük olduğu bildirilmektedir.

Hetzel (67) iyot eksikliğine bağlı hastalıkları, şiddetine göre üç evrede sınıflamaktadır. Bu sınıflama evrelere karşılık gelen ortalama idrar iyot düzeyleri ve guatr prevalans hızı ile birlikte Çizelge 1.9'da verilmiştir.

Çizelge 1.9. Hetzel (67)'e Göre IDD Sınıflaması

Hafif IDD	Guatr prevalansı %5-20 Ortalama idrar iyot düzeyi 3.5- 5.0 µg/dl
Orta IDD	Guatr prevalansı % 20- 30 ve hipotiroidizm Ortalama idrar iyot düzeyi 2- 3.5 µg/dl
Şiddetli IDD	Yüksek guatr prevalansı (≥ % 30) Endemik kretinizm (prevalans% 1-10) Ortalama idrar iyot düzeyi ≤ 2 µg/dl

Günlük toplam idrar iTRAH düzeyleri üzerinden yapılan diğer bir iyot eksikliği sınıflaması Çizelge 1.10'da görölmektedir (68,69)

Çizelge 1.10. Günlük Toplam İdrar İTRAH Düzeyine Göre Yapılan IDD Sınıflaması

Evre I (Hafif)	• Toplam idrar iyot düzeyi: 50- 100 µg/gün (g kreatinin veya L idrar üzerinden) • Bu düzey, normal fiziksel ve mental gelişim için yeterlidir, fakat popülasyonun %10-20'sinde palpe edilebilir guatr gelişir • Plazma TSH düzeyi normaldir
Evre II (Orta)	• Toplam idrar iyot düzeyi: 25- 50 µg/gün (g kreatinin veya L idrar üzerinden) • Popülasyonun %20-50'sinde palpe edilebilir guatr gelişir, nodüler guatr yaygındır, hipotiroidizm görülebilir • Popülasyonun %10-20'sinde TSH düzeyleri artabilir. • Sağırılık ve mental defektlere rastlanabilir.
Evre III (Ağır)	• Toplam idrar iyot düzeyi: <25 µg/gün (g kreatinin veya L idrar üzerinden) • Popülasyonun %40->90'ında guatr gelişir, hipotiroidi yaygındır ve kretinizm prevalansı %1-10'dur. • Plazma TSH düzeyi popülasyonun %30-50'sinde artar

WHO'nın 1997 yılı raporunda ise (44) bu sınıflama Çizelge 1.11'de görüldüğü gibi yapılmaktadır.

Çizelge 1.11. IDD Şiddeti Değerlendirmesi için Epidemiyolojik Kriter Olarak Önerilen WHO Sınıflaması

İdrar iyot düzeyleri Medyan µg/dl	IDD Evresi	Guatr Prevalansı
< 2.0	Ağır	≥ %30
2.0- 4.9	Orta	%20-29.9
5.0- 9.9	Hafif	% 5-19.9
≥ 10.0	Eksiklik yok	————

1.2.7.1. Fetal İyot Eksikliği

Fetusta gözlenen iyot eksikliği, annedeki iyot eksikliğinden kaynaklanır. Bu eksiklik ölü doğum, düşük ve konjenital anomali insidansında artışla sonuçlanır. Gözlenen bu etkiler iyot verilerek önlenebilmektedir. İyotlu yağ verilerek yapılan çalışmalar, fetal ve neonatal ölümlerde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (37,44).

Papua Yeni Gine'den elde edilen veriler, maternal tiroksin düzeyleri ile mortalite ve kretinizm oluşumu dahil hamileliğin sonuçları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çok düşük TT₄ düzeyine (< 25 µg/ml) sahip anneler arasındaki perinatal ölüm oranı %36 iken, > 25 µg/ml olan kadınlarda neonatal mortalite oranı %16.4 bulunmuştur. Bu durum FT₄ için de geçerlidir. Bu veriler, maternal tiroksin fonksiyonunun fetusun yaşaması ve gelişimi üzerindeki önemini göstermektedir (37,44,70).

Fetal iyot eksikliğinin en önemli etkisi endemik kretinizmdir. Bu sporadik formdan oldukça farklıdır. Endemik kretinizm iyot alımı 25 µg /gün' ün altında olduğunda oluşur. Guatr prevalansı %30-40 olduğunda, bir kaç kretin bebek doğmaktadır. Guatr prevalansı ile doğru orantılı olarak kretinizm prevalansı da artar. %70- 80 guatr prevalansı söz konusu olduğunda ise doğanların %10' unda kretinizm olgusuna rastlanmaktadır (37,44,62). Kretinizmin iki ana tipi tanımlanmıştır:

- (1) Nörolojik Tip: En genel formudur. Mental yetersizlik, sağırılık- dilsizlik, spastik difleji ve şaşılık ile karakterizedir.

(2) Miksödematöz Tipi: Daha az sıklıkla gözlenir. Mental yetersizlik, hipotiroidizm ve cücelik ile karakterizedir.

Kretinizm halen Çin, Hindistan ve Endonezya'nın şiddetli iyot eksikliği gözlenen alanlarında yaşayan insanların %10' unda; Asya ve Okyanusya (Papua Yeni Gine)' de, Afrika (Zaire) ve Güney Amerika (Arjantin, Bolivya, Ekvator ve Peru) da gözlenmektedir. Zaire hariç tüm bu alanlarda nörolojik tip predominanttır. Zaire' de guatrojenik olduğu bilinen ve çok tüketilen kassavaya bağlı olarak miksödem kretinizmin daha sık gözleendiği bildirilmektedir (37,44).

1.2.7.2. Yeni Doğanda İyot Eksikliği

İyot eksikliği perinatal mortalitede artışa neden olur, bu risk çocukluk çağı boyunca yüksektir. Ayrıca düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali hızında artış gözlenir (71) Bu etkilere ilave olarak iyot eksikliğinin normal beyin gelişimi üzerinde de önemli etkisinin olduğu görölmektedir. Etkilenen bebeklerin beyni normalin 1/3'ü kadardır, ancak ikinci yılın sonuna kadar hızlı bir şekilde büyümeye devam eder (72,73). Bu veriler tiroid hormonlarının normal beyin gelişimi için esansiyel olduğunu göstermektedir. Yeni doğandaki iyot eksikliğinin tedavi edilmemesi halinde hipotiroidi tüm bebeklik ve çocukluk çağında devam eder ve fiziksel ve mental retardasyonla sonuçlanır.

1.2.7.3. Çocukluk ve Adolesan Dönemde İyot Eksikliği

Çocuklarda iyot eksikliği, karakteristik olarak guatr ile kendini gösterir. Prevalans yaş ile artar, özellikle ilk 10 yılın ardından adolesan dönemde maksimuma ulaşır. Kızlarda erkeklere oranla prevalans daha yüksektir (37, 44). 6- 12 yaş aralığının üzerindeki okul çağı çocuklarındaki guatr oranı, toplumdaki iyot eksikliği varlığının uygun bir göstergesidir (44).

Bir çok ülkede iyot eksikliği gözlenen bölgelerde yaşayan okul çocuklarında, iyot eksikliği olmayan alanlarda yaşayanlara oranla okul performansı ve IQ düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (74). Bu tür çalışmaların düzenlenmesi, uygun bir kontrol grubunun oluşturulmasındaki sorunlar nedeniyle oldukça güçtür. Okul performansını ve IQ düzeyini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır ve bu faktörler yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. İyot eksikliği olan alanların daha fazla sosyal yetersizlik

gözlenen, daha zayıf okulların olduğu , daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip, genel beslenmenin daha zayıf olduğu alanlar olması ve ayrıca Batı ülkelerinde geliştirilmiş testlerin gelişmekte olan ülkeler için uyarlanması problemleri dikkate alınması gereken faktörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte bir çok çalışma, tüm bu söz konusu faktörler dikkate alındığında, iyot eksikliğinin okul performansını bozabildiğini göstermektedir (75).

Okul çocuklarına yapılacak olan iyot suplemantasyonu ile mental gelişim, okul performansı ve motor gelişimde önemli bir ilerleme gözlemlendiği bildirilmektedir (37,64).

1.2.7.4. Yetişkinlerde İyot Eksikliği:

İyot eksikliğinin yetişkinlerdeki en genel etkisi "endemik guatr"dır. Endemik guatr, bozulmuş fetal, mental ve sosyoekonomik gelişme , ölü doğum, düşükler, konjenital defektler ve endemik kretinizm ile sonuçlanır. Endemik guatrlı yetişkinlerde klasik klinik hipotiroidizm yoktur. Bununla birlikte hipotiroidizmdeki gibi azalmış T_4 düzeyleri (TT_4 ve FT_4) genel olarak gözlenir. T_3 düzeyleri normal veya artmıştır, TSH düzeyleri değişmez veya bir miktar artma gözlenebilir. T_3 ve TSH düzeylerindeki artış, endeminin şiddeti, bireylerin yaş ve cinsiyeti ile ilişkilidir. Çoğu endemik bölgelerde TT_4 ve FT_4 'deki azalma ve T_3 'deki artma kadınlarda erkeklerden fazladır. 15 yaşın altındakilerde TSH ve T_3 artışları yetişkinlerden fazladır. T_4 ve TSH arasındaki zıt ilişki yaşla azalır. Bunun kısmen çocukluk çağındaki guatr prevalansının yüksek olmasından kaynaklandığı, ancak TSH dışındaki mekanizmalarında tiroidin mekanizmasına eşlik edebileceği, bu mekanizmaların ise tiroid hücrelerinin intrinsik olarak yüksek hızda replikasyonu ve diğer büyüme faktörleri olabileceği ileri sürülmektedir (17,63).

Diğer taraftan plazma T_4 düzeyi beyin ve hipofizdeki T_3 'ün majör determinantıdır. Nitekim iyot eksikliği olan sıçarlarda plazma T_4 düzeylerindeki azalma ile birlikte beyin T_3 düzeylerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (76). Bu bulgular endemik guatrlı bireylerin beyin fonksiyonlarının suboptimal oluşunun nedenlerini ortaya koymakta ve iyot eksikliğinin düzeltilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Yanlız bu noktada, T_4 ve T_3 arasındaki ilişkinin selenyumun eksikliğinden de etkilendiğini ilave etmek gerekir (44). Bu konuya Bölüm 1.3'de ayrıntılı olarak değinilmektedir.

1.2.7.5. İyot Eksikliğine Bağlı Hastalıkların Global Dağılımı

Endemik guatr ve IDD, tüm dünya popülasyonunun ortak bir sorunudur. Tüm dünyada sadece yüksek dağlık bölgelerde değil düzlük alanlarda da iyot eksikliği görülmektedir (62,77). Afrika'da, Orta Afrika ülkeleri, Zambia, Zimbabe, Tanzanya ve Namibya'da, iyot eksikliğinden çok şiddetli düzeyde etkilenen bölgeler bulunmaktadır (78). Bu alanlarda guatr prevalansı %70-80'in üzerindedir ve kretinizm oranı yüksektir.

Asya'da, Himalaya Dağları boyunca yer alan ülkeler, Pakistan, Nepal, Butan, Hindistan'da da guatr prevalansının %70- 80 olduğu, Endonezya ve Çin'de de guatr ve kretinizm prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir (62).

Latin Amerika'da bir çok ülkede iyot profilaksisi etkin bir şekilde yürütülmektedir. Bununla birlikte özellikle Ekvator, Peru ve Bolivya'da hala yüksek endemik guatr prevalansı gösteren alanlar bulunmaktadır (62).

Avrupa'da 1980'lerin sonlarında Avrupa Tiroid Birliği'nin katkılarıyla yapılan araştırma sonuçları, İskandinav ülkeleri, Avusturya ve İsviçre hariç çoğu Avrupa ülkesinin veya en azından bu ülkelerin bazı alanlarının hala iyot eksikliğinden etkilendiğini göstermiştir (79). Yakınlarda yapılan bir çalışma Avrupa'da sadece 5 ülkede, Avusturya, İsviçre, İsveç, Finlandiya, Norveç, iyot eksikliğinin kontrol altına alındığını; Belçika, Çekoslovakya, Danimarka, Fransa, Macaristan, İrlanda, Portekiz ve İngiltere'de marjinal olarak ve bazı bölgelerde bulunduğu, Sırbistan, Hollanda ve Doğu Avrupa ülkelerinde bir çözüm periyodundan sonra şimdi tekrar nüksettiğini; diğer tüm Avrupa ülkelerinde (Bulgaristan, Almanya, Yunanistan, İtalya, Polonya, Romanya, İspanya ve Türkiye) orta ve ağır düzeylerde eksiklik bulunduğunu göstermektedir (77,80). Akdeniz ülkelerinin bazı bölgelerinde ve Güney Almanya'da guatr sıklığının %30-80 olduğu, kretinizmin İspanya ve Sicilya'da bazı popülasyonlarda hala mevcut olduğu bildirilmektedir (77, 81)

1.2.7.6. Ülkemizde İyot Eksikliği ve IDD

Mevcut veriler endemik guatrın tüm Türkiye'yi kapsayan bir problem olduğunu ancak bölgeler arasında prevalans farklılıklarının bulunduğunu göstermektedir. Ülkemizde bu konuya ilişkin ilk epidemiyolojik çalışmalar 1935'de (82) ve 1948'de (83) yapılmıştır. Daha sonra 1956'da yayınlanan bir çalışmada endemik guatrın 3 bölgede (Isparta- Burdur, Kastamonu,

Rize/Giresun'da) yaygın olduğu bildirilmiştir (84). İlk geniş kapsamlı çalışma Koloğlu ve Koloğlu (85) tarafından 1977'de yayınlanmış, farklı yörelerin su ve besin iyot düzeyleri ölçülmüş, normal düzeylerin altında olduğu bildirilmiştir. Urgancıoğlu ve ark.(86) 1987'de yayınladıkları çalışmalarında 493 yerleşim yerinden topladıkları 676 su örneğinin %19'unda iyot eksikliği olduğunu gözlemişlerdir. 67 ilden 15'inde yapılan incelemeler, bu illerin %25'indeki su iyot düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu iller azalan sırayla Bursa> Rize>Çanakkale> Gümüşhane> Konya> İzmir> Samsun, Eskişehir> Bolu> Bingöl> Denizli> Zonguldak> Antalya> Kars olarak verilmektedir.

Aynı araştırma grubu 115 bölgeden 73750 kişide boyun palpasyonu ile yaptıkları guatr taramalarında %7.5 oranında Evre II guatr bulduklarını, bu oranın en yüksek Karadeniz Bölgesinde (%7.9) ve en düşük Marmara Bölgesinde (%2) gözlendiğini; bu sonuçlar üzerinden Türkiye'de endemik guatr prevalansının %30.5 olduğunu, %2'nin altında prevalans gösteren bölge bulunmadığını, Evre II guatr sıklığının %4.5, Evre III sıklığının ~%2 olduğunu bildirmişlerdir (86,87). Bu araştırmacılar araştırmalarını "Avrupa Tiroid Birliği Kriterlerine göre Türkiye'nin guatr sorunu olmayan hiçbir coğrafik bölgesi yoktur" diye özetlemektedir.

Daha sonraları Mocan ve ark. (88,89) tarafından Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan çalışmalarda guatr prevalansının sahil şeridinde yaşayanlarda % 34, yüksek dağlık bölgelerde yaşayanlarda %69 olduğu, en yüksek prevalansın % 94 ile denizden uzak alanlarda yaşayan 16-25 yaş grubu kadınlarda olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmacılar, toprak iyot içeriğinin <5 ppm, içme suyu iyot içeriğinin ise 2 µg/L olduğu; üriner iyot düzeylerinin İstanbul, Ankara gibi nonendemik alanlarda yaşayan popülasyonda da ortalama değerlerin 92 µg/gün'lük optimal düzeylerin altında olduğunu, endemik alandaki kontrol popülasyonunda bu ortalamanın 80 µg/gün ölçüldüğü, guatrlı hastalarda ise bezin büyüklüğü ile orantılı olarak 77-68 µg/gün arasında değiştiğini bildirilmişlerdir.

Baki ve ark.(90)'nın, Karadeniz Bölgesi Rize, Trabzon, Giresun, Ordu'yu içeren sahil yöresinde ve Tonya, Şalpazarı, Gümüşhane'yi içeren 375-1100 m yükseklikteki iç yörelerde yaşayan 12365 çocukta, 1982-1990 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda guatr prevalansını %32 olarak bulmuşlardır. Prevalansın kızlarda daha yüksek, ilkokul çocuklarında ortaokul-lise çağı çocuklarından daha düşük olduğu; deniz seviyesinden yüksek ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan yerlerde guatrın daha sık görüldüğü; içme

suyu iyot düzeyinin 3.41 µg/L olduğu; 4 yıl iyotlu tuz profilaksisi uygulanan 372 ilkokul çocuğunda insidansın %7.8 olarak saptandığı bildirilmiştir.

Teziç ve ark (91), 1985 yılında Şalpazarı ve civarında yaşayan 6-20 yaş grubu 732 çocuk ve adölesanda yaptıkları araştırmalarda %50'lik bir guatr insidansı saptamışlardır. Hipotiroidi vakası tespit edilmemiş olmakla birlikte, %14 oranında Evre III, %39 oranında Evre II, %47 oranında Evre I guatr saptanmıştır. Guatr popülasyonunun ortalama TSH ve T₃ değerlerinin yüksek ve T₄ değerlerinin düşük olduğu bulunmuş, evreler arasında da bu parametreler yönünden önemli farklar gözlenmiştir.

Teziç ve Gedik (92) tarafından 64 guatrlı, 19 guatrsız gebe kadında, bunların göbek kordonu kanında ve yenidoğanlarda yapılan çalışmalar guatrlı annelerin ve bebeklerin tiroid statüsünün etkilendiğini, T₄ düzeylerinin düşük, TSH ve T₃ düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. İncelenen göbek kordonu tiroid göstergeleri hipotiroid ranjda olan bebeklerde de düşük T₄, yüksek TSH düzeyleri ile birlikte, bazı bebeklerde kemik yaşı geriliği ve guatr gözlenmiştir.

Gedik ve ark (93), 3-15 yaş arası 78 guatrlı çocukta yaptıkları araştırmada boy ve kemik yaşı gecikmesi olmadığını; T₄ düzeyi düşük olanlarla olmayanlar arasında da bu yönden bir fark bulunmadığını göstermişlerdir.

Akıncı ve ark (94) tarafından yapılan bir çalışmada ise Ankara Keçiören bölgesinde yaşayan guatrlı, 7-15 yaş grubu 38 okul çocuğunda IQ düzeylerinin guatrsız kontrol grubundan düşük olduğu gösterilmiştir.

1.2.8. İyot Eksikliğinin Düzeltilmesi- İyot Profilaksisi

İyot profilaksisi ilk kez 19. Yüzyılın başlarında denenmiştir. Fakat kullanılan iyot dozu çok yüksek olduğu için, Jode-Basedow hastalığı diye adlandırılan ve bugün Graves hastalığı diye anılan tirotoksikoz olguları gözlenmiş, bu nedenle de bir asıra yakın bir süre bu uygulamadan vazgeçilmiştir. İyot eksikliğinin iyotlu tuz kullanımı ile düzeltilmesi girişimi ilk kez 1920'de İsviçre'de yapılmış ve takiben birçok ülke 1920- 1940 yılları arasında iyot profilaksisi programlarını başlatmışlardır (95). Yöntemin etkinliği bugün 25 ülkede yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarıyla kanıtlanmıştır (96) ve bu kanıtlara hergün yenileri ilave olmaktadır. Ancak bu noktaya gelinmesi bir hayli zaman ve çabayı gerektirmiştir ve halen ülkemiz

dahil, etkin programları olmayan ancak guatr prevalansı yüksek ülkeler bulunmaktadır. 1986'da kurulan Uluslararası İyot Eksikliği Bozukluklarını Kontrol Konseyi [International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)] WHO ve UNICEF ile yakın ilişkili olarak çalışmaktadır ve profilaktik tedbirleri stimule etmektedir. ICCIDD'nin girişim ve katkılarıyla dünyanın en çok etkilenmiş bölgelerinde profilaktik programlar başlatılmıştır (97). İyot profilaksisi başlatıldıktan sonra ilk kaybolan bozukluklar kretinizm ve neonatal defektler olmuştur ve bu düzeltilmeler düşük iyotlu tuz konsantrasyonları ile bile görülmüştür. Profilaksinin gebelik sırasında başlamasında bile yenidoğan tiroid bezinde küçülme olduğu; çocuklarda tiroidin boyutlarının azaldığı ve nodüllerin kaybolduğu; guatr prevalansının düştüğü ve biyokimyasal tiroid hormon parametrelerinde düzelme olduğu gözlenmiştir (44,62,98,99).

1.2.8.1. İyotlu Tuz

İyotlu tuzla profilaksi en eski önlem yöntemidir ve etkinliği çeşitli faktörlere bağlıdır (62) (Çizelge 1.12)

Çizelge 1.12. İyotlu Tuz Kullanımının Etkinliğini Etkileyen Faktörler (62)

Tuzdaki iyot konsantrasyonu
Gerekli iyot miktarı (100-150 µg/gün)
Profilaksi süresi
Tuzun hazırlanması ve dağıtımı
Bireysel besin alışkanlığı
Guatrojenik faktörler

İyotlu tuzdaki iyot konsantrasyonu, kullanılacağı bölgedeki tuz kullanım miktarı dikkate alınarak ve günde en az 100- 150 µg düzeyinde iyot alım düzeyi sağlamaya yetecek şekilde ayarlanmalıdır. Kullanılan iyotlu tuz iyot konsantrasyonları farklı ülkelerde farklıdır. Avrupa ülkelerinde 10-20 mg/kg, Amerika'da 30-100 mg/kg konsantrasyonlarda kullanım bildirilmektedir.

Tuzun iyotla suplemantasyonu ekseriya KI ile yapılmaktadır, ancak diğer alternatif madde KIO₃ 'ın stabilitesi daha fazladır (100). Diğer taraftan iyotlu bileşiğin NaCl'den daha ağır olması nedeniyle saklama sırasında paketlerin

dibinde toplanması; açık bırakıldığında veya sıcak hava ile ve pişirmeyeyle uçuşması gibi sorunlar dikkate alınmalıdır.

1.2.8.2. İyotlu Yağ

Dağlık endemik guatr bölgeleri gibi izole bölgelerde iyotlu tuzla etkin bir profilaksinin uygulanması güçtür. Böyle bölgelerde en etkin alternatif yöntem iyotlu yağ enjeksiyonudur. Ayrıca yağın oral uygulaması da olasıdır. İyotlu yağın etkileri hızlıdır. Kretinizm ve neonatal hipotiroidizme karşı etkin çözüm sağlanmaktadır. Yeni doğanda ve çocuklarda guatr prevalansında hızlı bir regresyon sağladığı ve sonuçta biyokimyasal göstergelerin normale döndüğü gözlenmiştir (101,102).

İyot eksikliğinin şiddetine bağlı olarak iyotlu yağın etkisi en az 1-2 yıl sürer, bu nedenle gerektiği yerlerde yetişkinlerde 40 yaşına kadar olan kadınların ve 20 yaşına kadar erkeklerin hepsine iyotlu yağ (480 mg/L) enjeksiyonu yapılmalı ve verilen doza ve bireyin yaşına bağlı olarak 3-5 yıl sonra enjeksiyon tekrarlanmalıdır (44). Çocukların ihtiyacı yetişkinden daha fazla olduğu için, eğer ağır iyot eksikliği devam ediyorsa 3 yıl içinde tekrarlanması önerilmektedir (44).

1.2.8.3. Hayvanlarda İyot Suplementasyonu

Endemik bölgelerde çiftlik hayvanları da iyot eksikliği gösterir ve örneğin ineklerde süt, kanatlılarda yumurta verimi düşer. Bu hayvanlarda yapılan iyot profilaksisi de son derece yararlıdır, sonuçta insanların günlük iyot alım düzeyini artırır (103).

1.2.8.4. Farklı İyot Suplementasyon Yöntemlerinin Kullanım Şekli

İyot suplementasyonuna en uygun yöntemin seçimi için, WHO'nun 1997 yılı raporu (44) popülasyonun idrar iyot itrah düzeylerine bağlı olarak yapılan IDD sınıflaması (evreleme)nin esas alınmasını önermektedir. Buna göre:

"Hafif" IDD iyotlu tuz kullanımı ile elimine edilebilir. Hafif IDD'nin toplumun ekonomik gelişmesi ile de kaybolabileceği bildirilmektedir.

"Orta" IDD gözlenen toplumlarda IDD, etkin üretim ve dağıtım yapılmak koşuluyla iyotlu tuzla (genellikle 20-40 mg/kg) kontrol altına alınabilir. Aksi

halde oral veya enjeksiyon yoluyla iyotlu yağ kullanılması ve uygulamanın hekim kontrolü altında yapılması gerekir.

"Ağır" IDD eğer santral sinir sistemi kusurlarının tamamen önlenmesi isteniyorsa etkin bir iyotlu tuz programı uygulaması başlatılana dek, ekseriya yaygın iyotlu yağ kullanımı gerekir.

1.2.9. İyot Toksisitesi

Aşırı miktarda (≥ 2 mg/gün) iyot alımı potansiyel olarak tehlikeli kabul edilir ve klinik etkileri endemik guatr ve hipotiroidi şeklindedir (104). Doğal gıdalardan oluşan normal bir diyetle böyle bir alım düzeyi olası değildir. İyot alım düzeyi normal bir diyetle genellikle 1 mg/gün'ün altındadır. Ancak balık ve yosunca zengin diyetle veya iyotla kontamine besinlerle beslenmeyle düzey artabilir. Örneğin Japonya'nın kuzeyinde Hokkaido adasının sahil şeridinde yaşayanlar büyük miktarlarda deniz yosunu tüketirler, günlük iyot alım düzeyleri 50-80 mg /gün'dür (105). Sarı Deniz sahilindeki Çin köylerinde de benzer gözlemler yapılmıştır ve bu bölgelerde yüksek iyot alımının indüklediği guatr oluşumu rapor edilmiştir (106).

Wolf (107) insanlar için 4 farklı aşırı iyot alım düzeyi tanımlamaktadır:

1. Tiroid bezinin iyot yakalamasında ve iyodun organifikasyonunda geçici artışlara yol açacak , fakat fizyolojik ihtiyaca cevaben hormon salımını inhibe etmeyecek düzeyde iyot alımı
2. Tirotoksik tiroidden veya iyot salımının TSH ile hızlandırıldığı tiroidden iyot salımını inhibe edebilecek düzeyde yüksek iyot alımı
3. Organik iyot oluşumunun inhibisyonuna ve iyot guatrına (Wolff Chaikoff Etkisi) neden olabilecek düzeyde yüksek iyot alımı
4. İyodun aktif transport mekanizmasını doyumluğa ulaştıracak düzeyde aşırı iyot alımı

Dolayısıyla her eser element gibi iyot da toksik olabilir. Aşırı iyot alımıyla tiroidit, guatr, hipotiroidi, hipertiroidi ve bazı kişilerde duyarlık reaksiyonları veya akut cevap gelişebilir (108).

Bazı kişiler çok yüksek miktarlarda iyodu görünür bir yan etki olmaksızın (≤ 2 mg/gün) tolere edebilirler. Ancak toplumun büyük çoğunluğu için güvenli günlük iyot alım düzeyleri 1 μ g/gün olarak tanımlanabilmektedir. Üstelik bu miktarın bile popülasyonun küçük bir bölümünde zıt etkilere neden

olabileceği bildirilmektedir. Bu zıt etkilerin en çok görüldüğü gruplar endemik guatr bölgelerinde yaşayan ve dolayısıyla düşük iyot alım düzeylerine adapte olmuş kişilerdir; diğer tiroid bozuklukları olanlar ve iyoda doğal olarak duyarlı olanlardır (108).

İyot toksisitesine duyarlılıkta büyük ölçüde tür farkları gözlenir. Bununla birlikte tüm çalışılan türlerin toleransı yüksektir, bu da iyodun geniş bir güvenilirlik aralığı olduğunu gösterir (34,37,44). 500- 2000 mg/kg iyotla (KI halinde) gebeliğin 0-35.günlerinde beslenen sıçanlar ve yavrularında iyot düzeyleri yüksek bulunmuş ve neonatal mortalite artmıştır, ancak 500 mg/kg'lık dozun etkileri kontrolden çok az yüksek bulunmuştur (109).

Diğer taraftan iyot profilaksisinin başlatılmasından sonra hipertiroidi insidansında geçici bir yükselme gözleendiği ve bunun kısmen otonom nodüllerde ve latent veya subklinik Grave hastalığı olan kişilerde hormon sentezi için gerekli iyot miktarını artırmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (96,110). Bu olaya iyot alımındaki artışın neden olduğu otoimmün proseslerin olası stimülasyonunun da katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (111). Ancak IDD'nin neden olduğu sağlık sorunlarıyla kıyaslandığında hipertiroidinin yaşlı insanlarda bile bugün büyük bir problem olmadığı savunulmakta (62) ve ayrıca otoimmün tiroiditin başlatılmasında iyot alımının rolünün sorgulandığı (112,113) bildirilmektedir. Dolayısıyla iyot profilaksisinin sağladığı büyük ölçekli ve yararların yanında minimum da olsa olası zıt etkileri konusu araştırmaya açık durumdadır. Diğer taraftan kretinizmin ve konjenital anomalilerin çok bariz eliminasyon avantajlarına karşın, hamile kadınlara uygulanan fazla miktarda iyotlu yağın bebeklerde zıt etkilerinin olup olmadığı konusu epidemiyolojik çalışmaları gerektirmektedir.

1.3. Selenyum ve Biyolojik Önemi

Selenyum (Se) doğada yaygın olarak bulunan bir eser elementtir. İlk kez 1817' de Berzelius tarafından tanımlanmıştır (114). Önceleri toksisitesi ile dikkat çekmiş, hatta bir karsinojen olarak değerlendirilmiştir. Biyolojik sistemler için eser bir element olduğu 1957'de NIH'de, E vitamini eksikliği olan sıçanlarda karaciğer nekrozunu önlediğinin gösterilmesiyle anlaşılmıştır (115). 1973'de sıçan eritrositlerini oksidatif hasardan koruduğunun gösterilmesi ve daha sonra eritrosit glutatyon peroksidaz (GSHPx) enziminin esansiyel bir bileşeni olduğunun gösterilmesiyle, Se'un hayvan organizması için esansiyel bir element olduğu kesinlik kazanmıştır (116). 1979'da bir grup Çinli araştırmacının Çin'de endemik olarak gözlenen ve öncelikle küçük çocukları ve doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen bir kardiyomiyopati şekli olan "Keshan Hastalığı" ile Se düzeyleri arasında zıt bir ilişki bulunduğunu rapor etmeleriyle, Se'un nütrisyonel işlevleri ve insan sağlığına etkilerinin anlaşılması yönünde önemli bir adım atılmıştır (117-118). Benzer bir ilişki ve koruyucu etki Çin'in Se eksikliği olan kuzey yörelerinde ve Kuzey Kore ile Sibiry'a'da görülen endemik osteoartropati "Kashin-Beck" hastalığı ile de gözlenmiştir (119). 1000 µg/ hafta selenyum suplemantasyonu ile Keshan hastalığının tedavi edildiğini ve tamamen önlendiğini, Kashin-Beck hastalığında da düzelme ve önlem sağlandığı gösterilmiştir (120-121) Se eksikliği ile ilişkisi tartışılan ve yoğun araştırmalara konu olan hastalıkların başında kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve kas hastalıkları gelmektedir (122). Artan sayıda veri kanser gelişimi (123,124) ve kardiyovasküler hastalık riskinin (125,126) düşük serum Se düzeyleriyle arttığına işaret etmektedir. 1996 yılında yayınlanan çok merkezli geniş bir çalışmada 200 µg/gün Se uygulanan 1312 cilt karsinoma hastası 6,5 yıl süreyle izlenmiş ve akciğer, kolon, rektum ve prostat kanserlerine karşı koruyucu etki gözlenmiştir. Bu veriler son derece umut verici olup çalışmalar sürdürülmektedir (127) Se'un ayrıca antiproliferatif (128), antiinflamatuvar (129), antiviral (130,131) ve immün (132,133) etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Antiviral etki konusu özellikle önemlidir. Se eksikliğin antiviral evolüsyonu hızlandığı, CV 133/0 diye anılan ve normalde benign olan bir enterovirus- Coxsackievirus B3'ün virulan forma dönüşümünü ve kardiyo toksisitesini artırdığı konusundaki yeni gözlemler Se eksikliği konusuna yeni ve çok önemli açılımlar getirmektedir (134,135,136) Son yıllarda Se'un biyolojik işlevlerine tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkileri katılmış bulunmaktadır (137).

1.3.1. Selenyumun Doğada Bulunuşu, Besinsel Kaynakları

Memeli besin zincirindeki Se'un ana kaynağı topraktaki Se'dur. Toprak Se içeriği dünyanın çeşitli bölgelerinde toksik düzeylerden (4-5 ppm ve bazı yörelerde bulunan 10-20 katı) çok düşük yetersiz düzeylere (<0.5 ppm) kadar büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Gerek bitkisel gerekse hayvansal kaynaklı besinlerin Se içeriği yöresel toprak Se içeriğinden büyük ölçüde etkilenir. Buna bağlı olarak da dünyanın farklı yörelerindeki insanların günlük Se alım düzeyleri arasında önemli farklılıklar vardır. Nitekim Çin'in Se yezmezliği olan bölgelerinde bu düzeyler <10 µg/gün iken, endemik selenozis gözlenen bölgelerinde 5 mg/gün'e kadar çıkar. Bu değerler Avrupa ülkeleri ve ABD için ortalama 50-200 µg /gün arasında değişmektedir (122,138).

Ancak toprak Se konsantrasyonu, bitkisel besinlerdeki Se için net bir gösterge değildir. Çünkü bitkilerin toprak Se'undan biyoyararlanımı toprağın yapısı, rutubeti ve özellikle pH'sından büyük ölçüde etkilenir. Ayrıca bazı bitkilerin Se alımı doğrusal bir şekilde olurken, bazı bitkiler bir konsantrasyon gradyanına karşı Se akümüle etme özelliği gösterirler (125,139). Diğer taraftan beslenme kalıpları ve alışkanlıkları, beslenmenin yöresel izole alanlarda üretilen besinlerle sınırlanması, besin hazırlama ve pişirme usulleri de günlük Se alım düzeylerini etkiler (140).

