T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

GUATRLI 6-12 YAŞ GRUBU OKUL ÇOCUKLARINDA ESER ELEMENTLERİN SEVİYESİ İLE BÜYÜME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İlknur DEMİR

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Uzmanlık Tezi

Erzurum-2011

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **VII**
KISALTMA ve SİMGELER ..... **IX**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **X**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **XI**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tiroid Bezi 3
2.1.1. Anatomi 3
2.1.2. Histoloji 3
2.1.3. Fizyoloji 4
2.1.4. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri 5
2.1.5. Tiroid fonksiyon testleri 7
2.2. Guatr 8
2.2.1. Dünyada ve ülkemizde guatr 9
2.2.2. Guatr etiyolojisi 11
2.2.3. Endemik guatr 13
2.3. Eser Elementler 14
2.3.1. İyot 15
2.3.1.1. İyot eksikliği 16
2.3.1.2. İyot eksikliği hastalıkları 18
2.3.2. Selenyum 19
2.3.3. Bakır 22
2.3.4. Çinko 25
2.3.5. Manganez 27
2.3.6. Demir 28

2.4. Büyüme 30
2.4.1. Büyümenin değerlendirilmesi 31
2.4.2. Boy uzunluğu ve boy uzama hızı 32
2.4.3. Büyüme eğrileri 32
2.4.4. Persantil (yüzdelik) eğrileri 33
3. GEREÇ ve YÖNTEM 36
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇLAR 71
7. KAYNAKLAR 73
EKLER 86
EK 1. 86

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu'nun 17.11.2009 tarih ve 7-a sayılı kararı ile **"Guatrlı 6-12 Yaş Grubu Okul Çocuklarında Eser Elementlerin Seviyesi ile Büyüme Arasındaki İlişki"** adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İlknur DEMİR tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 15.05.2009 tarih ve 4 nolu oturumunun 114 sayılı kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 10.12.2009 tarih ve 7 oturumunun 113 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, tez yöneticim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cahit Karekelleoğlu hocama, tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini sabırla aktaran Prof. Dr. Zerrin Orbak hocama,

Çocuk sağlığını her koşulda korumayı, iyi bir pediatrist ve insan olmayı tüm yaklaşımlarından gördüğüm ve örnek almaya çalıştığım değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma, araştırmam nedeni ile Yusufeli'ne gelip, destek veren Nuray Hemşire hanıma,

Tez çalışmamda yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı değerli hocamız Prof. Dr. Ebubekir Bakan ve istatistik çalışmalarında tecrübelerini paylaşan değerli hocamız Prof. Dr. Zekeriya Aktürk'e,

Araştırma sırasında uygun koşul ve şartları hazırlayan, Artvin ili ve Yusufeli ilçesi Milli Eğitim Müdürlükleri, çalışanları, sınıf öğretmenlerimiz ve ilköğretim okul müdürlerimize,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan değerli anne, babama,

Bilgi, sevgi ve anlayışını hiç esirgemeyen eşime, bana hayatımın en güzel duygusunu tattıran kızım Bahar'a,

En içten saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. İlknur DEMİR

ÖZET

Guatrlı 6- 12 Yaş Grubu Okul Çocuklarında Eser Elementlerin Seviyesi ile Büyüme Arasındaki İlişki

Tiroid bezinin patolojik büyümesi olarak tanımlanan guatrın endemik bölgelerde en sık nedeni iyot eksikliğidir. Dünya nüfusunun yaklaşık %4-5'i iyot eksikliği rahatsızlıklarından etkilenmiş durumdadır. Bu nedenle iyot eksikliği dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir.

Büyümeyi etkileyen en önemli faktör ilk iki yaşta beslenme, İki yaşından ergenliğin başlamasına kadar olan dönemde ise büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır. Eser elementlerin eksikliği veya fazlalığında tiroid hormonlarının etkilenebileceği, tiroid hastalıkları ile bazı eser elementlerin ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Eser elementlerin fiziksel büyüme, psikomotor gelişme ve immünite gibi birçok biyolojik fonksiyonları etkilemektedir.

Çalışmada guatrlı ilköğretim çocuklarında eser elementlerin seviyesinin belirlenmesi ve büyüme ile ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma Artvin ili Yusufeli ilçesi, yaşları 6- 12 yıl aralığında, ilköğretim okullarına devam etmekte olan, kronik hastalık ve ilaç alım hikayesi olmayan çocuklarda yapıldı.

Çocuklar aynı hekim tarafından muayene edildi, palpasyon metodu ile guatr tespit edilen olgularda guatr evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapıldı. Olguların ölçülen ağırlık ve boy uzunluğu ile toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini gösteren standart deviasyon skoru hesaplandı.

Çalışmaya 55 guatrlı ve 31 kontrol grubu olmak üzere toplam 86 olgu alındı. Guatrı olan ve olmayanlarda cinsiyet ve yaşlar arısında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). İyotsuz tuz kullananlarda idrar iyot atılımı anlamlı olarak düşük seviyede tespit edildi.

İyotsuz tuz kullananlarda ve/veya iyot eksikliği tespit edilenlerde guatr sıklığı daha fazla büyüme istatistiksel olarak anlamlı derecede geri idi.

İyot eksikliği olanlarda TSH ve FT3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek

tespit edildi. TT3, FT4, TT4 değerleri normal değerler arasındaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İyot eksikliği olanlarda serum selenyum düzeyi düşük, çinko düzeyi yüksek tespit edildi, ancak mangan, demir ve bakır seviyeleri arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Guatr olan ve olmayanlarda tiroid hormon değerleri karşılaştırıldığında TSH ve FT3 değerleri guatrlı olgularda anlamlı derecede yüksek iken TT3, TT4 ve FT4 değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Serum selenyum düzeyinin guatrlılarda daha düşük olduğu saptandı ancak iki grup arasında eser elementlerin düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. Guatrlı olguların boy standart deviasyon skoru (SDS) ve vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (VA SDS)'larınınn olumsuz şekilde etkilendiği ve ileri evre guatr olanlarda büyümenin daha da geri olduğu görüldü. Guatr evresi arttıkça, idrar iyot atılımının azaldığı, tiroid stumülan hormon (TSH) ve serbest triiyodotironin (FT3) değerlerinin ise yükseldiği gözlendi.

Serum çinko (Zn), selenyum (Se), bakır (Cu), demir (Fe) ve ferritin seviyeleri ile Boy SDS ve VA SDS arasında korelasyon tespit edildi. Boy SDS'yi en fazla etkileyen eser elementin Zn, VA SDS 'yi en fazla etkileyen eser elementin Se olduğu gözlendi. Manganez (Mn) ile boy SDS ve VA SDS arasında ise negatif korelasyon bulundu.

Beslenmede eser element alımı ve iyotlu tuz kullanımı hakkında ailelere gerekli eğitim ve desteğin verilmesi, iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması için çalışmalara devam edilmesi, guatr ve yol açtığı sağlık sorunlarına erken tanı ve tedavi ile müdahale edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Guatr, Eser elementler, Büyüme

ABSTRACT

Relationship between the Level of Trace Elements and Growth in School Children Group of 6 to 12 Ages with Goitre

In endemic areas the most common cause of goitre, which is defined as the pathological growth of the thyroid gland, is iodine deficiency. Approximately 4-5% of the world's population is affected by iodine deficiency disorders. Therefore, iodine deficiency is considered one of the world's most important public health issues.

The most important factor affecting growth in the first two ages is nutrition, in the period from two years until the start of puberty is the growth hormone and thyroid hormones. It was shown that in case of deficiency or excess of trace elements, thyroid hormones may be affected and thyroid diseases may be associated with some trace elements. Trace elements affect many biological functions such as physical growth, psychomotor development and immunity.

The aim of the study was to determine level of trace elements and whether it is related to the growth in children of primary school with goitre.

The study was performed in primary school children of ages 6 to 12 years range without a history of chronic illness and drug ingestion in Yusufeli district of city of Artvin. Children were examined by the same physician; goitre staging was performed according to the World Health Organization (WHO) criteria on the cases with goitre as identified by the palpation method. The standard deviation scores showing the deviation degree from the normal mean value of the society was calculated with the measured weight and height of cases.

A total of 86 cases, 55 with goitre and 31 as control group, were included in the study. There was no significant difference in cases with and without goitre in terms of gender and age ($p>0.05$). Urinary iodine excretion was significantly lower in iodine-free salt users.

Goitre frequency was more and growth was significantly lower in iodine-free salt users and/or people with iodine deficiency.

Stimulant thyroid hormone (TSH) and free triiodothyronine (FT3) levels were determined significantly higher in cases with iodine deficiency. Total triiodothyronine (TT3), free thyroxine (FT4) and total thyroxine (TT4) values ranged in normal values and there were no significant differences between the two groups. In cases with iodine deficiency, selenium (Se) level was detected as low, zinc (Zn) level as high but no significant difference in terms of the levels of manganese (Mn), iron (Fe) and copper (Cu) was detected.

When thyroid hormone values were compared in cases with and without goitre, statistically, no difference was detected in TT3, TT4 and FT4 values while TSH and FT3 values were significantly higher in cases with goitre. Serum selenium level was detected lower in cases with goitre but no statistically significant differences were detected in the levels of trace elements between the two groups. It was observed that height standard deviation score (SDS) and body weight standard deviation score (SDS VA) of cases with goitre were negatively affected and the growth was even slower in cases with advanced stage of goitre. It was observed that urinary iodine excretion decreased and values of TSH and FT3 increased as goitre stage progresses.

Statistically significant positive correlation was found between height SDS and serum Zn, Se, Cu, Fe and ferritine. Zn was found to be the most influential trace element for height SDS. A negative correlation was found between height SDS, weight SDS and Mn. A positive statistically significant correlation was found between VA SDS and Se, Zn, Fe and Cu levels, Se was observed to be the most influential trace element for VA SDS.

With these results, we consider that use of iodized salt should become widespread, goitre caused health problems should be intervened with early diagnosis and treatment. Importance of nutrition, trace element intake and iodized salt usage should be explained to families and necessary support should be provided.

Keywords: Goitre, Trace Elements, Growth

KISALTMA ve SİMGELER

Boy SDS	: Boy uzunluğu standart deviasyon skoru
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DIT	: Diiyodotirozin
FT3	: Serbest (free) Triiyodotironin
FT4	: Serbest (free) Tiroksin
Fe	: Demir
İ	: İyot
İEH	: İyot Eksikliği Hastalıkları
İGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü -1
İGF-BP3	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3
Mn	: Manganez
MIT	: Monoiyodotirozin
RNA	: Ribonükleik asit
Se	: Selenyum
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbumin
TSH	: Tirioid Stimülan Hormon
TT4	: Total Tiroksin
TT3	: Total Triiyodotironin
VA SDS	: Vücut Ağırlığı standart deviasyon skoru
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 0-17 Yaş Türk Kız Çocuklarında Ağırlık ve Boy Persantil Eğrileri.....34
Şekil 2. 0-17 Yaş Türk Erkek Çocuklarında Ağırlık ve Boy Persantil Eğrileri 34
Şekil 3. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....39
Şekil 4. Kontrol Grubu ve Guatrlı Olgularda Tuz Kullanımı Dağılımı.....40
Şekil 5. Guatr ve Kontrol Grublarında İdrar İyot Düzeyleri Karşılaştırılması.....41
Şekil 6. Gruplara Göre Boy SDS Dağılımı 46
Şekil 7. Gruplara Göre VA SDS Dağılımı 47
Şekil 8. TSH Ortalama Değerlerinin Guatr Evrelerinde Dağılımı.....48
Şekil 9. İdrar İyot Atılımının Evrelere Göre Dağılımı.....49
Şekil 10. VA SDS ile Guatr Evreleri Arasındaki İlişki.....50
Şekil 11. Boy SDS ile Guatr Evreleri Arasındaki İlişki.....51
Şekil 12–13. TSH düzeyi ile VA SDS ve BOY SDS arasındaki ilişki. 51
Şekil 14. Zn Seviyesi ile Boy SDS Arasındaki İlişki.....52
Şekil 15. Mn Seviyesi ile Boy SDS Arasındaki İlişki.....53
Şekil 16. Ferritin Düzeyi ile VA SDS Arasındaki İlişki 54
Şekil 17. Selenyum Düzeyi ile VA SDS Arasındaki İlişki 54

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Guatr Evrelemesi 9
Tablo 2. Guatrın Patogenetik Sınıflaması 12
Tablo 3. Guatrın Etiyolojik Sınıflaması 13
Tablo 4. İyot Beslenmesi Göstergesi Olarak İdrar İyot Konsantrasyonu 16
Tablo 5. İyot Eksikliğine Neden Olabilen Faktörler 17
Tablo 6. İyot Eksikliği Hastalıkları 19
Tablo 7. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı 39
Tablo 8. Gruplara Göre Tuz kullanım Oranı 40
Tablo 9. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Tuz Kullanımının Dağılımı 41
Tablo 10. İyot Eksikliği Derecesine Göre Kullanılan Tuz Tipinin Oranları 42
Tablo 11. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Guatr Evrelerine Göre Dağılım 42
Tablo 12. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Tiroid Hormonları ve İdrar İyot Atılımı Ortalama Değerleri 43
Tablo 13. Eser Elementlerin İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Ortalama Seviyeleri 44
Tablo 14. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanların Boy SDS, VA SDS, RT Ortalamaları 44
Tablo 15. Gruplara Göre Tiroid Hormonları ve İdrarda İyot Düzeylerinin Dağılımı 45
Tablo 16. Gruplara Göre Eser Elementlerin Dağılımı 45
Tablo 17. Gruplara Göre Boy SDS, VA SDS ve RT dağılımı 46
Tablo 18. Guatrlı Vakaların Evrelere Göre Dağılımlımı 47
Tablo 19. Guatr Evrelerine Göre Tiroid Hormonlarının Ortalama Değerleri 48
Tablo 20. Guatr Evrelerine Göre Ortalama İdrar İyot Düzeyleri 49
Tablo 21. Büyümenin Guatr Evrelerine Göre Değerlendirilmesi 50

1. GİRİŞ

Guatr, tiroid bezinin patolojik büyümesi olarak tanımlanan çocuklarda ve adölesan dönemde sık karşılaşılan bir endokrin sorundur (1). Guatr, görülme sıklığına göre sporadik ve endemik, görülme yaşına göre doğumsal ve edinsel, parankim durumuna göre diffüz ve nodüler, tiroid fonksiyonlarına göre de hipotiroidi, hipertroidi ve ötiroid olarak sınıflanır (2). Guatrın en sık nedeni endemik bölgelerde iyot eksikliğidir (3). İyot eksikliğine bağlı olarak fetus, yenidoğan, adölesan ve erişkinler değişik boyutlarda etkilenmektedir. Bu bozukluklar büyümeyi, mental gelişmeyi ilgilendiren ve yeterli iyot alımı ile önlenebilen bozukluklardır (4).

Günümüzde guatr sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermekte, özellikle endemik bölgelerde çok yüksek oranlarda görülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %15'i iyot eksikliği bölgelerinde yaşamakta olup %4-5'i iyot eksikliği rahatsızlıklarından etkilenmiş durumdadır. Bu nedenle iyot eksikliği dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (5).

Ülkemizde guatr sıklığı, bölgelere ve iyot eksikliği düzeyine göre farklı oranlarda tespit edilmiştir. Sağlık Bakanlığı 1995 yılından itibaren tüm illerde 'İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Kontrolü Programı' başlatmıştır. Bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmanın sonuçları bölgenin orta derecede iyot eksikliği bölgesi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yine bölgemizde yapılan gözlemler Kuzey Doğu Erzurum yörelerinde yer yer yüksek endemisite gösteren bölgelerin olabileceğini düşündürmektedir (6). İyot eksikliği olan bölgelerde yapılan çalışmalarda çocuklarda boy ve kemik maturasyonunun kontrol grubuna göre geri olduğu iyot verilerek büyümenin olumlu şekilde etkilendiği gösterilmiştir (7, 8).

Vücudumuzda biyolojik fonksiyonlarda görev alan elementleri makro ve eser elementler şeklinde iki gruba ayırabiliriz. Bu elementlerin vücuttaki miktarı 100 mg⁄kg'dan fazla ise makro, az ise eser element olarak kabul edilmektedir. Eser elementler, vücutta antioksidan olarak görev yapmaları, çeşitli enzimlerin kofaktörü olmaları, asimilasyon işlemine katılmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minarellere karşı koruyucu görev yapmaları, çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasında yardımcı olmaları, yaraların tamiri işlemine katılmaları,

çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları ve hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları nedeniyle önemlidirler (9).

Eser element eksikliği insanlarda fiziksel büyüme, psikomotor gelişme ve immünite gibi birçok biyolojik fonksiyonları etkileyebilir (10). Eser elementlerin eksikliği veya fazlalığında büyümenin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada infantlarda selenyum eksikliğinin erken klinik bulgusu alopesi ve büyüme geriliği olarak gözlemlenmiştir (11). Başka bir çalışmada eser element (demir, çinko, bakır, manganez, selenyum ve iyot) eksikliklerinin farklı yaşlarda (intrauterin, bebeklik, okul çocukluğu, adelosan) biyolojik fonksiyonlar üzerine olan etkilerini değerlendirmiş, büyüme geriliği ve psikomotor gecikme ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Tiroid hormonlarının büyüme, gelişme ve enerji metabolizmasını etkiledikleri bilinmektedir. Eser elementlerin eksikliği veya fazlalığında tiroid hormonlarının etkilenebileceği, tiroid hastalıkları ile bazı eser elementlerin ilişkili olabileceği patogenetik olarak gösterilmiştir (12). Tiroid bezinden salgılanan tiroksin, selenoenzim (selenyum ihtiva eden) 5-deiyodinaz'ın etkisiyle triiyotironine (T3) dönüşür (13). Çinko eksikliğinde tiroksinin (T4) hormonunun T3'e dönüşümünü sağlayan deiyodinaz enzimi %67 oranında azaldığı ve bununda T3 hormonunun azalmasına sebep olarak büyüme ve gelişmeyi etkilediği bildirilmiştir (14). Bir çalışmada ise manganez (Mn) seviyesindeki değişikliklerin dopaminerjik yolla tiroid stimülan hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sentezini etkileyebileceği ifade edilmiştir (15).

Eser elementler ile tiroid bezi ve fonksiyonları arasındaki ilişki ayrıca guatr ile büyüme arasındaki ilişki birçok araştırmaya ayrı ayrı konu olmuştur.

Bu çalışmada Yusufeli ilçesinde guatrlı çocuklarda iyot ve diğer eser elementlerin seviyesinin tespit edilmesi ve elde edeceğimiz sonuçların büyüme üzerine etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Anatomi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzünde, larinksin hemen aşağısında, tiroid ön grup kaslarının arkasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 15–20 gram ağırlığındadır. İki lob (sağ ve sol) ve bunları birleştiren istmusdan oluşmaktadır. Ayrıca; bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob, % 50–80 oranında bulunur (16).

Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterler ile olur. Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrensek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelmektedir (17).

2.1.2. Histoloji

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroid dokusununun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan folliküllerden meydana gelir. Her lobülde ortalama 2 – 40 follikül vardır. Erişkin tiroidi yaklaşık 3x106 follikül içerir. Her bir follikül; içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tirosit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, lümenle ilişkisi olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle hücresi) hücrelerdir. Bu hücrelere aynı

zamanda A, B, C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tirosit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurtle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobülin sentezi yapabilmesine karşılık fonksiyonu tam olarak bilinememektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nın kontrolünde değildir (18).

2.1.3. Fizyoloji

Tiroid bezi folliküler hücrelerinden T4 ve T3 hormonları salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar, hücre zarı yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler (16). T3 ve T4 salınımı anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun kontrolü altındadır. TSH; T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). TSH'nın salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonunun (TRH) kontrolü altındadır. T4 ve T3 salınımının artmasıyla metabolizma hızı % 60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin % 40 altına düşürür (19).

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağımlıdır. İyot tiroid bezi follikül hücreleri tarafından aktif transport sistemi ile tutulduktan sonra okside olarak tiroglobulin içerisinde tirozin ile birleşir. Tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1–3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar. Salgılanan hormonlar plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu proteinler; tiroksin bağlayan globulin (TBG), Tiroksin bağlayan

prealbümin ve albümindir. Hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan TBG'dir. T4'ün TBG'e bağlanması T3'e göre daha kuvvetlidir. TBG varolan hormon miktarının 2/3'ünü bağlar, 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının % 0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T4, % 10'u ise T3'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (%75–85) kanda triiyodotironine çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T3 plazmada 10–20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (19, 20).