İnsanlarda besinsel Se'un en büyük ve kararlı kaynağı deniz ürünleri, et ve tahıllardır. Buğdayda bulunan Se'un ana formu selenometionindir ve bu formun biyoyararlanımı yüksektir. Mısırdaki ise ana formu selenosistin ve selenosisteindir ve bu formların biyoyararlanımı düşüktür. Diğer taraftan bitkisel kaynaklı Se'un biyoyararlanımı hayvansal kaynaklı Se'dan daha yüksektir (122,138). Diyetel alışkanlıklara bağlı olmak üzere, alınan total Se'un 1/2'sinin et ve balıktan, 1/3-2/3' ünün ise tahıllardan geldiği, içme suyunun günlük Se alım düzeylerine katkısının ise genellikle düşük olduğu bildirilmektedir (138,139).

1.3.2. Selenyumun Gereksinim Düzeyleri

50-200 µg/gün düzeyinde Se alımı yetişkinler için güvenli ve yeterli kabul edilmektedir. Optimum gereksinim 50 µg/gün, minimum gereksinim 20 µg/gün olarak verilmektedir. RDA değerleri ise yetişkinlerde 50 (kadında)- 70 (erkek) µg/gün olarak belirlenmiştir. Gebelikte 10 µg/gün, laktasyon döneminde 20 µg/gün düzeyinde bir ilave önerilmektedir (45). Diğer taraftan

41 µg/gün düzeyinde Se alımıyla 100 µg/L'lik Se kan düzeylerine ulaşıldığı saptanmıştır (141).

1.3.3. Selenyumun Yazgısı ve Homeostazı

Se'un ana diyetset formaları GI sistemden iyi absorbe edilir ve Se absorpsiyonu homeostatik bir kontrol altında değildir. Selenometionin formundaki Se'un absorpsiyonu muhtemelen metioninle aynı yolakla, dolayısıyla aktif transport ile olduğu için daha yüksektir. Absorbe edilen Se'un transportu öncelikle plazma proteinlerine bağlanarak olur. Se'un büyük kısmının bağlandığı iki selenoprotein, glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve Selenoprotein P'dir. GSHPx, organizmadaki Se'un ana fonksiyonel kısmını oluştururken, selenoprotein P'nin sadece bir transfer proteini olduğu sanılmaktadır (142-144).

Normal insan vücudunda toplam olarak 13-20 mg Se bulunur ve farklı organlara eşitsiz olarak dağılmıştır. Normal gereksinimi karşılayacak düzeyde Se alındığında en yüksek konsantrasyonda toplandığı dokular karaciğer, böbrek, testisler ve tiroidir; vucüt Se havuzunun en önemli kısmını ise (%40-50) iskelet kası oluşturur (142).

Çeşitli formlarda organizmaya giren Se katabolizma sonucu selenite dönüşür. GSH ve NADPH varlığında GSH redüktazla indirgenerek metabolize edilir. Oluşan H₂Se, ya proteinlere bağlanır ya da metillenerek itrah edilir.

Fizyolojik alım koşullarında vücuttaki Se homeostazı itrah hızındaki değişikliklerle düzenlenir. Diğer taraftan hayvan deneylerinin sonuçları, Se yetmezliği halinde beyindeki, üreme ve endokrin organlarındaki Se düzeylerini yüksek tutmayı sağlayan bir regülatör mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Bu mekanizma hakkında bilinenler çok azdır, ancak Se metabolizmasında seks hormonlarının da rol aldığına ve Se için öncelikli hedef organlardan birinin testisler olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (144). Diğer taraftan bu bulgular, Se eksikliğinde neden miyopati ve kardiyomiyopati geliştiğine izah getirebilecek niteliktedir 122).

1.3.4. Selenoproteinler ve İşlevleri

Se, biyolojik işlevlerini selenoproteinlerle gösterir. Yakın zamanlara kadar memelilerde bilinen yegane işlevsel protein GSHPx olmuştur. Aktif bölgesinde selenosistein bulunan ve beher molekülünde 4 atom g Se taşıyan GSHPx, reaktif peroksitlerin redüksiyonunu katalize ederek O₂ metabolizması esnasında oluşan reaktif serbest radikallere karşı antioksidan rolü oynar (143). Böylece hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında anahtar bir fizyolojik işleve sahiptir. Ancak Se'un organizmadaki işlevlerinin tamamı GSHPx ile ilgili değildir. Se eksikliğine eşlik eden ilaç metabolize edici enzim aktivitesi, hemoksijenaz aktivitesi, GSH metabolizması, lipid ve glukoz metabolizması değişiklikleri ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması GSHPx aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız etkilerdir (143,144,145). Örneğin, Se eksikliği olan hayvanlara artan dozda sodyum selenit verildiğinde hepatik GSHPx aktivitesi değişmez, fakat hepatik glutatyon-S-transferaz aktivitesi azalır (146). Ayrıca, GSHPx'in işlevleri E vitamininin hücresel antioksidan işlevlerini tamamlayıcı mahiyette olmasına karşın, uzun süreli Se yetmezliği hallerinde gözlenen bazı etkiler E vitamini alımı yeterli olsa bile ortaya çıkabilmektedir (147).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hayvan hücreleri ve organellerinde en az 13 selenoprotein varlığı belirlenmiştir (143,144). Bu proteinlerin selenoprotein P gibi, sadece Se bağlayıcı proteinler olmadığı, özellikle tiroid bezinde olmak üzere, endokrin organların metabolizmasında rol alan işlevler üstlendikleri ileri sürülmektedir.

1.3.5. Selenyum ve Plazma Tiroid Hormonları

Se eksikliğinde, hipotiroidizmde olduğu gibi hepatik GST aktivitesinde artma ve nötrofil fonksiyonlarında bozulma gözlenmesi Se eksikliğinin tiroid metabolizması üzerinde etkilerinin araştırılmasına yol açmıştır (145,148). Diğer taraftan insan tiroid bezindeki Se konsantrasyonunun karaciğerden 2 kez daha yüksek olması ve Se yetersizliği olan sıçanlarda tiroid Se düzeyinin diğer organlara kıyasla daha iyi idame ettirilmesi, Se'un tiroid bezinde önemli fonksiyonlarının olduğunu düşündürmüştür (149). Yapılan araştırmalarda, Se eksikliği olan hayvanlarda tiroid bezindeki total iyot, T₃ ve T₄ içeriğinde önemli bir azalmanın (%15-20) geliştiği, GSHPx aktivitesinin %50 azaldığı fakat organ ağırlığının değişmediği saptanmıştır (150).

Plazmadaki T_3 düzeyinin %80 kadarı T_4 'ün tiroid dışındaki organlarda monodeiyodinasyonu ile oluşur. Bu reaksiyon iyodotironin 5'-deiyodinaz enziminin 2 izozimi tarafından yürütülmektedir. Karaciğer ve böbreklerdeki Tip I deiyodinaz enzimi (DI-I veya 5'D-I) plazma T_3 'ünün ana kaynağıdır ve hem 5'- (dış halka), hem de 5 (iç halka) deiyodinazı işlevi görür, Tiroid statüsünden direkt olarak etkilenir ve propil tiourasil (PTU) ile inhibe edilir. Tip II deiyodinaz enzimi (DI-II veya 5'D-II) ise santral sinir sisteminde (SSS), hipofizde ve adipoz dokuda bulunur; dolaşımdaki T_3 'e katkısı azdır, fakat bu dokulardaki intraselüller hormonun ana kaynağını oluşturur ve sadece 5'-deiyodinaz işlevi görür. Üçüncü bir izozim Tip III deiyodinaz veya 5-deiyodinaz (5-D) in plazma, SSS ve ciltde bulunduğu ve tirozil halkasının 5- (veya 3) pozisyonlarında deiyodinasyon yaparak inaktif metabolit rT_3 'ün oluşmasından sorumlu olduğu bildirilmektedir (151). Hipotiroidik sıçanlarda 5'D-I değil ama 5'D-II artar, hipertroidik sıçanlarda ise azalır ve de PTU ile inhibe edilmez (152).

Se eksikliği olan sıçanlarda plazma serbest T_4 düzeyinin 3-4 kez, total T_4 düzeyinin 2 kez arttığı; total T_3 düzeyinin %10-15 azaldığı, inaktif metabolit rT_3 düzeyinin değişmediği, gelişen tiroksinemiye rağmen TSH'in değişmediği veya bir miktar arttığı; hepatik 5'-DI'in normalin %1-2'sine kadar azaldığı; bu değişikliklerin kan hepatik GSHPx'deki azalma kadar hızlı olduğu ve de hepatik ilaç metabolize edici enzimlerin ve GSH metabolizmasının etkilenmesinden önce geliştiği ve guatr gelişmediği saptanmıştır. Ayrıca beyin ve hipofiz 5'-D II aktivitesinde azalma gözlenmiştir (150). Bu değişikliklerin, hayvanların besin alımı ve büyümesi etkilenmeden önce geliştiği, dolayısıyla malnütrisyonu ve hastalığa bağlı olmadığı, Se suplemantasyonunun ise bu tabloyu bütünüyle geriye çevirdiği bildirilmektedir (153).

1990 yılında 5'-DI enzimi izole edilip saflaştırılmıştır ve aktif bölgesinde selenosistein halinde tek bir Se molekülü içeren bir selenoprotein olduğu belirlenmiştir (154-156). 1995 yılında da 5'D-I ve 5-D enzimlerinin de selenoprotein yapısında olduğu gösterilmiştir (157).

Tüm bu bulgular, Se'un antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olmasının ötesinde tiroid hormon metabolizmasını düzenleyici önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

1.3.5.1 Kombine Selenyum ve İyot Eksikliği

Beckett ve ark'nın (158) selenyum ve iyot eksikliğinin tiroid hormon metabolizması üzerindeki etkilerine ilişkin olarak sıçanlarda yaptıkları deneyler, yalnızca iyot eksikliği olanlara kıyasla iyot ve selenyum eksikliği olanlarda aşağıdaki sonuçları ortaya koymuştur.

- i. Tiroid bezinin büyüklüğü ve ağırlığı daha da artar.
- ii. Plazma TSH'ı daha da artar.
- iii. Tiroid T_4 , T_3 ve iyot düzeylerindeki azalma artar.
- iv. Plazma T_4 'l aynı şekilde kalır (ölçülmeyecek kadar küçük)
- v. Hepatik T_4 azalması artar.
- vi. Plazma ve hepatic T_3 'ü değişmez
- vii. Plazma GSHPx' i azalır.
- viii. Hepatik ID-I 'de önemli azalma olur.
- ix. Hipofiz ID-II aktivitesi azalır
- x. Beyin ID-II aktivitesi artar.

Bu sonuçlar iyot eksikliğinin neden olduğu hipotiroidi ve guatr oluşumunun Se eksikliği ile şiddetlenebileceğini düşündürmüştür.

Bu muhtemelen her iki elementin, tiroid bezi iyot içeriği ve tiroid hormon metabolizması üzerindeki farklı etki mekanizmaları nedeniyledir. Başka bir ifade ile Se eksikliği tiroid feedback-kontrol sistemini bloke ettiği için iyot eksikliğinin sonuçlarını ağırlaştırmaktadır. Ortaya çıkan diğer bir önemli husus da tek başına iyot eksikliğine kıyasla kombine eksiklikte beynin daha büyük bir hipotiroid stres altına girmesidir. Nitekim miksödemöz kretenizm Orta Afrika'da çok yüksek bir prevalans gösterir. Ağır selenyum eksikliğinin de saptandığı bu olgularda gözlenen tiroid harabiyeti, Se'un kofaktör rolü oynadığı bir hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır (155,159-163). Bu olgular doğum öncesinde veya doğumun hemen sonrasında başlayan bir hipotiroidi ile, guatr gelişmemesiyle ve progresif tiroid harabiyeti ve yıkımlanması ile karakterizedir (160,164). Kretenizmin ağırlık derecesi, hipotiroidinin derecesiyle ve Se eksikliğiyle korelasyon gösterir (164). Sözü edilen hipotezin esası iyot eksikliğinin sonucu olarak tiroid hücrelerinin de H_2O_2 düzeylerinin artması, Se eksikliğine bağlı olarak GSHPx aktivitesinin azalması ve sonuçta hücrel savunma sisteminin H_2O_2 ile indüklenen peroksitatif hasara karşı yetersiz kalmasıdır. Tiroid dokusunun ağır iyot eksikliğinde kesintisiz olarak TSH ile stimüle edilmesi H_2O_2 yapımının artmasına neden olur. H_2O_2 tiroid hormonlarının sentezi esnasında

tiroperoksidaz (TPO) reaksiyonu için elektron akseptörü işlevi görür. Ancak hücre için toksiktir, yüksek reaktiviteleri olan peroksitlerin prekürsörü olabilir. Normal koşullarda konsantrasyonu katalaz (CAT) ve GSHPX ile kontrol edilir. İyot ve Se eksikliğinde ise yapımının artması ve eliminasyonunun azalmasına bağlı olarak yükselen H_2O_2 düzeyleri reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Moleküler lipit peroksidasyonunu başlatır. Bunun sonunda da lipid hidroperoksitleri ve aldehitler gibi hücresel hasar yapan toksik ürünler oluşur. Tüm bu olayların nihai sonucu tiroid hücresinin harabiyeti, tiroid fibrozisi ve miksödematöz kretinizmdir.

Sıçanlarda yapılan araştırmalar, normal tiroid hücrelerinin morfolojisinde etkisi olmayan bir doz iyodürün, iyot eksikliği olan tiroid hücrelerinde toksik olduğunu ve nekroz yaptığını, selenyum eksikliğinin bu toksisiteyi agrave ettiğini göstermiştir (162,163). Bu iki olayın da serbest radikal oluşması ile başlatılan lipid peroksidasyonuna bağlı hücre hasarları olması söz konusudur. Böylece iyot eksikliğine eşlik eden Se eksikliğinin etkilerinin de azalan hücresel antioksidan savunma sistemi ile ilgili olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Diğer taraftan kombine iyot ve Se eksikliğinde yalnız Se ile suplementasyonun Se eksikliğinden daha fazla hasara yol açtığı görülmüştür (165). Bunun nedeni Se suplementasyonunun deiyodinaz aktivitelerini artırması, iyotun eksik olmasına karşılık mevcut T_4 'ü T_3 'e döndürüp TSH salınımını inhibe etmesi, iyot kaybına yol açması ve sonuç olarak hipotiroidizmin daha da kötüleşmesine yol açmasıdır. Oysa I_2 alımı normalize edildikten sonra yapılacak Se suplementasyonunun tiroid dokusu tahribatını ve hipotiroidiyi önlemesi söz konusudur.

1.4 Organizmanın Antioksidan Sistemleri

“Oksidatif Stres” organizmanın prooksidan- antioksidan dengesinin prooksidanlar yönünde bozulması olayı olarak tanımlanır (166). Prooksidanlar aerobik yaşamın normal prosesleri sonucu kaçınılmaz olarak oluşan reaktif oksijen bileşikleridir. Radikal olmayan singlet oksijen ve H_2O_2 'i de kapsamakla birlikte, reaktif oksijen bileşiklerinin çoğu serbest radikallerdir. Reaktif oksijen bileşiklerinin detoksifikasyonu da aerobik yaşamın vazgeçilmez koşullarından biridir ve evrimle birlikte organizmalarda korunma, durdurma ve onarıma yönelik önemli bir antioksidan savunma sistemi geliştirilmiştir. Dolayısıyla aerobik yaşam, kararlı bir şekilde oluşan prooksidanların, organizmanın antioksidan savunma sistemi ile dengelenmesi ile sürdürülür. Diğer taraftan oksidan stres endojen kaynaklı olabildiği gibi ksenobiyotiklere temasla eksojen olarak da oluşabilir (166).

Antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik (α - tokoferol, askorbik asit, glutatyon başta olmak üzere) ve enzimatik (ana bileşenleri glutatyon peroksidaz (GSHPx), superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) olmak üzere) bileşenleri Çizelge 1.13.'de özetlenmiştir.

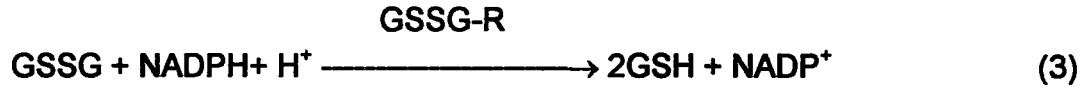
1.4.1. Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)

Glutatyon peroksidaz (GPSHx), ilk kez 1957 yılında Mills (167) tarafından, hemoglobinin oksidasyonu ve eritrositlerin hemolize karşı korunmasında yer alan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Takiben insan eritrositlerinde bulunduğu ve oksidatif hasara karşı eritrositlerin korunmasında önemli rol aldığı gösterilmiştir (168-170).

Bu enzimin iki ana tipi tanımlanmıştır. Bu tiplerden biri Bölüm 1.3.4'de de değinildiği gibi aktif bölgesinde selenosistein formunda kovalan bağlı selenyum içeren "selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz"dır. Selenyuma bağımlı enzim, organik hidroperoksitler ve H_2O_2 'e karşı aktiftir (171,172). Hidrojen peroksit dahil çeşitli hidroperoksitlerin yıkımını, indirgenmiş glutatyonun (GSH) oksidasyonu yoluyla katalizler (173). Okside glutatyon (GSSG) ise glutatyon redüktaz (GSSG-R) ile tekrar indirgenir.

Çizelge1.13. Biyolojik Sistemlerin Antioksidan Savunma Sistemleri

Sistem	Özellikleri
<u>Nonenzimatik</u>	
α-Tokoferol (Vit E)	Membrana bağlı, kromanoksil radikalinden rejenerasyonu gerektirir
Askorbat (Vit C)	Suda çözünür
Glutatyon (GSH)	
Flavonoidler	Bitki antioksidanları (rutin, kersetin vb)
Kimyasallar	Besin katkı maddeleri (BHA,BHT,tiyol bileşikleri) (GSH prekürsörleri), ebselen)
β-Karoten	Singlet oksijen söndürücü
Lisat	Singlet oksijen söndürücü, radikal temizleyici
Plazma Proteinleri	Seruloplazmin
<u>Enzimatik</u>	
Süperoksit dismutaz	Cu -Zn enzimi, Mn enzimi
GSH peroksidazlar	Selenoenzim, non- Se enzim, bazı Glutatyon S-Transferazlar
Katalaz	Hem enzimi, özellikle peroksizomal matrikste bulunur
<u>Yardımcı Enzimler</u>	
NADPH-Kinon	
oksidoredüktaz (DT-diaforaz)	İki elektronla redüksiyon ,dikumalore duyarlı
Epoksit Hidrolaz	
Konjugasyon Enzimleri	UDP-Glukuronil transferaz, sülfanil transferaz Glutatyon S-Transferazlar
GSSG redüktaz	
NADPH	Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, 6-fosfoglukonat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, malik enzim
Transport sistemleri	GSSG atımı, konjugat atımı



Enzimin diğ er tipi ise, katalizleme iş lemleri için selenyuma bağı mlı olmayan proteinlerden oluş ur ve H₂O₂ 'e karşı ihmal edilir bir aktivite gösterir. Bu grup enzimler glutasyon transferazlar olarak adlandırılır ve elektrofilik bileş ikler ile GSH'un konjugasyonunu katalize eden proteinler olarak tanımlanırlar (174,175).

1.4.1.1. Selenyuma Bağı mlı GSHPx'in Yapısı ve Mekanizması:

Selenyuma bağı mlı GSHPx, 85.000 molekül ağı rlı ğ ında 4 alt formu bulunan bir proteindir. Molekül ağı rlı ğ ı türler arasında oldu ğ u gibi aynı türe ait dokular arasında da farklılık gösterir (176,177). Yakın yıllara kadar Se'a bağı mlı GSHPx'in üç farklı formu tanımlanmıştır. İntraselüler form (sitozolik-çözünür form) ve ekstraselüler (plazma- çözünür form) formları, H₂O₂ ve lipid hidroperoksitlerin metabolizmasından sorumludur. Üçüncü form olan hücre membranına bağı lı form, fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PHGSHPx) ise intraselüler ve ekstraselüler GSHPx'ler tarafından metabolize edilemeyen fosfolipid hidroperoksitleri metabolize eder. Çok yenilerde de gastrointestinal bölgede belirgin derecede prevalan olan yeni bir GSHPx formu tanımlanmıştır ve " giGSHPx " olarak anılmaktadır (178). Böylece GSHPx farklı formları ile organizmanın farklı kompartmanlarını oksidan stresden korur. Bu nedenle Se eksikli ğ i ile ilgili klinik semptomların geliş iminde, GSHPx iş levlerinin bozulmasının rolü büyüktür.

GSHPx'in enzimatik aktivitesi için esansiyel bir element olan Se enzimin aktif bölgesinde selenosistein yapısında bulunur. Her bir alt ünitesinde 1 tane olmak üzere 4 atom Se taşıyan enzim, diğ er peroksidazların aksine hem, flavin gibi prostetik grupları ve diğ er metalleri iç ermez. Se'un enzimden salımına yol açan durumlarda GSHPx irreversibl olarak inhibe olur. Nitekim Se eksikli ğ i olan diyetle beslenen hayvanlarda, doku GSHPx aktivitesinde hızlı bir azalma gözlenir, Se suplemantasyonu ile ise hızlı bir geriye dönüş olur (179).

GSHPx sentezi için gerekli Se'u sağlamaları yönünden çeşitli Se bileşiklerinin biyopotenlerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Yüksek dozda selenit, selenometionin ve selenosisteinin biyopotenleri eşittir. Ancak düşük düzeyde diyetel suplemantasyonda selenit, selenometionin ya da selenosisteine oranla genellikle daha etkindir (179)

Karaciğer dokusu enzimin en zengin kaynağını oluşturur. Hepatositlerde yapılan çalışmalar Se'a bağımlı GSHPx'ın esas olarak sitozolde ve mitokondriyal matrikste lokalize olduğunu göstermiştir (175). Sıçan karaciğer GSHPx'ının aminoasit analizi, enzimin her alt ünitesinin toplam 153 aminoasit taşıdığını göstermiştir. Sığır karaciğer aminoasit dizilimi de alt ünite başına 178 amino asit ile benzerlik göstermektedir (179).

GSHPx'ın kinetik mekanizması, 3 biyomoleküler aşamadan oluşmaktadır. Bir ping pong mekanizması olarak karakterize edilen bu kinetik yolağın ilk aşaması enzimin peroksit substratı ile okside olması ve ilgili alkolün salınımıdır (substrat H_2O_2 ise H_2O salınır). Takibeden aşamalar, 2 molekül indirgenmiş glutatyon ilavesi ve daha sonra okside glutatyon (GSSG) salınımıdır (175,179). Bu mekanizma Se'a bağımlı enzimin selenolat şekli ile başlar. Selenolat kolaylıkla hidroperoksitler ile selenik asit türevine oksitlenir. Okside enzim arjinin ile spesifik elektrostatik bir şekilde etkileşerek GSH ile kompleks yapar. Enzim-GSH kompleksinin molekül içi reaksiyonu, GSH'ın Se'a kovalan olarak bağlı bulunduğu bir ara ürün (karışık bir selenenil sülfat) oluşturur. Sonuçta ikinci bir GSH molekülü bir sonraki katalitik döngü için, selenolat formunu yeniden oluşturur (180).

1.4.1.2. GSHPx'ın İşlevleri ve Önemi

GSHPx hücre içi antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. Aerobik hücrelerde çeşitli kimyasal prosesler, reaktif oksijen formlarının ve peroksitlerin oluşumuna neden olur. Oluşan peroksitler, serbest radikal ve diğer reaktif türleri oluşturmak suretiyle biyolojik dokuların dekompozisyonuna ve oksidatif hasarına yol açabilirler (175). En basit hidroperoksit olan H_2O_2 ve diğer organik hidroperoksitler Se'a bağımlı GSHPx tarafından detoksifiye edilirler. H_2O_2 , eşleşmemiş elektron içermemesi nedeniyle radikal değildir. Ancak reaktivitesinin nisbi olarak düşük olmasına karşılık biyolojik membranları kolaylıkla aşar; hücre içi fosfolipid, karbonhidrat, metaloprotein ve DNA'yı hedef alıp Fenton reaksiyonu aracılığıyla hasarlarına yol açar. H_2O_2 'in O_2^- ile Haber Weiss

reaksiyonuna girmesi sonucu oluşan hidroksil radikali ($^{\bullet}\text{OH}$) çok daha reaktif ve toksik bir radikaldir (181,182). Bu nedenle H_2O_2 'in GSHPx ile uzaklaştırılması, lipid peroksidasyonunun başlatılmasında çok önemli bir radikal olan $^{\bullet}\text{OH}$ 'nin oluşumunu da önlemektedir (183).

H_2O_2 , diğer bir antioksidan enzim olan katalaz (CAT) tarafından da yıkılır. Ancak CAT, esas olarak peroksizomlarda, Se'a bağımlı GSHPx ise sitozol ve mitokondrial matrikste lokalize olmuştur. Bu nedenle bu iki enzim arasında kompetisyon olasılığı düşüktür. Ancak hücrelerin peroksidasyona karşı korunmasında birbirlerinin etkilerini tamamlayıcı özellik gösterirler (175,179). İnsan eritrositinde, H_2O_2 'in uzaklaştırılmasında CAT ve GSHPx eşit şekilde yer almaktadır. Bu iki enzim sisteminden sadece birinde gözlenen bozukluk zararlı olmayabilir. Ancak her iki enzim de NADPH oluşumuna bağımlı olduğu için, NADPH oluşturan sistemdeki (özellikle G6PD eksikliğinde olduğu gibi) bozukluklar eritrositleri, özellikle oksidatif hemolize duyarlı hale getirir (184).

Diğer taraftan PHGSHPx, Vitamin E' nin anahtar rolü oynadığı bir antioksidan sistemin bileşenidir ve lipid peroksidasyonunun tamamen inhibe edilmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Membranlarda oluşan serbest radikallerin Vit E ile uzaklaştırılması sırasında, Vit E'nin kendisi de tokoferil radikali ve daha sonra tokoferil kinona okside olmaktadır . Uygun bir redükleyici ajan varlığında Vit E radikalinden Vit E tekrar oluşabilir. Serbest radikal oluşum hızı, bu geri dönüşüm kapasitesini aştığında hızlı bir şekilde Vit E kaybı söz konusudur. PHGSHPx lipid peroksitlerden serbest radikal oluşumunu önlemek suretiyle, peroksidasyonu inhibe etmek için gerekli Vit E ihtiyacını azaltır. (185).

GSHPx enziminin antioksidan rolüne ek olarak, prostoglandin hidroperoksitler gibi bazı hidroperoksitlerin metabolizmasında spesifik fonksiyonlarının olduğu da ileri sürülmektedir (180).

1.4.1.3. GSHPx Enzim Aktivitesinin Tayini

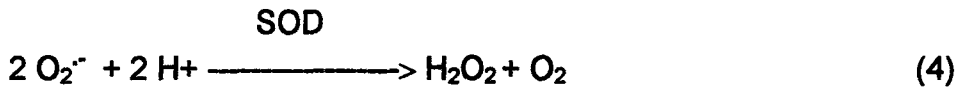
GSHPx aktivitesi tayini için en çok kullanılan yöntemler, hidroperoksitleri substrat olarak kullanan GSHPx'ın, glutatyonun oksidasyonunu katalizlemesi ve oluşan okside glutatyonun, glutatyon redüktaz ve NADPH bulunan ortamda, indirgenmiş forma hemen dönüşmesi esasına dayanır. Bu reaksiyon zincirinde NADPH oksidasyonunun

spektrofotometrik ya da florometrik olarak izlenmesi ile GSHPx aktivitesi tayin edilir (175,186). Biyolojik materyalda GSHPx aktivitesi tayini için genellikle, bu temel prensibe dayalı olarak, reaksiyon koşullarının farklı şekilde modifikasyonları ve farklı substratların kullanımı ile geliştirilmiş spektrofotometrik yöntemlerin kullanımı tercih edilmektedir. Substrat olarak sıklıkla H_2O_2 , kümen hidroperoksit veya tersiyer butil hidroperoksit kullanılır. Enzim aktivitesi, dakikada okside olan μmol NADPH üzerinden ifade edilmektedir (186-188).

Diğer taraftan, GSHPx'ın katalizlediği reaksiyondaki hidroperoksitlerin veya GSH tüketiminin ölçülmesi esasına dayalı yöntemler de geliştirilmiştir (186,187). H_2O_2 ile GSH arasındaki reaksiyonun, güçlü bir asit ilavesiyle belli bir zaman aralığında durdurularak, reaksiyon ortamında kalan GSH miktarının polarografi (186) veya ditiyonitrobenzoik asit metodu (189) ile ölçülmesi bu amaçla kullanılan metodlardır. Ancak GSH'un polarografik yöntemlerle tayininde pek çok organik ve inorganik interferansın olması yöntemin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Rutin ölçümler için çok komplike olmakla birlikte, GSHPx kinetiğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen diğer bir yöntem, reaksiyonun belli zaman aralığında asitlendirme ile durdurulması, metabolize olmayan GSH'un civa tuzları ile uzaklaştırılması ve kalan H_2O_2 'in tayini esasına dayanmaktadır (187).

1.4.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) terimi, süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) 'nin, H_2O_2 ve O_2 'e dismutasyonunu katalize eden çeşitli metaloenzimler için kullanılır.



Bu enzim, ilk kez 1969 yılında McCord ve Fridovich (190) tarafından insan eritrositinde bulunmuş ve "eritrokuprein" olarak tanımlanmıştır. Günümüzde aktif merkezindeki metale bağlı olarak üç farklı SOD tipi tanımlanmaktadır: Cu ve Zn içeren enzim (Cu,Zn- SOD) genellikle ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında ve kloroplastlarda bulunur. Mangan içeren enzim (Mn-SOD) prokaryotik hücrelerde ve ökaryotik hücrelerin mitokondrial matriksinde ve demir içeren enzim (Fe-SOD) ise sadece prokaryotlarda bulunur (191). Bu 3 tip enzimin kinetik özellikleri aynıdır. Ayrıca klasik sitozolik Cu,Zn- SOD'den immünolojik olarak farklı bir ekstraselüler Cu,Zn-SOD (EC-SOD) tanımlanmıştır (192). Dolayısıyla memeli sistemlerinde biri

sitozolik (Cu,Zn- SOD), biri ekstraselüler (EC-SOD) ve biri mitokondrial matrikste (Mn-SOD) olmak üzere 3 SOD izozimi bulunmaktadır

Cu,Zn- SOD: Dokuların sitozolinde yaygın dağılım gösteren Cu,Zn- SOD, homodimer bir enzimdir ve molekül ağırlıkları 32.000 dalton olan 2 benzer alt üniteden oluşur. Her bir alt ünite 1 molekül Cu ve 1 molekül Zn içerir. Siyanür ve azid bu enzimin reversibl inhibitörleridir (193). Ayrıca enzim, dietilditiyokarbamat (194) ve H_2O_2 'e de (195) duyarlıdır. Dietilditiyokarbamat, aktif bölgedeki Cu'a bağlanır ve enzimden bu metali uzaklaştırır. Bakır iyonu, enzimatik reaksiyonda fonksiyon gösterir. Halbuki Zn iyonunun katalitik aktivitede fonksiyonu yoktur, enzimi stabilize eder (193). H_2O_2 ise, her bir alt ünite de bir histidin rezidüsünün modifikasyonuna neden olarak enzimi irreversibl olarak inaktive eder (193,194).

Cu,Zn- SOD genellikle ökaryotik hücrelerin sitozolinde bulunmaktadır. Ayrıca mitokondrial intermembran alanında ve lizozomlarda da mevcut olduğu bildirilmektedir (193). Diğer taraftan son yıllarda yapılan çalışmalar, memelilerdeki ekstraselüler Cu,Zn- SOD' lerin yanısıra ve bazı prokaryotlarda periplazmik Cu,Zn- SOD' in varlığını göstermektedir (196,197).

EC-SOD, Cu ve Zn içermekle birlikte, intraselüler Cu,Zn- SOD'den çok farklıdır. Molekül ağırlığı çok daha yüksektir (135.000) ve bağlı karbonhidrat grupları taşırlar. EC-SOD' ler sadece ekstraselüler sıvılar içinde lokalize olmuş durumda da değildir, çeşitli dokularda hücrelere bağlı olarak da eser miktarlarda enzim bulunmaktadır (198). EC-SOD'lerin biyolojik rolü açık değildir. Marklund (199), bu enzimlerin heparine bağlandığını göstermiş, endotelial hücreler yüzeyinde koruyucu bir antioksidan tabaka oluşturacak şekilde bulunduklarını ileri sürmüştür. EC-SOD' lerin siyanür, H_2O_2 , dietilditiyokarbamat ve %2 sodyum dodesil sülfat ile inhibe olduğu gösterilmiştir (198).

Mn- SOD: Bu enzim alt tipi ilk kez Escherichia coli'den izole edilmiş ve Cu,Zn- SOD'dan oldukça farklı bir enzim olarak tanımlanmıştır. Aktif bölgesinde Mn içeren enzimin memelilerdeki formu ~80.000 molekül ağırlığında bir tetramerik proteindir. Bakteriyel enzim ise ~40.000 molekül ağırlığında dimerik bir enzimdir (193).

Mn- SOD, siyanür ve dietilditiyokarbamat ile inhibe olmaz, fakat kloroform ve etanol ile yapısı bozulur (193).