Çekirdekteki tiroid hormon reseptörü c-erb-A onkogeni ile homolog olan bir reseptör ailesine aittir. Bu ailenin diğer elemanları arasında steroid hormon reseptörleri, A ve D vitamin reseptörleri bulunur. Tiroid hormonu–reseptör etkileşmesi sonucunda hücre çekirdeğinde ribonükleik asit (RNA) polimerazın etkinliğinde artış gözlenir. Deoksiribonükleik asitin (DNA) RNA'ya kopyalanması sonucu protein sentezi, onu izleyen enzim ve hücre etkinliği artar. Mitokondriyal reseptörle etkileşme enerji metabolizmasının düzenlenmesini doğrudan, protein sentezini dolaylı yoldan etkilemektedir. Tiroid hormonları hücre zarındaki Na/K ATPaz'ı doğrudan uyarır, sodyum iyonu (Na+) ve potasyum iyonu (K+) taşınmasını ve oksijen kullanımını artırır. Tiroid hormonunun metabolik süreçler içerisindeki birçok etkisi, RNA oluşumunun ve onu takip eden protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelmektedir (21).

2.1.4. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri

Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini artırırlar. Bu etkinin Na-K ATPaz enziminin stimülasyonu ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları superoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek, serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar. Beta adrenerjik reseptör sayısını artırırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini

şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar. Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertroidide kardiyak debi ve kalp hızı artar, hipotroidide ise azalır. Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur. Hipertroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır, ancak hemodilüsyon ve eritrosit turnoverinda hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroid hormonları eritrosit 2–3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar. Gastrointestinal sistem motilitesini artırırlar. Bunun sonucunda hipertiroidide ishal; hipotiroidide motilite azalmasına bağlı konstipasyon oluşur. Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu artırarak kemik turnoverini artırırlar. Bu etkiler ile uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri oluşur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar. Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini artırırlarsa da, hipertiroidide protein turnoveri artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırırlar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar. Lipolizde de artış olur (22).

Tiroid hormonu postnatal dönemlerin hepsinde büyümeyi sağlayan ana hormonlardan biridir. Ancak büyüme hormonu olmadan tek başına hücre çoğalmasını sağlayamaz. Büyüme hormonu ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu eksikliğinde somatotrop hücrelerde ve büyüme hormonu salınımında azalma olur. Büyüme hormonu uyarı testleri cevapsız kalır. Postnatal hipotroidizmde büyüme ve kemik olgunlaşmasında gerilik olur. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etilediği gibi dolaylı olarak büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (GH-İGF–1) aksını da etkileyerek büyümeyi sağlar (23).

2.1.5. Tiroid fonksiyon testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (12). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir.

1- Non-izotop İmmunometrik Tirioid Stimülan Hormon (sTSH): sTSH analizi yüksek duyarlılıkta olup bu modern analiz tekniği ile hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilip TSH düzeyleri 0,001 μiU/L duyarlılıkta ölçülebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Hipotalamus-hipofiz ekseni normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle FT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır (24).

sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hipertiroidzm ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın FT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda, FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir (24, 25).

2- Total Tiroksin (TT4): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (24).

3- Free Tiroksin (FT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hipertiroidzm ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısal kesinliği %90–100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (24, 25).

4- Total Triiyodotironin (TT3): TT3, proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok TBG'ye bağlanır. Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur.T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (24, 25).

5- Free Triiyodotironin (FT3): FT3'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Hiçbir FT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir (24).

2.2. Guatr

Tiroid bezinin patolojik büyümesi olarak tanımlanan guatr okul çağı ve adölesan dönemde sık karşılaşılan bir endokrin sorundur (16). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, tiroid bezi lateral loblarının herhangi biri, hastanın başparmağının distal falanksını geçecek şekilde büyümüşse, guatr olarak tanımlanmakta ve bu büyüklük tiroid volümünde 4–5 kat artış olduğunu göstermektedir (26). Fizik muayene bulguları ile guatr evrelemesi DSÖ (1979) kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo–1) (5).

Bir toplumda guatr sıklığı evre I, II ve III' teki guatrın vaka sayısının toplamı olarak hesaplanmaktadır (27).

Tablo 1. Guatr Evrelemesi

Evre 0	Guatr yok
Evre la	Guatr sadece palpasyonla saptanır
Evre Ib	Guatr palpe edilebilir. Boyun ekstansiyonda iken görülebilir
Evre II	Boyun normal pozisyonda iken guatr görülür
Evre III	5 metre uzaktan görülebilen ileri derecede büyük guatr

Son zamanlarda guatr tanısını koymak için tiroid volümünün ultrason ile ölçülmesi önerilmekte ise de palpasyon metodu pratik, kolay bir yöntem olması ve epidemiyolojik çalışmalarda maliyeti düşürmesi nedeniyle tercih edilmektedir (28, 29).

2.2.1. Dünyada ve ülkemizde guatr

Guatr insidansı büyük oranda coğrafi bölgeye, hastanın yaşına bağlı olarak değişmektedir. ABD ve Japonya'da yapılan prospektif çalışmalarda, iyot eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan okul çağı çocuklarda, guatr sıklığının %6 oranında görüldüğü, Avrupa'da ise iyot alımındaki değişikliklere bağlı olarak guatr sıktığında farklılıklar olduğu bildirilmektedir (26, 5). Kuzey Amerika, Avrupa, Asya (Japonya) ve Okyanusya'nın (Yeni Zelanda ve Avustralya) ekonomik olarak gelişmiş ülkelerinde pratik olarak endemik guatr prevalansı %0-5 düzeylerinde tespit edilmiştir. Son raporlara göre Avrupa ülkelerinden Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Hollanda, İsviçre, Belçika'da guatrın erişkinlerde hala görülmekle birlikte çocuklarda nadir olduğu bildirilmektedir. Avusturya, Macaristan, Polonya, Yugoslavya ve Batı Rusya'da guatr prevalansının yüksek olduğu bölgeler bulunmaktadır (30).

Afrika'da Zaire, Nijerya, Tanzanya, Papua Yeni Gine guatr ve kretenizmin önemli bir sorun olduğu ülkelerdir (31). Eltom ve arkadaşları (32) Batı Sudan Darfur endemik guatr bölgesinde guatr sıklığını %67–71 olarak bulmuşlardır. Çin'de 30 milyon guatrlı vaka olduğu tahmin edilmektedir. Endemik guatr yörelerinden

Vietnam'da %15, Vankon endemik guatr bölgesinde %45 guatr sıklığı bildirilmiştir (33). Ramahagasvami ve arkadaşları (34) Hindistan'ın bazı bölgelerinde %90 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir.

Türkiyede endemik guatr ile ilgili ilk çalışmalar 1935 yılında Atay, 1948 yılında Onat tarafından yapılmıştır (35, 36). 1950'li yıllarda Eser'in yaptığı çalışmada Kuzey Anadolu ve İsparta'da 30000 kişilik toplum taraması yapılmış, guatrın ülkemizde başlıca Batı Anadolunun iç kısımları; İsparta, Burdur, Batı Karadeniz; Kastamonu ve Doğu Karadeniz; Rize, Giresun olmak üzere 3 bölgede endemik olduğu belirtilmiştir (37).

1960'lı yıllarda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünden Koloğlu yaptığı çalışmalarda Karadeniz Bölgesi besinleri ve içme sularında iyot içeriğinin düşük olduğunu saptamış, karalahana türü sebzelerdeki goitrin maddesiyle ilgilenmiş ve doğal guatrogenlerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırmıştır (38). Yine Ankara Üniversitesinden Sungur Türkiye içme sularında iyot konsantrasyonunu yetersiz bularak sonuçlarını 1981 yılında yayınlamıştır (39). 1980'den sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi guatr araştırma grubu oluşturularak Hatemi ve Urgancıoğlu Türkiye içme sularındaki iyot miktarını araştırmışlar, içme sularında iyot eksikliği bularak bu bakımdan riskli sayılan illeri; Bursa, Rize, Çanakkale, Gümüşhane, Konya, izmir, Samsun, Bolu, Bingöl, Denizli, Eskişehir, Mardin, Zonguldak ve Kars olarak belirtmişlerdir (40). Daha sonra aynı araştırmacılar 115 yerleşme bölgesinde DSÖ kriterlerine göre palpasyon metodu ile 73757 kişide guatr taraması yapmış, Türkiye'de yapılan en geniş kapsamlı bu çalışmanın sonunda nüfusa göre düzeltilmiş guatr sıklığı %30,5 olarak bulunmuştur (41).

Avrupa tiroid birliğinin 1985'te yayınladığı bir rapora göre guatr sorunu hiç olmayan ülkelere 0, guatr prevalansı %10'a kadar olan ülkelere (+), %10-30 arasında olan ülkelere (++), endemik kretenizm sorunu olan ülkelere (+++) puan vermiştir. Hatemi ve Urgacıoğlu 'nun yapmış olduğu bu çalışmaya göre ülkemiz 1980'li yıllarda (++) puan almaktadır (40).

Erdoğan ve arkadaşları, Budak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ilk sıralarda yer alan illerden Trabzon, Bayburt, Kastamonu ve Ankara bölgesinde 9–11

yaşta okul çocuklarında guatr sıklığı ve idrarda iyot düzeyi ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmada Ankara'da guatr sıklığı %24–28, Kastamonu'da %34–65, Bayburt'ta %36–58 oranında, Trabzon'da ise %22–64 saptanmıştır. Her 4 ilde de idrar iyot düzeyleri düşük bulunmuştur. En düşük idrar iyot düzeyi Bayburt ilinde saptanmıştır (42).

Doğu Karadeniz Bölgesinde Baki ve Tezic guatr tarama çalışması yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda bir dağ nahiyesi olan Şalpazarı'nda guatr sıklığı 732 ilkokul öğrencisinde %40, orta ve lise öğrencilerinde ise %50 saptanmıştır (43). Guatr evresi arttıkça TSH değerlerinde yükselme, T4 düzeyinde düşme, T3 düzeyinde ise artma görülmüştür. Aynı araştırıcılar tarafından Trabzon'da yapılan bir başka çalışmada 6594 ilkokul ve ortaokul öğrencilerinde yapılan taramada ilkokul çocuklarında %20, ortaokul çocuklarında %39, tüm çocuklar arasında %26 guatr sıklığı saptanmıştır (44). Baki ve arkadaşları İlk ve ortaokul öğrencileri üzerindeki araştırmalarını çevre illere de yayarak sürdürmüşlerdir. Sonuçlara göre Ordu'da %40,5, Giresun'da %38. Rize'de %31, Gümüşhane'de %40, Tonya'da %37,5 guatr sıklığı saptanmıştır (45).

Bilgen ve arkadaşları (46) tarafından 2001 yılında Erzurum merkezinde 7–14 yaşlarında 880 çocukta guatr prevalans çalışması yapılmış, 311 olguda guatr tespit edilmiş, her iki cinste guatr sıklığı %35,3 olarak saptanmış.

Olgun ve arkadaşları tarafından 2002 yılında Artvin ili Yusufeli ilçesinde 6–15 yaş aralığında 126'sı erkek, 124'ü kız toplam 250 öğrencide palpasyon metodu ile guatr sıklığı bakımından değerlendirilmiş, her vakanın ultrason ile tiroid volumüne bakılmış ve idrarda iyot düzeyleri ölçülmüş. Guatr sıklığını kızlarda %87, erkeklerde %84,9, ortalama her iki cinste guatr sıklığı %86 olarak saptanmıştır. Guatrlı olgularda idrarda iyot düzeyi 3,5±3,6µg/dL, guatrı olmayanlarda 11,4±4,2µg/dL olarak bulunmuştur. Guatrlı vakaların ortalama idrar iyot düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu tespit edilmiştir (47).

2.2.2. Guatr etiyolojisi

İyot eksikliği endemik guatr gelişiminde en önemli faktördür. Bir bölgenin toprak ve suyunda iyot miktarının azlığı ile o bölgede yaşayanlarda guatrın görülmesi

arasında bir ilişki olması, diyete iyot eklendiği zaman guatr insidansında azalma gözlenmesi, guatr nedeni olarak iyot eksikliğini destekleyen bulgulardır (30).

İyot eksikliğinin yanısıra diğer bazı faktörler de guatrdan sorumlu olabilir. Sık aile içi evlenmelerin olduğu ve izole gruplarda genetik predispozisyon, diyette guatrojenterin varlığı, suların bakteriyel kirlenmesi, toprağın kalkerli oluşu, otoimmun olaylar, beslenme bozuklukları özellikle protein yetersizliği ve A Avitaminozu gibi etkenler lokal guatr endemilerine katkıda bulunan faktörlerdendir (30, 48). Selenyum eksikliği de sorumlu tutulan diğer bir faktördür (49). Guatrın patogenetik sınıflaması Tablo-2'de gösterilmiştir. Guatr patogenezinde bezin stimulasyonu, infiltrasyonu ve inflamasyonu rol oynamaktadır (25).

Tablo 2. Guatrın Patogenetik Sınıflaması

Stimülasyon	Tirotropin (TSH) - Troid hormon sentezinin inhibisyonu - Hipotalamik ve hipofizer nedenle sekresyonun artışı Tirotropin reseptör antikorları - Tiroid stimüle edici antikorlar - Tiroid büyümesini stimüle edici antikorlar
İnfiltrasyon	Neoplastik - Adenom - Karsinom - Lenfoma - Histiositosis Neoplastik olmayan - Kist
İnflamasyon	Enfeksiyon (Bakterial viral diğer patojenler) Otoimmun (Lenfositik)

Tiroid bezinin büyümesi diffüz veya nodüler, simetrik veya asimetrik olabilir. Çocuklarda daha çok diffuz büyüme görülmektedir (26). Guatrın etiyolojik sınıflaması ise Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Guatrın Etiyolojik Sınıflaması

1- Diffüz guatr	Otoimmun (Hashimato) tiroiditi Tirotoksikosis Graves hastalığı Toksik tiroidit Tiroid hormonu salgılatan hipofiz adenomu Tiroid hormonuna hipofizer direnç Guatrojen alınımı Antrtiroid ilaçlar Antitiroid ajan ve besinler İyot eksikliği Familial dishormonojenesis Akut ve subakut tiroidit İdiopatik (basit)guatr
2- Nodüler guatr	Otoimmun (Hashimato) tiroidit Kist Tümörler
3- Tiroid dışı kitleler	Lenfadenopati Tiroglossal duktus kisti

2.2.3. Endemik guatr

Endemik guatr; dünyada en sık görülen tiroid hastalığıdır ve en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Altı-oniki yaş okul çağı çocuklarının %5'inden fazlasında guatr varsa *endemik guatr* söz konusudur. Orta ve ağır derecede iyot eksikliğine bağlı guatırı olan çocuklarında subklinik, hafif veya aşikâr hipotiroidzm görülür. Çocukluk ve adelosan yaş grubunda başlayan hipotiroidizmde büyüme geriliği, konstipasyon, cilt kuruluğu, spor aktivitesinde azalma dikkat çekicidir. Hastaların büyümesindeki etkilenme kilosuna göre daha fazla olduğu için boya göre vücut ağırlığı artmış olarak bulunur (23). İyot eksikliği bölgelerinde çocukların okul başarılarının azaldığı bildirilmektedir.

İyot eksikliğinde tiroid hormon sentezini artırmak için tiroid bezinin iyodu yakalama, konsantre etme yeteneği artar ve T3 yapımı T4' e göre artar. TSH uyarısı sonucu tiroid bezi büyür. T4 düzeyleri düşük, T3 normal ya da artmış, T3/T4 oranı artmış olarak bulunur. TSH normal ya da artmış, tiroglobulin düzeyleri artmıştır. İyot eksikliği tiroid bezinin TSH'ya duyarlılığını artırmakta ve normal TSH düzeylerinde de guatr görülebilmektedir.

Endemik guatr iyot eksikliği olmayan bölgelerde de özellikle tiosiyanat içeren guatrojen besinlerin tüketilmesi, kontamine sular gibi çevresel faktörler sonucunda da görülmektedir. İyot eksikliğine iyotlu tuz kullanımı, iyot tabletlerinin verilmesi, iyodize yağ kullanımı gibi toplumsal koruyucu sağlık hizmetleri ile önlem alınmalıdır (25).

2.3. Eser Elementler

Birçok element sabit olarak canlı dokularda meydana gelir. Önceleri bu elementlerin küçük miktarlarını duyarlı olarak ölçemeyen araştırmacılar bunları eser miktarda oluşan elementler şeklinde tanımlamışlardır. Sonraları teknolojik gelişimle birlikte bu elementlerin büyük doğrulukla saptanabilmesine rağmen eser element terimi, kısa oluşu, tarihsel yaklaşımı ve hayvanlarla çalışan pek çok araştırıcı tarafından kabul edilebilir içerikte olması nedeniyle popüler kullanımda aynı isimde bırakılmıştır. Eser elementler hayatın devamı, büyüme ve üreme bakımından gerekli fonksiyonları yerine getirirler. Bu elementlerin yeteri kadar alınmayışı, hücresel yapıyı ve fizyolojik fonksiyonları bozabildiği gibi sık sık hastalığa da neden olabilir. Underwood eser elementleri önemli derecede gerekli olanlar, gereklilikleri tartışılabilenler ve gereksiz olanlar olarak 3 gruba ayırmıştır (50). Cotsias'a göre bir elementin gerekli olarak düşünülebilmesi için; söz konusu element tüm organizmaların sağlıklı dokularında bulunmalı, konsantrasyonu rölatif olarak sabit kalmalı, eksikliğinde farklı türlerde benzer yapısal ve fizyolojik anormallikler oluşturduktan sonra elementin verilmesiyle bu anormallikler önlenebilmeli veya tedavi edilebilmelidir (51). Önceden bilinen yaklaşık 30 element, yüksek derecede değişken konsantrasyonlarda organizmada bulunmaktadır. Bunlar ilgi dereceleri ve kendi değişik düzeylerine bağlı olarak ortamdan elde edilirler. Underwood'a göre eser elementlerin alımı ve vucuttaki miktarı arttıkça bir platoya kadar artan biyolojik etkiye neden olur. Belli miktarlardan fazla

alınan eser elementler farmakolojik olarak etki yapabilirler ve şayet çok miktarda alınmaya devam edilirse bunların etkileri toksik hale gelebilir.

Eser elementler biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynamaktadır (52). Harper enzim sistemleri ile metal fonksiyonları arasındaki ilişkiyi (a) katalizlerin içine direkt giriş, (b) enzim etkileri üstüne bir metal-substrat kompleksi şeklinde substrat ile kombinasyon, (c) enzim-metalsubstrat kompleksinde, substratlarla bağlanan bir metal enzim şekli, (d) bir reaksiyon ürünüyle metalin birleşmesi sonucu dengenin değişmesi, (e) dördüncül yapıların (proteinin özel şekli) devamı şeklinde tanımlamıştır.

Bütün metallerin absorbsiyonu, ince bağırsağa ait bağırsak mukozasında regüle edilmiştir. Boşaltım, tamamen bağırsak yoluyla gerçekleşir. Safra bazı metallerin boşaltımları için önemli bir yoldur. Plazmada metaller protein ile bağlanmıştır. Bazen de albumin ve transferrinde olduğu gibi spesifik proteinlerin düzenlemesiyle bağlanmışlardır. Bağlanmamış metal kalıntılarının oranı düşük olup, bu oran her metal için değişmektedir (53).

2.3.1. İyot

İyot; siyah, solit ve aktif bir element olup, Gay Lussac tarafından 1812 yılında tanımlanmıstır. “İoeides” Yunanca’da “mor renkli” anlamına gelir. Yer kabuğunda oldukça nadir bulunan bir elementtir. Kaya, toprak, mineral, deniz suyu ve yeraltı su kaynaklarında bulunmaktadır. En fazla koyu renkli yosunlarda bulunur. İyotun suda erirliği çok azdır ancak organik eriticilerde çözülür. Atom ağırlığı 126,9 olan iyot, elementler tablosunun VII grubundadır. 117’den 138’e kadar izotopu vardır. Stabil izotopu I 127’dir. En önemli inorganik iyot hidrojen iyodür olup renksizdir (54).

Tiroid hormonlarının normal miktarda üretimi, yeterli miktarda eksojen iyotu gerektirir. Normal iyot dengesi, yiyecek ve su gibi kaynaklarla devam ettirilir. Ayrıca iyot vücuda ilaçlarla, tanısal ajanlarla ve yiyecek endüstrisinde iyot kullanılması yoluyla da girebilir. Günlük iyot alımı dünyada büyük değişkenlikler gösterir. Hatta aynı bölgede farklı kişilerde ve aynı kişide bile günden güne farklılık gösterebilir. Bölgeler

arası farklılığın baslıca nedeni; toprak ve suyun iyot içeriğinin değişik ve kültürel olarak diyet içeriğinin farklı olmasıdır. Günlük ortalama iyot ihtiyacı, adölesan ve erişkinlerde minimum 100 µg, ortalama 200 µg kadardır. Gebelerde günlük ihtiyaç 150–300 µg arasında değişir. Tiroid hormon sentezinde kullanılan iyot, ekstrasellüler sıvıdaki inorganik iyot havuzundan alınır. Bu iyot havuzu, tiroidden kaybedilen iyot ve periferik dokulardaki tiroid hormonlarının deiyodinasyonu sonucunda açığa çıkan iyot ile kısmen beslenir. Ancak diyet ekstraselüler iyot havuzunun en önemli kaynağıdır. Ekstraselüler sıvıdaki iyotun başlıca iki klirens yolu tiroid ve böbreklerdir. Böbrekler iyotun vücuttan uzaklaştırılmasından esas sorumlu organlar olup, günlük iyotun yeterliliği de idrarda iyot düzeyi ölçümü ile saptanmaktadır. Az miktardaki iyot solunum ve deri ile kaybedilir (55).