Fe- SOD: Bu enzim alt tipi ilk kez E.coli'den izole edilmiştir. Sadece prokaryotik hücrelerde bulunan enzimin aktif bölgesinde +3 değerlikli demir bulunmaktadır. 23.000 dalton molekül ağırlığında bir alt üniteye sahiptir ve her alt üniteye 1 atom metal içerir (193,200). Enzim siyanür ile inhibe olmamakla birlikte H_2O_2 tarafından irreversibl olarak inaktive edilir (201)

1.4.2.1 SOD' nin Biyolojik Önemi ve İşlevleri

Süperoksit dismutaz enzimi, oksijen türevi serbest radikallere karşı korunmada rol oynayan antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşenidir ve hücre ya da organizmanın oksidatif strese maruz kalması halinde hemen indüklenebilir (192,202). Bu enzim, $O_2^{\cdot -}$ radikali oluşturan sistemlere temasla meydana gelen çok çeşitli toksik etkileri önleyebilmekte veya azaltabilmektedir (203,204). Diyetel antioksidan maddelerin yetersiz alımıyla veya antioksidan enzim düzeylerindeki yetersizlik sonucunda organizmada oksidatif hasar oluşabilmektedir. Oksidatif hasarla ilişkili patolojik hallerin en önemlileri ve en iyi tanımlananları kanser (205), katarakt (206) ve kardiyovasküler hastalıklardır (205,207). Cu,Zn- SOD'nin bu patolojik koşulların önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca Fankoni anemisi, Duchene kas distrofisi ve romatoid artrit de eritrosit SOD aktivitesinde bir azalma olduğu (208) ve bu enzimin hipertansiyonun önlenmesi ile de ilişkili olabileceği (209) bildirilmiştir. Akut inflamasyon geliştirilen hayvan modellerinde, Cu,Zn- SOD enziminin inflamasyon bölgesindeki nötrofil sayısını azaltabilme özelliğine dayalı olarak, antiinflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir (198).

Diğer taraftan SOD' nin, 4 numaralı denklemde görüldüğü gibi, reaktivitesi az olan ve membranları aşamayan $O_2^{\cdot -}$ ni membranları kolayca geçebilen H_2O_2 'e çeviriyor olması ve de H_2O_2 'in Fe gibi ağır metallerin varlığında nonenzimatik olarak, son derece reaktif $^{\cdot}OH$ 'ne çevrilmesi nedeniyle iki tarafı keskin bir bıçak olması da söz konusudur. Nitekim Cu,Zn- SOD' in H_2O_2 'den $^{\cdot}OH$ oluşumunu katalize edebildiği de gösterilmiştir (210). Bu nedenle SOD aktivitesindeki bir artışın aşırı H_2O_2 oluşumunu ve birikimini önlemesi için CAT ve GSHPx aktivitelerinde de eşdeğer artışların olması gerekliliği ileri sürülmektedir (211). Bu çerçevede Cu,Zn- SOD fazlasının serbest radikal oluşumunun regülasyonunda dengeyi bozabileceği ve bunun peroksidatif beyin hasarının oluşumu ile sonuçlanabileceği, yaşlanmaya ve yaşlanmayla ilgili nöropatolojinin hızlanmasına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (211).

Son yıllarda doku transplantasyonu vakalarında ve serbest radikal oluşumunun anahtar rol oynadığı kabul edilen iskemi- reperfüzyon hasarında, SOD'nin koruyucu rolünün olduğu ve terapötik kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir (204).

1.4.2.2. SOD Enzim Aktivitesinin Tayini

Süperoksit dismutaz enziminin aktivitesini, substrat tüketimi ya da ürün oluşumunu enzimatik ortamda ölçerek tayin etmek zordur. Çünkü substratı olan O_2^- ve reaksiyon sonunda oluşan ürünler stabil değildir. Bu nedenle SOD aktivitesi tayini için kullanılan rutin yöntemler, O_2^- ile reaksiyona giren ve kolaylıkla ölçülebilen bir indikatörün bulunduğu bir test ortamında, O_2^- nin enzimatik ya da nonenzimatik olarak oluşturulması esasına dayanan indirekt yöntemlerdir. Örnekteki SOD miktarı, indikatör reaksiyonundaki değişiklikten hesaplanmakta ve genellikle indikatör ile O_2^- arasındaki reaksiyonu %50 oranında inhibe eden enzim miktarı 1 ünite enzim aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (193,212). Bu amaçla geliştirilen yöntemlerde O_2^- oluşumu için en sık olarak ksantin/ksantin oksidaz sistemi kullanılmakta, O_2^- indikatörleri olarak ise sitokrom c' nin veya nitroblutetrazolyumun redüksiyonundan yararlanılmaktadır. O_2^- oluşturucu diğer kaynaklar olarak, pirogallol, epinefrin, 6-OH dopamin otooksidasyonu; potasyum süperoksit ve O_2^- in elektrokimyasal redüksiyonu kullanılmaktadır. Bu sözü edilen yöntemlerde O_2^- indikatörü olarak da epinefrin, tetranitrometan, pirogallol otooksidasyonları; 6-OH dopamin otooksidasyonu; 2-etil 1-hidroksi- 2,5,5-trimetil-3-oksazolidin oksidasyonu ve luminolun kemiluminesansı, kullanılabilmektedir. Bu yöntemlerin uygulanmasında, O_2^- ni süpüren, indikatör ile reaksiyona giren veya O_2^- oluşum hızını değiştiren herhangi bir faktör, SOD aktivitesinin hatalı tayinine yol açabilmektedir. Bu problemi ortadan kaldırmak için de, SOD'ın organik solvanlarla ekstraksiyonu, sitokrom c'nin asetilasyonu, siyanür ilavesi ve diyaliz gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır (193,212).

Diğer taraftan, O_2^- nin doğrudan izlenmesine dayalı SOD ölçüm yöntemleri ise, çok yüksek örnek saflığı gerektiren sofistike teknikleri kullanır. Bu teknikler arasında, "pulse radyoliz" tekniği, polarografik teknikler, hızlı-dondurma EPR tekniği ve ^{19}F NMR spektroskopisi sayılabilir (212).

Ayrıca enzimatik metodlarla karşılaştırıldığında, daha güvenilir ve tekrarlanabilir olduğu bildirilen, proteine özgü olması ve immünojenitenin

dokulardaki SOD inhibitörlerinin ve aktivatörlerinin varlığından etkilenmemesi nedeniyle spesifik tayinler olarak tanımlanan immünokimyasal yöntemler de kullanılmaktadır (193,212).

1.4.3. Katalaz (CAT)

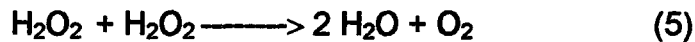
Katalaz, bilinen en eski enzimlerden biridir. Sumner ve Dounce (213) tarafından sığır karaciğerinden kristalize edilmiştir. 240.000 molekül ağırlığında tetramerik bir protein olan enzim, 4 benzer alt ünitelerden oluşur. Her alt ünite, bir ferriprotoporfirin halkası içerir ve ferriprotoporfirin grubu %1.1 protohem ve %0.09 demirden meydana gelmiştir (214,215). Sığır karaciğer ve insan eritrositlerinde, CAT'ın sıkı bağlarla bağlı 4 molekül NADPH içerdiği saptanmıştır (216). Bu redükte dinükleotid, katalaz aktivitesi için esansiyel değildir. Enzimi, kendi substratı olan H_2O_2 ile inaktivasyona karşı korur (216,217). İnsan eritrosit CAT'ının dinükleotidlere karşı afinitesi sırasıyla $NADPH > NADH > NADP^+ > NAD^+$ şeklindedir (216).

Aerobik hücrelerin çoğunda bu enzim vardır. Memelilerin tüm organlarında bulunur. Özellikle karaciğer, eritrosit ve daha az ölçüde böbrekte lokalize olmuştur. Beyin, kalp ve iskelet kası sadece düşük miktarlarda CAT içerir. Hücre içinde de %80 oranında peroksizomlarda, %20 oranında sitozolde bulunur (213,218). CAT monomerik proteininin serbest ribozomlarda, sitozolde sentezlendiği ve hızlı bir şekilde peroksizomlara taşındığı kabul edilmektedir. Peroksizomlarda prostetik hem grubu eklenir ve tetramer oluşur (215).

Enzim, siyanür, azid, 3 amino- 1,2,4-triazol, indirgenmiş glutatyon ve ditiyotireitol ile inhibe olmaktadır (218).

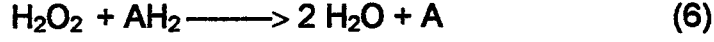
Katalaz, farklı kinetik özellik gösteren iki tür enzimatik aktiviteye sahiptir (214,215,219,220):

- (1) Katalitik aktivite: H_2O_2 'in H_2O ve O_2 'e yıkımını, H verici olarak ikinci bir H_2O_2 molekülünü kullanarak, katalize eder. Katalitik reaksiyon çok hızlı ilerler (hız sabiti, k , $\sim 10^7$ Litre.mol⁻¹.sn⁻¹)



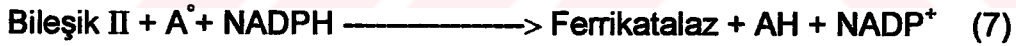
- (2) Peroksidatif aktivite: Çok düşük H_2O konsantrasyonlarında, etanol, metanol, fenoller gibi hidrojen vericileri okside eder. Peroksidatif

reaksiyon, katalitik reaksiyona oranla daha yavaştır ($k \sim 10^2-10^3$ Litre.mol⁻¹.sn⁻¹)



Esas reaksiyon, hidrojen vericinin konsantrasyonuna ve sistemdeki H₂O₂ in denge durumundaki konsantrasyonuna veya oluşum hızına bağlıdır. Farklı dokularda H₂O₂ oluşumu, geniş bir aralıkta değişkenlik gösterir. Bu nedenle CAT'ın fonksiyonu, dokudan dokuya veya hücre içi kompartmanlar arasında farklılık gösterir (220,221). Her iki reaksiyonda da, ilk önce "aktif CAT- H₂O₂ kompleksi (Bileşik I) oluşur (220).

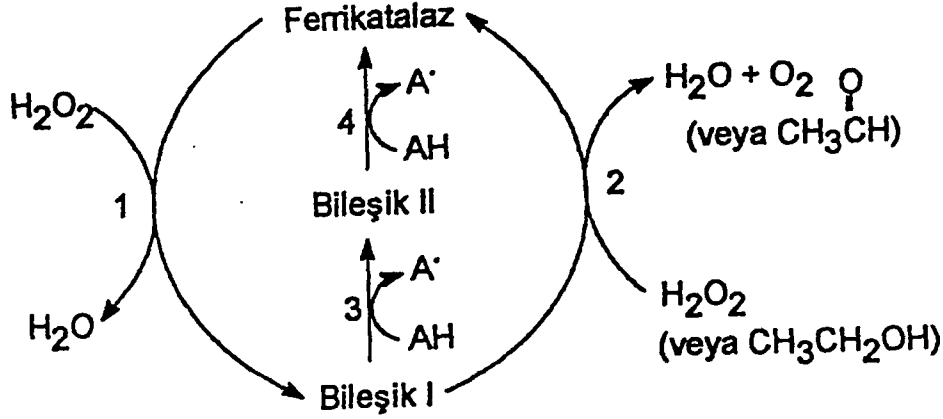
Katalaz döngüsünün (Şekil.1.5) ilk basamağında oluşan Bileşik I, H₂O₂ ve ferrikatalazın (H₂O₂'e temas etmeden önceki CAT) etkileşmesi ile oluşur. Bileşik I CAT'ın spektroskopik olarak farklı, enzimatik olarak aktif formudur. Bileşik I'in ikinci bir molekül H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu ferrikatalaz, H₂O ve O₂ oluşur. Bu aşamada H₂O₂ yerine substrat olarak etanol de kullanılabilir. Bileşik I'in tek bir elektron redüksiyonu ile, Bileşik II'ye kademeli olarak dönüşümüne bağlı olarak enzim inaktive olur. Bileşik II, ferrikatalaz ve Bileşik I'den farklı bir absorpsiyon spektrumuna sahip, inaktif bir CAT formudur. İki elektron indirgeyici bir bileşik olan NADPH'in bu sisteme uyması zordur. Bu nedenle döngünün son aşaması farklı bir şekilde modifiye edilerek ifade edilmektedir:



A[°] ve AH, katalaz molekülü içindeki grupları göstermektedir. Ortamda H₂O₂ ve NADPH olmadığı zaman, katalazın yeniden aktivasyonu, tepkime 3'ün tersinin olduğu eşitlik ile açıklanabilmektedir (217).



Ayrıca üçüncü bir peroksit-CAT kompleksi (Bileşik III), Bileşik II'nin H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu oluşur ve inaktiftir. Bileşik III'ün oluşumu reversibldir ve Bileşik II devamlı olarak, yavaş bir şekilde yeniden oluşur (221).



Şekil.1.5 Katalaz Döngüsü

1.4.3.1. CAT' in Biyolojik Önemi

Hücrelerde H_2O_2 , flavin oksidazların ve süperoksit dismutazların katalizledikleri dahil, birçok enzimatik reaksiyonla oluşur. Aynı zamanda tiyol ve askorbat gibi bileşiklerin otooksidasyonu ile nonenzimatik olarak da meydana gelir (221). CAT, H_2O_2 'e bağlı olarak oluşan oksidatif hasara karşı hücrelerin ve organizmaların korunmasında yer alır ve antioksidan savunma sisteminin, 3 önemli bileşeninden birini oluşturmaktadır.

H_2O_2 ' in yıkılmasında hem CAT hem GSHPx birlikte rol alır. Her iki enzimin nispi katkıları subseüler dağılımları, lokal konsantrasyonları tarafından ve de H_2O_2 , hidrojen vericileri ve GSH' in miktarı tarafından tayin edilmektedir. Bu enzimlerin karaciğerdeki subseüler dağılımları önemli ölçüde farklıdır. GSHPx esas olarak mitokondrial matriks ve sitozolde lokalize olurken, katalaz en yüksek miktarda peroksizomlarda bulunur. Eritrositlerde mitokondri bulunmamasına karşılık büyük miktarda GSHPx ve CAT bulunur. Önceleri eritrositlerdeki H_2O_2 ' in yıkılmasında ana rolü GSHPx'in üstlendiğine inanılmıştır. CAT'ın nispi katkısının H_2O_2 konsantrasyonunun artması ile arttığı ileri sürülmüştür (221). Ancak memeli katalazının NADPH'a sıkı bağlarla bağlı olduğunun ve de toksik substratı olan H_2O_2 ile inaktivasyonunun NADPH tarafından önlenildiğinin ve geri döndürüldüğünün gösterilmesinden sonra, insan eritrositlerinde H_2O_2 ' in uzaklaştırılmasında bu iki enzimin de eşit şekilde rol aldığı anlaşılmıştır. Bu sistemlerden sadece birinin yetersiz olması çok zararlı olmayabilir. Ancak her iki mekanizmanın da NADPH' a bağımlı olması nedeniyle, Bölüm 1.4.1.2' de de değinildiği şekilde

NADPH oluşturan sistemde bir bozukluk eritrositleri oksidatif hemolize duyarlı kılmaktadır (184).

1.4.3.2. CAT Enzim Aktivitesinin Tayini

CAT aktivitesi, H_2O_2 yıkımlanmasının veya O_2 oluşumunun izlenmesiyle ölçölmektedir. H_2O_2 ' in yıkımlanması, reaksiyonun belirli bir anında, kullanılmamış substrat miktarını spektrofotometrik veya titrimetrik olarak ölçerek saptanabilmektedir (211,222). Diğer taraftan reaksiyon sonunda oluşan O_2 miktarının oksijen elektrodu veya polarografi ile tayinine dayanan yöntemler de mevcuttur. İmmünopresipitasyonla ölçüm, alternatif olarak gösterilen diğer bir yöntemdir. Ancak biyolojik örneklerde CAT aktivitesi tayini için önerilen ve en çok kullanılan yöntem, H_2O_2 yıkımlanmasının spektrofotometrik yöntemle izlenmesidir (211, 220).



MATERYAL VE METOD

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Amonyak (%25)	AnalaR (BDH)
Amonyum asetat	(Merck)
Amonyum sülfat	(Merck)
Arsenik trioksit	(Riedel)
Bakır klorür	(Merck)
Bromkrezol moru	(Difco)
2,3- diaminonaftalen (%95- 98)	(Sigma)
Etanol	(Tekel)
Etilendiamin tetra asetik asit- disodyumdihidrat	(Sigma)
Ferritin Kiti	(Biodpc)
Hidrojen peroksit (%30)	(Aldrich)
Hidroklorik asit (%35.4)	AnalaR (BDH)
Kloroform	(Merck)
Ksantin oksidaz	(Sigma)
Ksantin	(Sigma)
Nitrik asit (%70)- Spektrosol	(BDH)
Nitroblue tetrazolium	(Sigma)
Perklorik asit (%70)	AnalaR (BDH)
Potasyum dihidrojen fosfat	(Merck)
Potasyum ferrisiyanür	(Merck)
Potasyum iyodat	(Merck)
Potasyum klorat	(Riedel)
Proteinaz K	(Sigma)
Potasyum siyanür	(Merck)
RANSEL Kiti (Glutasyon peroksidaz)	(Randox)
Selenyum dioksit	(Sigma)
Seryum amonyumsülfat dihidrat	(Riedel)
Sığır serum albumini	(Sigma)
Sikloheksan	Spektrosol (Sigma)
Sodyum bikarbonat	(Merck)
Sodyum dodesil sülfat	(Sigma)
Sodyum hidroksit	(Merck)
Sodyum hidrojen fosfat	(Merck)
Sodyum karbonat	(Merck)
Sodyum klorür	(Merck)
Sodyumhidrojen fosfat	(Merck)

Sülfürik asit	(Merck)
Süperoksit dismutaz	(Sigma)
Tris-HCl	(Sigma)
T ₃ ve T ₄ (total ve serbest) Kiti	(Elecsys)
TSH Kiti	(Elecsys)

2. 2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Mikro pipet 20, 100, 200, 1000 µl	(Gilson)
Vorteks	(Nüve)
Su banyosu	(Kotterman, Nüve)
Hassas terazi	(Mettler H54)
Terazi	(Shimadzu)
Mekanik karıştırıcı	(Ikamag RH)
Ultrasonik banyo	(Eliha Transsonic 460/H)
Etüv	(Dedeoğlu)
Kuvarz spektrofotometre küveti	(Hellma)
Kuvarz florometre küveti	(Hellma)
Derin soğutucu (-20 C)	(AEG- 1350S)
Hot plate	(Tecator Digestion System 12, 1009 Digester)
Kum Banyosu	
Santrifüj	(Heraeus)
Bioföj	
Titanyum bıçaklı blender	(Kenwood)
Vida kapaklı cam tüp	(20x130mm- Pyrex)
Kapaklı polipropilen tüp	(16x100 mm)
Apendorf	(Kapaklı, 1.5 ml)
Spektrofotometre	(Shimadzu)
Floresans spektrofotometresi	(Hitachi- Model 650- 40)

2.3. Kullanılan Çözeltiler ve Reaktifler

2.3.1. Plazmada ve Tahıllarda Selenyum Tayini için Kullanılan Çözeltiler

Selenyum dioksit ana stok çözeltisi (1000 mg/L): 1.404 gram SeO₂ yeterli miktarda 0.1 mol/L HCl'de çözülür ve yine 0.1 mol/L HCl ile 1000 ml'ye tamamlanır.

Selenyum dioksit ara stok çözeltisi I (10 mg/L): 1 ml SeO_2 ana stok çözeltisi alınır, 0.1 mol/L HCl ile 100 ml'ye tamamlanır.

Selenyum dioksit ara stok çözeltisi II (1 mg/L): 1 ml SeO_2 ara stok çözeltisi I'den alınır, 0.1 mol/L HCl ile 10 ml'ye tamamlanır.

Selenyum dioksit standart çözeltileri (50, 100, 150, 200, 300 $\mu\text{g/L}$): SeO_2 ara stok çözeltisi II'den 0.5, 1, 1.5, 2.0, 3.0 ml alınır, 0.1 mol/L HCl ile 10 ml'ye tamamlanır.

Yıkılama çözeltisi: 1:1 oranında HClO_4 (%70) ve HNO_3 (%70) karışımıdır.

Hidroklorik asit çözeltisi (0.1 M): 4.4 ml HCl (%35.4 a/a, d=1.18) bidistile deiyonize su ile seyreltilerek 500 ml'ye tamamlanır.

Hidroklorik asit çözeltisi (6 M): 523.7 ml HCl (%35.4 a/a, d=1.18) bidistile deiyonize su ile seyreltilerek 1000 ml'ye tamamlanır.

Maskeleyici reaktif: 20 mmol/L etilendiamintetraasetik asit disodyum (EDTA-Na_2) ve 7 mol/L NH_3 ile bromkrezol moru indikatörü içeren çözeltidir. 7.512 g EDTA-Na_2 dihidrat bidistile deiyonize suda çözülür. 524 ml NH_4OH (%25 a/a, d=0.91) ve 10 mg bromkrezol moru eklenir, bidistile deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

2,3- Diaminonaftalen çözeltisi (2g/ L): 2,3- Diaminonaftalen (DAN)'in, 0.1 M HCl içinde 2 g/L konsantrasyonda çözülmesi ile hazırlanan çözeltidir. Çözelti 40 °C'lik su banyosunda 35 dakika ısıtılır. Daha sonra eşit hacimde sikloheksan ile ekstre edilir ve organik faz atılır. İşlem ikinci kez tekrarlanır. DAN çözeltisinin ışığa duyarlılığı nedeniyle hazırlama ve saflaştırma işlemleri UV ve görünür bölge ışınlarından korunacak şekilde loş ışıkta yapılır. Her analiz günü taze hazırlanır.

2.3.2. Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözelti ve Reaktifler

Ksantin çözeltisi (3 mM): 4.6 mg ksantin tartılır, 1 ml 0.1 N NaOH eklenir, hafif bir ısı uygulaması ile çözülerek, 10 ml'ye distile su ile tamamlanır. Soğukta saklanır ve bir hafta içinde kullanılır.

Ksantin çözeltisi (0.3 mM): Stok ksantin çözeltisinden (3 mM) 1 ml alınarak 10 ml'ye distile su ile tamamlanır. Her deney günü taze hazırlanır.

Etilendiamin tetraasetik asit çözeltisi (0.6 mM): 11.166 mg EDTA Na₂ dihidrat tartılarak 50 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Sodyum karbonat çözeltisi (400 mM): 4.24 g Na₂ CO₃'ın 100 ml distile suda çözülmesi ile hazırlanır.

Siğır serum albümini çözeltisi (1 g/L): 10 mg siğır serum albümininin 10 ml distile suda çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir.

Nitroblu tetrazolyum çözeltisi (0.15 mM): 12.26 mg "nitroblue tetrazolium" un (NBT) 100 ml distile suda çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir. Her deney günü taze hazırlanır.

Sodyum hidroksit çözeltisi (0.1 N): 200 mg NaOH'in 50 ml distile suda çözülmesi ile hazırlanır.

SOD çalışma reaktifi: 10 ml 0.3 mM ksantin, 5 ml 0.6 mM EDTA, 5 ml 0.15 mM NBT, 3 ml 400 mM Na₂CO₃ ve 1.5 ml 1 g/L BSA çözeltilerinin karıştırılması ile hazırlanır. Söz konusu maddelerin nihai konsantrasyonları; 0.12 mM ksantin, 0.12 mM EDTA, 0.03 mM NBT, 49 mM Na₂CO₃ ve 61 mg/L BSA şeklindedir. Her deney günü taze hazırlanır.

Amonyum sülfat çözeltisi (2 M): 13.214 g (NH₄)₂SO₄'ın 50 ml distile suda çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir.

Ksantin oksidaz çözeltisi (67 U/L): 17.857 U/ml konsantrasyondaki ksantin oksidaz enziminden (25 U/1.4 ml, 25 mg protein/ml) hareketle, soğutulmuş (NH₄)₂SO₄ çözeltisi içinde seyreltilerek hazırlanır. Her deney günü taze hazırlanıp kullanılır.

Bakır klorür çözeltisi (0.8 mM): 34.096 mg CuCl₂'ün distile suda çözülerek 250 ml'ye tamamlanması ile hazırlanan çözeltisidir.

Süperoksit dismutaz stok çözeltisi (80 µg/ml): 400 µg eritrosit Cu-Zn SOD' ının 5 ml deiyonize suda çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir.

Süperoksit dismutaz standart çözeltileri (30, 60, 120, 180, 240, 300 ng/ml): 80 µg/ml SOD stok çözeltisinden hareketle distile suyla seyreltilerek 300, 240, 180, 120, 60 ve 30 ng/ml konsantrasyonlarda SOD standart çözeltileri hazırlanır. Standart çözeltilerin küvetteki nihai konsantrasyonları sırasıyla, 50, 40, 30, 20, 10 ve 5 ng/ml'dir.

2.3.3. Eritrosit Katalaz (CAT) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözeltiler

Potasyum dihidrojen fosfat çözeltisi: 6.81 g KH_2PO_4 'ın distile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlanması ile hazırlanan çözeltisidir.

Sodyum hidrojen fosfat çözeltisi: 8.9 g Na_2HPO_4 'ın distile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlanması ile hazırlanan çözeltisidir.

Fosfat tamponu (50 mM, pH 7.0): Potasyum dihidrojen fosfat ve sodyum hidrojen fosfat çözeltilerinin 1:1.55 oranında karıştırılması ve pH'nın 7.0'ye ayarlanması ile hazırlanır.

Hidrojen peroksit çözeltisi (40 mM): 45.3 µl % 30 H_2O_2 çözeltisinin 10 ml'ye tamamlanması ile hazırlanır.

2.3.4. RANSEL Kiti ile Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GSHPx) Aktivitesi Tayini için Kullanılan Çözelti ve Reaktifler

Serum fizyolojik çözeltisi: 900 mg NaCl 'ün distile su ile 100 ml'ye tamamlanması ile hazırlanır.

Drabkin çözeltisi: 2 g NaHCO_3 , 0.104 g KCN ve 0.4 g $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 'ün distile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlanması ile hazırlanan çözeltisidir.

Kümen hidroperoksit çözeltisi (0.18 µM): RANSEL kiti içerisinde bulunan kümen hidroperoksit çözeltisinden (0.18 mmol/L) 10 µl alınır 10 ml bidistile su ile seyreltilir. Her deney günü taze hazırlanır.

Seyreltici ajan: RANSEL kiti içinde bulunan seyreltici ajanın bir şişesi 200 ml bidistile suda çözülerek hazırlanır.

Tampon çözelti: 4.3 mmol /L EDTA ve 0.05 mol/L fosfat tamponu içerir. pH değeri 7.2'dir.

RANSEL glutatyon peroksidaz reaktifi: Ransel kiti içinde bulunan, liyofilize reaktif materyali 10 ml tampon çözeltisi içinde çözülür. Bu şekilde hazırlanan reaktif; 4 mmol/L glutatyon, >0.5 U/L glutatyon redüktaz ve 0.28 mmol/L NADPH içermektedir. Her deney günü taze hazırlanır.

2.3.5. İdrarda ve Suda İyot Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler

Klorik asit çözeltisi: 500 g KClO_3 910 ml bidistile deiyonize su içinde, bir geri çeviren soğutucu kullanılarak, ısı uygulaması ile çözülür. 375 ml HClO_4 (%70) yavaşca ilave edilir ve oda sıcaklığına dek soğutulduktan sonra derin soğutucuda bir gece boyunca bekletilir. Ertesi gün Whatman süzgeç kağıdından süzülerek kullanılır. Soğukta saklanır.

Sülfürik asit çözeltisi (5 N): 138.9 ml H_2SO_4 (36 N) 350 ml bidistile deiyonize suya ilave edilir ve 1000 ml'ye bidistile deiyonize su ile tamamlanır.

Sülfürik asit çözeltisi (3.5 N): 97.2 ml H_2SO_4 (36 N) 350 ml bidistile deiyonize suya ilave edilir ve 1000 ml'ye bidistile deiyonize su ile tamamlanır.

Arsenyöz asit çözeltisi: 5 g As_2O_3 ve 12.5 g NaCl tartılır ve yavaşca 100 ml 5 N H_2SO_4 ilave edilir, çözünmeyi sağlamak için hafif ısıtılır. Oda sıcaklığına dek soğutulduktan sonra 500 ml'ye tamamlanır. Süzülerek koyu renk bir şişede saklanır.

Seryum amonyum sülfat çözeltisi: 12 g $\text{Ce}(\text{NH}_4)_4(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'ın, 500 ml 3.5 N H_2SO_4 de çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir.

İyot stok çözeltisi (1 $\mu\text{g I}_2$ /ml): 0.168 mg KIO_3 'ın 100 ml bidistile deiyonize suda çözülmesi ile hazırlanan çözeltisidir. Bu çözeltiden hareketle 2, 5, 10, 15 $\mu\text{g I}_2$ / dl konsantrasyonlarda olacak standart iyot çözeltileri hazırlanır.

2.4. Kullanılan Cam Malzemenin Temizliği

Kullanılan tüm cam malzeme önce deterjanlı suyla temizlendikten sonra selenyum ve iyot tayinleri için %10'luk nitrik asit çözeltisinde 24 saat bekletilmiş ve daha sonra bidistile deiyonize su ile 4 kez durulanmıştır. Diğer analizler için ise, %3 kromik asit yıkama çözeltisinde 12 saat bekletilen malzemeler distile su ile 4 kez durulanarak kullanılmıştır.

2.5. Deneysel İşlemler ve Yöntemler

2.5.1. İnsan Çalışmaları

2.5.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Trabzon iline bağlı Maçka ilçesi- Maçka Lisesi ve Şalpazarı ilçesi- Şalpazarı Lisesi öğrencilerinin tamamında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı grubuyla yapılan el (palpasyon) muayenesi ile guatr oldukları belirlenen, ancak bu durum ile ilgili herhangi bir tedavi almayan ve başka bir kronik rahatsızlığı bulunmayan 15-18 yaşları arasındaki çocuklar arasından basit rastgele örnekleme yöntemi ile "Guatr Grupları" belirlenmiştir. Her iki lisede, yapılan muayenede guatr tanısı konulmayan, kronik başka bir hastalığı bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirme ve rastgele örnekleme ile seçilen sağlıklı çocuklar "Bölge İçi Kontrol Grupları" olarak değerlendirilmiştir. Aynı özelliklere sahip bölge dışı kontrol grubu ise Ankara Yenimahalle Ticaret Lisesi'nde yapılan tarama sonucunda basit rastgele örnekleme yöntemiyle seçilmiştir. Tüm gruplara beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik düzeyleri ile ilişkili standart bir anket uygulanmıştır. Guatr Evrelemesi yapılırken Çizelge.2.1' de görülen sınıflama dikkate alınmıştır (68).

Çizelge 2.1. Guatr Evrelerinin Belirlenmesi

Evre	
1	Sadece boyun ekspansiyonda iken görülebilir ve palpe edilebilir Guatr
2	Normal pozisyonundaki boyunda gözle görülür guatr
3	İleri derecede büyük guatr

Her bir gönüllüden sabah tok kamına 10 ml heparinize venöz kan örneği ve 5 ml spot idrar örneği alınmıştır.

2.5.1.2. İdrar Örneklerinin Hazırlanması, Taşınması ve Saklanması

Alınan 5 ml idrar örneğine hemen 2 damla HCl (%35.4) çözeltisi damlatılmış, taşınması sırasında buzlukta tutulmuştur. Aynı gün analizi yapılacak laboratuvara getirilen örnekler, analiz gününe kadar -20 °C'de saklanmıştır.

2.5.1.3. Kan Örneklerinin Hazırlanması, Taşınması ve Saklanması

Heparinize kan örneklerinin fraksiyonlanması, 3000 rpm'de 15 dakika santrifüje edilerek yapılmıştır. Plazmanın ayrılmasından sonra, çöken eritrosit fraksiyonu 3 kez %0.9 serum fizyolojik ile yıkanarak ve her yıkamadan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek eritrosit paketi hazırlanmıştır. Elde edilen eritrosit paketi ve plazma fraksiyonları, taşıma sırasında buzlukta tutulmuştur. Aynı gün (12 saat içinde) analizi yapılacak laboratuvara getirilen örnekler, analiz gününe kadar -20 °C'de saklanmıştır. Tiroid hormonlarının tayininde kullanılan plazma örnekleri ise +4 °C'de saklanmıştır.

2.5.1.4. Kan Örneklerinde Yapılan Tayinler

2.5.1.4.1. Plazma Selenyum Düzeylerinin Spektrofluorometrik Yöntemle Tayini

Plazma selenyum düzeylerinin tayini, bir yaş yıkılama işlemini takiben, +4 oksidasyon durumuna getirilen plazma organik ve inorganik Se'unun bir orto-aromatik diamin (2,3-Diamino naftalen) ile reaksiyona sokulması, sonuçta oluşan "piazselenol" kompleksinin bir organik solvanla ekstre edilmesi ve takiben floresans şiddetinin ölçülmesi esasına dayanan bir spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır (223).

2.5.1.4.1.1. Yöntemin Uygulanışı

1. 0.4 ml (veya 0.3 ml) plazma örneği veya SeO₂ standart çözeltisi üzerine 1 ml yıkılama çözeltisi eklenir.
2. Tüpler kum banyosuna yerleştirilir ve sıcaklık 150 °C'ye ayarlanır. Örnekler 150 °C'de 30 dakika süreyle yıkılamaya bırakılır.
3. Kum banyosunun sıcaklığı 190 °C'ye ayarlanır ve yıkılamaya bu sıcaklıkta 2 saat süreyle devam edilir.
4. Sıcaklık 210 °C'ye yükseltilir ve 1 saat süreyle bu sıcaklıkta tutulur.

5. Toplam 3.5 saatlik yıkılama işlemi sonunda 0.5- 1.0 ml hacimde berrak renksiz çözelti haline gelen örnekler kum banyosundan alınıp oda sıcaklığına soğutulur.
6. Tüplere 0.2 ml, 6 M HCl ilave edilir, kum banyosunda 150- 160 °C'de 15 dakika süreyle ısıtılır. İkinci kez 6 M HCl ilave edilir, 35 dakika daha aynı sıcaklıkta ısıtılır. Sarı kırmızı renkli NO₂ dumanlarının ortamdaki uzaklaşması sağlanır.
7. Yıkılama işlemi tamamlanan tüpler oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra 2 ml maskeleyici ajan ilave edilir.
8. Tüpler 140- 150 °C sıcaklıktaki kum banyosuna yerleştirilir. Tüp içeriğinin rengi mordan sarıya dönene kadar (~70- 75 dakika süreyle) beklenir.
9. Oda sıcaklığına getirilen tüplere 5 ml 0.1 M HCl ilave edilir.
10. Bidistile deiyonize su ile tüp içeriği hacmi 10 ml'ye tamamlanır.
11. Bir gece boyunca bekletilen tüplere 0.5 ml DAN çözeltisi eklenir.
12. 40 °C'lik su banyosunda 35 dakika inkübe edilir.
13. 5 ml sikloheksan ilave edilir. Bir dakika vortekslenerek oluşan selenol-DAN kompleksi ekstre edilir.
14. Organik fazın floresans şiddeti 523 emisyon ve 377 eksitasyon dalga boylarında reaktif körüne karşı ölçülür.