2.3.1.1. İyot eksikliği

Günlük alınan iyodun yaklaşık %85-90'ı idrar ile atılmaktadır. Bu nedenle idrar iyot düzeyi o bölgedeki iyot durumunu yansıtan önemli bir kriterdir. Okul çocuklarında spot idrarda iyot ölçümünde; 10 µg/dL'nin altındaki değerler iyot alımında yetersizliğin göstergesidir. Yenidoğan bebeklerde 5. günden itibaren idrar iyodu ölçülebilir ve 5 µg/dl'nin üzerindeki değerler normaldir (56). İyot eksikliğinin prevalansı ve ağırlığını saptamada en uygun ve güvenilir yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür. İyot beslenmesi göstergesi olarak idrar iyot konsantrasyonu Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. İyot Beslenmesi Göstergesi Olarak İdrar İyot Konsantrasyonu (16)

İdrar iyodu (µg/dl)	İyot alımı	İyot durumu
<2	Yetersiz	Ağır iyot eksikliği
2–4,9	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
5–9,9	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
10–19,9	Yeterli	Optimal
20–29,9	Aşırı	Hipertiroidizm riski
>30	Yeterliden fazla	Yan etki riski

Dünya nüfusunun yaklaşık %15' i iyot eksikliği bölgelerinde yaşamakta olup %4-5'i iyot eksikliği rahatsızlıklarından etkilenmiş durumdadır. Bu nedenle iyot eksikliği dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (5).

İyot eksikliği çeşitli yaş gruplarına göre farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. İyot eksikliğine neden olan faktörler Tablo 5 'de gösterilmiştir.

Tablo 5. İyot Eksikliğine Neden Olabilen Faktörler

Diyette iyot eksikliği
İyodun bağırsaklardan yetersiz emilimi: Protein – enerji malnutrisyonu : Malabsorbsiyon : Nonabsorban bileşiklere bağlanma
Fekal, üriner, organik iyot kaybının artması
İyodun renal klirensinde artma
Laktasyon
Antitiroit ilaçlarla uzun süreli tedavi
İyot kaybının artması: Produktif bronşit, aşırı terleme

İyot eksikliğinde yeterli tiroid hormon sekresyonu tiroid bezinin aktivitesindeki bazı değişikliklerle sağlanmaya çalışılır. Tiroid bezi iyot içeriğinde azalma nedeniyle tiroglobulin iyodinasyonu ve iyodotironin sentezinde azalma gözlenir. Tiroid bezi bu duruma bez içine iyot alınımını arttırarak cevap verir. Bu işlemle bez içinde ekzojen iyotun büyük kısmı birikmiş olur. İyot tutumunun artışı hem TSH uyarısı hem de intrinsik otoregulatuar mekanizma ile olmaktadır (26, 5).

İntratiroidal iyot metabolizmasındaki değişiklikler, tiroid bezinde bulunan organik iyot miktarının azalmasına bağlıdır. Normalde 10–15 mg iken, endemik guatrda 1–2,5 mg kadar düşmektedir (30). İntratiroidal iyot metabolizmasındaki değişiklikler iyot eksikliğinin süresi, ağırlığı ve kişinin yaşı ile ilişkilidir. Erken dönemlerinde, TSH stimulasyonu, iyot metabolizmasının bütün basamaklarında hızlanma yapar. Bu durum genellikle çocukluk ve adölesan dönemde görülür. Erişkinlerde metabolizma hızı daha yavaştır (5).

Triiodotironin sekresyonunda artış ve T_4'ün periferde T_3 dönüşümünün hızlanmasıyla MİT ile T3/T4 oranında artış olur. Kronik TSH stimulasyonu sonunda tiroid kitlesinde artma meydana gelmekte ve guatr oluşmaktadır (26). Guatrlı insanlar ve deneysel modellerde yapılan intratiroidal ve ekstratiroidal iyodür kinetik çalışmalarından elde edilen veriler T_3 salgılanmasının arttığını göstermektedir. T_3 artışı ve artmış T3/T4 oranı iyot eksikliğine uyumda çok önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü T_3' ün T_4' e göre biyolojik aktivitesi yaklaşık 4 kat fazla olup, sentezi için daha az iyota gereksinim göstermektedir. İyot eksikliği oluşturulan farelerde serebral kortekste T_4'ün T_3'e hızla dönüştüğü gösterilmiştir. Bu durum, beyin gelişiminin hızlı olduğu, hayatın erken dönemlerinde koruyucu rol oynamaktadır (26, 30). İyot yetersizliği olan bölgelerde yaşayan kişilerde serum TSH değeri yüksek saptanmış olup, guatr olanlar ve olmayanlar arasında fark bulunmamıştır. Aynı zamanda serum TSH düzeylerinin T3'e göre T4 ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir. Çok yüksek TSH düzeyleri, ağır endemik guatr bölgelerinde bulunan yenidoğan ve genç erişkinlerde gözlenirken, uzun süreli multinodüler guatrda, TSH normal değerlere inebilir. Tiroid bezinin TSH duyarlılığının artmasının, tiroidin sürekli büyümesi için ek bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Guatr patojenezinde TSH'nın rolünü daha iyi belirlemek için yapılan çalışmalarda, hastalara TRH verilmesini takiben abartılı TSH yanıtları elde edilmiştir. Bu bulgu hipofizin TSH rezervinin arttığına işaret etmektedir (30).

2.3.1.2. İyot eksikliği hastalıkları

İyot eksikliğinin önceleri sadece guatr yaptığı düşünülürken, 1983 yılında Hetzel'in önerisi ile iyot eksikliğinde görülen klinik bulgular İyot Eksikliği Hastalıkları (Iodine Deficiency Disorder; IDD, İEE) olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Tüm yaş grupları etkilense de en riskli grup hamileler, fetus, yenidoğan ve süt çocuklarıdır (57). İyot eksikliğine bağlı en fazla görülen hastalık endemik guatr olmasına karşın, en olumsuz olanları endemik kretenizm ve endemik mental retardasyondur. Bunlar fetal ve erken postnatal dönemde, maternal ve fetal iyot eksikliğinin, gelişmekte olan beyin üzerine etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır (5).

İnsanda beyin gelişimi fetal hayatta başlar ve ilk 3 yaş en hassas dönemi oluşturur (41). İyot eksikliğinden etkilenen hastaların çekilen bilgisayarlı

tomografilerinde kortikal ve subkortikal alanlarda atrofi gösterilmiş ve De Long, bu hastalarda özellikle bazal ganglionlara, glabus pallidusa ve putamene ait nörolojik bulguların geliştiğini bildirmiştir (58). İyot eksikliği bölgesinde yaşayan çocukların IQ skorunun 13 puan düşük olduğu gösterilmiştir (59). Yaş gruplarına göre iyot eksikliği hastalıkları (İEH) Tablo-6'da görülmektedir (31).

Tablo 6. İyot Eksikliği Hastalıkları

Fetus	- Abortus - Ölü doğum - Konjenital Anomaliler - Perinatal mortalite - Endemik kretenizm (Nörojenik ve miksödem tip)
Yenidoğan	- Guatr - Hipotiroidi
Süt çocuğu çocukluk ve adölesan dönemi	- Guatr - Hipotiroidizm - İnfant mortalite artışı - Fizik gelişim yetersizliği - Mental fonksiyon bozukluğu
Erişkin	- Guatr ve komplikasyonları - Hipotiroidizm - Mental fonksiyon bozukluğu
|Tüm yaşlar	- Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma

Bir bölgenin toprak ve suyundaki iyot miktarı ile İEH görülmesi arasında ters bir ilişki vardır. Ancak İEH iyot eksikliği bölgesinde yaşayan tüm olgularda tamamıyla belirlenememiştir. Nutrisyonel, genetik veya immünolojik olaylar bu bozuklukların oluşumunda ek bir faktör olarak rol oynayabilir. Bu nedenle iyot eksikliği İEH için gerekli ama daima yeterli olmayan bir faktör olarak kabul edilmektedir (30).

2.3.2. Selenyum

Selenyum, GrupVI A'da yeralan, metal olmayan bir elementtir (60). Selenyum, tahıllarda ve sebzelerde selenometiyonin ve selenosistein gibi aminoasitlere bağlı organik selenyum bileşikleri halinde bulunur (61, 62). Selenitler ve elementer selenyum suda çözünmez; ama inorganik alkali selenitler ve selenatlar suda çözünür. Vücutta

selenosistin, selenosisteine metabolize olur ve bu bilinen tüm selenyum içeren enzimlerdeki selenyum formudur (63).

Bitkilerin selenyum içeriği, bitkinin yetiştiği topraktaki selenyum konsantrasyonuna bağlı olarak değişir ve hayvansal organizmadaki selenyum düzeyleri de bitkisel kaynakların selenyum düzeylerine bağımlılık gösterir (64). Volkanik bölgelerde olduğu gibi selenyumca fakir toprakların bulunduğu ülkelerde selenyum eksikliğine sık rastlanır. Bitkilerin toprak selenyumundan yararlanımı toprağın yapısı, rutubeti ve özellikle pH'sından büyük ölçüde etkilenir. Asidik pH'ya sahip topraklar ve demir ya da aluminyumca zengin topraklar bitkilerin topraktan selenyum alımını azaltır (65).

Deniz ürünleri, et, tahıl ve baklagiller selenyumca zengin kaynaklardır. Hayvansal ürünler, bitkisel kaynaklardan daha fazla selenyum içermekle birlikte, bitkisel kaynaklı selenyumun biyoyararlanımı daha yüksektir (66). Diyetle alınan selenyum miktarının farklı olması, besinlerde bulunan selenyum miktarındaki bu doğal farklılıkların yanısıra bireyin beslenme alışkanlığı ile de ilgilidir (67).

Yetişkinler için 50–200 µg/gün düzeyinde selenyum alımı güvenli ve yeterli kabul edilmektedir. ABD'de selenyum için önerilen günlük alım düzeyleri (RDA) kadın ve erkekler için 55 µg/gün'dür (68). Gebelikte 10 µg/gün, laktasyon döneminde 20 µg/gün düzeyinde bir ilave önerilmektedir.

Normal insan vücudunda toplam olarak 13-20 mg selenyum bulunur. Normal gereksinimi karşılayacak düzeyde selenyum alındığında en yüksek konsantrasyonda toplandığı dokular karaciğer, böbrek, testisler ve tiroiddir; vücut selenyum havuzunun en önemli kısmını ise (%40-50) iskelet kası oluşturur (69). Diğer dokuların aksine tiroid, selenyum eksikliğinde de selenyum içeriğini korumaya devam eder. Selenyum, tiroid dokusunda başlıca foliküllerde ya da tirositlerde bulunur. Çünkü tiroid folikülleri sürekli tiroid hormonu sentezi için H_2O_2 üretirler. Bundan dolayı tirositlerin, H_2O_2'e karşı ve onun reaktif oksijen ara ürünlerine karşı güçlü bir antioksidan savunma sistemine ihtiyaçları vardır (70).

Son 10–15 yıldır yapılan çalışmalar, tiroid hormon sisteminin regülâsyonunda iyot ile birlikte selenyumun da esansiyel rolü olduğunu ortaya koymuştur. T4'ün aktif

hormon T3'e dönüşümünü sağlayan iyodotironin deiyodinaz enzim sisteminin 3 izoziminin de selenyum bağımlı olduğu gösterilmiştir. Tip 1–2 ve 3 iyodotronin deiyodinazlar selenoproteinlerdir (71). Bu enzimler troid hormon molekülünden iyodu çıkarır böylece T4 aktive, T3 inaktive eder. Tip 1 iyodotronin deiyodinaz karaciğerde böbrekte ve troid dokusunda bulunur troid dokusundan salgılanan T4 den periferal dokulara T3 sağlar tip 1 enzim aktivitesi selenyum eksikliği sırasında azalır. Tip 2 iyodotronin deiyodinaz beyin, kahverengi yağ, hipofiz ve plasentada bulunur bu dokularda intrasellüler T3'ü düzenler ve troid stimüle edici hormon salgısını kontrol eder. Tip 3 iyodotronin deiyodinaz T3'ü inaktive eder ve diğer tiroid hormonlarını yıkar selenyum eksikliğindeki işlevi hakkında az şey bilinmektedir. Hayvan çalışmaları selenyum ve iyodun birlikte eksikliğini tek başına iyot eksikliğinden daha şiddetli hipotroidizme neden olduğunu göstermiştir ayrıca yenidoğanlarda kretenizmin nedeninin annelerindeki bu iki elementin birlikte eksikliği olduğu ileri sürülmüştür (71).

Vücuttaki selenyum düzeyi, büyüme, hamilelik ya da emzirme, sindirim, gastrointestinal rahatsızlıklar ya da hastalıklar gibi endojen faktörlere bağlı olarak değişir (64). Çeşitli formlarda organizmaya giren selenyum, katabolizma sonucu selenite dönüşür. Glutatyon (GSH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat redükte form (NADPH) varlığında GSH redüktazla indirgenerek metabolize edilir. Oluşan H2S, ya proteinlere bağlanır ya da metillenerek itrah edilir. Araştırmalar sonucunda selenyumun monometillenmiş türevleri selenyum metabolitleri arasında kritik öneme sahip görülmüştür, çünkü karsinojeneziste önemli etkilere sahip oldukları, ancak bunun yanısıra inorganik selenit gibi diğer formların yarattığı bazı toksik etkileri göstermedikleri anlaşılmıştır (72). Selenyum, esas olarak idrar ve feçes yoluyla atılır. Normal fizyolojik koşullarda, renal yol en önemli atılım yoludur (73).

Selenyum eksikliğinin immün yetmezliğe neden olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Selenyum, immun sistemin infeksiyonlara karşı direncini artırır (74). Viral enfeksiyonlarda selenyumun rolünün önemli olduğu düşünülmektedir (75).

Selenyum, testosteron biyosentezi, spermatozoanın oluşumu ve normal gelişimi için gerekli olduğundan erkek fertilitesi için esansiyeldir. Spermlerin hareketliliğini artırarak fertiliteyi yükseltir. Subfertil erkeklere günde 100 µg dozda, 3 ay boyunca

selenyum verilmesi ile sperm hareketliliğinde artış kaydedildiği bildirilmiştir (65).

Selenyumun beyin için önemli olduğuna dair pek çok kanıt mevcuttur. Selenyum eksikliğinde bazı nörotransmitterlerin turnover hızı değişmektedir. Şiddetli epileptik nöbetler geçiren çocuklarda selenyum takviyesinin bu nöbetleri azalttığı bildirilmiştir. Diğer taraftan, ileriki yaşlardaki bireylerde plazma selenyum düzeyinin düşük olduğu ve bunun da kognitif fonksiyonlarda gerilemeyi hızlandırdığına işaret edilmiştir. Alzheimer hastalarında beyin selenyum konsantrasyonları kontrol grubundaki konsantrasyonun sadece %60'ı kadardır (76).

Uzun yıllar karsinojenik bir madde olarak değerlendirilen selenyum, yapılan pekçok çalışmada kanserin bazı formlarına karşı güçlü koruyuculuğu olan bir element olduğunu göstermiştir (77).

Selenyum eksikliğinin Keshan hastalığında önemli bir faktör olmasının anlaşılması, diğer kardiyovasküler hastalıklarda da selenyumun rolünün araştırılmasına yol açmıştır ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile gerçekten selenyumun kardiyovasküler hastalıklarda bir faktör olduğunu, serum selenyum düzeyleri ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitede gözlenen artış arasında bir ilişkinin varlığını düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (78).

İnsanda selenyumun kronik toksisitesi "selenozis" olarak adlandırılır. Selenozis saç ve tırnaklarda kırılma ya da kayıp, gastrointestinal problemler, ciltte isilik, nefeste sarımsak kokusu ve sinir sistemi anomalileri ile karakterizedir (79). Çinde 0,85 mg/gün değerin üstünde selenyum tüketen bireylerde artan sıklıkta selenozis görüldüğü rapor edilmiştir (80). Çinde yapılan bir diğer çalışmada, yaklaşık 5 mg/gün selenyumu besinler yoluyla alan kişilerde tırnaklarda değişme ve saç kaybı görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca, günde 1 mg selenyumu sodyum selenit şeklinde 2 yıldan fazla alan kişilerde selenozis semptomlarına rastlanmıştır (81).

2.3.3. Bakır

Bakır (Cu) çok sayıda metalloproteinle ilişkili önemli bir eser elementtir. Biyolojik sistemlerde Cu^{1} ve Cu^{2} değerlikli durumda bulunur (82).

Bakır metalloproteinlerin en büyük işlevleri oksidasyon ve rediksiyon reaksiyonları ile ilişkilidir. Bakır seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, süperoksit dismutaz, dopamin beta hidroksilaz, askorbit oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz gibi birçok metalloenzimin bileşenidir.

Çok sayıda patolojik durum bakır içeren enzim aktivitesinde kayba bağlanmıştır. Deri pigmentasyonunda yetersizlik melanin sentezinin ilk basamağında gerekli tirozinaz aktivitesinin depresyonuna bağlıdır. Çeşitli destek doku çapraz bağlanma defektinin aminoasit oksidaz, özellikle lizil oksidaz aktivitesi kaybının neden olduğuna inanılmaktadır. Ataksi motor nöronlarda sitokrom c oksidaz aktivitesinde azalma sonucu olabilir. Azalmış dopamin beta hidroksilaz aktivitesi katekolaminlerin birbirine çevrimlerinde anormallikle sonuçlanabilir (83).

Bakır demir metabolizmasında önemli bir metabolizmadır. Bakır eksikliği demir emilimini bozar ve şiddetli bakır eksikliğine anemi eşlik eder. Plazmada bakır içeren en büyük protein olan seruloplazmin, plazma transferrine bağlanmadan önce ferro demiri ferrik duruma okside eden ferrooksidaz aktivitesine sahiptir (84).

Bakır emilimi duadenumda maksimumdur ve mideden de emilebilir. Her ikisi de sisteme aktif ve pasif bileşenlerle emilir. Diğer metal iyonları, özellikle çinko ve kadmiyum sülfidril bağlayan bölgeler için bakırla yarışırlar ve bu durum metallerin bakır emilimine antagonizmalarını açıklar.

Oral olarak alınan bakırın barsakta emilimi alınan bakırın %50-80'idir. Bakır emilimini etkileyen faktörler cinsiyet, alınan miktar, kimyasal form ve belli diyetsel içeriklerdir. Bakır emilimi sprue, lenfosarkoma ve skleroderma gibi ince bağırsağı diffüz etkileyen hastalıkları olan bireylerde yetersiz olabilir. Emilen bakır, bakır-albümin veya bakır-histidin kompleksleri şeklinde hızla karaciğere taşınırlar, burada çoğunlukla metallotiyonein benzeri bakırlı protein olarak depolanır. Bakır karaciğerden çok işlevli bir bakırlı protein olan ve plazmadaki toplam bakırın %95'inden sorumlu olan seruloplazmin olarak salınır. Bakır, bakır içeren enzimlere girmek için hücre içine, seruloplazmin, transkuprein bakır-albümin ve bakır-amino asit komplekslerini içeren birkaç belirli taşıma mekanizması ile taşınabilir. Kanıtlar bakırın hücre içinde hareketi ve bakır içeren proteinlere girmesinin glutatyon ve metallotiyonein ile düzenlendiğini ileri sürmektedir (85).

Yenidoğanda bakır eksikliği prematüre, malnütrisyon, malabsorbsiyon, kronik diyare, hiperalimentasyon ve uzun süreli düşük bakırlı sütlü diyetlerle uzun süre beslenme durumlarında gözlenmiştir. Protein beslenmesinde bir eksiklik, bakır taşınma ve depolamasında yetersizliğin nedensel bir faktörü olabilir (86).

Parenteral infüzyon sıvıları sıklıkla az bakır içerir veya hiç içermez. Günlük 0.5-1.5 mg bakır verilmesi önerilir. İnsan bakır eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi için çinko tedavisi ve penisilamin gibi bakır bağlayan ajanlarla tedavi ile de ilişkili olabilir (87).

Erişkin insan vücudu 80–150 mg bakır içerir. Karaciğer bakırın esas depo yeridir ve bakır içeriği 30-50 μg/g kuru doku ağırlığıdır. Göreceli olarak yüksek miktarlar kalp, beyin ve böbreklerde de bulunur. Kas ve kemik bakır konsantrasyonları düşüktür, fakat büyük kütleleri nedeniyle toplam vücut bakırının %50'sini oluştururlar.

Bakır primer olarak feçesle atılır. Biliyer bakır atılımı 0.5-1.3 mg/gün'dür. Gastrointestinal kaynaklar gastrik sıvıdan ve soyulan mukozal hücrelerden gelen bakırı içerir. Diyetle alınan %3'den az miktardaki bakır idrar ve terle kaybolur. (88, 89).

Bakır eksikliğinin belirtileri, erken evrelerde nötropeni ve hipokromik anemi, osteoporoz ve çeşitli kemik ve eklem anormallikleri sayılabilir. Melanin sentezi için gerekli tirozine bağlanan deri pigmentasyonunda azalma ve solukluk olur. Daha geç evrelerde, olasılıkla sitokrom c oksidazın neden olduğu nörolojik anormallikler gözlenir. Yenidoğanlarda bakır eksikliğinin belirtileri genellikle bakır verilmesi ile tersine döndürülür. Plazma bakır ve seruloplazmin konsantrasyonları bakır eksikliği ve düzelme durumlarının derecesini yansıtır. Eser minerallerden eksik infüzyon sıvılarıyla uzun süreli hiperalimentasyonun hem yenidoğanda hem erişkinde bakır eksikliği oluşturduğu gösterilmiştir. Gözlenen belirtiler genellikle düşük plazma bakırı ve seruloplazmini içeren bakır eksikliği ile ilişkili anemi, nötropeni ve hiposellüler kemik iliğidir. Bakır azalmasının kalp ritmi düzensizliği ve hiperlipidemi yoluyla koroner kalp hastalığı riskini artırdığı düşünülür (90). Bakır metabolizmasıyla ilgili olduğu bilinen hastalıklar Menkes sendromu, Wilson Hastalığı ve diğerlerini içerir. Östrojenler olasılıkla hepatik serüloplazmin sentezini artırarak serum bakır konsantrasyonlarını artırırlar. Serum bakırı normalde kadınlarda, erkeklerden daha yüksektir. Bu farklılık kadının östrojenik oral kontraseptif almasıyla daha da artar. Serum bakırı gebelik

süresince son trimesterde normal konsantrasyonun iki üç katı artar. Testesteron ve progesteron uygulamalarının da plazma bakırını artırdığı rapor edilmiştir.

İnfeksiyonlar ve inflamatuvar stres sırasında interlökin-1'in etkisi serum bakırında artışa ve miyokard infarktüsünün akut fazı sırasında mevcut serum çinko konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir. Romatoid artritli bireylerin serum ve sinovyal sıvılarında da seruloplazmin artışı gözlenmiştir. Karaciğer bakır depolama ve homeostatik düzenlemede önemli bir organ olduğu için, karaciğer hastalığı olan bireylerde anormal bakır metabolizması görülür. Portal siroz, safra yolu hastalığı ve hepatitte safrayla atılabilecekken, dolaşımda biriken fazla bakır nedeniyle artmış serum bakır konsantrasyonları bulunur (91).

2.3.4. Çinko

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, organizma için esansiyel bir elementtir (92). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste de görevleri vardır (93). Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (58). Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi nedenlerle de olabilir (94).

Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir (92). Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko

emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır. Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (94). Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallotiyoneinler, ZNT4, ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir (95).

Metallotiyoneinler: Sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır metaller, oksidatif stres, IL-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (96). Metallotiyoneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallere bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apopitozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallotiyonein indüksiyonu ile artar (95).

DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve Timidin kinaz'dır. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür. Diyete bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Defektif DNA sentezinin, maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. RNA polimeraz, intrensek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozid topluluğunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir (92).

Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apopitozis denilen genetik bir işlemle kontrol eder. Çinko fazlalığının apopitozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise stimüle ettiği gözlenmiştir. Okside olarak inaktive olan P53 tümör

süpresör geni'nin oksidasyonunu engeller. Apopitozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca-Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder (97).

Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidrilden zengin proteinler olan metallotiyoneinlerin sentezini indükler. Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallotiyoneinlerin yapısında yer alır

DNA sentezinde görevli olan çinko normal büyüme ve gelişme için esansiyeldir (98). Bilindiği üzere iştahsızlık çinko eksikliğinde ilk ortaya çıkan semptomlardandır. Glukoprivik uyarı, besin alımını ve karbonhidrat seçimini artırır. Fare deneylerinde çinkodan fakir diyetin üçüncü gününde iştahsızlık gelişmiş ve 2-Deoksi-D-glukoz uyarısı sonrası besin alımının artmadığı gözlenmiştir. Bu duruma çinko eksikliği sırasında kan glukoz konsantrasyonunu sens etme yeteneğinde azalmanın sebep olduğu öngörülmektedir (99). Organizma için anabolizan bir hormon olan insülinin en önemli yapıtaşlarından birini çinko oluşturur (100).

2.3.5. Manganez

Manganez (Mn) biyolojik sistemlerde Mn +2 veya Mn +3 değerlikli olarak proteine bağlı olarak bulunur. Esas olarak destek ve kemik doku oluşumu, büyüme ve üreme işlevi ve karbonhidrat ve lipit metabolizması ile ilişkilidir. Manganezin biyokimyasal temeli metalloenzimlerin yapısına girmesi ve bir enzim aktivatörü olarak işlevidir. Manganez içeren enzimler arjinaz, piruvat karboksilaz ve mitokondiyal manganez süperoksit dismutazdır. Bir enzim aktivatörü olarak manganez adenozin trifosfat (ATP) gibi substratlara veya direkt olarak proteine bağlanarak konformasyonel

değişikliklere neden olur. Manganezin aktive ettiği enzimler hidrolazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlardır (101).

Diyetten alınan manganez esas olarak ince barsaklardan büyük oranda bilinmeyen bir mekanizma ile az emilir. Manganez emiliminin etkinliği artmış manganez alımı ile azalır ve düşük manganez alımı ile artar. Diğer bir deyişle, endojen manganez atılımının manganez alımı veya durumunda etkilenmediği görülmektedir. Manganez emilimini etkileyen diyeter faktörler demir, kalsiyum, fosfat, lifler ve bitkilerdir. Emilen manganez portal kana girerek α 2-makroglobulin veya albumine hızla bağlanır veya hemen bütünüyle çıkarıldığı karaciğere taşınmadan önce hidrate kompleksler içinde kalır. Manganezin çoğu daha sonra safra ve pankreatik salgılarla hızla atılır (102).

Deneysel olarak manganez eksikliği oluşturulan bireylerde büyüme geriliği, iskelet anormallikleri, kan pıhtılaşma defektleri, hipokolesterolemi, dermatit, artmış serum kalsiyumu ve fosfor konsantrasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi rapor edilmiştir. Ancak, manganez verilmesiyle bu belirtilerin tamamen düzelmediği görülmüştür. Manganez eksikliği doğal diyet tüketen insanlarda gösterilmemiş olmasına karşın, bazı hastalık durumları olası manganez metabolizması bozukluklarına bağlanmıştır (102). Kafa travması olmayan epilepsili çocuklar daha düşük manganez konsantrasyonlarına sahiptir, bu manganez eksikliğinin çocukluk çağı epilepsilerine katkıda bulunabileceği olasılığını artırmaktadır. Düşük doku manganez konsantrasyonları Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ve fenilketonürili çocuklarda rapor edilmiştir (103). Bazı kronik ülser olgularında gözlenen bir pirolidaz eksikliği serum ve idrarda manganez konsantrasyonunda azalma ile birliktedir. Ayrıca, manganez eksikliği kalça anormallikleri, eklem hastalıkları ve konjenital malformasyonlarda altta yatan bir faktör olarak ileri sürülmüştür (101).

2.3.6. Demir

Demir, oksijen transport ve kullanılmasında fonksiyon gösteren hem proteinlerinin üretimi için gereklidir (104). Demir, ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenasyon, hidroxilasyon ve

benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder (105). Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 3–4 gramdır ve çoğu eritrosit yapısındaki hemoglobinde bulunur. Demir içeren hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar toplam vücut demirinin %70-90'ını içerir. Geri kalan kısım ise ferritin ve hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depolanır. Eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan hem ve hemoglobin hemopeksin ve haptoglobulin tarafından alınır ve tekrar eritrosit yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine veya depolanmak üzere karaciğere taşınır (106).

Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg'ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır (107). Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını genelde serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. Tam demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirek ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Transferrin reseptörleri ise çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran di-sülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar (108).

Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasındaki sabit denge ile korunmaya çalışılır. Bu denge demir emilimi ile sağlanır. Demir emiliminin regülasyonu normal demir dengesi için temeldir (105). Demir emilimi, sınırlı olarak intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de, başlıca emilim yeri duodenumdur. Emilim hem veya ferröz şeklinde olmaktadır, duedonumun asidik ortamı ferröz (iki değerli) demirin emilimine yardımcıdır (108). Emilen demir miktarı, sindirilen demir miktarının artması ile artar; ancak çok fazla miktarda alındığında emilim yüzdesi azalır. Sağlıklı insanlarda diyetteki demirin yaklaşık % 10'u emilir. Emilen demir miktarı, anemi varlığında veya artmış eritropoez varlığında artarken, kemik iliği hipoplazisi varlığında azalır. Çocuklardaki demir emilimi genellikle erişkinden fazladır. Anne sütündeki demirin %50'si emilirken, zenginleştirilmemiş inek sütü formulalarındaki demirin %10'u emilmektedir(109). Demir bağırsaklardan emildikten sonra mukozal hücrelerden kana geçer, transferrin proteini ile ilikteki gelişmekte olan eritrositlere taşınır (105).

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı çalışmalar demir eksikliği anemisinin tiroid metabolizmasını bozduğunu göstermiştir. Demir eksikliği anemisi, plazma total

T4 ve T3 konsantrasyonlarını düşürür, T4'ün periferik T3'e dönüşümünü azaltır ve dolaşan TSH'yı arttırabilir (110). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azaltarak, T4'ün T3'e periferal dönüşümünü bozarak ve TRH'a TSH cevabını azaltarak plazma tiroid hormon konsantrasyonlarını azalttığı öne sürülmüştür (111).

2.4. Büyüme

Büyümenin en hızlı olduğu dönem intrauterin dönemdir. Bu dönemde hücreler hızla çoğalır, gelişir, farklılaşır ve sonuçta organlar oluşur. Gebeliğin 4-5'inci ayında aylık büyüme hızı 10–11 cm'dir. Son trimestirde ise azalmaya başlar ve ayda 2 cm'ye düşer. Son trimestirde yağ ve kas dokusundaki artış nedeniyle fetusun vücut ağırlığı da belirgin olarak artar. Doğumdan sonra büyüme süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik olmak üzere başlıca üç döneme ayrılır. Süt çocukluğu döneminin ilk 6 ayında büyüme intrauterin dönemin büyüme hormonundan bağımsız hızlı büyümesinin bir devamıdır. İlk 2 yaşta büyümeyi etkileyen en önemli faktör beslenmedir. Doğumdan sonraki ilk yılda uzunlamasına büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır (112).

Boydaki en hızlı artış ilk aylarda görülür. Altıncı aydan sonra büyüme hızı süratle düşmeye başlar ve 2 yaşında çocukluk dönemindeki sabit hıza ulaşır. İlk yılda çocuk ortalama 25 cm'lik (doğum boyunun % 50'sini) bir boy artışı kazanır. İlk yaşta yağ da depolanır ve çocuk 1 yaşında doğum ağırlığının üç katına ulaşır. 1-2 yaş arası 10-12 cm'lik bir boy kazanır. İki yaşından ergenliğin başlamasına kadar olan dönemde çocuk yılda 5–7,5 cm uzar ve ağırlığı da yılda 2-2.5 kg'lık bir artış gösterir. Genetik potansiyeline uygun bir eğri izler. Bu dönemde büyümeyi etkileyen en önemli faktörler büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır (112).

2.4.1. Büyümenin değerlendirilmesi

Çocukta sağlık durumunu bozan durumlar büyüme sürecini normalden saptırır. Bu nedenle her çocuğun doğumdan itibaren büyümesinin izlenip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminin ilk 15 gününde özellikle ağırlık artışı sık aralarla (haftada bir kez yada daha sık) değerlendirilir. Bunu izleyerek ilk ay sonunda izlem yapılır. Birinci aydan itibaren 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan iki yaşına kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir ve 6 yaşından başlayarak da erişkin döneme kadar yılda bir her çocuğun büyüme ve gelişme yönünden değerlendirilmesi uygundur.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler aşağıda sıralanmıştır:

- Vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı
- Boy uzunluğu ve boy uzama hızı
- Baş çevresi ve baş çevresinde artma hızı
- Vücut bölümlerinin birbirine oranları

Vücut ağırlığını ölçmek için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar en fazla 10 g'a duyarlı bebek terazileri, daha büyük çocuklar ise 100 g'a duyarlı teraziler kullanılarak ölçülmelidir. Ölçüm sırasında bebek giysisiz ve bezsiz olmalıdır. Daha büyük çocuklar iç çamaşırları ile tartılabilirler. Ölçüm yapılmadan önce terazinin mutlaka ayarı yapılmalı ve ölçüm yapılırken çocuk terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır.

Normal gestasyon süresini tamamlamış olarak (miadında) doğan bir çocuğun ağırlığı ırksal ve bölgesel farklılıklara göre değişik olabilir. Annenin vücut yapısı ve çocuğun doğum sırası doğum ağırlığını etkiler. Genellikle 2. ve 3. çocukların doğum tartısı, ilk çocuktan fazladır. Yüksek yerleşim yerlerinde doğan çocuklarda doğum ağırlığı deniz düzeyinde olan bölgelerden daha düşüktür (112).

2.4.2. Boy uzunluğu ve boy uzama hızı

Boy ölçümü standart boy ölçüm araçları ile yapılmalıdır. Boy ölçümü için en uygun araç "Harpenden stadiyometresi"dir. Ölçüm aracında dikkat edilecek nokta başa temas edecek düzlemin geniş olmasıdır. Böylece her ölçümde başın en tepe noktasından ölçüm yapmak mümkün olur. Boy uzunluğu ilk 2 yaşta sırtüstü yatar pozisyonda bir kenarında bir mezür ve çocuğun ayaklarına uygulanan hareketli bir bölümü bulunan özel boy ölçüm masasında ölçülür. Bir kişinin çocuğu, başı masanın sabit ucuna sıkıca değecek şekilde tutması, ikinci bir kişinin masanın hareketli bölümünü çocuğun ayak tabanına gelecek şekilde uygulaması ile boy ölçümü yapılır. Yatar pozisyonda yapılan boy uzunluğu ölçümleri, ayakta yapılan ölçümlerden ortalama 1 cm daha yüksek sonuç verir. 2 yaşından büyük, ayakta dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta boy ölçümü ayakta yapılır.

Çocuk boyu, durabileceği en dik pozisyonda iken ölçülmelidir. Ölçümde topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine dikkat edilmelidir. Ölçülen çocukta çene, iki tarafta mandibula köşesinden yukarıya doğru hafif itilerek, göz-kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilmelidir.

Çocuk doğumdan sonraki ilk iki trimenon'da (üçer aylık dönem) 8'er cm, 3. ve 4. trimenonlarda (ikinci 6 ay) 4'er cm büyür. 1–2 yaş arasında boy uzunluğu 10-12 cm artar. 2-4 yaşları arasında büyüme hızı daha da yavaşlar ve yılda yaklaşık 7cm'ye iner. 4 yaş ile ergenliğin başladığı 10–12 yaşlarına kadar yıllık boy uzaması 5–6 cm'dir. 1 yaşında çocuk yaklaşık olarak doğum boyunun 0,5 katı (75 cm), 4 yaşında iki katı, 13 yaşında üç katıdır. Püberteden önce erkek çocuklar kızlara göre biraz daha uzundur. 9–11 yaşlarında kızlar püberte öncesi boy hızlanmasının daha erken olmasına bağlı olarak erkekleri geçerler. 11 yaşında kızlar, erkeklerden ortalama 2,5 cm daha uzundur. Sağlıklı bir çocukta büyüme temposu genetik yapıya bağımlıdır (112).

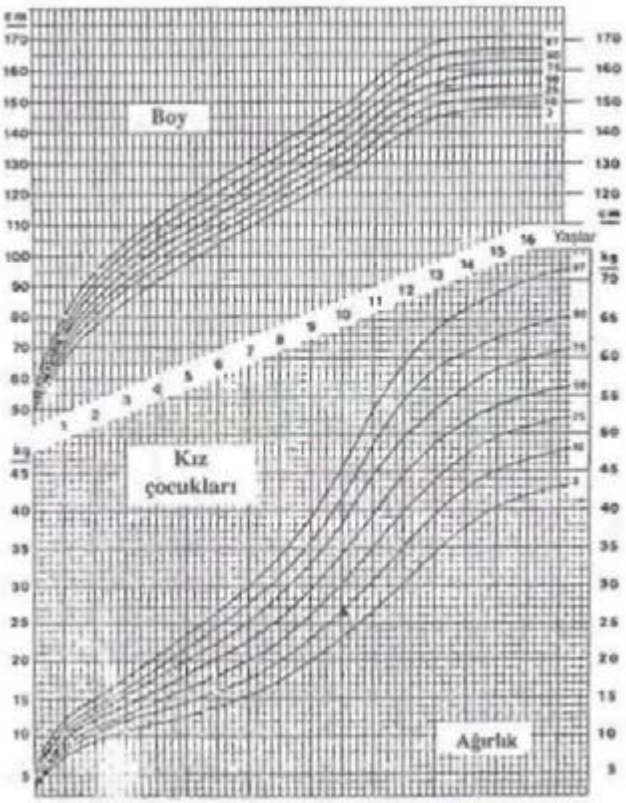
2.4.3. Büyüme eğrileri

Bir çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi aynı yaşlardaki normal çocuklardan elde edilen değerler (normlar) ile karşılaştırılarak yapılır. Büyüme süreci,

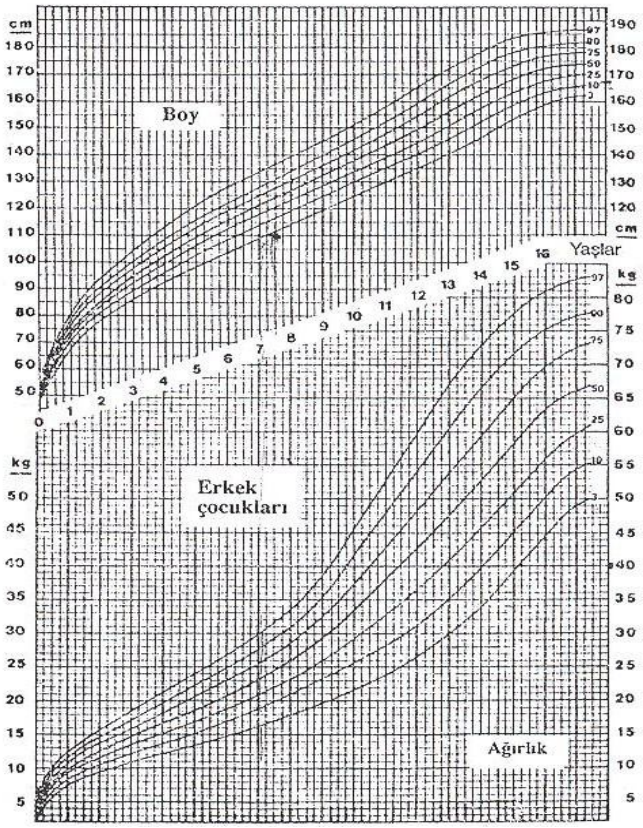
zaman eğrileri (yaşa göre boy, ağırlık, vb. değişiklikleri gösteren eğriler) ve büyüme hızı eğrileri (bir zaman biriminde cm veya kg olarak artışı belirleyen eğriler) olarak iki ayrı şekilde incelenir. Büyüme hızı eğrisi çizebilmek için bir çocuğun veya çocuk gruplarının mutlaka belirli aralıklarla izlenerek ölçülmesi gerekir (longitüdinal yöntem). Bu ölçümlerden aylık veya yıllık artışlar hesaplanır. Aynı yaşta en iyi ortam koşullarında büyümüş normal çocuklar arasında da genetik özelliklerin yarattığı farklılıklar bulunduğu anımsanmalıdır. Kıyaslamada yalnız normal ortalama değerler kullanıldığı zaman normal çocuklar arasında bulunan değişkenlikler gözden kaçar ve muayene edilen çocuğun büyüme durumu yanlış olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle sağlıklı çocuklardan elde edilen ve standart normları oluşturacak tüm ölçümler normal dağılımı gösterecek biçimde ortalama ve ortadan sapma veya persantil normlar olarak ifade edilirler (113).