DAN çözeltisinin hazırlanması dahil, 11. kademeden itibaren ekstraksiyon ve ölçüm işlemleri UV ve görünür bölge ışınlarından korunulacak şekilde yapılmıştır.

2.5.1.4.2. Eritrositlerde SOD Aktivitesi Tayini

Eritrosit SOD aktivitesi, bir ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle oluşturulan O₂⁻ radikalinin NBT'yi, NBT formazan bileşiğine indirgemesi reaksiyonunun, SOD aktivitesi ile inhibe edilmesi esasına dayalı bir yöntemle spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (224). Oluşan formazan bileşiğinin absorbansının 560 nm'de ölçülmüş, bu reaksiyonun %50 inhibisyonuna neden olan enzim miktarı 1 ünite olarak tanımlanmıştır.

2.5.1.4.2.1. SOD Aktivitesi Tayini için Eritrosit Örneğinin Hazırlanması

1. 100 µl eritrosit örneği, 900 µl soğuk distile su ilavesiyle hemolize edilir.
2. Hemoglobini uzaklaştırmak için hemolizata 0.3 ml kloroform, 500 µl etanol eklenir ve 1 dakika süreyle vortekslenir. Takiben 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilir.
3. 100 µl süpernatant alınır ve 100 kez distile su ile dilüe edilerek kullanılır.

2.5.1.4.2.2. Yöntemin Uygulanışı

1. 125 µl dilüe hemolizat örneği veya 125 µl SOD standart çözeltisi, 600 µl SOD çalışma reaktifi ve 25 µl ksantin oksidaz çözeltisi karıştırılarak 25 °C'lik su banyosunda 20 dakika inkübe edilir.
2. 250 µl 0.8 mM CuCl₂ ilavesi ile reaksiyon durdurulur ve formazan oluşumu 560 nm'de tayin edilir.
3. 125 µl örnek çözeltisi yerine distile su kullanmak suretiyle her deney günü paralel bir kör deney yapılır.

2.5.1.4.2.3. SOD Aktivitesinin Hesaplanması

Her bir SOD standart çözeltisi için, aşağıdaki formül kullanılarak “% inhibisyon” değerleri hesaplanmış ve SOD standart eğrisi çizilmiştir.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{(A_{\text{kör}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{kör}}} \times 100$$

Hazırlanan SOD standart eğrisi kullanılarak, seyreltme faktörleri dikkate alınarak ve (2.5.1.4.2'de ifade edildiği gibi) NBT'nin NBT formazan bileşiğine indirgenmesi reaksiyonunda %50 inhibisyona neden olan enzim miktarı 1 ünite olarak kabul edilerek, örneklerin SOD aktivitesi hesaplanmıştır. Spesifik aktivite U/g Hb cinsinden ifade edilmiştir

2.5.1.4.3. Eritrositlerde CAT Aktivitesi Tayini

Bu çalışmada CAT aktivitesi tayini, Aebi (215) tarafından tanımlanan ve H_2O_2 substratının CAT ile enzimatik olarak yıkımlanmasının spektrofotometrik olarak 240 nm'de izlenmesine dayalı bir yöntemle yapılmıştır. Enzim aktivitesi k/g Hb olarak hesaplanmıştır [k= birinci derece reaksiyon hız sabitesi (215)].

2.5.1.4.3.1. CAT Aktivitesi Tayini için Örnek Hazırlanması

1. 100 μ l eritrosit örneğine 400 μ l distile su ilavesi ile hemolizat hazırlanır.
2. 10 μ l hemolizat 3990 μ l 50 mM fosfat tamponu (pH 7.0) ilavesi ile 400 kez seyreltilir.
3. Yukarıdaki seyreltilen çözeltiden 1 ml alınır. 3 ml fosfat tamponu eklenerek 4 kez daha seyrelme sağlanır ve seyrelmiş örnek kullanılır.

2.5. 1.4.3.2. Yöntemin Uygulanışı

1. Spektrofotometre küvetine 600 μ l örnek konur. 300 μ l 40 mM H_2O_2 çözeltisinin ilavesini takiben hemen karıştırılarak absorbanstaki azalma 30 saniye süreyle 240 nm'de izlenir.
2. Her bir örnek için paralel bir kör deney yapılır. Bu amaçla her bir örneğe, substrat (H_2O_2) yerine fosfat tamponu ilave edilerek ölçüm yapılır.

2.5.1.4.3.3. CAT Aktivitesinin Hesaplanması

CAT kinetiği normal kalıbı izlemediği için, IUB'nin ölçülerine göre bir uluslararası katalaz ünitesinin tanımının güç olduğu, bu nedenle de çok sayıda farklı ünite tanımlarının getirildiği bildirilmiştir (215). Ancak H_2O_2 'in enzimatik yıkımlanmasının, daima mevcut peroksit konsantrasyonu ile orantılı bir hızda, birinci derece reaksiyonla yürüdüğü saptanmıştır. Bu nedenle birinci derece reaksiyon hız sabitesinin (k) katalaz konsantrasyonunun direkt ölçütü olarak kullanılabileceği bildirilmekte ve spesifik aktivitenin k/g Hb cinsinden hesaplanması önerilmektedir (215,220). Bu çalışmada da CAT spesifik aktivitesi bu esaslara dayalı olarak hesaplanmıştır.

$$\text{Spesifik Aktivite (k/g Hb)} = \frac{\Delta A_{240 \text{ nm/dk}} \times d}{\Sigma_{240} \times g \text{ Hb}}$$

d = seyreltme faktörü (12.000)

$\Sigma_{240} = 40 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

2.5.1.4.4. Eritrositlerde GSHPx Aktivitesi Tayini

Bu çalışmada eritrosit GSHPx aktivitesi tayini, "Ransel Glutasyon Peroksidaz" kiti kullanılarak yapılmıştır. Yöntem GSHPx'ın, substrat olarak kullanılan kümen hidroperoksit ile glutasyonun oksidasyonunu katalizlemesi ve oluşan okside glutasyonun glutasyon redüktaz ve NADPH bulunan ortamda, redüklenmiş forma hemen dönüşmesi esasına dayanmaktadır (225). Bu reaksiyon sırasında absorbansta meydana gelen azalma 340 nm'de ölçülmüş, 37 °C'de, dakikada 1 μmol NADPH'ı NADP⁺'ye dönüştüren enzim miktarı 1 ünite olarak tanımlanmıştır.

2.5.1.4.4.1. GSHPx Aktivitesi Tayini için Örnek Hazırlanması

1. 20 μl eritrosit örneği, 100 μl soğuk distile su eklenerek hemolize edilir.
2. 50 μl hemolizat üzerine 100 μl seyreltici ajan eklenir ve 5 dakika bekletilir.
3. 100 μl Drabkin çözeltisi ilave edilir ve iyice karıştırılır. Bu şekilde hazırlanan örnekler 20 dakika içerisinde kullanılır.

2.5.1.4.4.2. Yöntemin Uygulanışı

1. 20 μl örnek (hemolize edilip Drabkinle seyreltilmiş) üzerine 1 ml RANSEL glutasyon peroksidaz reaktifi eklenir, 37 °C'de 1 dakika süreyle inkübe edilir.
2. 40 μl kümen hidroperoksit eklenir ve reaksiyon çözeltinin absorbansının 340 nm'de 3 dakika süreyle ölçülmesi ile izlenir.

3. 20 µl örnek yerine distile su kullanmak suretiyle her deney günü paralel bir kör deney yapılır.

2.5.1.4.4.3. GSHPx Aktivitesinin Hesaplanması

Her bir örnek için aktivite önce,

$$\text{Aktivite (U/L)} = 8412 \times \Delta A_{340 \text{ nm}} / \text{dk}$$

formülü ile hesaplanmıştır. Burada kullanılan 8412 değeri, NADPH'nin ekstinksiyon katsayısı ($\Sigma_{340} = 6.22 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), örnek hacmi, nihai küvet hacminin dikkate alınması ile hesaplanan bir faktördür. Kör için de aynı şekilde hesaplanan aktivite değeri örneğe ait aktivite değerinden çıkarılır, 30 kezlik bir seyreltme faktörü ve hemoglobin değeri dikkate alınarak her bir örnek için spesifik GSHPx aktivitesi (U/ g Hb) hesaplanır.

$$\text{Spesifik Aktivite (U/g Hb)} = \frac{\text{Aktivite (U/ L)} \times d}{\text{Hb (g/L)}}$$

d= seyreltme faktörü (30)

2.5.1.4.5. Eritrositlerde Hemoglobin Tayini

Eritrosit örneklerinde hemoglobin tayini, methemoglobin siyanür kompleksi oluşturulması esasına dayanan bir spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir (226).

2.5.1.4.5.1. Yöntemin Uygulanışı

1. Eritrosit paketinin 1/5 oranında seyreltilmesi ile hazırlanan hemolizatın 10 µl'si, 5 ml Drabkin çözeltisi (2.3.5'de hazırlanışı verilen Drabkin çözeltisinin distile suyla ½ oranında seyreltilmiş şeklidir) ile karıştırılır.
2. Oluşan renkli kompleksin absorbansı 540 nm'de Drabkin çözeltisine karşı ölçülür.

2.5.1.4.6. Plazma Tiroid Hormon Parametreleri

Kontrol ve guatr gruplarının plazma total ve serbest T₄, total ve serbest T₄ ve TSH düzeyleri, bir klinik biyokimya laboratuvarında radyoimmünoassay yöntemine dayalı Elecsys kiti kullanılarak ölçülmüştür.

2.5.1.4.7. Plazma Ferritin Düzeyleri

Kontrol ve guatr gruplarının plazma örneklerindeki ferritin düzeyleri, bir klinik biyokimya laboratuvarında kemiluminesans bazlı Biodpc ferritin kiti kullanılarak ölçülmüştür.

2.5.1.5. İdrarda İyot Düzeylerinin Ölçülmesi

İdrar örneklerinde iyot düzeyi tayinleri, klorik asit çözeltisi ile yıkılamayı takiben arsenyöz asit ile seryum amonyum sülfatın redüksiyonunda iyodun katalitik rol oynaması esasına dayalı bir spektrofotometrik yöntem (Modifiye Sandell Kolkoff yöntemi) uygulanarak yapılmıştır (228).

2.5.1.5.1. Yöntemin Uygulanışı

1. 250 µl idrar örneği veya standart iyot çözeltisi üzerine 750 µl klorik asit çözeltisi ilave edilir.
2. Tüpler kuru ısıtıcı (hot plate) ya yerleştirilir ve sıcaklık 110- 115 °C'ye ayarlanır. Örnekler 50- 60 dakika süreyle yıkımlanmaya bırakılır.
3. Oda sıcaklığına soğutulan tüplere 3.5 ml arsenyöz asit çözeltisi ilave edilir. Karıştırıldıktan sonra 15 dakika süreyle bekletilir.
4. Her tüpe 15- 30 saniye aralıklarla 350 µl seryum amonyum sülfat çözeltisi ilave edilir ve hemen karıştırılır.
5. Seryum amonyum sülfat çözeltisinin ilavesinden tam 20 dakika sonra 405 nm'de absorbans ölçümü yapılır.

2.5.2. Su Örneklerinde İyot Düzeyi Tayini

2.5.2.1. Su Örneklerinin Toplanması

İçme sularındaki iyot düzeylerinin tayini yapılması amacıyla, Şalpazarı'nda ilçe nüfusunun içme ve kullanma suyu ihtiyacının tamamını karşılayan, iki farklı kaynak suyu (Tepebaşı, Köprübaşı) ve şebeke suyu olmak üzere 3 su örneği; Maçka ilçesinde, toplam nüfusun içme ve kullanma suyu ihtiyacını karşılayan şebeke suyuna ait 2 farklı semt suyu örneği (Maçka Lisesi ve Belediye Parkı) ve Ankara'da da üç farklı semtten (Bahçelievler, Yenimahalle, Samanpazarı) su örnekleri temin edilmiştir. Tüm örnekler dilüe nitrik asit ile önceden temizlenmiş ve deiyonize su ile yıkanmış polipropilen kaplara alınmış ve analiz gününe kadar +4 °C'de saklanmıştır.

2.5.2.2. Su Örneklerinde İyot Tayini

Su örneklerindeki iyot düzeyinin çok düşük olması nedeniyle, tayinler "Standart ekleme" yöntemiyle yapılmıştır.

1. 200 µl su örneğine 50 µl, 25 µg/dl konsantrasyondaki standart iyot çözeltisi (nihai konsantrasyon: 5 µg/dl) ilave edilir.
2. Bölüm 2.5.1.5.1'de anlatıldığı şekilde spektrofotometrik yöntemle iyot düzeyleri tayin edilir.

2.5.3. Tahıl Örneklerinde Selenyum Tayini

2.5.3.1. Buğday ve Mısır Örneklerinin Toplanması

2.5.3.1.1. Buğday Örneklerinin Toplanması

Buğday örnekleri, Türkiye'deki en büyük buğday toplama ve depolama birimi olan Toprak Mahsulleri Ofisi'nden (TMO) temin edilmiştir. Karadeniz Bölgesi üretici bölge değildir. Bu nedenle buğday ihtiyacının önemli kısmı, deniz yoluyla Trakya ve Bandırma bölgelerinden gelen ve o yörede satışa sunulmak üzere Trabzon TMO silolarında depolanan buğdaydan sağlanmaktadır. Ayrıca ilgililerden alınan bilgiler, yakın bölgeler olmaları nedeniyle Ankara ve Kayseri'den de bu bölgeye buğday gönderildiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu nedenle, Trabzon TMO silolarında depolanan örnekler ile birlikte, bu bölgeye buğday gönderen Bandırma, Kırklareli,

Kayseri TMO siloları ve Ankara Güvercinlik TMO silosundan temin edilen buğday örneklerinde, Se düzeyi tayinleri yapılmıştır.

2.5.3.1.2. Mısır Örneklerinin Toplanması

Bu çalışmada guatr ve kontrol grubu olarak seçilen çocukların yaşadıkları köyler de dikkate alınarak Maçka ve Şalpazarı'na bağlı 5'er farklı köyde üretilen mısır örnekleri ile birlikte Ankara bölgesinden temin edilen 1 örnekte Se düzeyi tayini yapılmıştır.

2.5.3.2. Buğday ve Mısır Örneklerinin Hazırlanması

1. Deiyonize su ile yıkanan buğday ve mısır örnekleri, 50 °C'lik etüvde 1 gün süreyle kurutulur.
2. Kontaminasyonu önlemek amacıyla titanyum bıçaklı bir blender ile örnekler ayrı ayrı homojenize edilerek un haline getirilir.
3. Örnekler dilüe nitrik asit ile önceden temizlenmiş polietilen torbalar içinde ve +4 °C'de saklanır.

2.5.3.3. Tahıl Örneklerinin Yıkımlanması ve Selenyum Tayini

1. 1 gram buğday veya mısır örneği tartılır.
2. 10 ml %70 HNO₃ çözeltisi ile 16 saat oda sıcaklığında yıkımlanır.
3. 0.4 ml yıkımlanarak hazırlanan buğday veya mısır çözeltisi alınır.
4. Bölüm 2.5.1.4.1.1'de anlatıldığı şekilde, spektrofotometrik yöntemle Se tayini yapılır.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arası farkların önem kontrolleri, normal dağılım gösteren ve varyansları homojen olan değişkenler için ANOVA tek yönlü varyans analizi ve student-t testi; varsayımın sağlanamadığı hallerde Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanılarak test edilmiştir.

Değişkenler arasındaki ilişki, normal dağılım gösteren değişkenler için "Pearson", normal dağılım göstermeyen değişkenler için "Spearman" korelasyon yöntemi ile incelenmiştir (229).



BULGULAR

3.1. Sağlıklı ve Guatrlı Bireylerin Gruplandırılması- Grupların Nicelik ve Niteliği

Trabzon'a 62 km uzaklıkta, denizden uzaklığı 16 km ve deniz seviyesinden yüksekliği 270 m, nüfusu 1990 yılı nüfus sayımı verilerine (230) göre 3665 olan Şalpazarı ilçesinde, toplam öğrenci sayısı 252 olan Şalpazarı Lisesi öğrencilerinin tümünü kapsayacak şekilde guatr taraması yapılmıştır. Şalpazarı ilçesinin aynı verilere göre 387 olduğu bildirilen 15-18 yaş nüfusunun %64.6'sını oluşturan lise popülasyonunda palpasyonla yapılan muayenede guatr olduğu belirlenen öğrenci sayısı 126 (%50.1)'dir. Bu öğrencilerin 66'sı (%52.4) kız ve 60 (%47.6) erkektir.

Aynı yaklaşım Maçka ilçesi ve lisesi için uygulanmıştır. Trabzon'a 37 km uzaklıkta, denizden uzaklığı 37 km ve deniz seviyesinden yüksekliği 322 m, nüfusu 1990 yılı nüfus sayımı verilerine göre 7673 olan Maçka ilçesinde, toplam öğrenci sayısı 250 olan Maçka Lisesi öğrencilerinin tümünü kapsayacak şekilde guatr taraması yapılmıştır. Maçka ilçesinin 1356 olduğu bildirilen 15-18 yaş nüfusunun %18.44'ünü oluşturan lise popülasyonunda palpasyonla yapılan muayenede guatr olduğu belirlenen öğrenci sayısı 54 (%21.6)'dir. Bu öğrencilerin 29'u (%53.7) kız ve 25'i (%46.3) erkektir. Her iki lisede guatrlı popülasyonlarla, sağlıklı popülasyon gruplarından basit rastgele örnekleme ile, toplam lise popülasyonunun %10'unu oluşturacak şekilde seçilen 25'er öğrencide tiroid ve antioksidan statü parametreleri çalışılmıştır.

Ankara Yenimahalle Ticaret Lisesinde yapılan guatr taraması ile guatr olmadığı belirlenen öğrencilerden basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 25 çocuk ise bölge dışı kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir

Tüm grupların nitelik ve niceliklerine ilişkin veriler Çizelge 3.1'de görülmektedir. Gruplar arasında bu parametreler yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 3.1. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Cinsiyet, Boy, Kilo İtibariyle Dağılımı

		BOY (m)	KİLO (kg)
Maçka Guatr Grubu n=25	KIZ (17)	1.60 ± 0.06	55.66 ± 5.24
	ERKEK (8)	1.69 ± 0.05	66.35 ± 5.24
Şalpazarı Guatr Grubu n=23	KIZ (12)	1.61 ± 0.04	55.33 ± 6.74
	ERKEK (11)	1.75 ± 0.06	67.82 ± 7.15
Toplam Guatr Grubu n=48	KIZ (29)	1.61 ± 0.05	55.50 ± 6.10
	ERKEK (19)	1.72 ± 0.06	67.10 ± 6.15
Maçka Kontrol Grubu n=25	KIZ (16)	1.62 ± 0.04	57.83 ± 5.35
	ERKEK (9)	1.74 ± 0.06	62.64 ± 4.76
Şalpazarı Kontrol Grubu n=24	KIZ (12)	1.60 ± 0.04	54.83 ± 4.45
	ERKEK (12)	1.73 ± 0.05	61.75 ± 6.88
Trabzon Kontrol Grubu n=49	KIZ (28)	1.61 ± 0.04	56.20 ± 4.95
	ERKEK (21)	1.73 ± 0.05	62.15 ± 5.75
Ankara Kontrol Grubu n=24	KIZ (12)	1.61 ± 0.04	55.67 ± 8.62
	ERKEK (12)	1.75 ± 0.06	62.83 ± 10.15

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.1.1. Tiroid Hormon Parametrelerine İlişkin Bulgular

3.1.1.1. Plazma Total ve Serbest T₄ Düzeyleri

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile bölge içi ve dışı kontrol gruplarında ölçülen plazma TT₄ ve FT₄ düzeyleri Çizelge 3.2' de görülmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları, her iki bölgede, guatr grupları ile gerek bölge içi gerekse bölge dışı kontrol gruplarının TT₄ ve FT₄ düzeyleri arasındaki farkın önemli olduğunu göstermektedir.

Maçka grubundaki guatrlı çocuklarda FT₄ düzeyleri (13.28 ± 2.34 pmol/L), $p < 0.01$ düzeyinde bölge içi kontrol grubundan (15.27 ± 2.54 pmol/L), $p < 0.001$ düzeyinde bölge dışı kontrol grubundan (18.47 ± 3.77 pmol/L) düşük bulunmuştur. TT₄ düzeylerinin guatrlı grupta (92.13 ± 17.14 nmol/L) gerek bölge içi (111.38 ± 18.02 nmol/L) gerekse bölge dışı (133.73 ± 22.30 nmol/L) kontrol grubuna oranla $p < 0.001$ düzeyinde düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca Maçka kontrol grubuna ait FT₄ düzeylerinin bölge dışı kontrol grubundan önemli düzeyde ($p < 0.001$) farklı olduğu belirlenmiştir.

Şalpazarı grubundaki guatrlı çocuklarda ise gerek FT₄ (14.60 ± 3.20 pmol/L), gerekse TT₄ düzeyleri (109.10 ± 22.63 nmol/L) $p < 0.05$ düzeyinde bölge içi kontrolden (FT₄: 16.59 ± 3.06 pmol/L, TT₄: 123.56 ± 23.92 nmol/L), $p < 0.001$ düzeyinde ise bölge dışı kontrolden düşüktür.

3.1.1.1.1. Plazma Total ve Serbest T₄ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Maçka ve Şalpazarı guatr gruplarında plazma TT₄ ve FT₄ düzeylerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.3'de verilmiştir. Maçka ilçesinde FT₄ düzeyleri açısından, Evre I ve Evre III arasındaki farkın önemli ($p < 0.05$) olduğu saptanırken, Evre I-II ve Evre II- III arasındaki fark önemli bulunmamıştır. Şalpazarı ilçesinde ise, gerek TT₄ gerekse FT₄ düzeyleri açısından gruplar arasındaki farkın önemsiz olduğu görülmektedir.

3.1.1.2. Plazma Total ve Serbest T₃ Düzeyleri

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile birlikte bölge içi ve dışı kontrol gruplarına ait plazma TT₃ ve FT₃ düzeyleri Çizelge 3.2' de görülmektedir. TT₃ ve FT₃ düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır.

Çizelge 3.2. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Tiroid Hormon Parametreleri

	Serbest T ₄ (FT ₄) (pmol/L)	Total T ₄ (TT ₄) (nmol/L)	Serbest T ₃ (FT ₃) (pmol/L)	Total T ₃ (TT ₃) (nmol/L)	TSH μIU/ml
Maçka/ Guatr Grubu (n=25)	b,d 13.28± 2.34 (8.37-18.28)	a,d 92.13± 17.14 (57.27-119.32)	4.77 ± 1.19 (3.36-7.86)	2.26 ± 0.50 (1.59-3.63)	1.83 ± 1.32 (0.74-7.24)
Maçka/Kontrol Grubu (n=25)	d 15.27± 2.54 (8.88-19.42)	111.38± 18.02 (67.05-147.00)	4.99 ± 0.73 (3.36-6.13)	2.24 ± 0.41 (1.60-3.30)	1.89 ± 0.97 (0.86-4.78)
Şalpazarı/ Guatr Grubu (n=23)	c,d 14.60± 3.20 (9.02-20.80)	c,d 109.10± 22.63 (53.54-150.30)	5.76 ± 1.02 (3.81-7.47)	2.61 ± 0.39 (2.04-3.66)	2.02 ± 1.55 (0.48-7.86)
Şalpazarı/Kontrol Grubu (n=24)	16.59± 3.06 (11.14-25.14)	123.56± 23.92 (82.72-172.60)	5.66 ± 1.03 (3.79-7.97)	2.46 ± 0.47 (1.75-3.46)	2.14 ± 1.25 (0.48-5.92)
Ankara/Kontrol Grubu (n=24)	18.47± 3.76 (11.55-26.04)	133.73± 22.29 (91.78-172.30)	5.27 ± 1.01 (3.73-6.86)	2.39 ± 0.46 (1.70-3.52)	1.81 ± 0.74 (0.66-3.08)

^a p< 0.001, ^b p< 0.01, ^c p< 0.05 düzeylerinde bölge içi kontrolden farklı

^d p< 0.001 düzeyinde bölge dışı kontrolden farklı

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Çizelge 3.3. Plazma Total ve Serbest T₄ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

	PARAMETRE	EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	FT ₄ pmol/L	14.12 ± 1.94 ^a n=12	13.96 ± 2.28 n=6	11.40 ± 2.31 n=7
	TT ₄ nmol/L	97.73 ± 16.99 n=12	92.47 ± 18.34 n=6	82.24 ± 13.75 n=7
ŞALPAZARI	FT ₄ pmol/L	14.65 ± 7.95 n=2	14.24 ± 2.11 n=10	14.91 ± 3.46 n=11
	TT ₄ nmol/L	83.37 ± 42.19 n=2	115.9 ± 18.99 n=10	107.6 ± 21.03 n=11

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

^a p < 0.05 düzeyinde Evre III'den farklı

Çizelge 3.4. Plazma Total ve Serbest T₃ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

	PARAMETRE	EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	FT ₃ pmol/L	4.85 ± 1.30 n=12	4.89 ± 1.47 n=6	4.52 ± 0.82 n=7
	TT ₃ nmol/L	2.21 ± 0.59 n=12	2.32 ± 0.50 n=6	2.29 ± 0.38 n=7
ŞALPAZARI	FT ₃ pmol/L	6.70 ± 0.70 n=2	5.88 ± 0.87 n=10	5.47 ± 1.13 n=11
	TT ₃ nmol/L	2.74 ± 0.25 n=2	2.59 ± 0.32 n=10	2.60 ± 0.49 n=11

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

3.1.1.2.1. Plazma Total ve Serbest T₃ Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Maçka ve Şalpazarı guatrlı gruplarında plazma TT₃ ve FT₃ düzeylerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.4' de verilmiştir. Her iki bölgede de gerek TT₃ gerekse FT₃ düzeyleri açısından evreler arasındaki farkın önemsiz olduğu görülmektedir.

3.1.1.3. Plazma TSH Düzeyleri

Her iki bölgeden seçilen guatr grupları ve sağlıklı kontrol grupları ile birlikte Ankara kontrol grubuna ait plazma TSH düzeyleri Çizelge 3.2' de verilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme her iki bölgede de gruplar arasındaki farkın önemli olmadığını göstermektedir.

3.1.1.3.1. Plazma TSH Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Guatrlı grupların TSH düzeylerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.5' de verilmiştir. Her iki bölgede de TSH düzeyleri açısından evreler arasındaki farkın önemsiz olduğu görülmektedir.

Çizelge 3.5. Plazma TSH Düzeylerinin (µIU/ml) Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	1.45 ± 0.69 n=12	2.50 ± 2.46 n=6	1.91 ± 0.60 n=7
ŞALPAZARI	1.94 ± 0.54 n=2	1.78 ± 1.25 n=10	2.26 ± 1.93 n=11

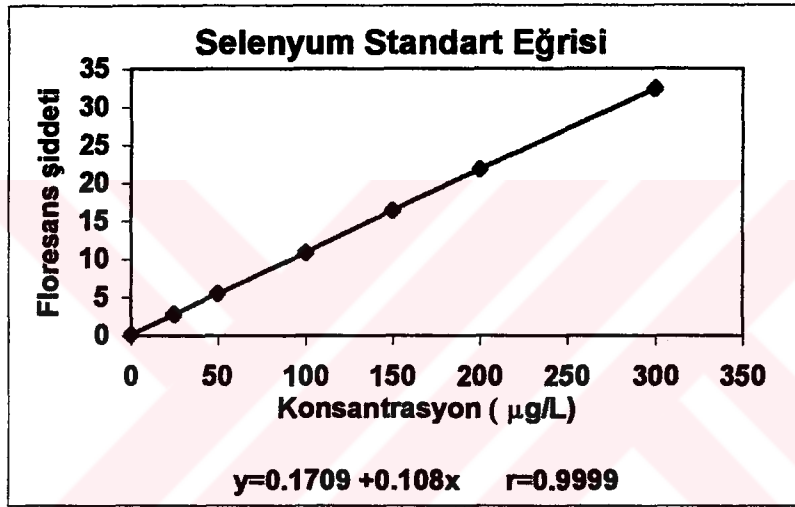
Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.1.2. Plazma Selenyum Düzeylerine İlişkin Bulgular

3.1.2.1. Kullanılan Analitik Yöntemin Nitelikleri

3.1.2.1.1. Selenyum Standart Eğrisi

Ölçümlerde, hazırlanışları 2.3.1’de verilen, farklı konsantrasyonlardaki (25, 50, 100, 150, 200, 300 $\mu\text{g/L}$) SeO_2 standart çözeltilerinin, spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile saptanan floresans şiddetlerinden hareketle çizilen standart eğri (Şekil 3.1) kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Selenyum Standart Eğrisi

3.1.2.1.2. Yöntemin Doğruluğunun- Veriminin Hesaplanması

Yöntemin doğruluğu bilinen miktarlarda standart Se ilave edilen plazma örneklerinde yapılan verim (geri elde etme) çalışmaları ile tayin edilmiştir. Bu çalışmalar 3 ayrı analiz gününde tekrarlanmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.6’da verilmektedir. Ortalama verim $\% 95.26 \pm 0.60$ ’ dır.

Çizelge 3.6. Plazma Se Düzeyi Tayin Yönteminin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması

Plazma Se düzeyi µg/L	İlave edilen Se µg/L	Ölçülen Se µg/L	Verim %
80.4	50	124.14	95.20
	100	171.11	94.85
75.6	50	119.07	94.80
	100	166.29	94.70
70.4	50	115.72	96.11
	100	163.41	95.90

3.1.2.1.3. Yöntemin Kesinliği- Tekrarlanabilirliğinin Saptanması

Yöntemin kesinliği- tekrarlanabilirliği, farklı plazma örneklerinde 3 ayrı analiz gününde yapılan ikiye ayrı ayrı ölçümlerle (Çizelge 3.7)

Çizelge 3.7. Plazma Se Düzeyi Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği

	Örnek A Se µg/L	Örnek B Se µg/L
I. Analiz Günü	65.51 68.02	75.07 75.84
II Analiz Günü	65.84 69.27	74.41 79.01
III. Analiz Günü	66.01 69.40	76.11 80.25
Ortalama	67.34	76.78
Standart sapma	1.78	2.32
Varyasyon katsayısı	% 2.64	% 3.00

3.1.2.2. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Plazma Selenyum Düzeyleri

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile birlikte bölge içi ve dışı kontrol gruplarında ölçülen plazma Se düzeyleri Çizelge 3.8'de görülmektedir.

Bölge içi sağlıklı kontrol grubunun ortalama Se düzeyleri Maçka için $74.28 \pm 15.15 \mu\text{g/L}$ ve Şalpazarı için $75.77 \pm 14.29 \mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. Bölge dışı- Ankara kontrol grubu için ise ortalama Se düzeyi $75.26 \pm 12.79 \mu\text{g/L}$ dir.

Guatrlı gruplarda plazma Se düzeyleri, Maçka'da $65.98 \pm 11.29 \mu\text{g/L}$ ve Şalpazarı'nda $68.35 \pm 10.47 \mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel değerlendirme, her iki bölgede de guatr grupları ile bölge içi kontrol grupları arasındaki farkın $p < 0.05$ düzeyinde önemli olduğunu göstermiştir. Bölge dışı kontrol grubu ile fark, Maçka guatr grubunda $p < 0.02$ düzeyinde, Şalpazarı guatr grubunda ise $p < 0.05$ düzeyinde önemlidir.

Çizelge 3.8. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Selenyum Düzeyleri

	Se ($\mu\text{g/L}$)
Maçka/Guatr Grubu (n=25)	^{a,b} 65.98 ± 11.29 (47.50- 88.92)
Maçka/Kontrol Grubu (n=25)	74.28 ± 15.15 (42.01- 98.78)
Şalpazarı/Guatr Grubu (n=23)	^{a,c} 68.35 ± 10.47 (48.59- 89.92)
Şalpazarı/Kontrol Grubu (n=24)	75.77 ± 14.29 (48.50- 114.44)
Ankara/Kontrol Grubu (n=24)	75.26 ± 12.79 (46.77- 95.30)

^a $p < 0.05$ düzeyinde bölge içi kontrolden farklı

^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.05$ düzeyinde bölge dışı kontrolden farklı

Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

3.1.2.2.1. Plazma Selenyum Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Maçka ve Şalpaazarı guatr gruplarının Se düzeylerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.9' da verilmiştir. Her iki bölgede farklı guatr derecelerine sahip çocuklara ait Se düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmamaktadır.

Çizelge 3.9. Plazma Se ($\mu\text{g/L}$) Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	64.52 ± 12.18 n=12	68.24 ± 14.55 n=6	66.56 ± 7.16 n=7
ŞALPAZARI	55.67 ± 10.01 n=2	72.55 ± 9.22 n=10	66.84 ± 10.12 n=11

Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

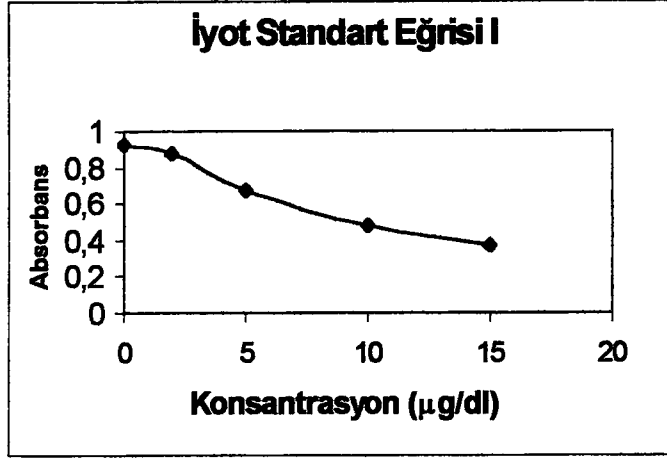
3.1.3. İdrar İyot Düzeylerine İlişkin Bulgular

3.1.3.1. Kullanılan Analitik Yöntemin Nitelikleri

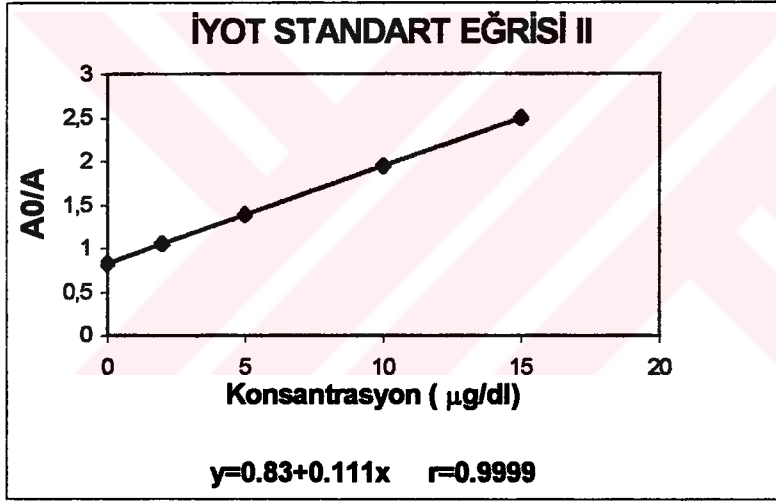
3.1.3.1.1. İyot Standart Eğrisi

Ölçümlerde, hazırlanışları 2.3.5' de anlatılan farklı konsantrasyonlardaki (2, 5, 10, 15 $\mu\text{g/L}$ iyot) KIO_3 standart çözeltilerinin spektrofotometrik ölçüm yöntemiyle saptanan absorbens değerleri ile elde edilen standart eğri Şekil 3.2 'de görülmektedir.

Her bir standart için hesaplanan A_0/A (A_0 : Köre ait absorpsiyon değeri, A: Standarda ait absorpsiyon değeri) değerlerinin iyot konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen standart eğri ise Şekil 3.3 'de verilmiştir. İdrar örneklerinin iyot düzeylerinin hesaplanmasında bu standart eğri kullanılmıştır. Yöntemde kullanılan çözeltilerin her yeni hazırlanışında yeni bir kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.



Şekil 3.2. İyot Standart Eğrisi I



Şekil 3.3. İyot Standart Eğrisi II

3.1.3.1.2. Yöntemin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması

Yöntemin doğruluğu, bilinen konsantrasyonda standart iyot çözeltisi ilave edilen idrar örneklerinde yapılan verim (geri elde etme) çalışmaları ile tayin edilmiştir. Bu çalışmalar aynı gönüllüye ait, her analiz gününde taze olmak üzere ardarda 3 analiz günü alınan idrar örnekleri ile yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.10'da verilmektedir. Ortalama verim $\% 102.8 \pm 1.28$ ' dir.

Çizelge 3.10. İdrar İyot Düzeyi Tayin Yönteminin Doğruluğu- Veriminin Hesaplanması

İdrar iyot düzeyi µg/dl	İlave edilen iyot µg/dl	Ölçülen iyot µg/dl	Verim %
4.90	5	10.33	104.3
	10	15.21	102.1
5.17	5	10.48	103.0
	10	15.43	101.7
4.95	5	10.02	100.7
	10	15.16	101.4

3.1.3.1.3. Yöntemin Kesinliği- Tekrarlanabilirliğinin Saptanması

Yöntemin kesinliği- tekrarlanabilirliği farklı idrar örneklerinde üç ayrı analiz gününde yapılan ikişer tayinle ölçülmüştür (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. İdrar İyot Düzeyi Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği

	Örnek A İyot µg/dl	Örnek B İyot µg/dl
I.Analiz Günü	6.13	7.11
	6.19	6.92
II Analiz Günü	6.46	6.95
	6.32	6.78
III.Analiz Günü	6.24	7.01
	6.12	7.23
Ortalama	6.24	7.00
Standart sapma	0.13	0.16
Varyasyon katsayısı	% 2.08	% 2.23

3.1.3.2. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında İdrar İyot Düzeyleri

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile birlikte bölge içi ve dışı kontrol gruplarında ölçülen idrar iyot düzeyleri Çizelge 3.12’de görülmektedir. Maçka guatr grubunda idrar iyot düzeyleri ($3.19 \pm 2.76 \mu\text{g/dl}$), Maçka kontrol ($7.82 \pm 7.652 \mu\text{g/dl}$) ve Ankara kontrol ($8.05 \pm 4.43 \mu\text{g/dl}$) gruplarından önemli ($p<0.001$) ölçüde düşük bulunmuştur. Şalpazarı guatr grubu iyot düzeyleri de ($2.65 \pm 1.70 \mu\text{g/dl}$), gerek bölge içi ($6.56 \pm 6.30 \mu\text{g/dl}$), gerekse bölge dışı kontrol düzeylerinden farklı bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$). Bölge içi kontrol ve bölge dışı kontrol düzeyleri de önemli ölçüde farklıdır ($p<0.05$).

Çizelge 3.12. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında İdrar İyot Düzeyleri

	İyot ($\mu\text{g/dl}$)		
	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	Aralık
Maçka/Guatr Grubu (n=25)	3.19 ± 2.82	^{a,c} 2.49	0.66- 12.80
Maçka/Kontrol Grubu (n=25)	7.82 ± 7.65	5.00	1.32- 31.60
Şalpazarı/Guatr Grubu (n=23)	2.65 ± 1.70	^{b,c} 2.43	0.43- 8.48
Şalpazarı/Kontrol Grubu (n=24)	6.56 ± 6.30	^d 5.39	1.50- 27.82
Ankara/Kontrol Grubu (n=24)	8.05 ± 4.43	7.73	2.31- 20.98

^a $p<0.001$, ^b $p<0.01$ düzeyinde bölge içi kontrolden farklı

^c $p<0.001$, ^d $p<0.05$ düzeyinde bölge dışı kontrolden farklı

3.1.3.2.1. İdrar İyot Düzeylerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Her iki bölgede de guatrlı gruplara ait idrar iyot düzeylerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.13’de verilmiştir.

Maçka ilçesinde iyot düzeylerinin guatr evresi ile belirgin şekilde değiştiği ancak sadece Evre I ile Evre III arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu gözlenmiştir. Şalpazarı ilçesinde ise, Evre I’deki denek sayısı çok azdır. Evre II’ye oranla Evre III’de iyot düzeylerinde azalma eğilimi gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak önemli değildir. Tüm guatr grupları

birlikte değerlendirildiğinde de, iyot düzeylerinde azalma eğilimi gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir.

Çizelge 3.13. İdrar İyot Düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	^a 4.19 ± 3.50 n=12	2.86 ± 1.65 n=6	1.70 ± 1.23 n=7
ŞALPAZARI	2.12 ± 1.11 n=2	2.59 ± 0.89 n=10	2.80 ± 2.32 n=11
TOTAL GUATR	3.89 ± 3.32 n=14	2.71 ± 0.28 n=16	2.37 ± 2.01 n=18

^a $p < 0.05$ düzeyinde Evre III'den farklı
Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

3.1.4. Eritrosit Glutatyon Peroksidaz Aktivitesi Tayinine İlişkin

Bulgular

3.1.4.1. Sağlıklı Kontrol ve Guatr Gruplarında Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesi

Maçka ve Şalpazarı'nda guatr grupları ile birlikte bölge içi ve dışı kontrol gruplarında ölçülen eritrosit glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri Çizelge 3.14'de görülmektedir.

Her iki bölgede guatr grupları ile gerek bölge içi gerekse bölge dışı kontrol grupları arasındaki farkın önemli olduğu gözlenmiştir. Maçka grubundaki guatrlı çocuklarda GSHPx aktivitesi (14.43 ± 5.35 U/g Hb), bölge içi kontrolden (18.13 ± 5.41 U/g Hb) $p < 0.02$ düzeyinde, bölge dışı kontrolden (19.01 ± 5.12 U/g Hb) ise $p < 0.01$ düzeyinde düşük bulunmuştur.

Şalpazarı grubu guatrlı çocuklarda ise GSHPx aktivitesi (14.97 ± 5.29 U/g Hb) gerek bölge içi (18.91 ± 5.59 U/gHb) gerekse bölge dışı kontrolden (19.01 ± 5.12 U/g Hb) $p < 0.02$ düzeyinde düşüktür.

3.1.4.1.1. Eritrosit GSHPx Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

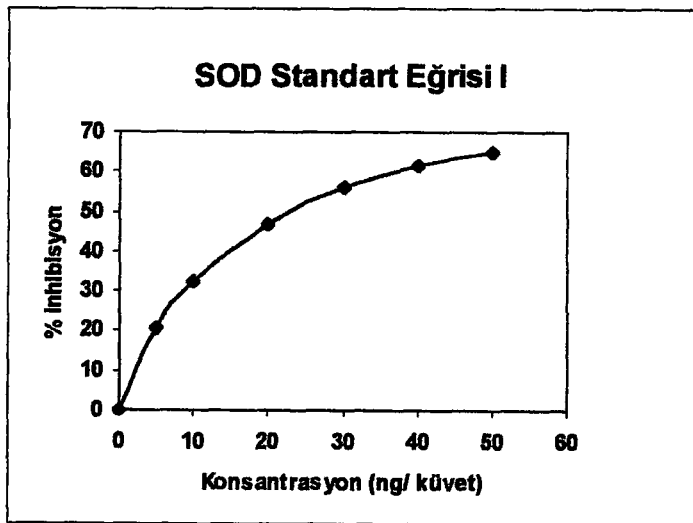
Eritrosit GSHPx aktivitesinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.15'de verilmiştir. Gerek Maçka gerekse Şalpazarı'nda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmektedir.

3.1.5. Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Tayinine İlişkin

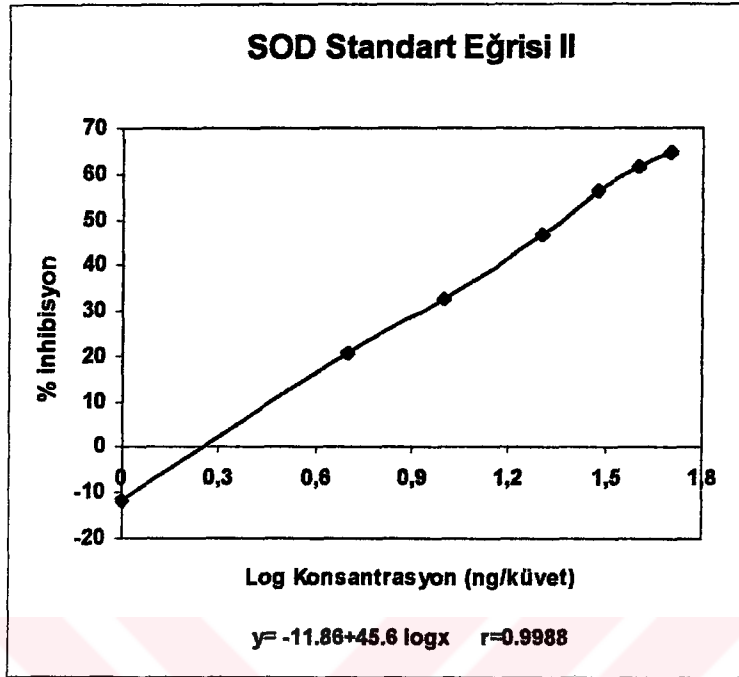
Bulgular

3.1.5.1. SOD Standart Eğrisi

Hazırlanışları Bölüm 2.3.2'de anlatılan farklı konsantrasyonlardaki (5, 10, 20, 30, 40, 50 ng/küvet (ml)) SOD standart çözeltilerinin, uygulanan SOD aktivitesi tayin yönteminin tüm basamaklarını takiben 560 nm'deki absorbans değerleri ölçülmüş ve her bir standart için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Küvetteki standart konsantrasyonuna karşılık ortalama % inhibisyon değerleri ile çizilen SOD Standart I Eğrisi Şekil 3.4'de görülmektedir. Standart konsantrasyonlarının hesaplanan logaritma değerlerine karşılık % inhibisyon değerleri ile çizilen ve biyolojik örneklerdeki SOD enzim aktivitesinin hesaplanmasında kullanılan SOD Standart Eğrisi II ise Şekil 3.5'de verilmiştir.



Şekil 3.4. SOD Standart Eğrisi I



Şekil 3.5. SOD Standart Eğrisi II

3.1.5.2. Guatr ve Kontrol Gruplarında SOD Aktivitesi

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile birlikte bölge içi ve dışı kontrol gruplarında ölçülen eritrosit SOD aktiviteleri Çizelge 3.14'de verilmiştir. Maçka guatr (24.78 ± 3.81 U/g Hb) ve Şalpazarı guatr (24.21 ± 3.88 U/g Hb) gruplarında SOD aktiviteleri bölge içi kontrol gruplarından (Maçka: 27.67 ± 5.10 U/g Hb, Şalpazarı: 26.28 ± 3.14 U/g Hb) önemli ($p < 0.05$) ölçüde düşük bulunmuştur. Bölge dışı kontrol grubu (27.43 ± 2.56 U/g Hb) ile fark, her iki guatr grubunda da $p < 0.01$ düzeyinde önemlidir.

3.1.5.2.1. Eritrosit SOD Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Her iki bölgede guatrlı çocuklara ait SOD enzim aktivitelerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.15'de görülmektedir.

Maçka ilçesinde guatr evreleri arasında fark olmadığı belirlenmiştir. Şalpazarı ilçesinde Evre I'deki guatrlı sayısı çok azdır. Evre II ile III arasındaki farkın $p < 0.05$ düzeyinde önemli olduğu saptanmıştır.

Çizelge 3.14. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri

	GSHPx (U/g Hb)	SOD (U/ g Hb)	CAT (k/g Hb)
Maçka/ Guatr Grubu (n=25)	^{a,e} 14.43 ± 5.35 (3.04-25.11)	^{b,e} 24.78 ± 3.81 (17.26-31.44)	^{b,d} 178.81 ± 46.05 (102.00-275.71)
Maçka/ Kontrol Grubu (n=25)	18.13 ± 5.41 (5.08-26.51)	27.67 ± 5.10 (18.59-40.11)	203.48 ± 37.90 (155.90-284.63)
Şalpazarı/ Guatr Grubu (n=23)	^{a,c} 14.97 ± 5.29 (7.80-23.98)	^{b,e} 24.21 ± 3.88 (18.42-33.97)	^{b,e} 194.41 ± 27.15 (148.25-248.87)
Şalpazarı / Kontrol Grubu (n=24)	18.91 ± 5.59 (10.26-31.73)	26.28 ± 3.14 (19.96-32.84)	213.32 ± 27.08 (169.24-267.71)
Ankara/ Kontrol Grubu (n=24)	19.01 ± 5.12 (9.41-29.11)	27.43 ± 2.56 (20.19-31.60)	217.51 ± 24.51 (179.83-265.74)

^a p<0.02, ^b p<0.05 düzeyinde bölge içi kontrolden farklı

^c p<0.02, ^d p<0.001, ^e p<0.01 düzeyinde bölge dışı kontrolden farklı

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Çizelge 3.15. Eritrosit Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

		EVRE I	EVRE II	EVRE III
MAÇKA	GSHPX (U/ g Hb)	15.54 ± 5.57 n=12	12.44 ± 5.26 n=6	14.26 ± 5.30 n=7
	SOD (U/ g Hb)	24.77 ± 3.28 n=12	25.26 ± 5.20 n=6	24.37 ± 3.92 n=7
	CAT (K/ g Hb)	193.45 ± 53.06 n=12	177.98 ± 49.61 n=6	154.42 ± 12.07 n=7
ŞALPAZARI	GSHPX (U/ g Hb)	12.05 ± 5.57 n=2	14.06 ± 5.45 n=10	16.33 ± 5.21 n=11
	SOD (U/ g Hb)	26.85 ± 1.29 n=2	25.84 ± 4.04 n=10 ^a	22.26 ± 3.17 n=11
	CAT (K/ g Hb)	209.86 ± 39.65 n=2	203.48 ± 28.51 n=10	183.35 ± 21.64 n=11

^a p<0.05 düzeyinde Evre III'den farklı, *Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

3.1.6. Eritrosit Katalaz (CAT) Aktivitesi Tayinine İlişkin Bulgular

3.1.6.1. Guatr ve Kontrol Gruplarında CAT Aktivitesi

Söz konusu gruplarda ölçülen eritrosit CAT enzim aktivitesi Çizelge 3.14'de görülmektedir. Her iki bölgede guatr grupları ile gerek bölge içi gerekse bölge dışı kontrol grupları arasındaki farkların önemli olduğu gözlenmiştir. Maçka grubundaki guatrlı çocuklarda CAT aktivitesi (178.81 ± 46.05 k/g Hb), bölge içi kontrolden (203.48 ± 37.90 k/g Hb) $p < 0.05$ düzeyinde, bölge dışı kontrolden (217.51 ± 24.51 k/g Hb) ise $p < 0.001$ düzeyinde düşük bulunmuştur. Şalpazarı grubu guatrlı çocuklarda ise CAT aktivitesi (194.41 ± 27.15 k/g Hb), bölge içi kontrolden (213.32 ± 27.08 k/g Hb) $p < 0.05$ düzeyinde, bölge dışı kontrolden $p < 0.01$ düzeyinde farklıdır.

3.1.6.1.1. Eritrosit CAT Aktivitesinin Guatr Evrelerine Göre Dağılımı

Her iki bölgede guatrlı çocuklara ait CAT enzim aktivitelerinin guatr evrelerine göre dağılımı Çizelge 3.15'de görülmektedir. Maçka grubunda, CAT aktivitesinin guatr evreleri ile ters orantılı olarak bir azalma eğilimi gösterdiği, ancak istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı gözlenmiştir. Şalpazarı ilçesinde ise Evre I'deki hasta sayısı çok azdır. Evre II 'ye oranla Evre III'de CAT aktivitesinde azalma eğilimi gözlenmekle birlikte farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir.

3.1.7. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Ferritin Düzeyleri

Şalpazarı guatr grubu ile birlikte, bu bölgedeki kontrol ve bölge dışı kontrol grubuna ilişkin plazma ferritin düzeyleri Çizelge 3.16'da görülmektedir. Hasta grubunda ferritin düzeyleri kontrol gruplarına oranla artma eğilimi göstermekle birlikte, yapılan istatistiksel değerlendirmenin sonuçları gruplar arasındaki farkın önemli olmadığını göstermiştir.

Çizelge 3.16. Guatr ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Plazma Ferritin Düzeyleri

	Plazma Ferritin Düzeyi (ng/ml)
Şalpazarı /guatrlı grup n=19	50.94 ± 37.21
Şalpazarı /kontrol grubu n=19	40.98 ± 21.95
Ankara /kontrol grubu n=18	39.43 ± 22.80

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.2. Maçka ve Şalpazarı Guatr ve Kontrol Gruplarının Toplam Olarak Değerlendirilmesi

Trabzon'un birbirinden ~ 50 km uzaklıktaki iki ilçesinde, 15-18 yaş gruplarının lisede okuyan kesiti üzerinde yapılan taramayla oluşturulan ve Bölüm 3.1'de Maçka ve Şalpazarı guatr ve kontrol grupları olarak ayrı ayrı değerlendirilen gruplar " Total Trabzon Guatr Grubu " ve "Total Trabzon Kontrol Grubu" adları altında birleştirilerek yeniden değerlendirilmiştir. Bu gruplara ilişkin tiroid hormon parametreleri, antioksidan enzim düzeyleri, idrar iyot ve plazma Se düzeyleri, Ankara kontrol grubunun ortama değerleri ile birlikte Çizelge 3.17'de verilmiştir.

Görüldüğü gibi bu şekilde toplu değerlendirmede, ölçülen parametrelerin guatrlıdan sağlıklı kontrole değişim kalıbı sabit kalmaktadır. Ancak farklar daha belirginleşmiştir. TT_4 , FT_4 , I_2 , Se, GSHPx, SOD ve CAT düzeylerinde Ankara Kontrol > Total Trabzon Kontrol > Total Guatr şeklinde bir sıralanma olduğu gözlenmektedir.

Çizelge 3.17. "Total Trabzon Guatr Grubu", "Total Trabzon Kontrol Grubu" ve "Ankara Kontrol" Gruplarının Tiroid Hormon, Antioksidan Enzim, Plazma Se ve İdrar İyot Düzeyleri

	FT ₄ pmol/L	TT ₄ nmol/L	FT ₃ pmol/L	TT ₃ nmol/L	TSH μIU/ml	İyot μg/dl	Se μg/L	GSHPx U/g Hb	SOD U/g Hb	CAT K/g Hb
Total Trabzon Guatr Grubu n=48	a,c 13.91±2.84	a,c 100.26±21.52	5.24±1.21	2.42±0.48	1.92±1.42	a,c 2.93±2.30	b,d 67.12±10.85	a,c 14.69±5.27	b,c 24.50±3.81	b,c 186.29±38.60
Total Trabzon Kontrol Grubu n=49	d 15.92±2.86	d 117.34±21.78	5.31±0.95	2.35±0.45	2.02±1.11	7.21±6.98	75.01±14.60	18.50±5.45	27.02±4.29	208.30±33.08
Ankara Kontrol Grubu n=24	18.47±3.76	133.73±22.29	5.27±1.01	2.39±0.46	1.81±0.74	8.05±4.43	75.26±12.79	19.01±5.12	27.43±2.56	217.51±24.51

^a p < 0.001, ^b p < 0.01 düzeyinde bölge içi (Total Trabzon) kontrol grubundan farklı

^c p < 0.001, ^d p < 0.01 düzeyinde bölge dışı (Ankara) kontrol grubundan farklı

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.2.1. Total Trabzon Guatr Grubunda Ölçülen Tüm Parametrelerin Guatr Evrelerine Göre Değerlendirilmesi

“Total Trabzon Guatr Grubu” nda Evre 1’ de n=14, Evre 2’ de n=16, Evre 3’de n=18 çocuk yer almaktadır. Ölçülen tiroid hormon parametreleri, antioksidan enzim ve Se düzeyleri ile idrar iyot düzeylerinin farklı evrelere ilişkin ortalama değerleri Çizelge 3.18’de verilmiştir. Bu şekilde toplu değerlendirme ile, CAT aktivitelerinde Evre 2 ve Evre 3 arasında $p<0.05$ düzeyinde önemli bir fark gözlenmektedir. Ayrıca idrar iyot düzeylerinin guatr evreleri ile belirgin şekilde değiştiği, ancak farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir.

3.3. İdrar İyot Düzeyleri Esas Alınarak Yapılan İyot Eksikliği Değerlendirmesi

İyot eksikliği ve buna bağlı (guatr dahil) bozuklukların değerlendirilmesinde en güvenilir göstergenin idrar iyot düzeyleri olduğu görüşünden hareketle, çalışma grubunu oluşturan toplam 121 deneğin sınıflandırılması idrar iyot düzeylerine göre yapıldığında, ortaya çıkan dağılım Çizelge 3.19’da görülmektedir. Bu sınıflamaya göre çalışılan toplam 121 deneğin $>20\%$ ’si ağır iyot eksikliği, 4% ’ü orta derecede iyot eksikliği, $\sim 20\%$ ’si hafif derecede iyot eksikliği gruplarına girerken, ancak $\sim 15\%$ ’i normal sınıfına girebilmektedir.

Bu sınıflamaya göre, tüm bireylerde ölçülen parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası önem kontrolü sonuçları Çizelge 3.20’de verilmiştir. Görüldüğü gibi FT_4 , TT_4 , Se, GSHPx, SOD ve CAT değerleri, normal ve ağır iyot eksikliği gruplarında azalan bir sıralama göstermektedir. Ancak istatistiksel olarak önemli farklar FT_4 , TT_4 , SOD düzeyleri için “normal” ve “hafif iyot eksikliği” grupları ile “orta” ve “ağır iyot eksikliği” grupları arasında; Se için ise normal grupla ağır iyot eksikliği grubu arasında gözlenmiştir.

Çizelge 3.18. Farklı Guatr Evrelerine Göre Sınıflanmış Total Trabzon Guatr Grubunda Tiroid Hormon, Antioksidan Enzim, Selenyum ve İdrar İyot Düzeyleri

	FT ₄ pmol/L	TT ₄ nmol/L	FT ₃ pmol/L	TT ₃ nmol/L	TSH μIU/ml	İyot μg/dl	Se μg/L	GSHPx U/g Hb	SOD U/g Hb	CAT k/g Hb
Evre I n=14	14.19±2.84	95.68±20.21	5.11±1.39	2.29±0.16	1.52±0.67	3.89±3.32	63.25±11.98	15.04±5.50	25.07±3.13	195.80±50.39
Evre II n=16	14.14±2.10	107.12±21.58	5.51±1.19	2.49±0.40	2.05±1.76	2.71±1.11	70.93±11.24	13.45±5.26	25.61±4.35	193.92±38.35 ^a
Evre III n=18	13.55±3.47	97.74±22.11	5.10±1.10	2.48±0.46	2.12±1.53	2.37±2.01	66.73±8.85	15.52±5.19	23.44±3.35	172.10±23.19

^a p< 0.05 düzeyinde Evre III'den farklı
Tüm değerler standart sapma ± SD olarak verilmiştir

Çizelge 3.19. Tüm Çalışma Grubunun İdrar İyot Düzeyleri Üzerinden Yapılan İyot Eksikliği Sınıflamasına Göre Dağılımı

SINIFLAMA	MAÇKA GUATR		ŞALPAZARI GUATR		TOPLAM GUATR		MAÇKA KONTROL		ŞALPAZARI KONTROL		TOTAL TRABZON KONTROL		ANKARA KONTROL		TOPLAM KONTROL		TOPLAM SAYI	TOPLAM %
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
NORMAL (≥10 µg/dl)	1	4	-	-	1	2.1	5	20	4	16.7	9	18.4	9	37.5	18	24.7	19	15.7
HAFİF İYOT EKSİKLİĞİ (5-9.9 µg/dl)	1	4	1	4.3	2	4.2	7	28	9	37.5	16	32.6	8	33.3	24	32.9	26	21.5
ORTA İYOT EKSİKLİĞİ (2-4.9 µg/dl)	14	56	12	52.2	26	54.1	10	40	6	25	16	32.6	7	29.2	23	31.5	49	40.5
AĞIR İYOT EKSİKLİĞİ (<2 µg/dl)	9	36	10	43.5	19	39.6	3	12	5	20.8	8	16.4	-	-	8	10.9	27	22.3
TOPLAM	25	100	23	100	48	100	25	100	24	100	49	100	24	100	73	100	121	100

Çizelge 3.20. Tüm Çalışma Grubunun İdrar İyot Düzeylerine Göre Yapılan Evrelemesinde Parametreler ve Gruplar Arası Önem Kontrolü Sonuçları

	I ₂ (µg/dl)	FT4 (pmol/L)	TT4 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	TT3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	Se (µg/L)	GSHPx (U/g Hb)	SOD (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
NORMAL (≥10 µg/dl, n =19) GRUP 1	a 15.64±6.72	b,d 17.60±3.73	b,d 127.04±23.86	5.05±1.14	2.31±0.47	2.04±1.15	f 77.46±11.61	19.28 ± 5.41	27.78 ± 3.59	f 204.75 ± 23.70
HAFİF İYOT EKSİKLİĞİ (5-9.9 µg/dl, n =26) GRUP 2	a 7.14±1.63	b,d 17.85±3.25	b,d 127.06±20.43	5.59±0.96	2.42±0.45	1.95±1.09	72.37±14.25	16.86 ± 5.29	26.95 ± 3.01	g 207.06 ± 38.12
ORTA İYOT EKSİKLİĞİ (2-4.9 µg/dl, n =49) GRUP 3	a 3.27±0.81	14.60±2.86	108.70±3.38	5.17±0.98	2.34±0.45	1.64±0.75	70.93±10.73	16.71 ± 5.54	25.76 ± 4.01	201.59 ± 39.89
AĞIR İYOT EKSİKLİĞİ (<2 µg/dl, n =27) GRUP 4	a 1.41±0.44	13.96±2.76	100.47±4.38	5.39±1.17	2.49±0.50	2.26±1.72	69.36±10.73	16.32 ± 1.19	24.80 ± 4.50	188.29 ± 30.62

a p < 0.001 düzeyinde diğer tüm gruplardan farklı

b p < 0.001, c p < 0.01 düzeyinde grup 3'den farklı

d p < 0.001, e p < 0.01, f p < 0.02, g p < 0.05 düzeyinde grup 4'den farklı

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.3.1. Palpasyonla Guatr Teşhisi Konmuş Bireylerin İdrar İyot Düzeylerine Göre Evrelendirilmesi ve Normal ve Normal+ Hafif Eksiklik Gösteren Guatrsız Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması

İdrar iyot düzeyleri itibariyle değerlendirmede toplam kontrol grubunda da ağır iyot eksikliği (%10.9) ve orta derecede iyot eksikliği (%31.5) gösteren bireylerin bulunduğu gözlenmiştir. Bunun yanısıra guatrlı gruplarda da hafif iyot eksikliği (%4.2) gösteren ve normal sınıfına giren (%2.1) bireylerin bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle hem guatr mevcudiyeti hem de idrar iyot düzeyleri üzerinden yapılacak bir değerlendirmenin daha sağlıklı olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla "Total Trabzon Guatr" grubunda yer alan ağır ve orta derecede iyot eksikliği gösteren n=45 bireyin parametreleri, idrar iyot düzeyleri itibariyle normal olan n=18 kontrol bireyi ile ve de normal idrar düzeyleri + hafif iyot eksikliği gösteren n=42 kontrol bireyinin parametreleri ile karşılaştırılmıştır. Çizelge 3.21'de görülen sonuçlar guatr/ iyot eksikliği grubunun FT₄, TT₄, Se, GSHPx, SOD ve CAT düzeylerinin her iki kontrol grubundan da önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir.

3.4. Maçka ve Şalpazarı Guatr Grupları ile Bölge İçi ve Bölge Dışı Kontrol Gruplarında Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Maçka ve Şalpazarı guatr grupları ile bölge içi ve bölge dışı kontrol gruplarında ölçümü yapılan parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla hesaplanan korelasyon katsayıları ve p değerleri, ilişkinin olduğu belirlenen parametreler için Çizelge 3.22' de verilmiştir.

3.5. Total Trabzon Guatr ve Total Trabzon Kontrol Gruplarında Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

"Total Trabzon Guatr Grubu" ve "Total Trabzon Kontrol Grubu"nda ölçümü yapılan parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla hesaplanan korelasyon katsayıları ve p değerleri, ilişkinin olduğu belirlenen parametreler için Çizelge 3.23' de görülmektedir.