2.4.4. Persantil (yüzdelik) eğrileri

Pediatride normal dağılımı gösteren ve daha yaygın kullanılan bir yöntem, ölçümlerin persantil eğrileri olarak gösterilmesidir. Persantil değerler en doğru olarak izlemeli yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır ve zaman eğrileri (yaşa göre kg veya cm olarak) ile hız eğrileri (zaman birimine göre artış) olarak belirtilir. Çeşitli yaşlardaki ortanca değer 50. persantil değerine eşdeğerdir. Örneğin grupta aynı yaş ve cinsten 100 normal çocuk olduğu varsayılırsa grupta elde edilen boy ölçümü değerleri küçükten büyüğe doğru sıralandığında alttan üçüncü çocuğun boy ölçümü 3. persantil değeri, onuncu çocuğunki 10. persantili, median değer 50. persantili oluşturacaktır. Yukarıdan aşağıya üçüncü en uzun boylu çocuk 97., onuncu en uzun boylu 90., yirmibeşinci en uzun boylu 75. persantil değerine uyacaktır. Standart persantil eğriler bu genel ilkeleri yansıtır ve hazırlanmasında her bir deneğin büyüme eğrisinin ortalama sabite değerini içeren formüller kullanılır. Muayene edilen çocuğun ölçümleri bu normal eğriler üzerine işaretlenerek normal sınırlar içinde olup olmadığı ve hangi persantil gruba uyduğu saptanır. Şekil-1, 2'de Türk çocuklarının standart ağırlık ve boy uzunluğu persantil eğrileri verilmiştir (113).



Şekil 1. 0-17 Yaş Türk Kız Çocuklarında Ağırlık ve Boy Persantil Eğrileri



Şekil 2. 0-17 Yaş Türk Erkek Çocuklarında Ağırlık ve Boy Persantil Eğrileri

Sağlıklı çocukların boy uzunlukları ilk 6-12 aydan başlayarak genetik yapılarına özgü persantil değerlerine yaklaşır ve 2-3 yaşlarında çocuğun kendi genetik özelliğini yansıtan persantil değere ulaşır. Çocuğun bulunduğu eğriden ayrılması, örneğin 50. persantilde giderken 10. persantile düşmesi, araya büyümeyi engelleyen bir olayın (hastalık, beslenme bozukluğu, psikolojik bozukluk) girdiğini gösterir.

Büyüme hızını gösteren normal standart eğriler, özellikle boy kısalığı şikayeti ile getirilen çocukların değerlendirilmesinde kullanılır. Büyüme bozukluğu şüphesi olan bir çocukta, yaşına göre 3. persantil sınırında olmasına karşın izlendiğinde büyüme hızının 25. persantil değerin üzerinde bulunması, bu çocukta büyüme sürecinin normal olduğunu, boy kısalığının bir hastalık değil genetik bir özellik olduğunu kanıtlar (112).

2.4.5.Ortadan sapma (Standart deviasyon) skoru

Bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinde sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Ortadan sapma veya standart deviasyon skoru (SSS, SDS) için "Z-skoru" terimi de kullanılır. Vücut ölçümlerinin SDS olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açılarından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde bugün en seçkin yöntem olarak kabul edilmektedir (112).

Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma puanı (SDS), aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\text{SDS (Z skor)}: \frac{\text{Çocuk boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre ort. değer (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (SD) (cm)}}$$

Normal ortalama ve SD değerleri için hazırlanmış tartı ve boy tablolarından yararlanılır. Normal çocuklarda boy ölçümleri çan eğrisine uyan simetrik bir dağılım gösterdiğinden ortalama yerine median (50.persantil) değer kullanılabilir. Yaşına göre boy uzunluğu ortalamaya uyan bir çocukta SDS değeri "0" dır. + 2 SD ve -2 SD arası değerler normal üst ve alt sınırlar olarak kabul edilir. SDS yöntemi ile değerlendirme, yaşa göre boy uzunluğu dışında büyüme hızının, ağırlık, baş çevresi gibi antropometrik ölçümlerin yorumunda da kullanılır (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Artvin ili Yusufeli ilçesi, yaşları 6- 12 yıl aralığında olan ilköğretim okullarına devam eden çocuklarda yapıldı. Araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 15.05.2009 tarihli, 4.oturum toplantısında, 114 karar no'lu etik kurul onamı doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek-1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanım hikâyesi olanlar, ebeveynlerinden izin alınamayanlar çalışmaya alınmadı. Gerekli izin ve onamlar alındıktan sonra ilçe ilköğretim okullarında 6–12 yaşları arasında olan çocukların doğum tarihleri her öğrenciye ait dosyalardan sınıf öğretmeni yardımıyla alındı. Kronolojik yaş en fazla 6 aylık yaklaşık değerlerle kaydedildi. Tiroid bezi muayenesinden önce her çocuğun öz ve soy geçmişi özellikle tiroid hastalıkları yönüyle sorgulandı. Astım tanısı olan ve tedavi devam eden bir çocuk ve ventiküler septal defekt nedeni ile opere olan takibi süren bir çocuk çalışmaya alınmadı. Muayene ile evre 3 guatrı olan mental retarde, okul başarısı düşük bir çocuk ise ebeveynlerinden izin alınamadığı için çalışmaya katılamadı. Çalışmaya aynı yaş gruplarından 55 guatrlı ve 31 sağlıklı çocuk alındı.

Çocuklar aynı hekim tarafından muayene edildi ve palpasyon metodu ile guatr tespit edilen olgularda guatr evrelemesi DSÖ kriterlerine göre yapıldı.

Guatr Evrelemesi:

Evre 0: Guatr yok

Evre 1a: Guatr sadece palpasyonla saptanır

Evre 1b: Guatr palpe edilebilir. Boyun ekstansiyonda iken görülebilir

Evre 2: Boyun normal pozisyonda iken guatr görülür

Evre 3: 5 metre uzaktan görülebilen ileri derecede büyük guatr

Çocukların vücut ağırlığı ve boyu aynı hekim tarafından ölçüldü. Vücut ağırlığı ölçümü 'seca 727' marka, 100 gr'lık hassas elektronik terazi kullanılarak yapıldı. Boy ölçümü 1 mm'lik hassas 'harpender' stadiometre kullanılarak ayakta, ayakkabıları çıkarıldıktan sonra ölçüldü. Ağırlık, boy ölçümleri Neyzi ve arkadaşları (113) tarafından

hazırlanmış olan Türk çocuklarının büyüme ve gelişme normları kullanılarak değerlendirildi. Yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık saptandı. Ölçülen ağırlık ve boy uzunluğu ile toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini gösteren ortadan sapma ve standart deviasyon skoru (SSS, SDS) aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\frac{\text{Boy(cm)/ VA (kg) – yaş ve cinse göre ortalama değer(cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (SD) (cm)}}$$

Her olgudan 5 cc kan ve idrar örneği alındı. Alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi Serum ayrıldıktan sonra örnekler analiz edilene kadar -80 C'de saklandı. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 ºC'de bekletildikten sonra +4 ºC'ye konularak çözülmeleri sağlandı. Serumdan tiroid fonksiyon testleri, eser elementler ve ferritin çalışıldı.

FT3, FT4, TT3, TT4, TSH, ferritin serum düzeyleri Roche Modular Analytıcs E 170 otoanalizöründe electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' yöntemi ile Roche ticari kiti ile ölçüldü.

Bakır, çinko, selenyum, mangan ölçümü; klinik laboratuarlarda elemental analiz için yaygın olarak kullanılan atomik absorbsiyon spektrofotometrisi tekniği Perkin Elmer Analyst 800 AAS kullanılarak yapıldı.

Demir ölçümü Roche – Cobas 6000 otoanalizör ile spektrofotometrik yöntemle Cobase systemi kitleri ile yapıldı.

İdrarda iyot ölçümü için idrar numunesi polietilen kaplara alındı ve saklanmadan önce her 2.5 ml idrara 1 damla konsantre HCl damlatıldı. Bu numuneler çalışma öncesi kısa süre vortekslenerek homojen hale getirildi. Isıtıcı bloklara 250 mikrolitrelik idrar numuneleri pipetlendi, 750 mikrolitre klorik asit eklenerek karıştırıldı. Tüpler 50–60 dakika 110–115 santigrat derecelik ısıtıcı blokta mineralizasyonda tutuldu. Numuneli test tüpleri ortam sıcaklığına getirildi ve her tüpe 3,5 ml arsenik asit çözeltisi eklenerek karışmaları sağlandı, yine ortam sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Ardından her tüpe 350 mikrolitre serik amonyum sülfat çözeltisi konuldu ve vortekslendi. Standart seriden elde edilen eğri kullanılarak idrar numunelerindeki iyot miktarı hesaplandı.

Veriler SPSS programında İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical package for social sciences (SPSS) 15 paket programında yapıldı. Veriler değerlendirilirken normal dağılım gösterip göstermedikleri saptandı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde logaritmik olarak normal dağılıma uyup uymadıkları analiz edildi.

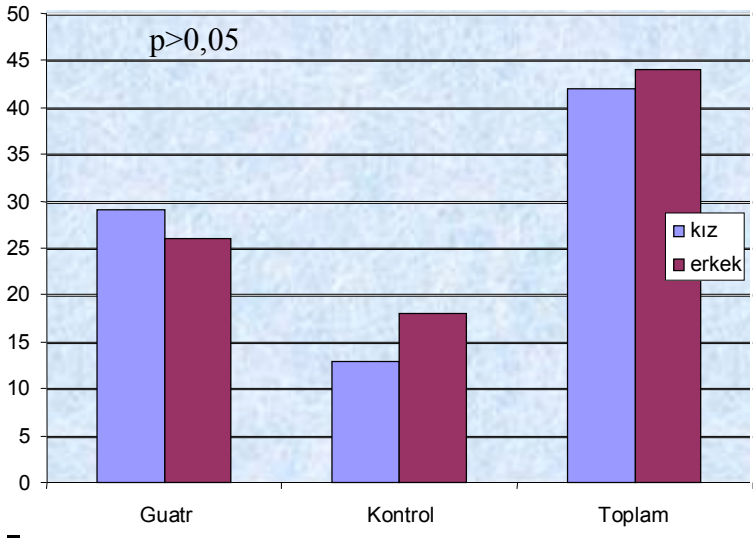
Analizler için K2, ANOVA, "Student t Testi", ''Lineer Regresyon'', 'Man-Whitney" , 'Kruskal- Wallis", "Pearson Korelasyon" testleri uygulandı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 55 guatrlı ve 31 kontrol grubu olmak üzere toplam 86 olgu alındı. Guatrı olan olguların 26'sı erkek (%47,3), 29'u ise kızdı (% 52,7). Kontrol grubunun 13'ü (%41,9) kız ve 18'i (%58,1) erkekti. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Guatrlı grup ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı sırası ile Tablo 7 ve Şekil 3'de gösterildi.

Tablo 7. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

	Guatr		**Kontrol**		**Toplam**	
	Sayı	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**
Kız	29	52,7	13	41,9	42	48,8
Erkek	26	47,3	18	58,1	44	51,2
Toplam	55	100	31	100	86	100



Şekil 3: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Guatrlı çocukların yaş ortalaması 9,4±1,3 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 9,1±1,2 yıldı. Guatrlı grup 6,5–12 yaş, kontrol grubu 7-12 yaş aralığındaydı. Yaşlar arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

DSÖ kriterlerine göre palpasyon metodu ile guatrı olan ve olmayan vakaların kullandıkları tuz tipi ile guatr varlığı arasındaki ilişki araştırıldı. Guatrlı olguların 25'i (% 45,5) iyotlu tuz ve 30'u (% 54,5) iyotsuz tuz, kontrol grubundaki olguların 27'si (% 90) iyotlu tuz ve 4'ü (% 10) iyotsuz tuz kullanıyordu. Guatrlı olgularda iyotsuz tuz kullanma oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Her iki grupta tuz kullanımıyla ilgili veriler Tablo 8'te, tuz kullanımının dağılımı ise Şekil 4'de gösterildi.

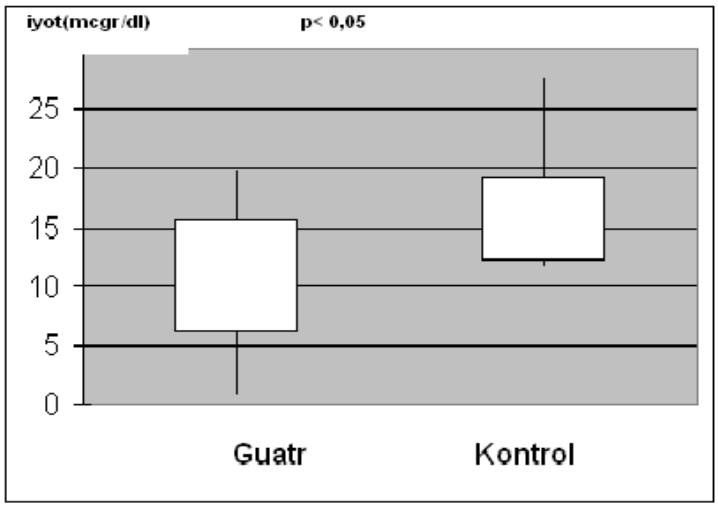
Tablo 8. Gruplara Göre Tuz kullanım Oranı

Tuz tipi	Guatr		Kontrol		Total	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
İyotlu tuz	25	45.5	27	90	52	61.2
İyotsuz tuz	30	54,5	4	10	34	38.8
Total	55	100	31	100	86	100



Şekil 4. Kontrol Grubu ve Guatrlı Olgularda Tuz Kullanımı Dağılımı

Guatrlı grupta idrarda iyot atılımı 6,05 µg/dL ile 15,65 µg/dL aralığında iken, kontrol grubunda 12,14 µg/dL ile19,16 µg/dL aralığında bulundu. Gruplar arasında idrarda iyot atılım düzeyleri karşılaştırıldığında guatrlı olgularda idrar iyot atılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p< 0,05$). Şekil 5'de her iki gruptaki idrar iyot atılımı verildi.



Şekil 5. Guatr ve Kontrol Grublarında İdrar İyot Düzeyleri Karşılaştırılması

İdrarda iyot atımına göre hastalarda iyot eksikliği derecesi belirlendi. İdrar iyot düzeyi 10 µg/dL'nin altındaki olgularda iyot eksikliği olduğu, 10 µg/dL'nin üzerinde idrar atılımı olan olgularda ise idrar iyot atılımının normal olduğu kabul edildi. İyot eksikliği 22 (%25,5) olguda saptandı. Diğer 64 (%74,5) olguda ise iyot eksikliği tespit edilmedi.

İyot eksikliği olanların ortalama idrar iyot atılımı 6,1±22 µg/dL iken, iyot atılımı normal olanlarda 14,7±3,4 µg/dL olarak tespit edildi. İyot eksikliği olanların %54,5'i iyotsuz tuz kullanırken, iyot eksikliği olmayanların %66,7'si iyotlu tuz kullanmaktaydı. İyot eksikliği olmayanlarda iyotlu tuz kullanım oranının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Elde edilen değerler Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Tuz Kullanımının Dağılımı

İyot Eksikliği	**Var**		**Yok**		**Total**	
	Sayı	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**
İyotlu tuz	10	45.5	42	66,7	52	61.2
İyotsuz tuz	12	54,5	22	33,3	34	38.8
Total	22	100	64	100	86	100

İyot eksikliği olanlar idrar iyot atılımı 2 µg/dL' nin altında ise ağır, 2–4,9 µg/dL aralığında olanlar orta düzeyde iyot eksikliği, 5–9,9 µg/dL aralığında olanlar ise hafif

iyot eksikliği olarak değerlendirildi. Ağır iyot eksikliği tespit edilen 1 kişi iyotsuz tuz kullanmaktaydı. Orta derecede iyot eksikliği olan 5 kişiden 4'ü (%80,0) iyotsuz tuz kullanmaktaydı. Hafif iyot eksikliği tespit edilen 16 çocuktan 9'u (%56,3) iyotlu tuz, 7'si ise iyotsuz tuz kullanmaktaydı. İyot eksikliği daha belirgin olanlarda iyotsuz tuz kullanım oranının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (P<0,05). İyot eksikliği derecesine göre kullanılan tuz tipinin oranları Tablo 10' da gösterildi.

Tablo 10. İyot Eksikliği Derecesine Göre Kullanılan Tuz Tipinin Oranları

	İyotlu Tuz		**İyotsuz Tuz**	
	Sayı	**(%)**	**Sayı**	**(%)**
Ağır iyot eksikliği	0	(%0)	1	(%100)
Orta iyot eksikliği	1	(%20)	4	(%80)
Hafif iyot eksikliği	9	(%56,3)	7	(43,8)
Normal	42	(%66,7)	22	(33,3)
Total	52	(61,2)	34	(%38,8)

İyot eksikliği olmayanlarda 30 vakada (%46,9) guatr yoktu, 14 (%21,9) vakada evre 1a, 20 (%31,3) vakada evre 1b guatr mevcuttu. Ancak evre 2 guatrlı olgu yoktu. İyot eksikliği olanlarda sadece 1 (%4,5) vakada guatr yoktu, 1(%4,5)vakada evre 1a, 16 (%72,7) vakada evre 1b, 4(%18,2) vakada ise evre 2 guatr tespit edildi. Guatr varlığı ve derecesi ile iyot eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. İyot eksikliği olan ve olmayanlarda guatr evrelemesine göre dağılımı Tablo 11'de gösterildi (p<0,05).

Tablo 11. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Guatr Evrelerine Göre Dağılım

	Guatr yok	**Evre 1a**	**Evre 1b**	**Evre 2**	**Toplam**
İyot eksikliği yok	30(%46,9)	14(%21,9)	20(%31,3)	0(%0)	64(%100)
İyot eksikliği var	1(%4,5)	1(%4,5)	16(%72,7)	4(%18,2)	22(%100)
Toplam	31	15	36	4	86

İyot eksikliği olan ve olmayanlarda tiroid fonksiyon testleri bakıldı. İyot eksikliği olanlarda TSH 4,46±2,45 µIU/mL, FT4 ortalama 1,28±0,13 ng/dL, FT3 ortalama 4,3±90,40 pg/mL, TT3 ortalama 1,50±0,8 ng/mL, TT4 ortalama değeri 8,96±1,13 ng/dL olarak tespit edildi. İyot eksikliği olmayanlarda ise TSH ortalama değeri 3,22±1,34 µIU/mL, FT4 ortalama 1,26±0,11 ng/dL, FT3 ortalama değeri 4,16±0,42 pg/mL, TT3 ortalama değeri 1,49±0,19 ng/mL, TT4 ortalama 9,02±1,22 ng/dL olarak tespit edildi. TSH ve FT3 ile iyot eksikliği olanlarda daha yüksek seviyede tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). İyot eksikliği olan ve olmayanlarda tiroid hormonlarının ve idrar iyot atılımının ortalama değerleri Tablo 12'de gösterildi.

Tablo 12. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Tiroid Hormonları ve İdrar İyot Atılımı Ortalama Değerleri

İyot eksikliği	**VAR**	**YOK**	**p**
TSH (µIU/mL)	4,46 ± 2,45	3,22±1,34	p<0.05
FT3 (pg/mL)	4,3 ± 90,40	4,16±0,42	p<0.05
TT3 (ng/mL)	1,50 ± 0,8	1,49±0,19	p>0.05
FT4 (ng/dL)	1,28 ± 0,13	1,26±0,11	p>0.05
TT4 (ng/dL)	8,96 ±1,13	9,02±1,22	p>0.05
İdrarda I (µg/dL)	6,1 ± 22	14,7±3,4	

İyot eksikliği ile serum eser element seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldı. İyot eksikliği olanlarda ortalama selenyum değeri 167,86±99,24 µg/L, bakır düzeyi 145,36±28,22 mg/dL, mangan düzeyi 3,38±3,68 µg/L, çinko düzeyi 191,32±34,87 µg/dL, demir düzeyi 91,91±28,02 µg/dL, ferritin ortalama değeri 32,79 ± 13,58 ng/mL olarak ölçüldü. İyot eksikliği olmayanlarda ise ortalama selenyum değeri 245,35±143,68 µg/L, bakır düzeyi 155,05±37,97 mg/dL, mangan düzeyi 6,70 ±10,74 µg/L, çinko düzeyi 177,78± 44,06 mg/dL, demir düzeyi 101,08±33,12 µg/dL, ferritin ortalama değeri 38,52 ± 22,43 ng/mL olarak ölçüldü.

Serum selenyum düzeyleri ile iyot eksikliği olanlarda düşük olarak tespit edilirken, çinko seviyesi iyot eksikliği olanlarda daha yüksek seviyedeydi ($P<0,05$).