Çizelge 3.21. Ağır ve Orta Derecede İyot Eksikliği Gösteren Guatrlı Bireylerin Normal ve Normal+Hafif Eksiklik Gösteren Kontrol Grubu Bireylerle Karşılaştırılması

	I ₂ (µg/dl)	FT4 (pmol/L)	TT4 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	TT3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	Se (µg/L)	GSHPx (U/g Hb)	SOD (U/g Hb)	CAT (k/g Hb)
GUATR Ağır+Orta eksiklik ($< 5 \mu\text{g/dl I}_2$) n =45	a,d 2.44±1.20	a,d 13.77±2.76	a,d 100.47±21.80	5.22±1.20	2.45±0.48	1.97±1.45	a,e 66.99±10.11	b,e 14.87 ± 5.36	a,d 24.27 ± 3.79	c,e 184.39 ± 36.56
KONTROL 1 Normal ($\geq 10 \mu\text{g/dl I}_2$) n =18	e 15.80±6.87	17.90±3.59	129.68±21.50	5.12±1.14	2.33±0.47	2.10±1.15	78.35±11.26	19.77 ± 5.12	27.90 ± 3.65	204.60 ± 24.37
KONTROL 2 Normal+Hafif Eksiklik ($\geq 5 \mu\text{g/dl I}_2$) n =42	10.78±6.35	17.86±3.41	129.09±20.49	5.35±1.03	2.40±0.46	2.05±1.11	75.36±14.07	18.40 ± 5.29	27.05 ± 3.59	205.86 ± 29.63

^a p<0.001, ^b p< 0.01, ^c p< 0.05 düzeyinde normal kontrol grubundan farklı

^d p<0.001, ^e p<0.01 düzeyinde normal ve hafif iyot yetmezliği gösteren kontrol grubundan farklı

Tüm değerler değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

Çizelge 3.22. Maçka ve Şalpaazarı Guatr Grupları ile Bölge İçi ve Bölge Dışı Kontrol Gruplarında İncelenen Parametreler Arasındaki İlişki

		MAÇKA GUATR GRUBU (n=25)		ŞALPAZARI GUATR GRUBU (n=23)		MAÇKA KONTROL GRUBU (n=25)		ŞALPAZARI KONTROL GRUBU (n=24)		ANKARA KONTROL GRUBU (n=24)	
		r	p<	r	p<	r	p<	r	p<	r	p<
I ₂	x TT4	0.45	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—
	x FT4	0.44	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—
SOD	x CAT	—	—	0.43	0.05	—	—	—	—	—	—
	x GSHPx	—	—	—	—	—	—	—	—	0.46	0.05
TT4	x FT4	0.85	0.001	0.40	0.05	0.86	0.001	0.52	0.01	0.86	0.001

Çizelge 3.23. Total Trabzon Guatr ve Total Trabzon Kontrol Gruplarında İncelenen Parametreler Arasındaki İlişki

		TOTAL TRABZON (Maçta + Şalpazarı) GUATR GRUBU (n=48)		TOTAL TRABZON (Maçta + Şalpazarı) GUATR GRUBU EVRE I (n=14)		TOTAL TRABZON (Maçta + Şalpazarı) GUATR GRUBU EVRE II (n=16)		TOTAL TRABZON (Maçta + Şalpazarı) GUATR GRUBU EVRE III (n=18)		TOTAL TRABZON (Maçta + Şalpazarı) KONTROL GRUBU (n=49)		TOTAL KONTROL GRUBU (n=73)	
		r	p<	r	p<	r	p<	r	p<	r	p<	r	p<
I ₂	x TT4	---	---	---	---	---	---	0.46	=0.054	---	---	0.24	0.05
	x FT4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0.30	0.01
SOD	x CAT	0.32	0.05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	x GSHPx	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CAT	x TT4	---	---	---	---	---	---	0.71	0.001	---	---	---	---
	x FT4	---	---	---	---	---	---	0.56	0.02	---	---	---	---
TT4	x FT4	0.60	0.001	0.84	0.001	---	---	0.74	0.001	0.67	0.001	0.66	0.001

Çizelge 3.24. Tüm Çalışma Grubunda Parametreler Arası İlişki

	AĞIR İYOT EKSİKLİĞİ (n=27)		ORTA İYOT EKSİKLİĞİ (n=49)		HAFİF İYOT EKSİKLİĞİ (n=26)		NORMAL (n=19)		TÜM ÇALIŞMA GRUBU (n=121)		
	r	p<	r	p<	r	p<	r	p<	r	p<	
I ₂	x Se	0.39	0.05	0.31	0.05	---	---	---	---	0.18	=0.055
	x GSHPx	0.49	0.01	---	---	---	---	---	---	---	---
	x CAT	0.39	0.05	---	---	---	---	---	---	---	---
	x TT ₄	---	---	---	---	---	---	---	---	0.26	0.01
	x FT ₄	---	---	---	---	---	---	---	---	0.32	0.001
Se	x TT ₄	---	---	---	---	---	---	---	---	0.18	0.05
	x GSHPx	---	---	---	---	---	0.49	0.05	0.18	=0.057	
SOD	x CAT	---	---	0.54	0.001	---	---	---	0.36	0.001	
	x GSHPx	---	---	---	---	---	0.50	0.05	---	---	
	x TT ₄	---	---	---	---	---	0.39	0.05	---	---	
CAT	x TT ₄	0.63	0.001	---	---	---	---	---	0.26	0.05	
	x FT ₄	0.71	0.001	---	---	---	---	---	---	---	
TT ₄	x FT ₄	0.60	0.001	0.74	0.001	0.43	0.05	0.68	0.70	0.001	

3.6. Tüm Çalışma Grubunda Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

İdrar iyot düzeyleri esas alınarak oluşturulan gruplarda ve tüm çalışma grubunda ölçülen parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla hesaplanan korelasyon katsayıları ve p değerleri, ilişkinin olduğu belirlenen parametreler için Çizelge 3.24' de görülmektedir

3.7. Su Örneklerinde İyot Düzeyleri

Maçka ve Şalpazarı'ndan temin edilen su örnekleri ile birlikte Ankara su örneklerinde Modifiye Sandell Kolkoff katalitik yöntemi (228) kullanılarak tayin edilen iyot düzeyleri Çizelge 3.25'de verilmiştir. Her bir örnek için verilen değer iki farklı analiz günü yapılan ölçümlerin ortalamasıdır.

Çizelge 3.25. Su İyot Düzeyleri

	Su İyot Düzeyleri (µg/L)
Maçka Lisesi Suyu	2.12 ± 0.106
Maçka Belediye Parkı Suyu	2.49 ± 0.070
Şalpazarı Lisesi Suyu	1.77 ± 0.198
Şalpazarı /Tepebaşı	1.20 ± 0.099
Şalpazarı /Köprübaşı	2.08 ± 0.050
Ankara /Bahçelievler	8,11 ± 0.39
Ankara /Samanpazarı	9,07 ± 0.23
Ankara /Yenimahalle	7,96 ± 0.29

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

3.8. Tahıl Örneklerinde Selenyum Düzeyleri

3.8.1. Buğday Örneklerinde Selenyum Düzeyleri

Bölüm 2.5.3.1.1'de anlatıldığı şekilde örnekleme yapılarak temin edilen buğday örneklerinde tayin edilen Se düzeyleri Çizelge 3.26'da görülmektedir. Her bir örnek için verilen değer, 3 farklı analiz günü yapılan ölçümlerin ortalamasıdır.

Çizelge 3.26. Buğday Örneklerinde Selenyum Düzeyleri

Bölge adı (Silo)	Kodu	Sınıfı	Yılı	Se ($\mu\text{g/kg}$)
ANKARA	1220	Kırmızı sert	1997	90.91 ± 4.90
	1230	Kırmızı yarı sert	1997	73.21 ± 0.23
	1310	Beyaz yarı sert	1997	71.90 ± 5.05
	1220	Kırmızı sert	1998	89.39 ± 7.92
	1230	Kırmızı yarı sert	1998	75.52 ± 3.93
TRABZON	1212	Beyaz sert	1997	77.08 ± 5.24
	1230	Kırmızı yarı sert	1997	65.77 ± 4.90
BANDIRMA	1210	Beyaz sert	1998	96.11 ± 1.48
KIRKLARELİ	1233	Kırmızı yarı sert	1997	63.20 ± 2.96
	1233	Kırmızı yarı sert	1998	75.09 ± 2.78
KAYSERİ	1220	Kırmızı sert	1997	94.20 ± 2.25
	1310	Beyaz yarı sert	1997	96.96 ± 9.82

Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

3.8.2. Mısır Örneklerinde Selenyum Düzeyleri

Bölüm 2.5.3.1.2' de anlatıldığı şekilde örnekleme yapılarak temin edilen mısır örneklerinde tayin edilen Se düzeyleri Çizelge 3.27'de görülmektedir. Her bir örnek için verilen değer, 3 farklı analiz günü yapılan ölçümlerin ortalamasıdır.

Çizelge 3.27. Mısır Örneklerinde Selenyum Düzeyleri

İLÇENİN ADI	KÖYÜN ADI	Se ($\mu\text{g/kg}$)
MAÇKA	Akarsu	38.62 ± 7.73
	Bakırcılar	74.03 ± 6.66
	Coşandere	54.81 ± 1.17
	Altındere	80.92 ± 5.31
	Yazlık	34.82 ± 3.59
ŞALPAZARI	Üzümlözü	47.37 ± 5.25
	Kireç	29.05 ± 3.64
	Tepeağzı	53.46 ± 7.73
	Güdü	69.17 ± 7.31
	Dereköy	36.11 ± 3.13
ANKARA		75.73 ± 3.42

Tüm değerler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sağlıklı Kontrol ve Guatrılılara İlişkin Sonuçlar:

İyot eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen IDD tüm dünyada toplumların temel sağlık sorunlarından biri olarak tanımlanmaktadır. Yeryüzü toprağının başlangıçta zengin olan iyot içeriği buzullar, kar suyu ve sellerle kaybedilmiştir. Bu nedenle dağlık yörelerdeki, denizden uzak alanlardaki topraklarda iyot eksikliği yaygındır. Tüm dünyada 900 milyondan fazla kişi böyle alanlarda yaşamaktadır ve bu alanlarda çeşitli diğer IDD sorunları ile birlikte endemik guatr yaygın olarak görülmektedir (66). İyot eksikliği ve IDD ülkemizin de yaygın bir sağlık sorunudur.

Bu çalışmada, ülkemizin guatr prevalansı yüksek bir bölgesi olan Doğu Karadeniz’de, Trabzon ilinin kıyıdan uzak iki ilçesi, Maçka ve Şalpazarı’nda, palpasyonla guatr taramasını takiben basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen guatrlı ve guatrsız lise öğrencilerinde idrar iyot, plazma selenyum ve eritrosit antioksidan enzim parametreleri ölçülmüştür. Guatr büyüklüğüne ve/veya idrar iyot düzeylerine göre yapılan çeşitli sınıflamaları takiben, ölçülen göstergelerin gruplar arası fark gösterip göstermediği incelenmiş; bu göstergelerle tiroid hormon göstergeleri arasındaki ilişki guatr ve kontrol gruplarında ayrı ayrı ve birlikte incelenip değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm göstergelerin kendi aralarındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Guatr Prevalansı: Denizden 16 km uzaklık ve ~ 270 m yükseklikteki Şalpazarı’nda % 50.4; denizden 37 km uzaklık ve ~322 m yükseklikteki Maçka’da % 21.6’dır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde ise, ortalama prevalans hızı %35.9 olmaktadır.

Bu durumda Çizelge 1.9’da verilmiş olan Hetzel (67)’in sınıflamasına göre, Şalpazarı’nda “ağır” bir iyot eksikliği ve ağır IDD söz konusudur. Aynı durum guatr olgularının birlikte değerlendirildiği “Total Trabzon Guatr Grubu” için de geçerlidir. Maçka’da ise “orta” derecede bir iyot eksikliği var olduğu söylenebilir.

Bu bulgular daha önce farklı yıllarda, Doğu Karadeniz Bölgesinin farklı dağlık ve sahil yörelerindeki çocuklarda yapılan araştırmaların bulgularıyla da iyi bir uyum içindedir (88-91). Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçları endemik guatr sorununun boyutlarını, şiddetini ve önemini kararlı bir şekilde sürdürdüğünü göstermektedir.

1990 yılı nüfus sayımı verileri (230) esas alındığında, Şalpazarı'ndaki taramanın yapıldığı lise popülasyonu ilçede mevcut 15-18 yaş grubunun %64.6'sını, Maçka'da ise %18.4'ünü temsil eden popülasyonlardır. Dolayısıyla bu çalışmada prevalans hızlarını, %95 güvenlik sınırlarında, en fazla $\alpha=0.05$ ' lik bir sapma ile saptama olanağını vermeye yeterli bir örneklem büyüklüğü ile çalışılmıştır (229).

Çalışma Popülasyonunda Fiziksel Gelişim ve Beslenme Alışkanlıkları: Guatrlı gruplarla bölge içi ve bölge dışı kontrol gruplarının boy ve kilo itibarıyla fiziksel gelişimlerinde bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, daha önce aynı yörede yapılan ve 78 guatrlı çocukta boy ve kemik yaşı gecikmesi olmadığını ortaya koyan bir çalışmayla (93) uyumludur.

Beslenme alışkanlıklarının saptanması, olan farkların ortaya konulması ve özellikle antitiroidal etkilerinin olduğu ileri sürülen ilaçların (Bölüm 1.5 ve Çizelge 1.2'de sözü edilen) kullanımının ya da guatrojenik sebzelerin tüketiminin belirlenmesine yönelik olarak, tüm deneklere standart bir anket uygulanmıştır. Ancak toplanan veriler, özellikle bu yaş grubundan beslenme konusunda tam bilgi elde edilememesine bağlı olarak sağlıklı bir değerlendirmeyi sağlamaktan uzak kalmıştır. Bu yörede özellikle Cruciferae familyasının bir üyesi olan ve guatrojenik olarak tanımlanan kara lahananın büyük ölçüde tüketiliyor olmasının guatr gelişimine katkıda bulunduğundan şüphe edildiği bir gerçektir. Ancak doğal guatrojenlerin etkilerinin hipotiroidi geliştirecek ölçüde güçlü olmadığı, fakat besin tüketiminin sınırlı olduğu bazı yörelerde (örneğin Merkezi Afrika'da) endemik guatra öncelikli katkılarının olduğu da bilinmektedir (15,29-31). Fakat bu çalışmada guatr grupları ile bölge içi kontrol grupları arasında kara lahana başta olmak üzere olası guatrojen sebze/besin tüketimi yönünden önemli bir fark olduğuna ilişkin bir veri elde edilememiştir.

Tiroid Hormon Parametreleri: Guatr grubundan hiçbir bireyin hipotiroidik olmadığı gözlenmiştir. TT₄, FT₄, TT₃, FT₃ ve TSH gibi tiroid işlev göstergelerinde gözlenen değişiklikler ötiroidi sınırlarında kalmıştır.

Guatr grupları Maçka ve Şalpazarı olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, TT₄ ve FT₄ düzeylerinin kendi kontrol gruplarından (bölge içi kontroller) da, bölge dışı kontrol (Ankara) grubundan da önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgular guatr patogenezi ile uyumludur. Diğer taraftan, aynı parametreler Maçka kontrol grubunda da Ankara kontrol grubundan önemli

ölçüde düşüktür. Bu da yörede, palpasyonlarla tanı konulabilir guatr gelişimine neden olmasa bile, yüksek düzeyde bir iyot yetersizliği varlığının bir diğer göstergesidir. Nitekim Şalpazarı kontrol grubunda da, TT_4 ve FT_4 düzeylerinin (istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte) Ankara kontrol grubundan düşük olduğu gözlenmiştir.

T_4 düzeylerindeki bu azalmalara karşılık, endemik guatrda genellikle gözleendiği şekilde, guatrlı grupların TT_3 , FT_3 ve TSH düzeylerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır.

Her iki guatr grubunda guatr evreleri (68) dikkate alınarak yapılan değerlendirmede, Maçka-Evre I alt grubunun Maçka-Evre III alt grubundan daha yüksek FT_4 düzeylerine sahip olması dışında, grupların hiçbirinde, hiçbir tiroid parametresi için fark bulunmamıştır. Bu durum grup sayılarının düşük olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak Maçka-Evre I ve Evre III alt grupları arasında gözlenen önemli fark, guatrın ilerleyen evrelerinde artan tiroid bezi hiperplazisi ile birlikte, tiroid işlevlerinin de giderek bozulduğunu göstermektedir.

İdrar İyot Düzeyleri: Bölüm 1.2.4.6'da da değinildiği gibi, idrar iyot düzeylerinin plazma iyot konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon göstermesi, organizmadaki iyodun çok önemli kısmının idrarla atılıyor olması ve idrar örneği temininin kolaylığı nedeniyle, idrar iyot düzeyleri iyot eksikliğinin doğru ve güvenilir göstergesi olarak kullanılmaktadır (58). Ancak idrar iyot düzeylerini saptamak için 24 saatlik idrar toplamak güçtür ve bu nedenle de güvenli örnek toplama mümkün olmamaktadır. Bunun yerine iki seçenek önerilmektedir: (a) Rastgele idrar örneklerinde iyot ve kreatinin ölçümü yaparak sonuçların $\mu\text{g/g}$ kreatinin cinsinden verilmesi, (b) "Spot" örnekleme yapıp idrar iyot konsantrasyonunu $\mu\text{g/dl}$ cinsinden ifade edilmesi. Bu son şekilde yapılan ölçüm ve değerlendirmenin yeterli sayıda denek (≥ 40) olması halinde, kreatinin üzerinden yapılan değerlendirmeden daha güvenli şekilde popülasyon değerlendirmesi olanağı sağladığı ileri sürülmektedir (58).

Kreatinin itrahi, popülasyonlar arası ve bireyler arası farklar gösterdiği gibi, aynı bireyler için farklı zaman periyotlarında da büyük değişkenlikler gösterebilmektedir. İyot eksikliği hastalıklarının da yaygın olduğu malnutrisyon bölgelerinde kreatinin itrahi düşüktür. Ölçülen idrar kreatinin düzeyinin düşük olması halinde, idrar iyot düzeyleri düşük olsa bile iyot : kreatinin oranı normal çıkabilmekte, dolayısıyla iyot eksikliği tespit edilememektedir (231). Tüm bu nedenlerle, özellikle popülasyon

çalışmalarında kolay, hızlı, güvenilir yöntem olarak "spot" örnekleme ve idrar iyot konsantrasyonu tayinleri önerilmektedir (58, 231).

İdrar iyot düzeyi tayini için mevcut yöntemlerin çoğu, idrarın kuvvetli bir asit ile yıkımlanması veya yüksek sıcaklıkta külleştirilmesi şeklinde bir başlangıç aşamasını kapsar. Takibeden aşamada, arsenit iyonunun (As^{+3}), arsenata (As^{+4}) oksidasyonu ile birlikte seryum iyonunun (Ce^{+4}), seröz iyonuna (Ce^{+3}) redüksiyonunda iyodürün katalitik etkisi spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu reaksiyon Sandell-Kolkoff reaksiyonu olarak adlandırılır ve idrar iyot düzeylerinin tayini için güvenilir ve pratik yaklaşım olduğu kabul edilmektedir (231). Bu çalışmada da idrar iyot düzeyleri, spot örneklemeyi takiben Sandel Kolkoff reaksiyonuna dayalı bir yöntemle tayin edilmiştir (228).

Diğer taraftan idrar iyot itrahi nispeten heterojen bir dağılım gösterdiği için ortalama yerine medyan değerlerin kullanılması ve nonparametrik istatistiksel analizlerle analize edilmesi gerekir. Nitekim Çizelge 3.12'de sağlıklı kontrol ve guatr gruplarının idrar iyot düzeyleri ortalama ve medyan değerleri ile birlikte verilmiştir ve analiz nonparametrik olarak yapılmıştır. Görüldüğü gibi her iki guatr grubunun iyot düzeyleri, hem kendi bölge içi kontrollerinden hem de bölge dışı kontrolden önemli ölçüde düşüktür. Bölge içi kontrol ve bölge dışı kontrol grupları arasında önemli fark bulunmaktadır. WHO'nun 1997 yılı raporundaki (44) sınıflamaya göre değerlendirme yapıldığında, guatr grupları da "orta" derecede iyot eksikliği sınıflamasına girmektedir. Bununla birlikte kontrol grupları da "normal" tanımına uymamakta, ancak "hafif" iyot eksikliği gösteren gruplar olarak tanımlanabilecek nitelik taşımaktadırlar. Hatta, 5.00 $\mu g/dl$ 'lik medyan iyot düzeyi ile Maçka Kontrol Grubu bütünüyle "orta" iyot eksikliğin tam sınırındadır. Şalpazarı Kontrol Grubu da 5.39 $\mu g/dl$ ' lik idrar iyot düzeyi ile sınırı "orta" iyot eksikliği sınırını güçlükle aşan bir nitelik taşımaktadır.

Selenyum Düzeyleri: Organizmanın Se statüsünün belirlenmesinde tam kan, plazma (veya serum), eritrosit, doku veya saç Se düzeyleri ölçümleri yapılır (232). Ayrıca günlük diyetSEL Se alım düzeyleri üzerinden güvenli ve yeterli Se alımının yapıp yapılmadığına karar verilebilir. Ancak besinlerin Se içeriği değişkendir ve biyoyararlanım farkları nedeniyle organizmaya ulaşan Se düzeylerini tam olarak yansıtmaz (233). Buna karşılık, kararlı düzeyde Se alan kişilerde kan ve bileşenlerinin Se içeriği, Se alım düzeyinin ve organizmanın Se havuzunun en iyi göstergeleri olduğu kabul edilmektedir (234,235). Plazma ve serum Se düzeyleri organizmanın "

kısa dönem" Se düzeyi göstergeleri olarak kabul edilir ve diyetSEL Se alım düzeylerini tam kana kıyasla daha iyi yansıtır (234-236). Eritrositlerin yaşam süresi uzundur. Bu nedenle eritrosit Se içeriği, organizmanın uzun dönem Se düzeyinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Selenyum spektrometrik, gaz (GLC) veya sıvı (HPLC) kromatografik, elektrotermal veya hidrür oluşumlu atomik absorpsiyon ve nükleer aktivasyon analizi (NAA) gibi çeşitli yöntemlerle tayin edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin herbirinin sınırlamaları vardır. 1983'de IUPAC tarafından düzenlenen ve liyofilize insan serumu referans metaryali kullanılarak yaptırılan bir laboratuvarlararası Se tayin çalışması, en iyi sonuçların NAA, kütle spektrometresi, spektrofotometrik ve X-ışını emisyon spektrometresi yöntemleriyle alındığını ortaya koymuştur (237).

Sunulan çalışmada da halen en popüler ve güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilen spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu yöntem su dahil çeşitli besinlerde, serum, plazma, tam kan, idrar, doku, saç gibi çeşitli materyalde μg miktarda ölçüm yapabilen basit duyarlı, kesin ve doğru bir yöntemdir. Bu yöntemin laboratuvarımızdaki duyarlılık, kesinlik ve doğruluk dereceleri de (Bkz. Bölüm 3.1.2.1) literatür verileri ile uyumludur. Ancak basit enstrümantasyon, yıkımlama ve ekstraksiyon işlemlerine dayanmasına karşılık, yöntemin her kademesi kritiktir. Yıkımlama işleminde, uçucu bileşiklerinin oluşmasına bağlı olarak meydana gelebilecek selenyum kayıplarının önlenmesi için kuvvetli oksidan koşulların sağlanması ve bu oksidasyonun en verimli bir şekilde gerçekleştirilmesi amacıyla optimize edilmiş bir ısı programı dikkatle uygulanmıştır.

Dolayısıyla çalışmamızda duyarlı, kesin ve doğru bir yöntemle ölçülen plazma Se düzeyleri, günlük se alım düzeylerinin olduğu kadar organizmanın Se havuzunun da göstergesi olarak ölçülmüştür.

Çizelge 3.8'de de görüldüğü üzere her iki Bölge İçi Kontrol grubu ve Ankara Kontrol Grubunun ortalama değerleri birbirleriyle hemen tamamen aynıdır ($\sim 75 \mu\text{g/L}$). Guatr gruplarında ölçülen Se düzeyleri ($\sim 66-68 \mu\text{g/L}$) ise, gerek bölge içi gerekse bölge dışı kontrol gruplarından önemli ölçüde düşüktür. Diğer taraftan, A.B.D.'de Se için "yeterli ve güvenli günlük alım düzeyleri (ESADDI)" olarak $50-200 \mu\text{g/gün}$ Se alımının önerildiği (45); İngiltere'de $100 \mu\text{g/L}$ 'lik Se kan düzeylerine ulaşmak için $41 \mu\text{g/gün}$ düzeyinde günlük Se alımının gerekli görüldüğü (141) dikkate alındığında, Doğu Karadeniz'de ölçülen tüm Se düzeylerinin suboptimal düzeyde olduğu

söylenebilir. Ülkemizdeki Se düzeylerine ilişkin ilk çalışmalar laboratuvarımızda yapılmış olup Ankara çevresinde 1-16 yaş grubunda $77 \pm 12 \mu\text{g/L}$ (n=67), 18-48 yaş grubunda $74 \pm 10 \mu\text{g/L}$ (n=71), 19- 61 yaş grubunda Güney Anadolu- adana çevresinde $79 \pm 21 \mu\text{g/L}$ (n=29), Güney Marmara- Balıkesir çevresinde $75 \pm 10 \mu\text{g/L}$ (n=33), ve Batı Karadeniz'de $58 \pm 14 \mu\text{g/L}$ (n=25) olarak belirlenmiştir (238,239). Bu ortalama değerler ilk 3 bölgede genel olarak Se düzeylerinin yeterli olduğuna işaret etmektedir. Ancak Batı Karadeniz Bölgesi ortalama değerleri diğer gruplardan önemli ölçüde düşüktür ve bazı kişilerde Se yetersizliği varlığını gösterir niteliktedir.

Antioksidan Enzim Düzeyleri: Organizma antioksidan enzim sisteminin üç ana bileşeni olan GSHPx, SOD ve CAT'ın eritrositlerde güvenilir, duyarlı yöntemlerle (215,224,225) ölçülen aktiviteleri, her iki guatr grubunda da kendi bölge içi kontrollerinden ve bölge dışı kontrolden önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

Guatr evresindeki artışa paralel olarak, her üç enzimin aktivitelerinde bir azalma olmaktadır. Ancak istatistiksel olarak önemli fark, sadece, SOD enzimi için Şalpazarı Guatr Grubu Evre II ile Evre III alt grupları arasında bulunmuştur.

Diğer taraftan Şalpazarı Guatr ve Kontrol gruplarıyla Ankara Kontrol Grubu çocuklarda, demir bağlayıcı protein, ferritin, düzeyleri oksidan stres göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Ferritin intraselüler serbest demir havuzunu regüle eden, demirle katalize reaktif oksijen bileşiklerinin (ROS) demirin katalizör etkisi altında yapımını kontrol eden bir depo proteindir. Oksidan stres indükleyen maddeler ve patofizyolojik değişikliklerle indüklendiği gösterilmiştir (240). Bizim yaptığımız değerlendirmede varyasyonun çok yüksek olması nedeniyle istatistiksel olarak önemli bir fark görülmemiştir. Ancak guatrlı çocuklarda yükselme eğilimi gösterdiği gözlenmiştir. Örnek sayısının artırılması ile bu gözlenen artma kalıbının daha iyi analize edilip değerlendirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Guatr ve Kontrol Gruplarının Birlikte Değerlendirilmesi: Guatrlı grupları "Total Trabzon Guatr Grubu" ve iki bölge içi kontrol grubu "Total Trabzon Kontrol Grubu" adı altında birleştirildiğinde, gruplar arası parametre farkları daha da belirginleşmiştir (Çizelge 3.18). Dolayısıyla, örnek sayısının artmasıyla fark kalıbı değişmemekte, fakat istatistiksel gücün de artması nedeniyle farklar daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Nitekim CAT

aktivitelerinde, Evre II ve III alt grupları arasında daha önceki gruplamayla gözlenmeyen önemli farklar olduğu saptanmıştır.

İdrar İyot Düzeylerine Göre Değerlendirme: Tüm Gruplar da idrar iyot düzeyleri çok geniş bir varyasyon göstermektedir. Kontrol gruplarında da, “ağır iyot eksikliği” olarak sınıflanabilecek düzeyde, düşük idrar iyot konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu nedenle, çalışılan toplam 121 denneğin idrar iyot düzeylerine dayalı WHO sınıflamasına göre (44) birlikte ele alındığı bir değerlendirme yapılmıştır. Çizelge 3.19’da görüldüğü gibi, bu sınıflama, 121 denekten %22.3’ünde de “ağır” iyot eksikliği, %40.5’inde “orta” derecede iyot eksikliği ve %21.5’inde “hafif” derecede iyot eksikliği olduğunu ortaya koymuştur. Normal sınıfa girebilen deneklerin oranı %15.7’dir. Bu bulgular ülkemizde iyot eksikliğinin yaygınlığını vurgulamaktadır.

Gruplara tek tek bakıldığında “Total Trabzon Guatr Grubu” nun %39.6’sında “ağır”, %54.1’inde “orta”, %4.2’ sinde “hafif” iyot yetmezliği olduğu gözlenmektedir. “Total Trabzon Kontrol Grubu”nun sadece %18.4’ ü, Ankara Kontrolünün ise sadece %24.7’si normal sınıfa girebilecek niteliktedir. Bu iki kontrol grubunda, sırasıyla, %32.6 ve %23 oranında “orta” derecede iyot eksikliği ve 1/3 oranında hafif iyot eksikliği gösteren birey bulunmaktadır. Ayrıca, Ankara kontrol grubunda hiç görülmemekle birlikte, Total Trabzon Kontrol grubunda %16.4 oranında “ağır” iyot eksikliği gösteren çocuk bulunmaktadır.

Dolayısıyla idrar iyot düzeylerine dayalı WHO sınıflamasına göre (44) değerlendirme yapıldığında:

- FT₄ ve TT₄’in daha önceki sınıflamalarda gözlediğimiz azalma kalıplarını korudukları ve bu azalmaların iyot eksikliğinin derecesi ile arttığı saptanmıştır. Normal ve hafif iyot eksikliği ile orta ve ağır iyot eksikliği grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli düzeydedir.
- Ağır iyot yetmezliği olan grupta, plazma Se düzeylerinin normal gruptan önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir.
- SOD aktivitesinin, ağır ve orta iyot yetmezliği gruplarında, hafif iyot yetmezliği grubundan ve normal kişilerden önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir.

- İyot eksikliği derecesindeki artışla birlikte CAT ve GSHPx aktivitelerinde de belirgin bir azalma kalıbı gözlenmektedir, ancak gruplar arası farklar önemli bulunmamıştır.

Bu son veriler, endemik guatr bölgelerinde yapılacak çalışmalarda guatr parametresine idrar iyot düzeyi parametresini katarak yapılacak değerlendirmenin daha anlamlı olacağını göstermektedir. Nitekim başlangıçta yapıldığı şekilde, kontrol grubunun sadece palpasyonla yapılan tarama sonucunda guatrsız olduğu için seçilen bireylerden oluşması halinde, idrar verileri itibariyle ağır iyot eksikliği sınıfına girebilecek bireylerin de kontrol sınıfına girebildiği görülmüştür. Bu hatayı ortadan kaldırmak için yeni bir değerlendirme, guatrlı ve guatrsız popülasyon da, idrar iyot düzeylerine göre yeniden sınıflayarak yapılmıştır. Sonuçta "Total Trabzon Guatr" grubunda yer alan ve ağır ve orta derecede iyot eksikliği gösteren 45 çocuğun parametreleri, guatrsız ve idrar iyot düzeyleri normal, 18 bireyinki ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca aynı grup, normal ve hafif iyot eksikliği gösteren 42 guatrsız kontrol popülasyonu ile karşılaştırılmıştır.

Çizelge 3.21'de gözlenen sonuçlar, orta ve ağır derecede iyot eksikliği olan guatrlı çocuklarda TT_4 ve FT_4 düzeylerindeki azalmanın önemini koruduğunu; TT_3 , FT_3 ve TSH'da hafif bir azalma kalıbı ortaya çıkmakla birlikte farkların önemli olmadığını ortaya koymuştur. Aynı yöntemle yapılan karşılaştırmada guatrlı gruptaki plazma Se düzeylerinin her iki kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. GSHPx, SOD, CAT aktivitelerinin de kontrol gruplarından önemli ölçüde düşük olduğunu daha belirgin olarak ortaya koymuştur.

Gözlenen farkların önemini ve iyot eksikliğin derecesine bağımlılığını vurgulayan en önemli gözlem ise TT_4 , FT_4 , Se, GSHPx, SOD ve CAT değerlerinin,

Kontrol 1 (sadece normal iyot düzeyine sahip guatrsız çocuklar) >
Kontrol 2 (normal + hafif iyot eksikliğine sahip guatrsız çocuklar) > **Ağır**
+ Orta derecede iyot eksikliği olan guatrlı çocuklar

şeklinde azalan bir sıralamayı izliyor olmasıdır.

Parametreler Arasındaki Korelasyonlar: Parametreler arasındaki ilişkiler, incelenen tüm gruplarda ve yapılan tüm sınıflamalar dikkate alınarak basit regresyon analizleri ile araştırılmıştır.

İncelenen tüm gruplarda FT_4 ile TT_4 düzeyleri arasındaki yüksek korelasyon dışında ($r=0.40 - 0.80$, $p<0.05 - 0.001$), en çok karşılaşılan ilişki idrar iyot düzeyleri ile TT_4 ve FT_4 arasındaki ilişkidir. Guatr gruplarında bu ilişki Maçka grubunda ($p<0.05$) ve Total Trabzon Guatr Grubunun Evre III'ünde ($p<0.05$); Total Kontrol Grupları ve $n=121$ 'lik Tüm Çalışma Grubunda ($p<0.05 - 0.001$) gözlenmektedir. Bu bulgular iyot alım düzeyleriyle tiroid hormon sentezi ve regülasyonu arasındaki ilişkinin doğal sonucudur ve örneklem sayısında artışla daha belirginleştiği anlaşılmaktadır. Ayrıca idrar iyot düzeyleri, Tüm Çalışma Grubunun ağır iyot eksikliği olan alt grubunda GSHPx aktivitesi ile ($p<0.01$), CAT aktivitesi ile ve plazma Se düzeyleri ile ($p<0.05$) önemli korelasyon göstermektedir. Bu son bulgular ağır iyot eksikliğinde iki ana antioksidan enzim aktivitesinin azaldığını ve bu azalmaların Se azalması ile de paralel gittiğine işaret etmektedir.

Diğer taraftan aynı grupta (ağır iyot eksikliği), CAT aktivitesi ile TT_4 ve FT_4 düzeyleri arasında önemli ($p<0.001$, $r=0.63-0.71$) korelasyonla olduğu saptanmıştır. Benzer bir korelasyon Total Trabzon Guatr Grubunun Evre III alt grubunda ($p<0.001$) bulunmaktadır.

SOD aktivitesi ile TT_4 düzeyleri ise hem Tüm Çalışma Grubunun ($n=121$) normal iyot düzeylerine sahip alt grubunda, hem de ağır iyot eksikliği alt grubunda önemli ölçüde yüksek (sırasıyla $r=0.39$, $p<0.05$; $r=0.63$, $p<0.001$) korelasyon göstermektedir.

Ayrıca SOD ve CAT arasında Şalpazarı Guatr Grubunda ($p<0.05$), Tüm Çalışma Grubunda ($p<0.001$) ve Tüm Çalışma Grubunun orta iyot eksikliği gösteren alt grubunda önemli ($p<0.001$) korelasyonlar vardır.

Dolayısıyla bu çalışmada iyot alım düzeyinin ileri derecede düşük olması halinde tiroksin düzeylerindeki azalma ile birlikte antioksidan statüde de azalma yönünde önemli değişiklikler geliştiği saptanmıştır.

Ayrıca SOD ile GSHPx aktiviteleri, Ankara Kontrol Grubunda ve Tüm çalışma Grubunun normal iyot düzeyli alt grubunda önemli korelasyon ($p<0.05$) göstermektedir. Ancak bu korelasyon diğer gruplarda saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak, en yüksek derecede değişiklik gösteren antioksidan enzimin GSHPx olması; CAT ve SOD aktivitelerindeki azalmaların daha yavaş ve düşük ölçekli olarak gerçekleşmesi düşünülebilir. Nitekim iyot eksikliği olan gruplarda Se düzeyleri de önemli ölçüde düşüktür.

Ayrıca bu bulgular, iyot eksikliğine bağlı guatr gelişiminin temelinde tiroid bezindeki H_2O_2 düzeylerinin artması ve bunun yıkımlanması için daha fazla GSHPx kullanılması şeklindeki bir mekanizmanın yer aldığı yönündeki görüşlerle de (155,159-163) uyumludur.

Plazma ve tam kan selenyum konsantrasyonları, düşük günlük Se alım düzeylerinde eritrosit GSHPx aktivitesi ile korelasyon gösterir. Ancak 100 $\mu g/L$ 'nin üzerindeki tam kan düzeyleri veya 75-85 $\mu g/L$ 'nin üzerindeki ($\sim 1 \mu mol/L$) plazma Se konsantrasyonlarında GSHPx aktivitesi bir platoya eriştiği için korelasyon ortadan kalkar (232,241,242). Hatta 60 $\mu g/L$ ' lik bir serum Se eşiğinin varlığından söz edilmekte, bu değerin altında enzim aktivitesinin doğrusal olarak ve serum Se düzeyleriyle orantılı olarak azaldığı bildirilmektedir (171). Dolayısıyla da 60 $\mu g/L$ ' lik serum Se düzeyi optimal enzim aktivitesi için bir eşik değer olarak kabul edilmektedir (243). Bu çalışmada Tüm Çalışma Grubunun normal iyot düzeyli alt grubunda plazma Se düzeyi ile GSHPx aktivitesi arasında korelasyon ($p < 0.05$) bulunmuştur. Diğer gruplarda düşük Se düzeylerine rağmen bir korelasyon olmaması ise, GSHPx'in aşırı kullanımının dolayısıyla bir antioksidan stres varlığının sonucu olarak düşünülebilir. Ancak bu konuda destekleyici ya da aksi yönde bir literatür verisi bulunmamaktadır. Bu gruplarda, eritrosit Se düzeylerinin de ölçülmesi suretiyle bu konuya bir açıklık getirilmesi olasılığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, gözlediğimiz bu korelasyonlar da, yukarıda gruplararası farklar konusundaki gözlemlerimize paralellik göstermekte, iyot eksikliği ve/veya guatr olgularında saptadığımız antioksidan statü değişikliğini vurgulamaktadır.

Antioksidan Enzimler ve Tiroid İşlevleri: GSHPx, SOD, CAT hücrelerin normal yaşaması için gerekli, herbiri spesifik ve yerine konulamaz rolleri olan hücre içi koruyucu enzimlerdir. Kooperatif hatta sinerjik etki gösterirler. Antioksidan statü yönünden bu enzimlerin arasındaki denge, özellikle Cu,Zn-SOD ile GSHPx + CAT arasındaki denge, çok önemlidir. Bu enzimlerden potansi en yüksek olan GSHPx'dir (192). Ancak dejeneratif hastalıklarla ilişkisi ve yaşam süresi üzerindeki etkileri itibarıyla SOD'nin önemi de büyüktür (244). Bu konuya ilişkin çalışmaların çoğunda incelenen Cu,Zn-SOD'dir, ancak mitokondrial Mn-SOD'nin öneminin daha da fazla olabileceği de ileri sürülmektedir (192).

İnsanda tiroid hastalıkları, iyot eksikliği ve antioksidan statü ilişkisine ilişkin olarak yapılmış çalışmalar çok sınırlıdır. Se eksikliğine bağlı GSHPx

azalmasının ve iyot eksikliğine bağlı olarak tiroid hücrelerinde H_2O_2 düzeylerinin artmasının miksödemöz kretinizmin mekanizmasını oluşturduğu şeklindeki bir hipotezden (155, 159-163) Bölüm 1.3.5.1’de ayrıntılı olarak söz edilmişti. Kombine selenyum ve iyot eksikliğine ilişkin bu hipotezin yanında, Sugawara et al (245)’ın çeşitli tiroid bezi hastalıklarında yaptıkları bir çalışma, diğer bir antioksidan enzim SOD’ın, rolünü gündeme getirmiştir. Bu araştırmacılar, tedavi görmüş eutiroidli Grave hastaları, Hashimoto tiroiditi, tiroid kanseri ve endemik guatr hastalarında ve normal tiroid dokusunda SOD aktivitesini ölçmüşlerdir. Hashimoto ve Grave hastalığında da az, fakat önemli bir aktivite artışı gözlenmekle birlikte, sadece endemik guatrlı bireylerin tiroid dokusundaki SOD aktivitesinde kararlı ve normal kişilere kıyasla >3 kezlik bir azalma saptanmıştır. Bu hastaların dokularında laktat dehidrogenaz enziminin düşük olmaması, dokuların sitozolik enzim yapabilme kapasitesine sahip fonksiyonel hücreler taşıdığını; Western Blot tekniği ile yapılan analizler ise SOD proteininin normalden farklı olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar, SOD aktivitesi düşük olan tiroid bezinde serbest radikallere daha uzun maruz kalınacağını ve dolayısıyla SOD azalmasının bu dokuda guatra yol açan dejeneratif değişikliklere katkıda bulunabileceğini telkin etmektedir. İnsan tiroidindeki SOD aktivitesinin %90’ı sitozoldedir ve dolayısıyla Cu,Zn- SOD formundadır (246, 247). SOD’ın tiroid bezindeki rolü bilinmemekle birlikte tiroid peroksidazın substratı olan H_2O_2 ’in üretimine katkısının olduğu ve aynı zamanda dokuyu ROS hasarından koruma rolü oynadığı düşünülebilir. Nitekim tiroid bezi süperoksit radikali (O_2^-) yapma mekanizmalarına (ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz’a) sahiptir (248,249). O_2^- ’nin SOD ile dismutasyonu H_2O_2 oluşturur, ve bu da tiroperoksidaz enziminin hormon yapımında kullandığı substrattır. H_2O_2 ’in yıkımlanması GSHPx ve CAT ile olur. SOD’ın net etkisi O_2^- düzeyini kararlı halde tutmaktır, aynı durum H_2O_2 için GSHPx ve CAT tarafından sağlanır (250). Dolayısıyla, bu üç antioksidan enzimin arasındaki dengenin tiroid bezi için de önemli olduğu görülmektedir.

Yukarıda sözü edilen GSHPx eksikliği ve kretinizm ilişkisi (155, 159-163) ve Sugawara et al (245) ‘ın bulguları endemik guatrdaki patolojik değişiklikte , kronik iyot eksikliğinin yanı sıra ROS’ların, dolayısıyla oksidan stresin rol alabileceğini düşündürmektedir. Bizim bulgularımız da, her ne kadar araştırmamız doğrudan tiroid bezinde yapılmamış da olsa, guatr hastalarında iyot eksikliğinin derecesi ile ilişkili olmak üzere artan düzeyde bir oksidan stres varlığına işaret etmektedir.

Diğer bir destekleyici bulgu, Graves hastalığında plazma tiyol (PSH), seruloplazmin (CP), intraselüler lizat tiyol (LSH) ve SOD aktivitesinin ölçüldüğü bir çalışmadan gelmektedir (251). Bu hastalarda tedavi öncesinde PSH ve SOD düzeylerinin önemli ölçüde düşük, LSH'nin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Karbimazol ile 8 haftalık tedaviden sonra SOD düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Karbimazol'ün aktif metaboliti olan metimazolün serbest radikal toplayıcı özelliğinin olması da bu hastalarda bir oksidan stres varlığını desteklemektedir.

Diğer taraftan çok yeni bir çalışmada, güvercinlerde uzun süreli kalori kısıtlamasıyla hipotiroidi geliştiği gözlenmiştir (252). 4 gün aç bırakılan hayvanların tiroid dokusunda gözlenen O_2^- artışının ve buna paralel olarak saptanan SOD aktivitesi azalmasının hipotiroidi gelişiminin temel mekanizmasını teşkil ettiği ileri sürülmüştür. Açlıkla ortaya çıkan oksidan stresin tiroid bezindeki etkilerine ilişkin bu çalışma, çok spesifik olmakla birlikte, oksidan stresin antitiroidik ve hipotiroidik etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Su İyot Düzeyleri: Şalpazarı ve Maçka ilçelerinde kullanılan içme sularının iyot düzeyleri yöresel iyot eksikliğini yansıtır şekilde düşük bulunmuştur. Guatr prevalansının Maçka'dakinin iki katından fazla olduğunu gözlediğimiz Şalpazarı'ndaki suların iyot düzeyi bu yüksek prevalans hızına paralel şekilde, 2 $\mu\text{g/L}$ 'nin altındadır. Ancak Maçka sularında da 2.5 $\mu\text{g/L}$ 'yi geçmemektedir.

Tahıllarda Selenyum Düzeyleri: Karadeniz yöresinde üretilip yöresel olarak ve büyük oranda tüketilen mısır örneklerinde ölçülen Se düzeyleri Maçka ilçesi için 35-81 $\mu\text{g/kg}$, Şalpazarı için ise 29- 69 $\mu\text{g/kg}$ arasında değişmektedir. Doğu Karadeniz Bölgesinde kullanıma sunulan buğdaylardan alınan örnekler ile, bu yörenin yeterli olmayan üretimi nedeniyle başka yörelerden temin ettiği buğdaylardan alınan örneklerde yapılan analizler de 63- 97 $\mu\text{g/kg}$ aralığında değişen bir selenyum içeriğini ortaya koymuştur. Yörenin buğday ihtiyacının karşılanmasında Rusya'dan ithal edilen buğdayların da kullanıldığı ilgililerce bildirilmiştir. Oysa Rus buğdaylarının Se içeriğinin düşük olduğu (1-36 $\mu\text{g/kg}$) bilinmektedir (253). Diğer taraftan, Se'un ABD kaynaklı buğdaylarda 410-670 $\mu\text{g/kg}$, Kanada'da 600 $\mu\text{g/kg}$ olduğu bildirilmektedir (254). Ülkemiz insanının günde ortalama 400- 450 g buğday ve ondan elde edilen ürünleri tükettiği ve beslenmenin genel olarak karbonhidrat ağırlıklı olduğu dikkate alındığında tahıl Se içeriğinin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan mısır Se içeriğinin buğdaydan

daha düşük olmasının yanında, mısırdaki ana Se bileşikleri olan selenosistin ve selenosisteinin biyoyararlanımlarının düşük olması da mısır ağırlıklı beslenenlerde günlük Se alım düzeylerinin düşük olmasına neden olacaktır.

Diğer taraftan ülkemizde Se'un günlük alım düzeyleri ve besinsel Se içeriği konusunda mevcut veriler, "FAO Avrupa Kooperatif Araştırma Ağı" çerçevesinde "Besinlerde Eser element Statüsü" alt grubuyla ortaklaşa yapılan çalışmalardan gelmektedir (255,256). Lalahan'da bir kırsal popülasyonda, ODTÜ çalışanlarından oluşan bir orta- üst sosyal sınıf popülasyonunda ve Ankara'da kış ve yaz dönemlerinde 2 kez olmak üzere hastane diyetinde "çift porsiyon" tekniği ile örnek toplanmış ve eser elementlerin diyetel düzeyleri ile günlük alım düzeyleri hesaplanmıştır. Se için günlük alım düzeyleri:

Lalahan grubunda (n=6)	: 23 µg/gün
ODTÜ grubunda (n=10)	: 52 µg/gün
Yaz hastane diyetinde (n=8)	: 25 µg/gün
Kış hastane diyetinde (n=10)	: 20 µg/gün

bulunmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde günlük Se alım düzeylerinin 50- 200 µg/gün olarak kabul edilen güvenli ve yeterli düzeylerin çok altında olduğunu, orta- üst sosyal sınıftan popülasyonlarda bile önerilen düzeylerin ancak alt sınırını yakalayabildiğini göstermektedir.

Aynı çalışma çerçevesinde, Ankara, İstanbul, İskenderun, Konya bölgelerinin Toprak Mahsulleri Ofisi silolarından alınan 1986, 1987, 1992, 1993, 1994 yıllarına ait buğday örneklerinde nükleer aktivasyon analizi ile (INAA) eser element düzeyleri saptanmıştır. Se için ortalama değer 31.6 ± 5.8 µg/kg (medyan 27.5, aralık 21.6- 37 µg/kg) olarak bulunmuştur (256). Ancak aynı grubun 1998 yılında tamamlanan bir çalışmasında, aynı yörelerden 1995 ve 1996 yılı ürünü buğdaylarda, aynı yöntemle ölçülen Se düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (257). Ankara bölgesinde ortalama ≈ 50 µg/kg olan Se düzeylerinin, Sincan yöresinden toplanan örneklerdeki ≈ 250 µg/kg' a varan değerlerle ortalama ≈ 80 µg/kg'a yükseldiği gözlenmiştir. İstanbul bölgesi ürünlerinde ortalama Se düzeyi ≈ 95 µg/kg bulunmuştur.

Fakat daha ilginç bir bulgu, İskenderun bölgesinden 1986-87-89-92-93-94-95-96 yılı ürünü buğdaylarda ölçülen Se düzeylerinin sırasıyla 27-18-88-47-93-104-243 µg/kg şeklinde bir artış kalıbı göstermesidir. Araştırmacılar bu

artışı yöredeki Demir Çelik Sanayii ana kaynak olmak üzere, endüstriyel kirlenmeye bağlamışlardır. Nitekim Sincan yöresi de Ankara'nın endüstriyel aktivitesi yüksek olan bir bölgesidir (257).

Görülmektedir ki ülkemizde tahılların Se içeriğinde gerek yıllık gerekse yöresel farklar bulunmakta ve kirlenme etkenlerinin de bu içeriği etkilemesi olasılığı bulunmaktadır. Nitekim besinlerin Se içeriğinin çevresel Se içeriğine bağlı olarak coğrafik farklar gösterdiği bilinmektedir. Bitkilerin topraktan Se uptake'i topraktaki Se miktarına ve mevcut Se'un kimyasal formuna, dolayısıyla yararlanabilirliğine bağlıdır. Yararlanılabilir Se miktarı, cinsi ve bitkilerin biyoyararlanımı toprağın pH' sı ile önemli ölçüde değişmektedir. En iyi koşullar alkali, kumlu ve az nemli toprak koşullarıdır (233). Toprağın kükürt içeriği de Se biyoyararlanımının da antagonistik etki göstermekte, sülfatlı gübreler yararlanımı önemli ölçüde azaltmaktadır (233). Diğer taraftan ekinlerin gelişmesi ve hasatı esnasındaki iklim koşullarının da Se içeriğini önemli ölçüde etkilediği, dolayısıyla farklı yıllara ait ürünlerin Se içeriğinde (ve diğer mineral içeriklerinde) önemli farklar ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Yüksek verimin olduğu yıllarda, özellikle tahılların nişasta içeriğinin artmasıyla ters orantılı şekilde mineral içerik azalmaktadır (258).

Bu faktörler dikkate alındığında Doğu Karadeniz Bölgesinin toprak Se içeriğinin ve biyoyararlanımının düşük olacağını öngörmek mümkündür. Bu konuda özgül bir veri mevcut olmamakla birlikte, FAO'nun yaptırdığı bir global çalışmanın sonuçları arasında 30 ülke ile birlikte ülkemizden de söz edilmektedir (259,260). Bu çalışmaya göre ülkemiz toprağının Se ve Zn içeriği yönünden fakir olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da özellikle Orta Anadolu' da toprak Zn içeriğinin yetmezlik düzeyinde olduğunu ve bunun buğday ürününe önemli ölçüde yansıdığını göstermiştir ve bunun ülkemizdeki tahıl ağırlıklı beslenmenin sonucu olarak çocuklarda yaygın görülen Zn eksikliğinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (257, 261).

Sonuç olarak bu çalışmada

1. Doğu Karadeniz Bölgesinde, Trabzon çevresindeki lise öğrencileri arasında gıdalarla Se prevalansı ortalama ~%36 olarak bulunmuştur.
2. Bu yöredeki iyot eksikliğinin universal kriterlere göre "orta derecede iyot eksikliği" olarak sınıflanabilecek düzeyde olduğu belirlenmiştir.

3. Endemik guatr bölgelerinde palpasyonla tarama yöntemiyle guatr tanısı koyarak yapılacak değerlendirmelerin yanıltıcı olabildiği, yanlış-negatif olasılığının yüksek olduğu; guatr tanısı konmamış bireylerde de orta hatta ağır düzeyde iyot eksikliğinin var olabileceği saptanmıştır.
4. Ankara'da bir liseden seçilen kontrol popülasyonunda da idrar iyot düzeyleri itibariyle normal sınıfa girebilecek çocuk sayısının ancak %24.7 olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla iyot eksikliğinin yaygın bir ülke sorunu olduğu anlaşılmaktadır.
5. Endemik guatr bölgesindeki içme sularının iyot düzeyleri, gözlenen iyot eksikliği ile paralel şekilde çok düşüktür.
6. İyot eksikliği olan ve guatr tanısı konulan çocukların tiroid hormon parametrelerinden sadece tiroksin düzeyleri kontrol popülasyonlarından düşüktür. Hipotiroidi olgusuna rastlanmamıştır.
7. İyot eksikliği olan ve guatr tanısı konulan çocukların plazma Se düzeyleri kontrol popülasyonundan önemli ölçüde düşüktür. Dolayısıyla günlük Se alım düzeylerinin düşük olduğuna işaret etmektedir. Yörede üretilip tüketilen mısır ürününün düşük Se düzeyleri ve biyoyararlanım sorunlarının bu düşük Se düzeylerine katkıda bulunduğu düşünülebilir. Türk toplumunda günde ortalama ~ 450-500 g tahıl ve ürünü tüketildiği ve bunun günlük kuru diyetin yaklaşık %50' sini teşkil ettiği (256) dikkate alındığında, buğday başta olmak üzere tahılların Se içeriğinin toplumumuz için öneminin çok büyük olduğu anlaşılmaktadır. Yörede tüketilen buğdayların Se içeriğinin geçmiş yıllardaki değerlere kıyasla nisbi yüksekliği yanıltıcı olmamalıdır. Nitekim ülkemize ilişkin veriler, toprak ve tahıl Se içeriklerinin ve de günlük Se alım düzeylerinin genel olarak çok düşük olduğunu göstermektedir (255,256). Diğer taraftan Se' un gerek organizmanın antioksidan savunma mekanizmasındaki esansiyel rolü, gerekse tiroid hormon sisteminin regülasyonunda iyotla paylaştığı esansiyel rol dikkate alındığında, iyot eksikliği sorununun yaygın olarak yaşandığı bir ülkede yeterli düzeyde Se alımının önemi açıktır.
8. İyot eksikliği ve guatr tanısı konulan popülasyonda, organizmanın antioksidan savunma sisteminin 3 ana bileşeni olan GSHPx, SOD ve CAT aktiviteleri, kontrol popülasyonlarından önemli ölçüde düşük

bulunmuştur. Antioksidan statüdeki bu azalma tiroid hormon sisteminde iyot eksikliğine bağlı değişikliklerin bir sonucu olabileceği gibi, bu değişikliklere katkıda bulunan bir neden olarak da düşünülebilir. Bunun tam ayırımını yapmak bu aşamada güçtür. Ancak incelenen guatr popülasyonunda bir antioksidan stresin var olduğu açıktır. Diğer taraftan, özellikle ağır iyot eksikliği olan gruplarda enzim aktiviteleri ve Se ile diğer parametreler (tiroid hormon parametreleri ve idrar iyot düzeyleri) arasındaki yüksek korelasyonlar guatr patogenezi ile antioksidan statü arasında bir sebep sonuç ilişkisini vurgulayıcı mahiyettedir.

Son olarak, Se ile iyot ilişkisinin kompleks ve iki yönlü olduğunu vurgulamak gerekir. Se bir taraftan, antioksidan savunma sistemindeki esansiyel rolü nedeniyle, iyot eksikliğine bağlı tiroid bezi yıkımına çok önemli bir kofaktör olarak katkıda bulunur. Dolayısıyla ağır iyot ve Se eksikliği halinde irreversibl hipotiroidi ve miksödemöz kretinizm gelişir (262). Diğer taraftan deiyodinaz enziminin aktif bir bileşeni olarak tiroid hormon katabolizmasında rol alır. Dolayısıyla Se eksikliğinde T₄'ün katabolizması azaldığından serum T₄ düzeyleri artar (263). Böylece iyodun ekonomik kullanımını sağlayarak iyot eksikliğinin sonuçlarını hafifletmesi ve hipotiroidizmin neden olduğu nörolojik hasarı azaltması da söz konusu olabilmektedir (264,265). Ancak anlaşılmaktadır ki bu iki elementin arasındaki denge son derece önemlidir. Bu dengenin bozulduğu hallerde, tiroid bezinin Se retansiyonunun yüksek olması tiroid bezini uzunca bir süre koruyabilmektedir. Ancak TSH ile sürdürülen otoregülasyon son derece önemlidir. Se düzeylerinin normal olduğu iyot eksikliği hallerinde, tiroidik TSH ile uyarılıyor olması nedeniyle dokudaki GSHPx artar ve tiroid metabolizması hızlanır (266). Fakat iyodun yüksek, Se' un düşük olduğu durumlarda GSHPx iyice azalır, bu da dokuda nekrozun gelişmesine neden olur (267). Bu nedenle Se eksikliği olan kişilere iyodun aşırı miktarda verilmesi doku harabiyetini artırabilmektedir. Bu da Se eksikliği olan yörelerde iyot suplemantasyonunun zararlı olabileceğini göstermektedir. Aynı şekilde iyot eksikliği olan kişilere, bu eksiklik düzeltilmeksizin Se suplemantasyonu yapılmasının da T₄ de önemli ölçüde azalmaya ve tiroid işlevlerinin ileri ölçüde bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (268). Tüm bu nedenlerle özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde her iki elementin düzeylerinin iyi araştırılması ve dengeli suplemantasyon yapılması gerekmektedir.

1. Berger, S., Quinn, J.L. (1976) Thyroid Function. In *Fundamentals of Clinical Chemistry* (N.W.Tietz,Ed) pp 824-848, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
2. Burtis, C.A., Ashwood, E.R. (1996) *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Pp 637-649, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
3. Fernandez – Ulloa, M., Maxon III, H.R. (1989) Thyroid. In *Clinical Chemistry : Theory, analysis and correlation* (L.A. Kaplan, A.J. Pesce, Eds) pp 620 – 638, C.V. Mosby Company, St Louis Missouri.
4. Wellby, M.L. (1990) Clinical Chemistry of Thyroid Function Testing. *Adv. Clin. Chem.* 28, 1-91.
5. Guyton, A. (1986) *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders Press, Philadelphia.
6. Gentile, F., Lauro, R., Salvatore, G. (1995) Biosynthesis and Secretion of Thyroid Hormones. In *Endocrinology* (L.J. Groot, Ed) pp 517 – 542, W.B. Saunders Press Philadelphia.
7. Bhagavan, N.V. (1992) *Medical Biochemistry*, Jones and Bartlett Publishers, London.
8. Chopra, I.J., Solomon, D., Chopra, U. (1978) Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Recent Prog. Horm. Res.* 34, 521 – 567.
9. Safran, M., Leonard, J.L. (1991) Comparison of the physicochemical properties of type – I and type – II iodothyronine 5¹ – deiodinase. *J. Biol Chem.* 266, 3233 – 3238.
10. Sencer, E., Molvalilar, S. (1988) *Tiroid Hastalıkları*. Bayrak Matbaası, İstanbul.
11. Wilber, J.F. (1995) Control of Thyroid Function: The Hypothalamic – Pituitary – Thyroid Axis. In *Endocrinology* (L.J. DeGroot, Ed) pp 602 – 616, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
12. Jameson, J.L., DeGroot, L.J. (1995) Mechanisms of thyroid hormone action. In *Endocrinology* (L.J. DeGroot, Ed) pp 583 – 601, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
13. McKenzie, J.M., Zakarija, M. (1995) Hyperthyroidism. In *Endocrinology* (L.J. Degroot, Ed) pp 676 – 711, W.B. Saunders Press, Philadelphia.

14. Drexhage, H.A., Bottazzo, G.F., Doniach, D., Bitensky, L., Chayen, J. (1980) Evidence for Thyroid – Growth – Stimulating Immunoglobulins in some goitrous thyroid diseases. *Lancet*, 287.
15. Utiger, R.D. (1995) Hypothyroidism. In *Endocrinology* (L.J. DeGroot, Ed) pp 752 – 768, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
16. Contempre, B., Duale, N.L., Dumont, J.E. (1992) Effect of Selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin. Endocrinol* 36, 579 – 583.
17. Medeiros – Neto, G. (1995) Iodine Deficiency disorders. In *Endocrinology* (L.J. DeGroot, Ed) pp 821 – 833, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
18. Bürgi, U., Gerber, H., Studer, H. (1993) Goitrogenesis in iodine deficiency. In *Iodine Deficiency in Europe* (F. Delange, J.T. Dunn and D. Glinioer, Eds)(Nato ASI Series, Series A: Life Sciences Vol.241) pp 61-67, Plenum Press, NewYork.
19. Grubeck – Loebenstein, B., Buchan, G., Sadeghi, R., Kissonerghis, M., Turner, M., Pirich, K. (1989) Transforming growth factor beta regulates thyroid growth. *J.Clin. Invest.* 83, 764 – 770.
20. Koutras, D.A. (1980) Trace elements, genetic and other factors. In *Endemic Goiter and Endemic Cretinism* (J.B. Stanbury, B.S. Hetzel, Eds) pp 185 – 195 John Wiley & Sons Press, NewYork.
21. Hayashi, Y., Tamai, H., Fukata, S.(1985) A long term clinical, immunological and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 61, 1172-1178.
22. Gaitan, E., (1990) Goitrogens in food and water. *Annu. Rev. Nutr.* 10, 21-30.
23. Eastman, C.J., Philips, D.I.W., (1988) Endemic goitre and iodine deficiency disorders aetiology, epidemiology and treatment. In *Hypothyroidism and Goitre* (J.H. Lazarus, R. Hall, Eds) pp 719-735, Bailliere Tindall-Saunders.
24. Gaitan, E.,(1988) Goitrogens. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 10, 683-702.
25. Christansen, S.B., Ericsson, U.B., Jansan, L., Tibblin, S., Melander, A. (1984) Influence of cigarette smoking on goiter formation,

thyroglobulin and thyroid hormone levels in women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 58, 615-618.

26. Cody, V., Koehrlé, J., Hesch, R.D. (1989) Structure activity relationships of flavonoids as inhibitors of iodothyronine deiodinase. In *Environmental Goitrogenesis* (E. Gaitan, Ed) pp 57-69, CRC Press, Florida.
27. Cody, V., Middleton, E., Harborne, J.N.(1986) *Plant Flavonoids in Biology and Medicine*. pp 1-569, Liss Press, New York.
28. Gaitan, E., Lindsay, R.H., Reichert, R.D. (1989) Antithyroid and goitrogenic effects of millet: role of c-glycosylflavones. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 68, 707 – 714.
29. Delange, F., Heke, F.B., Ermans, A.M. (1982) *Nutritional Factors Involved in the Goitrogenic Action of Cassava*. International Developmental Research Centre, Ottawa.
30. Lamberg, B.A. (1986) Endemic goitre in Finland and changes during 30 years of iodine prophylaxis. *Endocrinol. Exp.* 20, 35 – 47.
31. Peltola, P. (1965) The role of 1-5-vinyl-2-thio-oxazolidane in the genesis of endemic goiter in Finland. In *Current Topics in Thyroid Research* (C. Cassano, M. Andreoli, Eds.) pp 872 – 876, Academic Press, NewYork.
32. Hetzel, B.S. (1983) Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 2, 1126 – 1129.
33. Langer, P. (1960) History of goitre. In *Endemic Goitre*. pp 9 – 25, WHO, Geneva.
34. Mc Dowell, L.R., (1992) *Minerals in Animal and Human Nutrition*. pp 224 – 245, Academic Press, San Diego, California.
35. Weast, R.C., Astle, M.J. (1980) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press Inc., Florida.
36. Mortimer, A. (1979) *Chemistry A Conceptual Approach*. D.Van Nostrand Company, New York.
37. Hetzel, B.S., Maberly, G.F. (1986) Iodine. In *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* (M. Walter, Ed) pp 139 – 207, Academic Press, Orlando, Florida.
38. Stanbury, J.B., Hetzel, B.S. (1980) *Endemic Goiter and Endemic Cretinism*. Wiley Press, New York.

39. Subramian, P. (1987) Goiter and Iodine deficiency disorders control through universal iodination of salt in India. *IDD Newsletter* 3, 12 – 16.
40. Delange, F. (1974) *Endemic goiter and thyroid function in Central Africa*. Karger Press, Basel.
41. Karmarkar, M.G., Deo, M.G., Kochupillai, I.U., Ramalingaswami, V. (1974) Pathophysiology of Himalayan endemic goiter. *Am.J.Clin.Nutr.* 27, 96 – 103.
42. Scriba, P., Wood, W.C., Evered, D.C. (1985) Goiter and iodine deficiency in Europe: Report of the subcommittee for the study of endemic goitre and iodine deficiency of the European Thyroid Association. *Lancet* 1, 1289 – 1293.
43. Koutras, D.A. (1986) Iodine: distribution, availability and effects of deficiency on the thyroid. In *Towards the Eradication of Endemic Goitre, Cretinism and Iodine Deficiency* (J.T. Dunn, Ed) pp 15 – 27, Pan American Health Organization, Washington, DC.
44. WHO (1997) *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. pp 49 – 71, WHO, Geneva.
45. US National Academy of Science. *Recommended Dietary Allowances* (1989) US NAS, National Academy Press, Washington, DC.
46. Reghcgil, M. (1978) *Handbook Series in Nutrition and Food, Section E. Nutritional Disorders*. CRC Press, West Palm Beach, Florida.
47. Koutras, D.A. (1968) *Activation Analysis in the Study of Mineral Metabolism in Man*. IAEA Press, Vienna.
48. Hamilton, E.I., Minski, M.J., Clearly, J.J. (1972) Problems concerning multi-element assay in biological materials. *Sci. Total Environ.* 1, 1 – 14.
49. Jorge, F.B.de, Jose, N.K. (1967) Iodine contents of normal eye tissues. *Nature* 214, 491 – 500.
50. Brown – XGrant, K. (1961) Extrathyroidal iodine concentrating mechanisms. *Physiol. Rev.* 41, 189 – 213.
51. Wayne, E.J., Koutras, D.A., Alexander, W.D. (1964) *Clinical Aspects of Iodine Metabolism*. Blackwell, Oxford.

52. Sarne, D.H., Refetoff, S. (1995) Thyroid Function Tests. In *Endocrinology* (L.J. DeGroot, Ed) pp 617 – 664, W.B. Saunders Press, Philadelphia.
53. Delange, F., Bourdoux, P., Chanione, J.P., Ermans, A.M.(1988) *Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation*. pp 205 – 214, Raven Press, New York.
54. Bruhn, J.C., Franke, A.A. (1983) Iodine in human milk. *J. Dairy. Sci.* 66, 1396 – 1398.
55. Dağlı, H.G. (1993) Bebeklerin İyot Alımının Tayini, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara.
56. Miler, J.K., Swanson, E.W., Spalding, G.E. (1975) Iodine absorbtion, excretion, recycling and tissue distribution in the diary cow. *J. Dairy. Sci.* 58, 1578 – 1593.
57. Vought, R.L., London, W.T. (1967) Iodine intake, excretion and thyroidal accumulation in healthy subjects. *Ibid* 27, 913 – 919.
58. Dunn, J.T., Van Der Haar, F. (1990) *A Practical Guide to the Correction of Iodine Deficiency*. WHO, Wageningen.
59. Scott, M.L., Nesheim, M.C., Young, R.J. (1982) *Nutrition of the Chicken*. M.L. Scott and Associates, Ithaca, New York.
60. Braverman, L.E., Roti, E. (1996) Effects of Iodine on Thyroid Function. *Acta. Med. Austriaca* 23, 4 – 9.
61. Werner, S.C., Ingbar, S.H. (1978) *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* pp 115 – 125, Harper & Row Press, New York.
62. Lamberg, B.A. (1991) Endemic goitre – iodine deficiency disorders. *Ann.Med.* 23, 367 – 372.
63. Bayoges, S.C. (1993) Iodine deficiency disorders. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 77, 587 – 591.
64. The World Heath Report (1998) Life in the 21st. century: A vision for all. WHO, Geneva.
65. Hetzel, B.S. (1996) Iodine deficiency: a global problem. *M.J.A.* 165, 28 – 29.
66. UNICEF (1995) *The State of the World's Children*. pp 12 – 16, Oxford University Press, Oxford.
67. Hetzel, B.S., Dunn, J.T., Stanbury, J.B. (1987) *The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders*. Elsevier, Amsterdam.

68. Delange, F., Bastani, S., Benmiloud, M. (1986) Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias and survey techniques. In *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency* (J.T. Dunn, Pretell, E.A., Daza, C.H., Viteri, F.E., Eds) pp 373 – 6, Pan American Organization, Washington, DC.
69. Ibbertson, H.K. (1979) Endemic goitre and cretinism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 8, 97 – 128.
70. Hetzel, B.S., Potter, B.J., Dulberg, E.M. (1990) The iodine deficiency disorders: nature, pathogenesis and epidemiology. *World Rev. Nutr. Diet.* 62, 59 – 119.
71. Thilly, C.H. (1981) Endemic goitre and cretinism: etiological role of manioc consumption and eradication strategy. *Bulletin of the Belgian Academy of Medicine* 136, 389 – 412.
72. Dobbing, J. (1974) The later development of the brain and its vulnerability. In *Scientific Foundations of Paediatrics* (J. Davis, J. Dobbing, Eds) pp 565 – 577, Heinemann Medical, London.
73. Delange, F. (1986) Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biology of the neonate* 49, 322 – 330.
74. Pharoah, P.O.D., Buttfeld, I.H., Hetzel, B.S. (1971) Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1, 308 – 310.
75. Fierro – Benitez, R. (1986) Long term effect of iodine deficiency on psychomotor and intellectual development. In *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency*. (J.T. Dunn, Ed) pp 182 – 200, Pan American Health Organization, Washington, DC.
76. Crantz, F.R., Larsen, P.R. (1980) Rapid thyroxine to 3,5,3¹-triiodothyronine conversion binding in rat cerebral cortex and cerebellum. *J.Clin.Invest.* 65, 935 – 938.
77. Hollowell, J.G., Hannon, W.H. (1997) Teratogen Update: iodine deficiency, a community teratogen. *Teratology* 55, 389 – 405.
78. WHO/UNICEF/ICCIDD (1993) Micronutrient Deficiency Information System (MDIS) Working paper 1, Global prevalence of iodine deficiency disorders. pp 1 – 80, WHO, Geneva.