Eser Elementlerin İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Ortalama Seviyeleri Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Eser Elementlerin İyot Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Ortalama Seviyeleri

	İyot Eksikliği Var	**İyot Eksikliği Yok**	**p**
Mangan(µg/L)	3,38 ± 3,68	6,70 ± 10,74	p>0.05
Çinko (mg/dL)	191,32 ± 34,87	177,78 ± 44,06	p<0.05
Selenyum (µg/L)	167,86 ± 99,24	245,35 ± 143,68	p<0.05
Bakır (mg/dL)	145,36 ± 28,22	155,05 ± 37,97	p>0.05
Demir (mcg/dL)	91,91 ± 28,02	101,08 ± 33,12	p>0.05

İyot eksikliği olan ve olmayanlarda büyüme incelendiğinde iyot eksikliği olanlarda Boy SDS -0,82 ± 0,86 iken, iyot eksikliği olmayanlarda ortalama -0,28 ± 0,98 olarak tespit edildi. İyot eksikliği olanlarda Boy SDS'nin olumsuz şekilde etkilendiği ve farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. VA SDS ortalaması, iyot eksikliği olanlarda -0,78 ± 0,60 iken, iyot eksikliği olmayanlarda ortalama 0,23 ± 0,88 olarak tespit edildi. VA SDS iyot eksikliği olan olgularda istatistiksel anlamlı şekilde geri idi (p<0,05). İyot eksikliği ile RT arasında korelasyon tespit edilmedi (p>0,05). İyot eksikliğinin büyüme üzerine etkisi Tablo 14' te gösterildi.

Tablo 14. İyot Eksikliği Olan ve Olmayanların Boy SDS, VA SDS, RT Ortalamaları

İyot Eksikliği	**VAR**	**YOK**		**p**
Boy SDS	-0,82 ± 0,86	-0,28 ± 0,98	t= 0,03	p<0.05
VA SDS	-0,78 ± 0,60	0,23 ± 0,88	t= 0,008	p<0.05
RT (%)	0,89 ± 0,21	0,96 ± 0,15	t= 0,21	p>0,05

Serum TSH, FT3 ve TT3 ortalama değerleri guatrlı olgularda daha yüksek saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi(P<0,05). Fakat serum FT4 ve TT4 değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). İdrarda iyot atılımının guatrlı olgularda 5,99±15,71 µg/dL aralığında iken, kontrol grubunda 12,1±19,46 µg/dL aralığında bulundu. Guatrlı olgulardaki idrar iyot düzeyi

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu(P<0,05). Olgu grupları arasında tiroid hormonların düzeyleri ve idrar iyot atılımı ortalama değerleri Tablo 15 'te verildi.

Tablo 15. Gruplara Göre Tiroid Hormonları ve İdrarda İyot Düzeylerinin Dağılımı

	Guatr	**Kontrol**		**p**
TSH (µIU/mL)	10.4 ± 1.94	2.61± 0.78	t= 12,05	p<0.05
FT3 (pg/mL)	4,42 ± 0,37	3,86 ± 0,24	t= 6,1	p<0.05
TT3 (ng/mL)	1,56 ± 0,17	1,38 ± 0,15	t= 1,7	p<0.05
FT4 (ng/dL)	1,28 ± 0,12	1,23 ± 0,11	t=0, 27	p>0.05
TT4 (ng/dL)	9,13 ± 1,19	8,78 ± 1,18	t=0,27	p>0.05
İdrarda I (µg/dL)	10,85 ± 4,86	15,65 ± 3,51	t= 3,49	p<0.05

Tüm olgularda serum eser elementlerinin seviyesi ölçüldü. Guatrlı ve kontrol grubunda serum Mn, Zn, Se, Cu ve Fe'in ortalama düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Her iki grupta eser elementlerin ortalama değerleri Tablo16'da gösterildi.

Tablo 16. Gruplara Göre Eser Elementlerin Dağılımı

	Guatr	**Kontrol**		**p**
Mangan(µg/L)	5,9 ± 9,3	5,6 ± 10	t= 0,001	p>0.05
Çinko (mg/dL)	181,9 ± 35,3	180 ± 52,6	t= 4,8	p>0.05
Selenyum (µg/L)	207,7 ± 144,7	257 ± 119,1	t= 0,27	p>0.05
Bakır (mg/dL)	147,8 ± 32,2	160,9 ± 40,6	t= 0,38	p>0.05
Demir (µg/dL)	95,4 ± 32,9	104,6 ± 29,6	t= 0,42	p>0.05

Guatrlı çocuklarda ferritin düzeyi ortalaması 33,5 ± 16,9 ngr/mL; kontrol grubunda 43,05 ± 25 ngr/mL olarak tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (t=3,07, p<0.05).

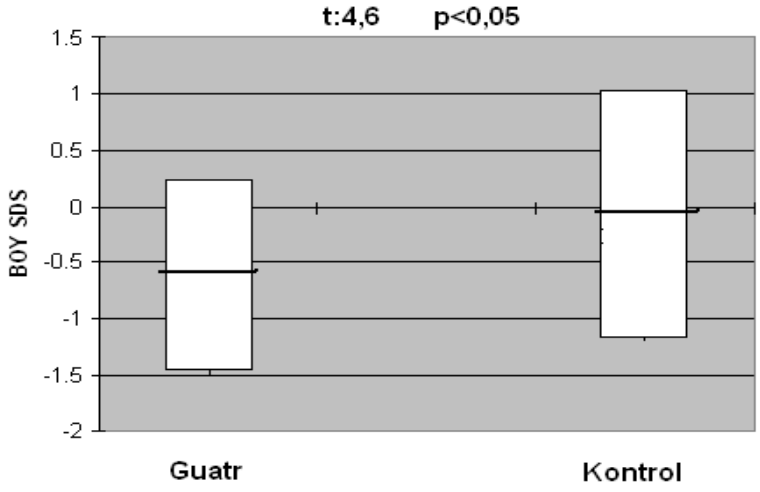
Guatrlı olgularda büyümenin etkilendiği; guatrlı olgularda Boy SDS ortalama değeri -0,61 ± 0,85 iken kontrol grubunda -0,07 ± 1,1 olduğu görüldü. VA SDS guatrlı olgularda ortalama -0,59 ± 0,63 iken kontrol grubunda 0,02 ± 1,04 idi. Boy SDS ve VA

SDS'lerin guatrlı çocuklarda daha geri olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). RT'lerde ise anlamlı fark yoktu. Guatrlı olgularda ortalama 0,92 ± 0,16 iken kontrol grubunda 0,99 ± 0,18 idi ($p>0.05$). Veriler Tablo 17'de gösterildi.

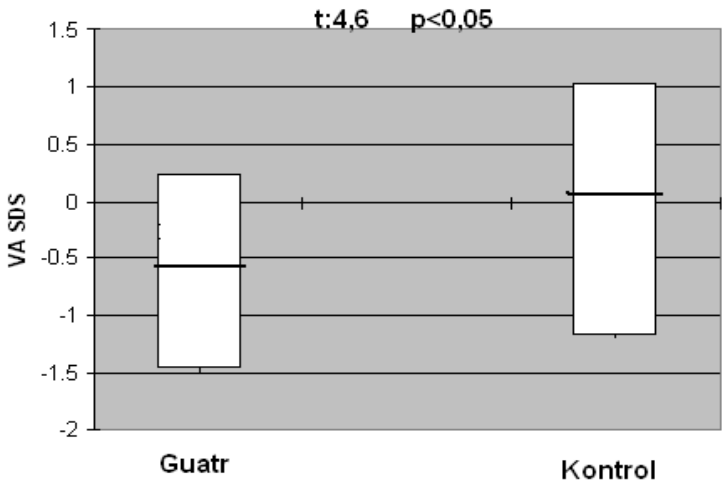
Tablo 17. Gruplara Göre Boy SDS, VA SDS ve RT dağılımı

	Guatr	**Kontrol**		**p**
Boy SDS	-0,61 ± 0,85	-0,07 ± 1,1	t= 4,6	p<0.05
VA SDS	-0,59 ± 0,63	0,02 ± 1,04	t= 4,64	p<0.05
RT (%)	0,92 ± 0,16	0,99 ± 0,18	t= 0,29	p>0.05

Guatrlı olgularda ve kontrol grubunda Boy SDS ve VA SDS ortalama değerleri sırası ile Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Gruplara Göre Boy SDS Dağılımı



Şekil 7. Gruplara Göre VA SDS Dağılımı

Olguların 15'i (% 27,2) Evre 1a, 36'sı (% 65,2) Evre 1b ve 4'ü (% 7,27) Evre 2 guatra sahip olduğu görüldü. Evre 3 guatrı olan olgu yoktu. Guatrlı olguların guatr evrelerine göre dağılımı Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Guatrlı Vakaların Evrelere Göre Dağılımlımı

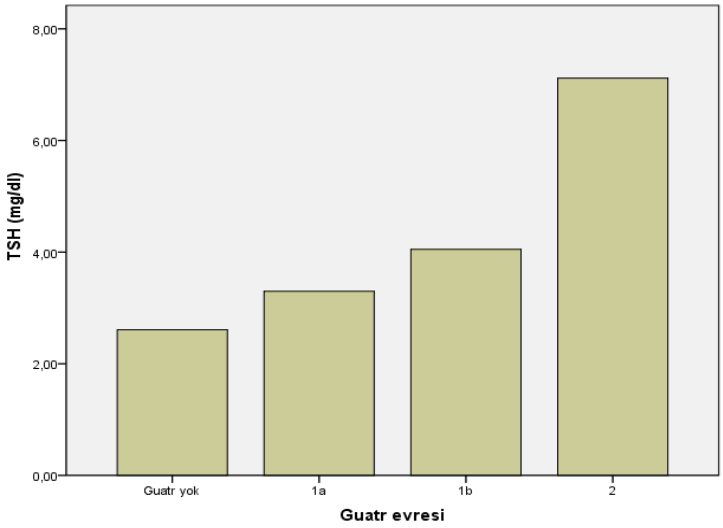
Evre	Sayı	Oran (%)
Evre 1a	15	27,2
Evre 1 b	36	65,2
Evre 2	4	7,27
Toplam	55	100

Tiroid hormonlarının ortalama değerlerinin guatr evrelerine göre dağılımına bakıldığında TSH ortalama değerinin Evre 1a'da 3,2 ± 1 µIU/mL, Evre 1b'de 4,0 ± 1,7 µIU/mL, Evre2'de 6,9 ± 2,7 µIU/mL, kontrol grubunda ise 2,6 ± 0,78 µIU/mL olduğu görüldü. TSH değeri guatr evresi arttıkça serumda daha yüksek düzeylerde tespit edildi ve guatr evreleri ile TSH düzeyi arsında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$). TT3 ortalama değerlerinde ise Evre 1a'da 1,30 ± 1 ng/mL, Evre 1b'de 1,5 ±

0,1 ng/mL, Evre 2'de 1,5± 0,1 ng/mL, kontrol grubunda ise 1,3±0,1 ng/mL idi. TT3 ortalama değerleri de guatr evreleri arttıkça artmaktaydı ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). FT3 evrelere göre ortalama değerlerinde de anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. Evre1a'da 4,3+-0,31 pg/mL, Evre 1b'de 4 ± 40,3 pg/mL, Evre 2'de 4,1±0,3 pg/mL ve kontrol grubunda ortalama FT3 değeri 3,8±0,2 pg/mL idi. Ortalama FT3 değeri guatrı olanlarda daha yüksek düzeydeydi ve guatr evresi ile doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0.05$). TT4 ve TT4 ortalama değerlerinde ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Tiroid hormonlarının ortalama değerlerinin guatr evrelerine göre dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir. Evrelere göre TSH ortalama değerleri Şekil 8'de gösterildi.

Tablo 19. Guatr Evrelerine Göre Tiroid Hormonlarının Ortalama Değerleri

	Evre 1a	**Evre 1**	**Evre 2**	**Kontrol**	**p**
TSH (µIU/mL)	3,2±1	4,0 ±1,7	6,9±2,7	2,6±0,78	p<0.05
TT3 (ng/mL)	1,30±1	1,5± 0,1	1,5±0,1	1,3±0,1	p<0.05
FT3 (pg/mL)	4,3±0,31	4,4± 0,3	4,1±0,3	3,8±0,2	p<0.05
FT4 (ng/dL)	1,3±0,1	1,2± 0,1	1,0±0,01	1,2±0,1	p>0.05
TT4 (µg/dL)	9,4±1,2	9,1± 1,1	7,8±1,1	8,7±1,2	p>0.05

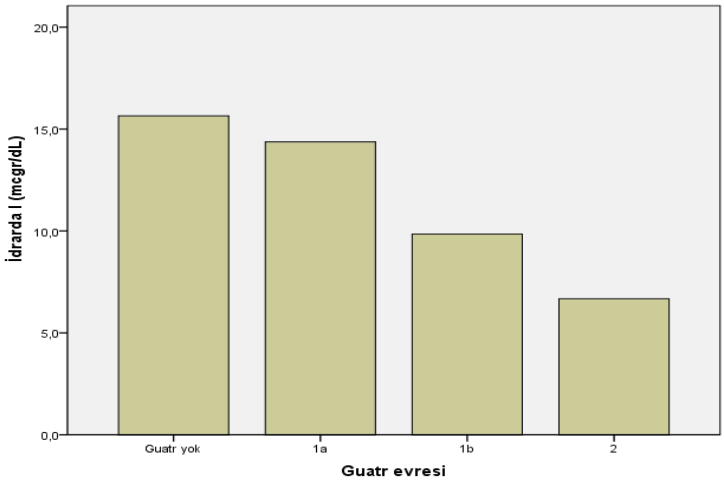


Şekil 8. TSH Ortalama Değerlerinin Guatr Evrelerinde Dağılımı ($p<0,05$)

Çalışmamızda guatr evreleri ile idrar iyot düzeyleri arasında da negatif korelasyon saptandı (p<0.05). Tablo 20'de evrelere göre idrar iyot atılımı ortalama değerleri gösterildi. Şekil 9'da ise idrar iyot atılımının evrelere göre dağılımı sunuldu.

Tablo 20. Guatr Evrelerine Göre Ortalama İdrar İyot Düzeyleri

	Evre 1a	**Evre 1b**	**Evre 2**	**Kontrol**	**p**
İyot (µg/dL)	14,5 +4,5	9,9+4,3	6,8+2	15,6+3,6	p<0.05



Şekil 9. İdrar İyot Atılımının Evrelere Göre Dağılımı

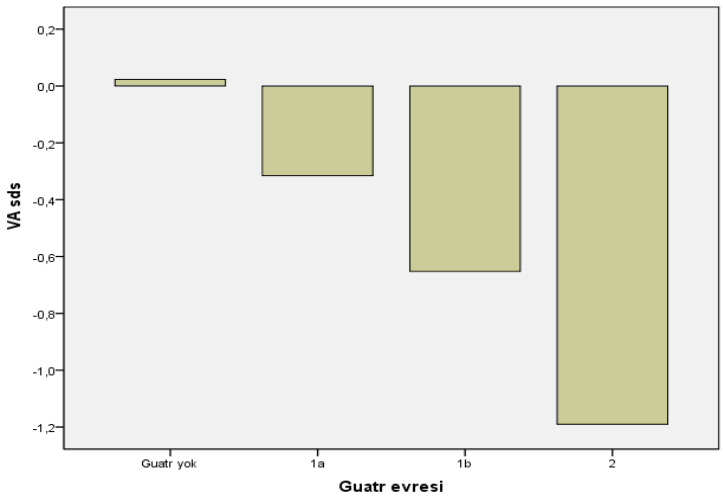
VA SDS ve BOY SDS'nin evre arttıkça azaldığı; BOY SDS ortalama değerlerinin Evre1a'da -0,43 ± 0,84, Evre 1b'de -0,60 ± 0,77, Evre 2'de -1,77 ± 0,57 ve kontrol grubunda -0,05 ± 1,09 olduğu görüldü. VA SDS'nin Evre 1a'da -0,320±,51, Evre 1b'de -0,670±,61, Evre 2'de -1,220±,53 ve kontrol grubunda ise -0,071±,08 idi. VA SDS ve BOY SDS'lerde guatrda evrelere göre anlamlı istatistiksel farklılık bulundu (p<0.05). RT'nın ise anlamlı istatistiksel farklılık göstermediği görüldü (p>0.05). Olguların guatr evrelerine göre boy SDS, VA SDS ve RT ortalama değerleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Büyümenin Guatr Evrelerine Göre Değerlendirilmesi

	Evre 1a	**Evre 1b**	**Evre 2**	**Kontrol**	**p**
Boy SDS	-0,43±0,84	-0,60± 0,77	-1,77 ± 0,57	-0,05±1,09	p<0,05
VA SDS	-0,32±0,51	-0,67 ± 0,61	-1,22± 0,53	-0,07±1,08	p<0,05
RT	0,98± 0,11	0,89 ± 0,18	0,96 ± 0,08	1,0±0,19	p>0,05

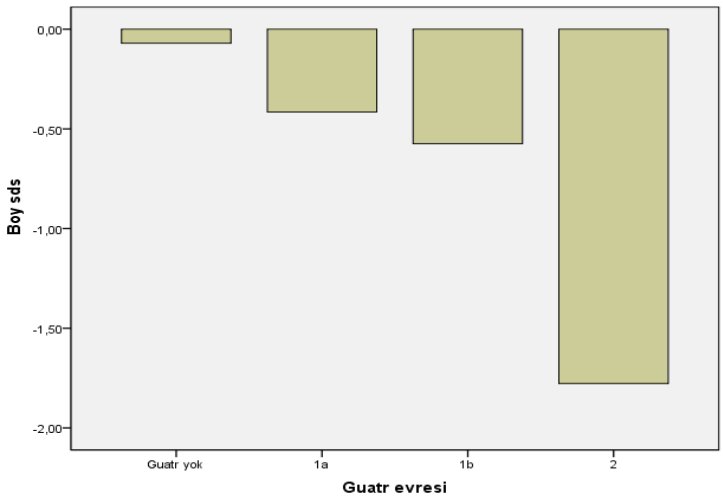
VA SDS ve BOY SDS'nin guatr evrelerine göre dağılımı Şekil 10 ve 11'de gösterilmiştir.

P<0,05



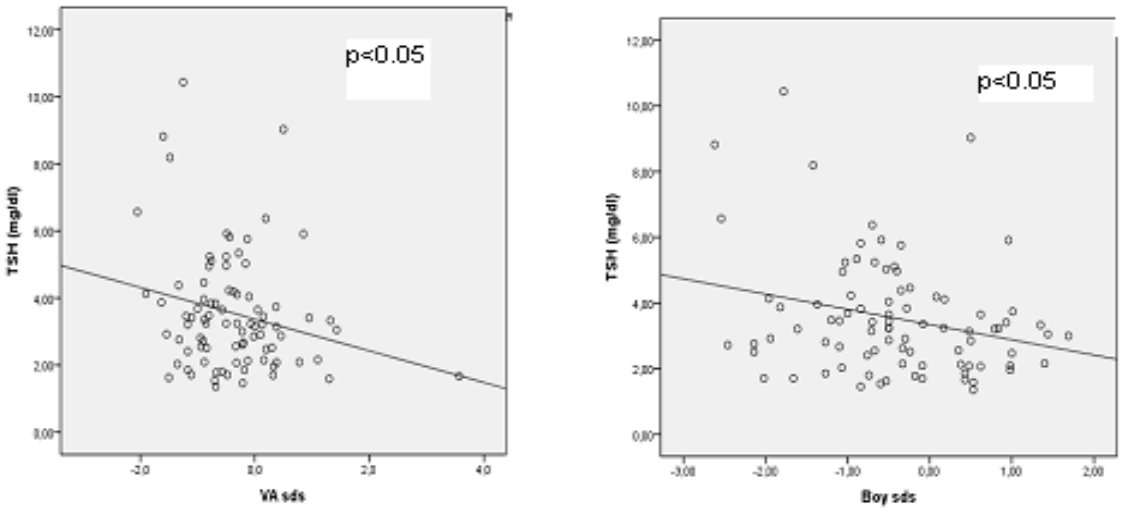
Şekil 10. VA SDS ile Guatr Evreleri Arasındaki İlişki

P<0,05



Şekil 11. Boy SDS ile Guatr Evreleri Arasındaki İlişki

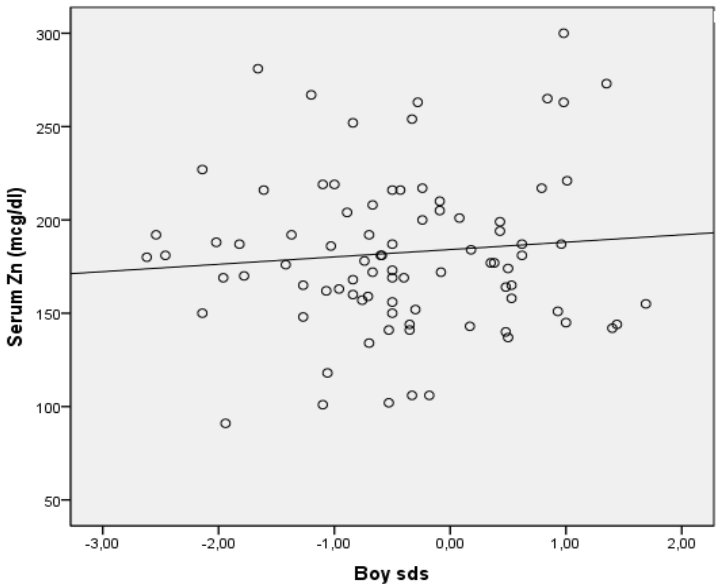
Serum TSH düzeyi ile VA SDS ve BOY SDS arasındaki negatif korelasyon tespit edildi, Şekil12-13'de gösterildi.