79. Gutekunst, R., Scriba, P.C. (1989) Goiter and iodine deficiency in Europe. *J.Endocrinol. Invest.* 12, 209 – 220.
80. Delange, F. (1994) The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 4, 107 – 128.
81. Vigneri, R. (1988) Studies on the goiter endemia in Sicily. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 11, 831 – 43.
82. Atay, K. (1935) A1 III. *Ulusal Cerrahi Kurultayına Rapor.* Kader Basımevi, İstanbul.
83. Onat, A.R. (1948) X. *Milli Türk Tıp Kongresi.* Kader Basımevi, İstanbul
84. Eser, S. (1956) Yurdumuzda Guatr. *İstanbul Tıp Fak. Med.* 19,114.
85. Koloğlu, S. (1984) *Türkiye’de Endemik Guatr.* Elif Matbaası, Ankara.
86. Urgancıoğlu, I., Hatemi, H., Uslu, I., Onsel, M.D., Samli, B., Yamantürk, B., Hamsioğlu, F., Doğan, Y. (1987) *Endemik Guatr Taramalarının İkinci Değerlendirilmesi.* 5, 36 – 38, Klinik Gelişim, İstanbul.
87. Hatemi, H., Urgancıoğlu, I. (1993) Endemic Goiter and Iodine deficiency in Turkey. In *Iodine Deficiency in Europe* (F. Delange, J.T. Dunn, D. Glinoe, Eds) (NATO ASI Series, Series A: Life sciences Vol 241) pp 47 – 50, Plenum Press, New York.
88. Mocan, M.Z., Mocan, H., Tokel, S. (1989) Possible effects of trace elements in the etiology of endemic goiter in the North – East of Turkey. *Trace Elem.Med.* 6, 4 – 8.
89. Mocan, M.Z., Mocan, H., Kızılkaya, H., Tokel, S. (1992) Urinary iodine levels in endemic and non-endemic regions of Turkey. *Trace Elem.Med.* 9, 59 – 61.
90. Baki, A., Teletar, M., Karagüzel, A., Tarul, O., Tüfekçi, M., Erduran, E. (1992) Endemic Goitre Among School age in the eastern Black Sea Region of Turkey. *Doğa.Tr.J.Medical Sciences.* 16, 398 – 403.
91. Teziç, T., Gedik, Y., Baki, A., Üzüm, K., Kumandaş, S., Arslanoğlu, M., Demirci, Y., Nuhoğlu, A. (1985) The incidence of goiter among students living in a group of mountain villages in the Black Sea Region and their thyrotropin and thyroid hormone values. *Turkish J. Pediatr.* 27, 193 – 197.

92. Teziç, T., Gedik, Y. (1988) Serum thyrotropin, thyroxin and triiodothyronine concentrations in maternal and cord blood of goitrous and non-goitrous pregnant women living in the Black Sea Region of Turkey. *Turkish J. Pediatr.* 30, 153 – 158.
93. Gedik, Y., Teziç, T., Kazancıoğlu, S., Kaya, C. (1986) Height and bone age of Turkish Children with goiter where this condition is endemic. *Turkish J. Pediatr.* 28, 177 – 180.
94. Akıncı, A., Teziç, T., Arslan, Z., Özbek, V., Şahin, F. (1992) Guatrılı okul çocuklarında iyot eksikliğinin zeka fonksiyonları üzerine etkisi. *Optimal Tıp Dergisi* 5, 3 – 7.
95. Dunn, J.T. (1986) *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency.* Pan American Health Organization, Washington, DC.
96. Lamberg, B.A. (1985) Effectiveness of iodized salt in various parts of the world. In *Thyroid Disorders Associated with Iodine deficiency and Excess.* (R. Hall, J. Köbberling, Eds) pp 81 – 94, Raven Press, New York.
97. Hetzel, B.S., Delange, F. (1996) *Introduction to the International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)* Adelaide, Australia.
98. Squatrito, S., Vigneri, R., Runello, F., Ermans, A.M., Polley, R.D., Ingbar, S.H. (1986) Prevention and treatment of endemic iodine-deficiency goiter by iodination of a municipal water supply. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 63, 368 – 75.
99. Lamberg, B.A., Haikonen, M., Makela, M., Jukkara, A., Axelson, E., Welin, M.G. (1981) Further decrease in thyroidal uptake and disappearance of endemic goitre in children after 30 years of iodine prophylaxis in east of Finland. *J. Endocrinal. Invest.* 12, 789 – 93.
100. Venkatesh, M. (1988) Salt iodination: parts I and II. *IDD Newsletter* 4, 9-16.
101. Croxson, M.S., Gluckman, P.D., Ibbertson, H.K., (1976) The acute thyroidal response to ionised oil in severe endemic goitre. *J.Clin. Endocrinal. Metab.* 42, 926 – 930.
102. Thilly, C.H., Delange, F., Ermans, A.M. (1980) Iodized oil as treatment and prevention of goitre in Kivu area. In *Role of Cassava in the Etiology of Endemic Goitre and Cretinism.* (A.M. Ermans,

N.M. Mculamoko, F. Delange, R. Ahluwalia, Eds) pp 37 – 44, International Development Research Centre, Ottawa.

103. Kossila, V. (1969) On the development of the thyroid weight in the dairy herd of the Viik experimental farm. *J. Scient. Agricult. Soc. Finland* 41, 149 – 153.
104. WHO (1994) Indicators for assesing iodine deficiency disorders and their control salt iodization. World Health Organization, Geneva.
105. Suzuki, H. (1980) Etiology of endemic goiter and iodine excess. In *Endemic Goiter and Endemic Cretinism*. (J.B. Stanbury, B.S. Hetzel, Eds) pp 237 – 253, Wiley Press, New York.
106. Zhu, X.Y. (1983) The present status of endemic goitre and endemic cretinism in China. In *Current Problems in Thyroid Research* (N.Vi, Ed) pp 13 – 15, Excerpta Medica, Amsterdam.
107. Wolff, J. (1969) Iodide goitre and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am.J.Med.* 47, 101 – 124
108. Pennington, J.A.T. (1990) A review of iodine toxicity reports. *J.Am. Diet Assoc.* 90, 1571- 1581.
109. Arrington, L.R., Taylor, R.N.Jr., Ammerman C.B., Shirley, R.L. (1965) Effects of excess dietary iodine upon rabbits, hamsters, rats and swine. *J. Nutr.* 87, 394 – 398.
110. Matovinovic, J. (1983) Endemic goiter and cretinism at the dawn of the third millenium. *Ann. Rev. Nutr.* 3, 341 – 412
111. Eastman, C.J., Philips, D.I.W. (1988) Endemic goitre and iodine deficiency disorders, aetiology, epidemiology and treatment. *Bailliere's Clin. Endocrinal. Metab.* 2, 719 – 735
112. Boukis, M.A., Koutras, D.A., Souvatzoglou, A. (1985) Iodine-induced autoimmunity. In *Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess* (R. Hall, J. Köbberling, Eds) pp 217 – 221, Raven Press, New York
113. Safran, M., Paul, T.L., Roti, E., Braverman, L.E. (1987) Environmental factors affecting autoimmune thyroid disease. *Endocrinal. Metab. Clin. North. Amer.* 16, 327 – 342
114. Wilber, C.G. (1980) Toxicology of Selenium: A Review. *Clin. Toxicol.* 17, 171- 230.

115. Schawarz, K., Foltz, C.M. (1957) Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver generation. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 3292- 3293.
116. Rotruck, J.T., Pape, A.L., Ganther, H.E., Swanson, A.B., Hafeman, D.G., Hoekstra, W.G. (1973) Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science* 179, 588-590.
117. Keshan Disease Research Group of The Chinese Academy of Medical Sciences: Epidemiologic Studies of the Etiologic Relationship of Selenium and Keshan Disease (1979) *Clin. Med.J.* 92, 477- 482.
118. Keshan Disease Research Group of The Chinese Academy of Medical Sciences: Observations of Effects of Sodium Selenite in Prevention of Keshan Disease (1979) *Clin. Med.J.* 92, 471- 472.
119. Schrauzer, G.N. (1988) in *Selenium in Medicine and Biology*, Neve, J., Ed., Walter de Gruyter and Co., Berlin
120. Yang, G., Ge, K., Chen, J., Chen,X. (1988) Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev. Nutr. Diet* 55, 98-105.
121. Lians, S. (1986) The prophylactic and curic effect of selenium in combatting of Kashin-Beck-disease. In *Proceeding of 3 rd International Symposium on Selenium Biology and Medicine* (G.F. Combs, Ed) Avi Publ. Co, Westport.
122. Lockitch, G. (1989) Selenium clinical significance analytical concepts. *Crit. Rev.Clin. Lab. Sci.* 27, 483- 541.
123. Willett, W.C., Polk, B.F., Morris, J.S., Stampfer, M:J., Pressil, S., Rosner, B., Taylor, J.O., Schneider, K., Hames, C:G: (1983) Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 2, 130-134.
124. Schrauzer, G.N.(1992) Selenium. Mechanistic aspects of anticarcinogenic action. *Biol. Trace.Elem. Res.* 33, 51- 62.
125. Oster, O., Prellwitz,W. (1990) Selenium and cardiovascular disease. *Biol. Trace Elem. Res.* 24, 91- 103.
126. Beaglehole, R., Jackson, R., Watkinson, J., Seragg, R., Yee, R.L. (1990) Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction. *Int. J. Epidemiol.* 19, 918- 922.

127. Clark, L.C., Combs, G.F., Turnbull, B.W., Slate, E.H., Chalker, D.K., Chow, J., Davis, L.S., Glover, R.A., Graham, G.F., Gross, E.G., Krongrad, A., Leshner, J.L., Park, H.K., Sanders, B.B., Smith, C.L., Taylor, J.R. (1996) Effects of Selenium Supplementation for Cancer Prevention in Patients with Carcinoma of the Skin. *JAMA* 276, 1957 – 1963.
128. Leboeuf, R.A., Laishes, B.A., Hoekstra, W.G. (1985) Effects of selenium on cell proliferation in rat liver and mammalian cells as indicated by cytokinetic and biochemistry analysis. *Cancer Res.* 45, 5496- 5504.
129. Roberts, M.F. (1963) Antiinflammation studies. III. Antiinflammatory properties of selenium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 5, 500- 506.
130. Reffett, J.K., Spears, J.W., Brown, T.T. (1988) Effect of dietary selenium and vitamin E on the primary and secondary immune response in lambs challenged with parainfluenza virus. *J. Anim. Sci.* 66, 1520- 1528.
131. Hill, K.E. and Burk, R.F., (1993) Selenium in Biology and Human Health. Springer-Verlag, Berlin
132. Spallholz, J.E., Boylan, L.M., Larsen, H.S.(1990) Advance in understanding selenium's role in the immune system. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 587, 123- 139.
133. Brown, M.R., Cohen, H.J., Lyons, J.M., Curtis, T.W., Thumberg, B., Cochran, W.J., Klish, W.J. (1986) Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long term parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 43, 549- 554.
134. Beck, M.A., Kolbeck, P.C., Rohn, L.H., Qing, S., Morris, V.C., Levander, O.A. (1994) Increased virulence of a human enterovirus (coxsackievirus B3) in selenium-deficient mice. *J.Infectious Disease.* 170, 351 – 357.
135. Beck, M.A., Kolbeck, P.C., Rohn, L.H., Qing, S., Morris, V.C., Levander, O.A. (1994) Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B3 infection in mice. *J.Nutr.* 124, 345 – 358.
136. Beck, M.A., Shi, Q., Morris, V.C., Levander, O.A. (1995) Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-

deficient mice results in selection of identical virulent isolates.
Nature Med. 1, 433 – 436.

137. Chanoine, J.P., Leonard, J.I., Braverman, L.E. (1993) Selenium, Iodine and the thyroid. In *Iodine Deficiency in Europe* (F.Delange, J.T. Dunn, A.Glinoe, Eds) (Nato ASI Series Vol 241) pp 71-77, Plenum Press, New York
138. Combs, G.F. (1988) Selenium in Foods. *Adv. Food Res.* 32, 85 – 113
139. WHO (1987) *Environmental Health Criteria 58*. A report of the international Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva
140. WHO (1997) Selenium. In *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. pp 105-122, World Health Organization, Geneva
141. Yang, G., Yin, R., Zhou, L., Gu, L., Yan, B., Lui, Y., (1989) Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J.Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 3, 123-130
142. Combs, G.F., Combs, S.B. (1984) The Nutritional biochemistry of selenium. *Ann. Rev. Nutr.* 4, 257 – 280
143. Sunde, R.A. (1990) A Molecular Biology of Selenoproteins. *Ann. Rev. Nutr.* 10, 451 – 474
144. Behne, D., Hilmert, H., Scheid, S., Gessner, H., Elger, W. (1988) Evidence for Specific Selenium Target Tissues and New Biologically Important Selenoproteins. *Biochem. Biophys. Acta.* 966, 12 – 21
145. Arthur, J.R., Nicol, F., Boyne, R., Allen, K.G.D., Hayes, J.D., Beckett, G.J. (1987) In *Trace Substances in Environmental Health XXI*. (D.O. Haphill, Ed) Univ. of Missouri Press, Columbia, pp 487 – 498
146. Reiter, R., Wendel, A. (1985) Selenium and Drug Metabolism. III. Relation of Glutathion Peroxidase and Other Hepatic Enzyme Modulations to Dietary Supplements. *Biochem. Pharmacol.* 34, 2287 – 2290
147. Beckett, G.J., Nicol, F., Proudfoot, D., Dyson, K., Loucaides, G., Arthur, J.R. (1990) The changes in Hepatic Enzyme Expression

Caused by Selenium Deficiency and Hypothyroidism in Rats are Caused by Independent Mechanisms. *Biochem. J.* 266, 743 – 747

148. Arthur, J.R., Beckett, G.J. (1989) Selenium Deficiency and Thyroid Hormon Mechanism. In *Selenium in Biology and Medicine* (A. Wendel, Ed) pp 90 – 95 Springer – Verlag, Heidelberg
149. Aaseth, J., Frey, H., Glattre, E., Norheim, G., Ringstat, J., Thomassen, Y. (1990) Selenium Concentration in Human Thyroid Gland. 24, 147 – 152.
150. Arthur, J.R., Nicol, F., Rae, P.W.H., Beckett, G.J. (1990) Effects of Selenium Deficiency on the Thyroid Gland and on Plasma and Pituitary Thyrotropin and Growth Hormone Concentrations in the Rat. *Clin. Chem. Enzyme Commun.* 3, 209 –214
151. Köhrle, J. (1994) Thyroid Hormone Deiodination in Target Tissues – A Regulatory Role for the Trace Element Selenium. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102, 63–89
152. Leonard, J.L. (1991) Biochemical basis of thyroid hormone deiodination. In *Thyroid Hormone Metabolism* (S.Y.Wu, Ed) pp 1-10, Blackwell Scientific Publications, Boston.. In
153. Arthur, J.R., Nicol, F., Hutchinson, A.R., Beckett, G.J. (1990) The Effects of Selenium Depletion and Repletion on the Metabolism of Thyroid Hormones in the Rat *Inorg. Biochem.* 39, 101 – 108.
154. Behne, D., Kyriakopoulos, A., Meinhold, H., Kohrle, J. (1990) Identification of Type I Iodothyronine 5¹-deiodinase as a Selenoenzyme. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 173, 1143 – 1149.
155. Berry, M.J., Banu, L., Larsen, P.R. (1991) Type I Iodothyronine Deiodinase is a Selenocysteine-Containing Enzyme. *Nature*, 349, 438 – 440.
156. Arthur, J.R., Nicol, F., Beckett, G.J. (1990) Hepatic Iodothyronine 5¹-deiodonase. The role of Selenium. *Biochem. J.* 272, 537 – 540.
157. Croteau, W., Whittemore, S.I., Schneider, M.J., St.Germain, D.L. (1995) Cloning and Expression of a cDNA for a Mammalian Type III Iodothyronine Deiodinase. *J. Biol. Chem.* 270, 16569 – 16575.
158. Beckett, G.J. Nicol, F., Rae, P.W.H., Beech, S., Guo, Y., Arthur, J.R. (1990) Effects of Combined Iodine and Selenium Deficiency on

Thyroid Hormone Metabolism in Rats. *Am. J. Clin. Nutr.* (Suppl.) 57, 2405 – 2435.

159. Contempre, B., Vanderpas, J., Dumont, J.E. (1991) Thyroid Hormones and Selenium. *Mol. Cell. Endocrinol.* 81, C193 – C195.
160. Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B., Vis, H., Dumont, J.E. (1987) Selenium Deficiency as a possible Factor in the Pathogenesis of Myxedematous Endemic Cretinism. *Acta Endoc.* 114, 497 – 502.
161. Berry, A.J., Larsen, P.R. (1992) The role of Selenium in Thyroid Hormone Action. *Endocrine Rev.* 13, 207 – 219.
162. Contempre, B., Denef, J.F., Dumont, J.E., Many, M.C. (1993) Selenium Deficiency Aggravates the Necrotizing Effects of a high Iodine Dose in Iodine Deficient Rats. *Endocrinology* 132, 1866 – 1868.
163. Contempre, B., Dumont, J.E., Denef, J.F., Many, M.C. (1995) Effects of Selenium Deficiency on Thyroid Necrosis, Fibrosis and Proliferation: A Possible Role in Myxoedematous Cretinism. *Eur. J. Endocrin.* 133, 99 – 109.
164. Vanderpas, J.B., Contempre, B., Duale, N.L., Goossens, W., Bebe, N., Thorpe, R., Ntambue, K., Dumont, J., Thilly, C.H., Diplock A.T. (1990) Iodine and Selenium Deficiency Associated with Cretinism in Northern Zaire. *Am. J. Clin. Nutr.* 52, 1087 – 1093.
165. Vanderpas, J.B., Contempre, B., Duale, N.L., Deckx, H., Bebe, N., Longombe, A.O., Thilly, C.H., Diplock A.T. Dumont, J.E. (1993) Selenium Deficiency Mitigates Hypothyroxinemia in Iodine-Deficient Subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* (Suppl.²) 57, 2715 – 2755.
166. Sies, H.(1991) Oxidative stress: Basic research to clinical application. *Am.J. Med.* 91, 3S-31S.
167. Mills, G.C. (1957) Hemoglobin Catabolism. I. Glutathione, peroxidase, an erthrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative break down. *J. Biol. Chem.* 229, 189 – 191.
168. Cohen, P., Hochstein, P. (1961) Glucose – 6 –phosphate dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Science* 134, 1756 – 1760.

169. Cohen, G., Hochstein, P. (1963) Glutathione peroxidase: the primary agent for the elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. *Biochemistry* 2, 1420 – 1425.
170. Hill, A.S., Haut, A., Cartwright, G.E., Wintrobe, M.M. (1964) The role of nonhemoglobin proteins and reduced glutathione in the protection of hemoglobin from oxidation in vitro. *J. Clin. Invest.* 43, 17 – 21.
171. Rotruck, J.T., Pope, A.L., Ganther, H.E., Swanson, A.B., Hafeman, D.G., Hoextra, W.G. (1973) Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179, 588 – 590.
172. Flohe, L., Günzler, W.A., Schock, H.H. (1973) Glutathione peroxidase: A Selenoenzyme. *FEBS LETT* 32, 132 – 134.
173. Little, C., O'Brien, P.J. (1968) An intracellular GSH – Peroxidase with a lipid peroxide substrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 31, 145 – 150.
174. Lawrence, R.A., Burk, R.F. (1976) Glutathione Peroxidase activity in Selenium deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 71, 952 – 958.
175. Mannervick, B. (1985) Glutathione peroxidase. *Meth. Enzym.* 113, 490 – 495.
176. Nakamura, W., Hosoda, S., Hayashi, K. (1974) Purification and properties of rat liver glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta* 358, 251 – 261.
177. Awasthi, Y.C., Beutler, E., Srivastava, S.K. (1975) Purification and properties of human erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.* 250, 5144 – 5149.
178. Ursini, F., Maiorino, M., Brigelius-Flohe, R., Aumann, K.D., Roveri, A., Schomburg, D., Flohe, L. (1995) Diversity of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol.* 252, 38- 53.
179. Sunde, R.A., Hoekstra, W.G. (1980) Structure, synthesis and function of glutathione peroxidase. *Nutrition Rev.* 38, 266 – 273.
180. Flohe, L. (1985) The glutathione peroxidase reaction: molecular basis of the antioxidant function of selenium in mammals. *Curr. Topics Cell Reg.* 27, 437 – 479.
181. Lunec, J. (1990) Free radicals: their involvement in disease processes. *Ann. Clin. Biochem.* 27, 173 – 182.

182. Halliwell, B., Aruoma, O.I. (1991) DNA damage by oxygen – derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS LETT* 281, 9 – 19.
183. Yagi, K. (1983) *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*. Academic Press, New York.
184. Gaetani, G.F., Galiano, S., Capena, L., Ferraris, A.M., Kirkman, H.N. (1989) Catalase and Glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood* 73, 334 – 339.
185. Ursini, F., Bindoli, A. (1987) The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. *Chem. Physics. Lipids*. 44, 255 – 276.
186. Wendel, A. (1981) Glutathione peroxidase. *Meth. Enzym.* 77, 325 – 332.
187. Flohe, L., Günzler, W.A. (1984) Assays of glutathione peroxidase. *Meth. Enzym.* 105, 114 –121.
188. Tappel, A.L., (1981) Glutathione peroxidase and hydroperoxidases. *Meth. Enzym.* 77, 224 –231.
189. Zakowski, J.J., Tappel, A.L. (1978) *Anal. Biochem.* 89, 430-435.
190. McCord, J.M., Fridovich, I. (1969) Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein) *J.Biol. Chem.* 244, 6049-6055.
191. Fridovich, I. (1986) Superoxide dismutases. *Adv. Enzymol.* 58, 62-97.
192. Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O., Remacle, J. (1994) Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radical Biol. Med.* 17 (235-248).
193. Taniguchi, N. (1999) Clinical significances of superoxide dismutases: changes in aging diabetes, ischemia and cancer. *Adv. Clin. Chem.* 29, 1-59.
194. Heikkilä, R.E., Cabbat, F., Cohen, G. (1976) In vivo inhibition of superoxide dismutase in mice by diethyldithiocarbamate. *J.Biol. Chem.* 251, 2182-2185.
195. Blech, D.M., Borders, C.L. (1983) Hydroperoxide anion, HO_2^- , is an affinity reagent for the inactivation of yeast Cu, Zn-superoxide

dismutase: Modification of one histidine per subunit. *Arch. Biochem. Biophys.* 224, 579-586.

196. Marklund, S.L., Holme, E., Hellner, L. (1982) Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clin. Chim. Acta* 126, 41-51.
197. Marklund, S.L. (1982) Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 79, 7634-7638.
198. Halliwell, B. (1991) Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 42, 569- 605.
199. Marklund, S.L. (1990) Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines. *Biochem. J.* 266, 213- 219.
200. Yost, F.J., Fridovich, I. (1973) An iron containing superoxide dismutase from E.Coli B. *J.Biol. Chem.* 248, 4905-4908.
201. Asade, K., Yoshikawa, K., Takahashi, M., Maeda, Y., Emanji, K. (1975) Superoxide dismutase from a blue green alga, *Plectanema baryanum*. *J. Biol, Chem.* 250, 2801-2807.
202. Coursin, D.B., Cihla, H.P., Will, J.A., McCreary, J.L., (1985) Adaptation to chronic hyperoxia. Biochemical effects and the response to subsequent Lethal hyperoxiai. *Am. Rev Respir. Dis..* 135, 1002-1006.
203. Fridovich, I. (1986) Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem. Biophys.* 247, 1-11.
204. Deby, C., Goutier, R. (1990) New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. *Biochem. Pharmacol.* 39, 399-405.
205. Ames, B.N., Shigenaga, M.K., Hagen, T.M. (1993) Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 7915-7922.
206. Taylor, A. (1992) Role of nutrients in delaying cataracts. *Ann. NY Acad. Sci.* 669, 111-114.
207. Jialal, I., Grundy, S.M. (1992) Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 669, 237-248.
208. Oyanagui, Y. (1984) Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. *Anal. Biochem.* 142, 290-296.

209. Nakazono, K., Watanabe, N., Matsuno, K., Sasaki, J., Sato, T., Inoue, M. (1991) Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 10045-10048.
210. Yim, M.B., Chock, P.B., Stadtman, E.R. (1990) Copper, zinc superoxide dismutase catalyses hydroxyl radical from hydrogen peroxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 5006- 5010.
211. Warner, H.R.(1994) Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. *Free Rad. Biol. Med.* 17, 249-258.
212. Flohe, L., Ötting, F. (1984) Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymol.* 105, 93- 113.
213. Sumner, J.B., Dounce, A.L. (1937) Crystalline catalase. *J.Biol. Chem.* 121, 417-424.
214. Yasmineh, W.G., Theologides, A. (1993) Catalase as a roving scavenger of hydrogen peroxide: a hypothesis. *J.Lab. Clin. Med.* 122, 110-114.
215. Aebi, H.(1974) Catalase. In *Methods of Enzymatic Analysis* (H.U.Bergmeyer, Ed) pp673- 677, Academic Press, NewYork
216. Kirkman, H., Gaetani, G.F. (1984) Catalase: a tetrametric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH, *Proc.Natl. Acad. Sci.* 81, 4343-4347.
217. Kirkman, H.N., Galiano, S., Gaetani, G.F. (1987) The function of catalase-bound NADPH. *J.Biol. Chem.* 262, 660-666.
218. Sun, Y., Oberley, L.W. (1989) The inhibition of catalase by glutathione. *Free Radical Biol. Med.* 7, 595-602.
219. Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T., Symons, M.C.R. (1985) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology.* Elsevier, Amsterdam.
220. Aebi, H. (1984) Catalase in vitro. *Meth. Enzymol.* 105, 121-126.
221. Percy E.A. (1984) Catalase: an old enzyme with a new role. *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* 62, 1006-1014.
222. Bonnichsen, R.K. (1972) *Meth. Enzymol.* 2, 781-785.
223. Lalonde, L., Roberts, J.Y., Chapdelaine, A., Bleau, G. (1982) Fluorometry of selenium in serum or urine. *Clin. Chem.* 28, 172 – 174.
224. Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y. (1988) A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem.* 34, 497 – 500.

225. Paglia, D.E., Valentina, W.N. (1967) Studies on the Quantative and Qualitative Characterization of erthrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 70, 158 – 169.
226. Beutler, E. (1971) Hemoglobin estimation. In *Red Cell Metabolism* (E. Beutler, Ed) pp 13 – 14, Grune&Stratton Inc.
227. Boyle, A.N. (1995) Current Protocols in Human Genetic. John Willey & Sons Inc., New York.
228. Dunn, J.T., Crutchfield, H.E., Gutekunst, R., Dunn, A.D. (1993) Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 3, 120 – 123.
229. Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V. (1995) *Biyoistatistik*, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.
230. Trabzon: 1990 Genel Nüfus Sayımı (1994) Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara
231. Dunn, J.T., Crutchfield, H.E., Gutekunst, R., Dunn, A.D. (1993) *Methods for Measuring Iodine in Urine*, WHO, Geneva.
232. Diplock, A.T. (1993) Indexes of selenium status in human populations. *Am.J.Clin.Nutr.* 57, 256 S- 258S.
233. Combs, G.F., Combs, S.B. (1986) *The Role of Selenium in Nutrition*, Academic Press, London
234. Neve, J. (1989) Biological parameters for assessing selenium status. In *Selenium in Medicine and Biology* (J. Neve, A. Favier, Eds) pp 137-147, Walter de Gruyter Press, Berlin
235. Levander, O.A. (1987) Global view of human selenium nutrition. *Ann. Rev. Nutr.* 7, 227- 250.
236. Levander, O.A. (1989) Considerations on the assessment of selenium status. *Fed. Proc.* 44, 2579- 2583.
237. Ihnat, M., Wolynetz, M., Thomassen, Y. Verlinden, M. (1983) IUPAC Interlaboratory trial on the determination of selenium in lyophilized human blood serum reference material. In *Second International Conference on the Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals. COMTOX 83*, Montreal
238. Hincal, F., Başaran, N. (1993) Selenium status in Turkey. In *Trace and Toxic Elements in Nutrition and Health* (M. Abdulla, S.B.

Vohora, M. Athar, Eds) pp 285- 288, Wiley Eastern Limited, New Delhi

239. Hincal, F., Başaran, N., Yetkin, S., Gökmen, O. (1994) Selenium status in Turkey. II. Serum selenium concentration in Healthy Residents of different ages in Ankara. *J.Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 8, 9-12.
240. Cairo, G., Tomasi, A. (1995) Induction of ferritin synthesis by oxidative stress. *J.Biol. Chem* 270, 700- 703.
241. Thompson, C.D., Robinson, M.F. (1996) The changing selenium status of New Zealand residents. *Eur.J.Clin.Nutr.* 50, 107- 114.
242. Rea, H.M., Thompson, C.D., Champbel, D.R. (1979) Relation between erythrocyte selenium concentrations and glutathione peroxidase activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand. *Br. J. Nutr.* 42, 201- 208.
243. Ngo, D.B., Dikassa, L., Okitolonda, W., Dumont,J., Contempre, B., Diplock, A.T., Vanderpas, J. (1997) Selenium status in pregnant woman of a rural population (Zaire) in relationship to iodine deficiency. *Trop.Med.Int.Health* 2, 572- 581.
244. Harris, E.D. (1992) Regulation of antioxidant enzyme. *FASEB J* 6, 2675- 2683.
245. Sugawara, M., Kita, T., Lee, E.D., Takamatsu, J., Hagen, G.A. Kuma, K., Medeiros-Neto, G.A. (1988) Deficiency of Superoxide Dismutase in Endemic Goiter Tissue. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 67, 1156- 1161.
246. Marklund, S.L. (1982) Human copper containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc. Natl. Acad. Sci* 79, 7634- 7640.
247. Marklund, S.L. (1984) Extracellular superoxide in human tissues and human cell lines. *J. Clin.Invest.* 74, 1398- 1400.
248. Fisher, A.G. (1973) Xanthine oxidase from bovine thyroid glands. *Life Sci* 12, 267- 270.

249. Bjorkman, U. (1981) Cytochemical localization of hydrogen peroxide in isolated thyroid follicles. *J. Ultrastruc. Res* 74, 105-110.
250. Fridovich, I. (1982) *Pathology of Oxygen* , Academic Press, New York
251. Wilson, R., Chopra, M., Bradley, H., Mckillop, J.H., Smith, W.E., Thomson, J.A. (1989) Free radicals and Graves disease: the effects of therapy. *Clin. Endocrinol* 30, 429- 433.
252. Prem, P., Parihar, M.S., Malini, L., Pradeep, K.G. (1998) Starvation induced hypothyroidism involves perturbations in thyroid superoxide- SOD system in pigeons. *Biochem. Mol.Biol. Int.* 45, 75- 83.
253. Aro, A., Kumpulainen, J., Alfthan, G., Voshchenko, V.A., Ivanov, V.N. (1994) Factors affeting the selenium intake of people in Transbaikalian Russia. *Biol. Trace Elem. Res.* 40, 227- 285.
253. Thomson, C.D., Robinson, M.F.(1990) Selenium content of foods Consumed in Otago, New Zealand. *NZ. Med. J.* 103, 130-135
255. Mumcu, T., Gökmen, I., Gökmen, A., Parr, R.M., Aras, N.K. (1988) Determination of minor and trace elements in turkish diet by dublicate portion technique. *J.Radioanal.Nucl.Chem.* 124, 289-299.
256. Aras,N.K., Kumpulainen, J.T. (1996) trace elements in Turkish Wheat and Human diets. In *Trace Elements, Natural Antioxidants and Contaminants in European Foods and Diets.*(J.T. Kumpulainen, Ed) REU Technical Series 49, pp 103- 117, FAO, Roma
257. Cankur, O.(1998) Buğdayda, Toprakta ve Toprak Ekstraktlarında Eser Elementlerin Aletli Nötron Aktivasyon Analizi ve Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi ile Tayini, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara
258. Varo,P., Nuurtamo, M. saari, E., Koivistoinen, P. (1980) Mineral element composition of finnish foods. III. Annual variations in the mineral element composition of cereal grains. *Acta Agric.Scand. Suppl* 22, 27-32.
259. Sillanpaa, M. (1982) Micronutrients and the Nutrient Status of Soils. FAO Soils Bulletin 48, Roma

260. Sillanpaa, M., Vlek, P.L.G. (1985) Micronutrients and the agroecology of tropical and Mediterranean regions. *Fert. Res.* 7, 151- 167.
261. Çakmak, I., Yılmaz, A., Kalaycı, M., Ekiz, H., Torun, B., Erenoğlu, B., Braun, H.J. (1996) Zinc deficiency as a critical problem in wheat production in Central Anatolia. *Plant Soil* 180, 165- 172.
262. Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B. Vis, H., Dumont, J.E. (1987) Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta Endocrinol* 114, 497- 502.
263. Beckett, G.J., MacDougall, D.A., Nicol, F., Arthur, R. (1989) Inhibition of type I and type Iodothyronine deiodinase activity in rat liver, kidney and brain produced by selenium deficiency. *Biochem. J.* 259, 887- 892.
264. Contempre, B. Dumont, J.E., Ngo, B. Thilly, J.E., Vanderpas, J.B. (1991) Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 213- 215.
265. Contempre, B. Duale, N.L., Dumont, J.E., Ngo, B. Thilly, J.E., Vanderpas, J.B. (1992) Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population. *Clin. Endocrinol.* 36, 579- 583.
266. Hotz, C.S., Fitzpatrick, D.W., Trick, K.D., L'Abbe, M.R. (1997) Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *J.Nutr.* 127, 1214- 1218.
267. Hofbauer, L.C., Spitzweg, C., Magerstadt, R.A., Heufelder, A.E. (1996) Selenium- induced thyroid dysfunction (1996) 103- 104.

Bu tez çalışması "**ECZACIBAŞI BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE ÖDÜL FONU**" tarafından desteklenmiştir.



ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Manisa'da doğdu. Orta öğrenimini 1986 yılında Eskişehir Süleyman Çakır Lisesinde tamamladı. Aynı yıl girdiği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1990 yılında mezun oldu ve aynı üniversitenin Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1993 yılında Bilim Uzmanı ünvanını aldı. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