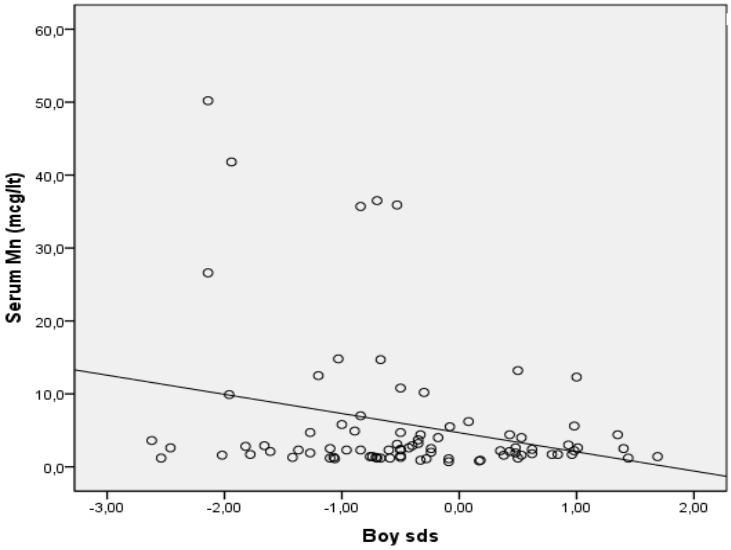
Şekil 12–13. TSH düzeyi ile VA SDS ve BOY SDS arasındaki ilişki.

Eser element düzeylerinin büyüme üzerine etkileri araştırıldı. Lineer regresyon analizi ve pearson korelasyon testleri uygulandı. Lineer regresyon analizinde Boy SDS ve VA SDS'nin serum çinko, selenyum, bakır, demir, ferritin düzeyi ile ilişkili olduğu, büyümenin serum çinko, selenyum, bakır, demir, ferritin seviyeleri ile olumlu şekilde etkilendiği, mangan seviyesinin ise olumsuz yönde etkilediği tespit edildi (r^2=0,42). Pearson korelasyon testi uygulandı. Eser elementlerle büyümenin korelasyon gösterdiği görüldü ($p<0,05$).

Boy SDS'yi en fazla etkileyen eser elementin çinko olduğu tespit edildi (r^2=). Mangan ile boy SDS arasında ise negatif korelasyon tespit edildi. Elde edilen veriler Şekil 14-15'de gösterildi.



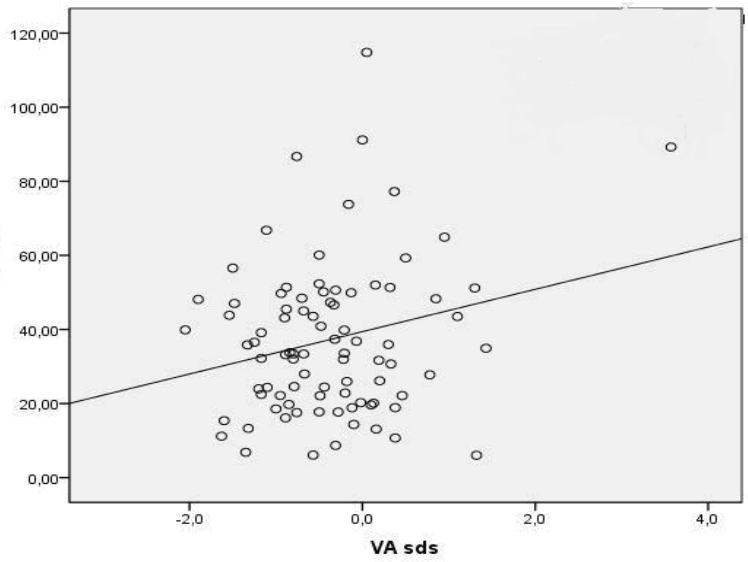
Şekil 14. Zn Seviyesi ile Boy SDS Arasındaki İlişki



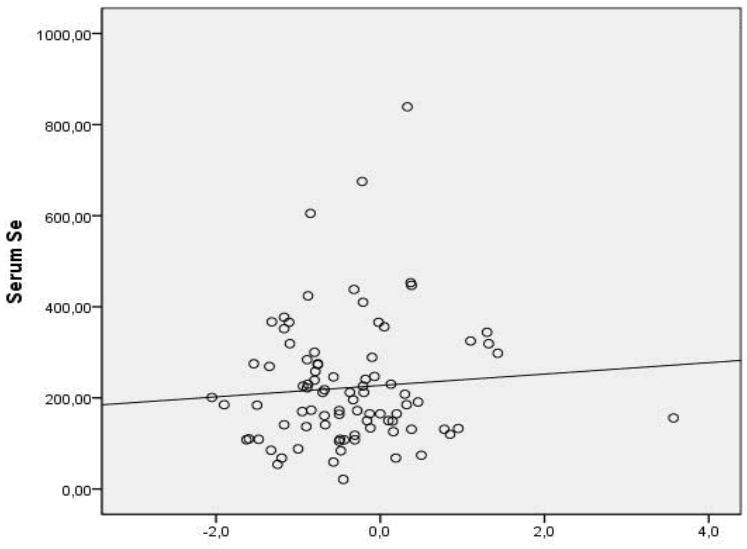
Şekil 15. Mn Seviyesi ile Boy SDS Arasındaki İlişki

VA SDS ile selenyum, çinko, mangan, demir, bakır seviyeleri arasında da lineer regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı(r^2=0,47). Pearson korelasyon testinde, eser elementlerden Se, Zn, Cu, Fe ile VA SDS ile pozitif korelasyon gösterdiği, selenyum düzeyinin VA SDS'yi daha fazla etkilediği, Mn ile VA SDS arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($p< 0,05$).

Ferritin ile olan VA SDS arasındaki ilişki Şekil 16'da, selenyum seviyesi ve VA SDS arasındaki ilişki Şekil 17'de sunulmuştur.



Şekil 16. Ferritin Düzeyi ile VA SDS Arasındaki İlişki



Şekil 17. Selenyum Düzeyi ile VA SDS Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklinde değişikliklere ya da hormon salgılanmasında düzensizliklere neden olmaktadır. Guatr, her ne sebeple olursa olsun tiroid bezinin büyümesi durumu için kullanılan bir ifade olup, diffüz ya da nodüler şekilde olabilir. Guatr patogenezinde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Guatr; hipotiroidi, hipertiroidi ya da normal tiroid fonksiyonu ile beraber olabilir. Bir bölgede yaşayan nüfusun %10'undan veya 5–12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inden fazlasında guatr bulunmasına *endemik guatr* denir (114). Endemik guatr gelişmesinde; iyot eksikliğinin yanı sıra, guatrojen denilen besin maddeleri (lahana, karnıbahar, turp vb.), yiyeceklerde bulunan tiyosiyanatlar, suda bulunan kalsiyum miktarı ve floridler de rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde en önemli etken iyot eksikliği olup, diğer faktörlerin guatrojenik etkileri iyot eksikliği zemininde belirgin olmaktadır (22, 115).

Genel olarak bir endemik guatr bölgesi olan ülkemizde iyot yetersizliğine bağlı guatr önemli bir halk sağlığı sorunudur. İstanbul Üniversitesi'nden Urgancıoğlu ve Hatemi'nin (116) farklı yörelerden getirilen içme sularının %19'unda iyot konsantrasyonlarını düşük bulmalarını takiben, 1980 yılından itibaren ülkemizde guatr epidemiyolojisini araştırmak için sahaya çıkarak değişik coğrafi bölgelerden, 8 yıl boyunca 73.757 kişide Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterlerine uyularak yapılan endemik guatr çalışmasında, bütün guatr derecelerinin birlikte değerlendirildiği guatr prevalansı %30,5 olarak belirlenmiştir.

Sağlık Bakanlığı 1995 yılından itibaren tüm illerde 'İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Kontrolü Programı' başlatmıştır. Bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmanın sonuçları bölgenin orta derecede iyot eksikliği bölgesi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yine bölgemizde yapılan gözlemler Kuzey Doğu Erzurum yörelerinde yer yer yüksek endemisite gösteren bölgelerin olabileceğini düşündürmektedir (46).

Cinsiyet ile guatr sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda cinsiyet ile guatr olma arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda guatrlı vakaların %52,7'si kız (29) iken %47,3'ü (26) erkekti ancak cinsiyet ile guatrlı olma arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi($p>0,05$).

Sermez ve arkadaşları (117) İzmir'de %35, erkelerde %32,5, Hatun ve arkadaşları (118) Kocaeli'nde kızlarda %14,2 erkeklerde %12,4, Uygun ve arkadaşları (119) ise Elazığ'da kızlarda %88, erkeklerde%86, Olgun ve arkadaşları (47) Yusufeli ilçesinde yaptıkları çalışmada guatr sıklığı kızlarda %87, erkeklerde %84,9 olarak bulmuşlar. Bahsedilen bu çalışmalarda cinsiyet ile guatr arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir($p>0,05$). Bilgen ve arkadaşlarının (46) Erzurum il merkezinde kızlarda %42, erkeklerde %29, Yordam ve arkadaşları (120) Büyük Çayır Köyünde kızlarda %96, erkeklerde %29 olarak tespit etmişler, guatrın kızlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu ifade etmişler ancak kızlarda yüksek olmasının nedenini açıklayamamışlardır.

Ülkemizde şimdiye kadar bölgelere göre guatr sıklığı ve iyot eksikliği ile ilişkiyi araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır (37). Bu çalışmaların sonuçlarına göre ülkemiz genel olarak orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte ağır iyot eksikliği dikkate alındığında guatr sıklığı %92 gibi çok yüksek değerlere çıkabilmektedir (121). Guatr ile idrarda iyot atılımının karşılaştırıldığı çalışmaların hemen hepsinde özellikle endemik guatr bölgelerinde idrar iyot atılımının düşük olduğu ve guatrlı olgularda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

İdrar iyot atılımı, iyot eksikliğinin en iyi göstergesidir. Araştırmamızda iyot eksikliği 22 (%25,5) olguda saptandı. Diğer 64 (%74,5) olguda ise iyot eksikliği tespit edilmedi. İyot eksikliği olanların ortalama idrar iyot atılımı 6,1±22 µg/dL iken, iyot atılımı normal olanlarda 14,7±3,4 µg/dL olarak tespit edildi. İyot eksikliği olanların %54,5'i iyotsuz tuz kullanırken, iyot eksikliği olmayanların %66,7'si iyotlu tuz kullanmaktaydı. İyotlu tuz kullanımı ile idrar iyot atılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$).

Çalışmamızda guatrlı olgularda idrar iyot atılımı 6,05 µg/dL ile 15,65 µg/dL aralığında iken, kontrol grubunda 12,14 µg/dL ile 19,16 µg/dL aralığında bulundu. Gruplar arasında idrarda iyot atılım düzeyleri karşılaştırıldığında guatrı olan vakalarda idrar iyot atılımı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük tespit edildi ($p<0,05$). Olgularda guatr evrelerine göre idrar iyot atılımı karşılaştırıldığında evre 1a'da 14,5±4,5 µg/dL evre 1b'de 9,9±4,3 µg/dL, evre 2 'de 6,8±2, 0 µgr/dL iken kontrol grubunda

15,6± 3,6 µg/dL olarak bulundu. Guatrlı olgularda ileri evrelerde idrar iyot atılımının daha düşük olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bölgenin dağlarla çevrili olması, ekonomisinin nispeten dışarıya kapalı olması, iyotlu tuz kullanımı artmış olmasına rağmen henüz istenilen düzeyde olmamasının bu sonuçla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Aynı bölgede 2002 yılında Olgun ve arkadaşları (47) tarafından 6–15 yaş aralığında 126'sı erkek, 124'ü kız toplam 250 öğrencide palpasyon metodu ile guatr sıklığı bakımından değerlendirilmiş, her vakanın ultrason ile tiroid volumüne bakılmış ve idrarda iyot düzeyleri ölçülmüştür. Hem palpasyon metodu hem de ultrasonografik metoda göre guatr tespit edilen vakaların ortalama idrar iyot atılımı, guatr tespit edilmeyen vakaların ortalama iyot atımından anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur($p<0,001$). Guatrlı olgularda idrarda iyot düzeyi 3,5±3,6µg/dL, guatrı olmayanlarda 11,4±4,2µg/dL olarak bulunmuştur. İdrar iyot atılımının ileri evre guatrı olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu, ağır iyot eksikliği derecesiyle uyumlu gözlendiği bu çalışmada belirtilmiştir.

Yordam ve arkadaşları (120) Büyük Çakır Köyünde yaptıkları çalışmada, idrar iyot düzeylerini ağır iyot eksikliği ile uyumlu olarak bulmuşlardır.

Semiz ve arkadaşları (122) Antalya'da guatr prevalansını %35 olarak bulurken guatrlı olgularda idrar iyot düzeylerini hafif-orta derecede iyot eksikliği değerleri ile uyumlu olarak bulmuşlardır. İyot eksikliği ile guatr arasındaki ilişki rapor edilmiştir.

Erdoğan ve arkadaşları (123) Ankara'da 9–11 yaş grubu okul çocuklarında yaptıkları çalışmada guatr sıklığını %26,7 Kastamonu'da % 40,3 olarak bulurken, idrar iyot düzeylerini de orta derecede iyot eksikliği değerleri ile uyumlu olarak bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar Bayburt'ta USG ile guatr sıklığını %44,8, Trabzon'da %51,7 olarak bulmuş olup, idrar iyot düzeylerini de ağır iyot eksikliği değerleri ile uyumlu olarak bulmuşlardır.

Mohapatra ve arkadaşları (124) Batı Orissa bölgesinde yaptıkları bir çalışmada guatr prevalansını %10,8 olarak bulmuş olup idrar iyot düzeylerini ise çalışmaya alınan vakaların %9,2'sinde normal, %1,5'inde hafif, %59,4'ünde orta, %29,9'unda ağır iyot eksikliği ile uyumlu olarak bulmuşlardır.

İyot eksikliği olan bölgelerde, guatrı olan ve olmayan vakalarda, tiroid hormonları birçok çalışmada araştırılmıştır. İyot eksikliğinde tiroid hormon sentezini artırmak için tiroid bezinin iyodu yakalama, konsantre etme yeteneği artar ve T3 yapımı T4' e göre artar. TSH uyarısı sonucu tiroid bezi büyür. T4 düzeyleri düşük, T3 normal ya da artmış, T3 /T4 artmış olarak bulunur. TSH normal ya da artmış, tiroglobulin düzeyleri artmıştır. İyot eksikliği tiroid bezinin TSH'ya duyarlılığını artırmakta ve normal TSH düzeylerinde de guatr görülebilmektedir (125).

Bizim çalışmamızda guatrlı olgularda serum TSH, FT3 ve TT3 değerleri normal veya yüksek saptandı ve ortalama değerlerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$). Fakat serum FT4 ve TT4 değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda tiroid hormonlarının ortalama değerlerinin guatr evrelerine göre dağılımına bakıldığında TSH ortalama değerinin Evre 1a'da 3,2 ± 1 µIU/mL, Evre 1b'de 4,0 ± 1,7 µIU/mL, Evre2'de 6,9 ± 2,7 µIU/mL, kontrol grubunda ise 2,6 ± 0,78 µIU/mL olduğu görüldü. TSH düzeyi guatr evresi arttıkça serumda daha yüksek düzeylerde tespit edildi ve guatr evreleri ile TSH değerleri arsında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$). TT3 ortalama değerlerinde ise Evre 1a'da 1,30 ± 1 ng/mL, Evre 1b'de 1,5 ± 0,1 ng/mL, Evre 2'de 1,5± 0,1 ng/mL, kontrol grubunda ise 1,3±0,1 ng/mL idi. TT3 ortalama değerleri de guatr evreleri arttıkça artmaktaydı ve istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05$). FT3 evrelere göre ortalama değerlerinde de anlamlı istatistiksel farklılık bulundu. Evre1a'da 4,3+-0,31 pg/mL, Evre 1b'de 4 ± 40,3 pg/mL, Evre 2'de 4,1±0,3 ve kontrol grubunda ortalama FT3 değeri 3,8±0,2 pg/mL idi. Ortalama FT3 değeri guatrı olanlarda daha yüksek düzeydeydi ve guatr evresi ile doğru orantılı olarak artmaktaydı ($p<0.05$). FT4 ve TT4 ortalama değerlerinde ise istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Teziç ve arkadaşları (43) ağır iyot eksikliği bölgesi olan Şalpazarında 6–20 yaş gruplarında yaptıkları çalışmada ileri evre guatrı olanlarda TSH, TT4, TT3 düzeylerinde normal sınırlar içinde artma ve TT4 düzeyinde ise normal sınırlar içinde azalma tespit etmişlerdir. Evre 1 ve 3 guatırı olanlarda TT3, TT4, TSH düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

İyot eksikliği olan bölgede Delange ve arkadaşları (1) guatrlı ve guatrsız vakaların her ikisinde de serum TT3 seviyesinde artış saptarken, Patel ve arkadaşları (126) sadece guatrlı vakalarda T3 düzeylerinde artma bulmuşlardır. Örmeci ve arkadaşlarının (127) orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan Isparta 'da, Bilgen ve arkadaşlarının (46) Erzurum il merkezinde, Semiz ve arkadaşlarının (122) Antalya'da yaptıkları çalışmalarda guatrı olan ve olmayanlarda tiroid hormonlarının seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamışlardır ($p>0,05$). Olgun ve arkadaşları (47) guatrlı vakaların % 16,3 izole TSH yüksekliği, %39'unda TT3 ve FT3 düzeylerinde izole yükseklik bulduklarını rapor etmişler, guatrlı olguların %2,3 tanesinde ise biyokimyasal olarak hipotiroidi saptanmış olsa da iki grup arasında tiroid hormonları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir($p>0,005$).

İyot eksikliği olan bölgelerde her ne kadar iodotirozin deiodinaz enzim aktivasyonu yolu ile T4'ün T3'e dönüşümü artmaktaysa da aynı bölgede selenyum eksikliği de varsa bu dönüşüm iodotirozin deiodinaz enzimi bir seloenzim olduğu için yeterli olmamaktadır (128). Eser elementlerin, guatrojen madde alımının vb. birçok faktörün tiroid hormonlarının seviyesini etkilediği düşünülmektedir. Tiroid ve büyüme hormonu normal büyüme ve gelişme için esansiyel hormonlardır (129). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda tiroid hormonu invivo ve invitro olarak normal GH salınımı için gereklidir (130). Tiroid hormonu aynı zamanda direkt olarak epifiz büyümesi ve kemik olgunlaşmasını etkiler (131).

Çalışmamızda guatrın, idrar iyot atılımının ve eser elementlerin büyüme ile olan ilişkileri araştırıldı. Büyümenin değerlendirilmesi için vakaların vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve rölatif tartıları hesaplandı.

İyot eksikliği olan ve olmayanlarda büyüme incelendiğinde iyot eksikliği olanlarda Boy SDS -0,82 ± 0,86 iken, iyot eksikliği olmayanlarda ortalama -0,28 ± 0,98 olarak tespit edildi. İyot eksikliği olanlarda Boy SDS'nin olumsuz şekilde etkilendiği ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. VA SDS ortalaması, iyot eksikliği olanlarda -0,78 ± 0,60 iken, iyot eksikliği olmayanlarda ortalama 0,23 ± 0,88 olarak tespit edildi. VA SDS iyot eksikliği olan olgularda istatistiksel anlamlı şekilde geri idi ($p<0,05$). İyot eksikliği ile RT arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmamızda iyot eksikliği olmayanlardan 30 vakada (%46,9) guatr yoktu. 14 (%21,9) vakada evre 1a, 20 (%31,3) vakada evre 1b guatr mevcuttu. Ancak evre 2 guatrlı olgu yoktu. İyot eksikliği olanlarda sadece 1 (%4,5) vakada guatr yoktu, 1(%4,5)vakada evre 1a, 16 (%72,7) vakada evre 1b, 4(%18,2) vakada ise evre 2 guatr tespit edildi. Guatr olma ve derecesi ile iyot eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. İyot eksikliği olanlarda guatr sıklığı artmış olup büyümenin de olumsuz etkilendiği görüldü

Guatrlı olgularda Boy SDS ortalama değerinin -0,61 ± 0,85, kontrol grubunda ise ortalama -0,07 ± 1,1 olduğu, guatrlı olgularda boy SDS'nin daha geri olduğu tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. VA SDS guatrlı olgularda ortalama -0,59 ± 0,63 iken kontrol grubunda 0,02 ± 1,04 idi. VA SDS'lerin guatrlı çocuklarda daha geri olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gözlendi ($p<0.05$).

Guatr evresi arttıkça BOY SDS ve VA SDS' lerin daha geri olduğu, guatr ile büyümenin ilişkili olduğu görüldü. RT' lerde ise iki gurup arasında anlamlı fark yoktu, guatrlı olgularda ortalama 0,92 ± 0,16 iken kontrol grubunda 0,99 ± 0,18 idi ($p>0.05$).

Thurlow ve arkadaşları (132) tarafından Tayland'ın kuzey doğusunda 6–12 yaşlarda 567 ilkokul çocuklarında iyot ve çinko eksikliğinin riskleri araştırılan çalışmada fiziksel büyümeye olan etkilerine bakıldı. İyot ve çinko gibi eser elementlerin toprak ve bitkisel kaynaklardan elde edilmesi, bölgenin dağlarla çevrili olup, iyotsuz tuz kullanımının fazla olması nedeni ile iyot ve çinko gibi eser elementlerin bölgede eksik olduğu ifade edilmiştir. Çocukların 241 tanesinde iyot eksikliği tespit edilmiş, bunların da 44 tanesinde orta ve ağır iyot eksikliği bulunmuştur. İyot eksikliği olan çocuklarda fiziksel büyüme iyot eksikliği olmayanlara göre daha geri olarak tespit edilmiştir.

Zimmermann ve arkadaşları (133) çift kör ve üç merkezli yaptıkları çalışmada hafif orta ve ağır iyot eksikliği olan çocuklara iyot replasmanı öncesi ve sonrası ağırlık, boy, idrarda iyot düzeyi, total T4, TSH, insülin benzeri büyüme faktörü -1 (İGF1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (İGF-BP3) değerlerini karşılaştırmışlar. Birinci çalışma Morocco'da ciddi iyot eksikliği olan 7–10 yaş aralığındaki 71 çocukta yapılmış, idrar iyot konsantrasyonunun ağır iyot eksikliği ile uyumlu olarak ortalama 14-18µg/L, TT4'ün normalin alt sınırında olduğu görülmüş. 10 ay süre ile 400 mg iyot veya plasebo verilerek takip erdilmiş. İkinci çalışma

Arnavutluk'ta orta derece iyot eksikliği olan 10–12 yaş aralığında 310 çocukta, 6 ay süre ile 400 mg iyot veya plasebo verilerek yapılmış, iyot tedavisi öncesi ortalama iyot konsantrasyonları 42-44µg/L (orta derecede iyot eksikliği), TT4 ise normalin alt sınırlarında tespit edilmiş. Arnavutluk ve Morocco'da orta ve ileri derecede iyot eksikliği olan ilkokul çocuklarında verilen iyot ile IGF–1, IGFBP–3, TT4 ve büyümeyi önemli derecede artırdığı gösterilmiş. Üçüncü çalışma ise Kuzey Afrika'da hafif iyot eksikliği olan 4–16 yaş aralığında 188 çocukta yapılmış, ortalama iyot konsantrasyonu 70-75 µg/L, TT4 normal sınırlarda olan olgulara 6 ay 200 mg iyot veya plasebo verilmiş. Kuzey Afrika'da hafif derecede iyot eksikliği olan çocuklarda verilen iyot IGF–1 düzeyini orta derecede artırdığı ancak IGFBP–3, TT4 ve büyümeyi etkilemediği gözlenmiş.

İran ve Hindistan'da iyot eksikliği olan bölgelerdeki çocuklarda yapılan çalışmalarda boy ve kemik maturasyonu kontrol grubuna göre geri olduğu tespit edildi (7, 134). Bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir. Ancak farklı sonuç elde edilen çalışmalar da mevcuttur.

Bautista ve arkadaşları (135) tarafından endemik bölgede guatrı olan 100 ve guatrı olmayan 100 toplam 200 tane ilkokul çocuklarında yaptıkları çalışmada, 22 aylık takip ile iyot eksikliği olan çocuklara iyotlu yağ ve kontrol grubuna ise mineralli yağ verildi. İyot alan çocuklarla almayan çocukların büyümeleri karşılaştırıldı. Çalışmada iki grup arasında büyümenin önemli derecede etkilenmediği tespit edildi. Bu sonuç büyümenin multifaktöriyel etmenlere bağlı olması ile ilişkilendirildi.

Huda ve arkadaşları (136) tarafından Bangladeş'in endemik guatr bölgeleri olan Gopalpur ve Shippur'da 4 ay boyunca 305 ilkokul çağı çocuklarından 156'sına iyotlu yağ ve 148'ine plasebo verilmiş. İyot verilen grup ile kontrol grup arasında T4, TSH, kognitif ve motor fonksiyonlar ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmış. İyot verilen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç sosyoekonomik ve biyolojik faktörlerin değişmemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Dünyada önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olan endemik guatrın önlenebilmesi için yapılan çalışmaların artarak devam etmesi ve guatr olan olguların erken evrede

saptanıp müdahale edilmesi, büyüme başta olmak üzere birçok sağlık problemine olumlu etki göstereceği kanaatindeyiz.

Selenyum insan ve hayvan gıdalarının çoğunda doğal olarak bulunan, canlıların büyüme ve üremeleri için gerekli olan temel bir elementtir (137). İnsan ve hayvanlarda, selenyumun azlığı bazı hastalıklara, çokluğu ise zehirlenmelere sebep olmaktadır. Canlılarda selenyum özellikle glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz, p450, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W, sperma kapsül selenoprotein gibi birçok selenoprotein ve selenoenzimlerin yapısında bulunur (138).

Tiroid hormonları büyüme, gelişme, verim ve enerji metabolizmasında önemli görevleri vardır. Doğrudan tiroid bezinden salgılanan tiroksin selenoenzim 5-deiyodinaz'ların etkisiyle T3'e dönüşür. Deiyodinazların tip 1, 2, 3 olmak üzere 3 çeşidi vardır. Bunlardan tip 1 daha çok karaciğer, böbrek ve kasta, tip 2 ise beyin, hipofiz ve yağ dokusunda bulunur. Tip 1 selenyum ihtiva eder ve T4'ün T3'e dönüştürülmesinde asıl sorumlu olan enzimdir. Selenyum noksanlığında tip 1 enzimindeki azalmalara bağlı olarak T4'te artma, T3'te azalma meydana gelir. Bu da büyüme ve gelişme geriliğine sebep olur (139).

Çalışmamızda guatrlı olgularda serum selenyum ortalama düzeyi 207,7±144,7 µg/L, kontrol grubunda ortalama 257±119,1 µg/L olarak bulundu. Gruplar arasında serum selenyum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) ancak guatrlı grupta selenyum seviyesi daha düşük seviyede tespit edildi. Guatrlı olma ve selenyum seviyesi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Hashemipour ve arkadaşlarının (140) İran'ın dağlık bölgelerinde ilkokul çocuklarında yaptıkları çalışmada 219 hastada selenyum düzeyi bakıldı ve 109 hastada selenyum eksikliği tespit edildi. Selenyum eksikliği olan ve selenyum eksikliği olmayan çocuklar arasında guatr sıklığında fark tespit edilmedi, selenyum eksikliği ile guatrlı olma arasında ilişki gözlenmediği rapor edildi. Bu araştırma çalışmamızı desteklemektedir. Ancak guatrlı olgularda serum selenyum seviyesinin düşük tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur.

Zagrodzki ve arkadaşlarının (141) Polonya'nın Güneydoğusunda 7–16 yaş grubu endemik guatrlı çocuklarda yaptıkları çalışmada iyot ve selenyum arasındaki ilişki

araştırıldı. Selenyum konsantrasyonu ve idrarda iyot miktarı çalışma grubunda, kontrol grubundan çok düşük olarak bulundu.

Karataş ve arkadaşları (142) tarafından guatrlı 66 hastada yaptıkları çalışmada selenyum düzeylerini kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi (37). Aydın ve arkadaşları (143) tarafından yapılan bir çalışmada Türkiye'de endemik guatrlı bölgede ilkokul çocuklarında iyot ve selenyum eksikliği araştırıldı. Bu çalışmaya endemik bölgede yaşayan 38 kız ve 35 erkek, 73 çocuk alındı. Tiroid fonksiyonları, tiroid bezi boyutu bakılarak iyot ve selenyum düzeyleri tespit edildi. Orta düzeyde idrarda iyot ve serumda selenyum eksikliği olduğu gözlendi. Çocuklarda tiroid volümü ile selenyum arasında negatif korelasyon tespit edildi. Ancak idrar düzeyleri ve tiroid hormonları arasında korelasyon yoktu.

Erdoğan ve arkadaşlarının (144) endemik şehirde 9–11 yaşlarında 251 ilkokul çocuğunda yaptıkları çalışmada selenyum, tiyosiyonat ve tiroid hormonlarının durumu değerlendirildi. Serum selenyum ve tiyosiyanat düzeyi hasta grubunda, kontrol grubundan daha düşük olarak bulundu.

Çalışmamızda selenyum düzeyinin VA SDS ile en fazla ilişkili element olduğu, selenyum ile VA SDS, boy SDS, RT arasında istatistiksel olarak pozitif anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte çalışmaların çoğunda selenyumun büyüme üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Masumoto ve arkadaşları (145) selenyum eksikliği olan infantlarda retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, klinik semptomlar, selenit uygulamadan önce ve sonra serum selenyum konsantrasyonundaki kronolojik değişiklikleri araştırmışlar. İnfantlarda selenyum eksikliğinin erken klinik bulgusu alopesi ve büyüme geriliği olarak gözlemlenmiş. Çalışmaya selenyum eksikliği olan 6 infant alınmış. Tüm hastalarda büyüme geriliği ve alopesi tespit edilmiş. Hastalara selenit uygulanmış ve 1–2 ay içerisinde saçları uzayıp ve büyümelerinin normale döndüğü gözlenmiş.

Moreno Reyes ve arkadaşlarının (146) 2001 yılında Belçika'da yaptıkları bir çalışmada selenyumdan eksik diyet alan farelerde vücut ağırlığı ve boylarındaki artış almayanlara göre az olduğu görülmüş. Bu çalışmada selenyum eksik diyetle beslenen

fare modellerinde hipofiz büyüme hormonu ve insülin like growth faktör-1'de azalma tespit edilmiş. Hipofiz büyüme hormonunda önemli azalma hipofiz selenoenzim-5 deiyodinaz aktivitesinde azalmayla ilişkili olduğu düşünülmüş. Selenyum eksikliği selenyumla ilişkili troid hormonlarının seviyesini değiştirerek GH ve IGF–1 oluşumunu bozabileceği ve bu şekilde büyüme geriliğiyle sonuçlanabileceği savunulmuş.

İnsanlarda besinsel çinko eksikliği dünya çapında oldukça yaygındır. Klinik özellikler büyüme ve iskelet olgunlaşmasının gecikmesi, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. İleri yaş, gebelik, laktasyon ve alkolizm de kötü çinko beslenmesi insidansında artışla ilişkilidir. Çinko eksikliği ilerledikçe klinik belirtiler bir spektrum gösterir. Deneysel olarak hafif çinko eksikliği oluşturan bireylerde oligospermi, ağırlık kaybı, hiperamonemi ve düşük etanol toleransı gözlenmiştir. Orta derece çinko eksikliği çocuklarda ve adolesanlarda büyüme gecikmesi, erkeklerde hipogonadizm, hafif dermatit, iştah kaybı, gecikmiş yara iyileşmesi, anormal karanlık adaptasyonu, mental letarji ve immün yanıt bozukluğu ile karakterizedir. Şiddetli çinko eksikliğinin belirtileri büllöz-püstüler dermatit, allopesi, ağırlık kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, yineleyen enfeksiyon ve sonuçta eksiklik tedavi edilmezse, ölümü içerir. Çinko eksikliğinde tiroid hormon metabolizması bozulur ve kandaki T3 ve T4 hormonu %30 oranında azalır. Bu arada T4 hormonunun T3 hormonuna dönüşümünü sağlayan enzim (deiyodinaz enzimi) çinko eksikliğinde %67 oranında azaldığından T3 hormonu azlığı meydana gelir. Büyüme ve gelişme etkilenir (147).

Çalışmamızda serum çinko düzeyi guatrlı grupta 181,9 ± 35,3 mg/dL kontrol grubunda 180 ± 52,6 mg/dL idi. Gruplar arasında çinko seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) ancak çinko seviyesi ile VA SDS, boy SDS ve RT arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Yapılan analizlerde Boy SDS'yi en fazla etkileyen eser elementin çinko olduğu görüldü.

Dabbaghmanesh ve arkadaşlarının (148) İran'da 2007 yılında yaptıkları çalışmada 8–13 yaş grubu 1188 ilkokul çocuğunda guatr prevelansı, idrar iyot düzeyi ve serum çinko durumu değerlendirildi. Yaş ve cinsiyetler arasında guatrlı olma arasında istatistiksel fark bulunmadı. Guatr prevalansı kızlarda %40,1 erkeklerde %39 olarak tespit edildi. İdrar iyot düzeylerinde guatrlı ve guatrsız çocuklar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Yeterli iyot alımına rağmen bölgede guatr görülmesi, guatrın

tek sebebinin iyot eksikliği olmayıp farklı guatrojen faktörlerin olabileceği şeklinde yorumlandı. Tüm vakaların %11'de düşük serum çinko düzeyi olduğu görüldü. Ortalama serum çinko düzeyi guatrlılarda 85,1±23 mgr/dL, guatrsızlarda 82,6±16,2 mgr/dL olarak tespit edildi. Guatrı olan ve olmayan çocuklarda çinko konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Özata ve arkadaşlarının (149) Ankara'da endemik guatr bölgesinde 1999 yılında yaş ortalaması 22 olan, 140 hasta ve 140 sağlıklı olgunun oluşturduğu çalışmada, idrar iyot atılımı, plazma selenyum, bakır ve çinko düzeyleri karşılaştırılmıştır. İdrar iyot atlımı iyonometrik metod ile çalışılmış, plazma selenyum, çinko ve bakır atomik absorbsiyon spektrofotometresi ile ölçülmüştür. İdrarda iyot atılımı guatrlı grupta 38,7±2,26 µg/gün iken kontrol grubunda 50,73±2,56 µg/gün olarak tespit edilmiş, günlük idrarda iyot atlımı hasta grupta kontrol grubundan önemli derecede düşük bulunmuştur. Plazma çinko konsantrasyonu hasta grupta 1,04±0,03 µg/mL, kontrol grubunda 1,16±0,02 µg/mL bulunmuş. Çinko seviyesi kontrol grubuna göre guatrlı grupta anlamlı derecede düşük tespit edilmiş, hasta ve kontrol grupları arasında serum selenyum ve bakır düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada guatrlı olgularda ve kontrol grubunda orta derecede iyot eksikliği tespit edildi. Endemik guatrın etyopategenezinde iyot eksikliğinin önemli bir rolü olduğu ve çinko eksikliğinin de endemik guatrın patogenezine katkıda bulunabileceği vurgulandı. Bakır ve selenyumun ise Türkiye'de endemik guatrın etiyopatogenezinde rolü olmadığı ifade edilmiştir.

Castillo-Duran ve arkadaşlarının (12) 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada eser element (demir, çinko, bakır, manganez, selenyum ve iyot) eksikliklerinin farklı yaşlarda (intrauterin, bebeklik, okul çocukluğu, adelosan) biyolojik fonksiyonlar üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. Aynı zamanda insanlar ve hayvanlarda seksüel gelişim ve büyümenin hormonal regülâsyonu üzerine çinko eksikliğinin etkisini araştırmışlar. Çinko eksikliğinin büyüme geriliği ve psikomotor gecikmeye sebep olduğu tespit edilmiştir.

Kocatürk ve arkadaşları (150) yaptıkları çalışmaya 35 hasta ve 10 kontrol grubu alındı. Yaş ortalaması 10 olarak seçildi. Bu çalışmada büyüme geriliğinde bakır ve çinko konsantrasyonu ve eritrosit bakır/çinko süperoksit dismutaz aktivitesi üzerinde

oral çinko tedavisinin etkileri değerlendirildi. Çinko tedavisi verilmeden önce hasta grupta Cu/Zn süperoksit dismutaz aktivitesi kontrol grubundan yüksekti. Çinko tedavisinden sonra Cu/Zn süperoksit dismutaz aktivitesi azaldı. Tedaviden sonraki değerler hala kontrol grubuna göre yüksekti. Çinko tedavisinden önce plazma çinko konsantrasyonu kontrol grubundan düşüktü. Çinko tedavisinden sonra plazma bakır konsantrasyonu azaldı. Bu sonuçlar büyüme geriliğinde çinko ve bakır konsantrasyonu ve Cu/Zn süperoksit dismutaz aktivitesinin önemli rolü olduğunu gösterdi.

Fumie ve arkadaşlarının (151) yaptıkları çalışmada insan büyüme hormonu ile tedavi altında, yaşları 8–13 olan103 çocukta eser elementlerin seviyesi ile büyüme arasındaki ilişki değerlendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Pituiter boy kısalığı olan erkek ve bayanlarda çinko düzeyi normal olan kişilerden 1,7 kat daha yüksekti. Yaşlarına göre çinko konsantrasyonu karşılaştırıldı. 10-12 yaşlarında çinko konsantrasyonu düşüktü, 13 ve üzeri yaşlarda yaşla ilişki saptanmadı. Bu çalışma büyüme hormonunun eser element metabolizmasını etkilediğini destekler niteliktedir.

Takashi ve arkadaşlarının (152) yaptıkları bir çalışmada erkek farelerin çeşitli organlarının (vücut kılı, dalak, karaciğer, kas ve femur) eser element konsantrasyonu ve büyüme üzerinde diyetteki çinko eksikliğinin etkileri araştırıldı. Çinko eksikliği fareler, diyetinde yeterli çinko alan fareler karşılaştırıldı. Çinko eksikliği olan farelerde büyüme geriliği tespit edildi. Farelerin vücut kıllarında çinko miktarı kontrol grubundan daha düşük düzeyde tespit edildi.

Bakır birçok oksidatif enzimin vital komponentidir. Hem eritropoezde, hem de yapısına katıldığı birçok enzimler nedeniyle hayati önem taşır (153). Bu elementin omurgalılarda ilk tesbit edilen fonksiyonu anemiyi önlemesidir. Daha sonraları, hem sentezi için gerekli olduğu ve sitokrom oksidaz yapısında bulunduğu tesbit edilerek, önemi daha iyi anlaşılmıştır. Hemoglobin sentezinin değişik evrelerinde bakır kullanılmaktadır. Serbest bakır organizmada hücre membranlan üzerine prooksidan bir ajan olarak rol oynamaktadır (154).

Biz çalışmamızda guatır ile serum bakır seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik ancak bakırın büyümeyi olumlu şekilde etkilediğini bakır seviyesi ile büyümeyi gösteren boy SDS, VA SDS ve rölatif tartı arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterdik. Konuyla alakalı farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur.

Özata ve arkadaşlarının (149) yukarıda bahsedilen çalışmalarında hasta ve kontrol grupları arasında serum selenyum ve bakır düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Castillo-Duran ve arkadaşlarının (12) 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada eser element (demir, çinko, bakır, manganez, selenyum ve iyot) eksikliklerinin farklı yaşlarda (intrauterin, bebeklik, okul çocukluğu, adölesan) biyolojik fonksiyonlar üzerine olan etkilerini değerlendirmişler. Çalışmada bakır seviyesi ile büyüme ve gelişme arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş.

Bu çalışmalar çalışmamızı destekler nitelikteydiler ancak Yakıncı ve arkadaşları (155) Malatya'da 7–11 yaş aralığında endemik guatrı olan 70 ötiroid çocuk ve 41 sağlıklı çocukla yaptıkları çalışma da serum çinko, bakır ve magnezyum düzeylerini karşılaştırmışlar. İki grup arasında serum çinko ve magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış ancak endemik guatrı olan çocuklarda serum bakır düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Manganez, arjinaz, kolinesteraz, fosfoglukomutaz, pruvat karboksilaz ve intraselüler antioksidan enzim süperoksit dismutaz gibi çeşitli enzimlerin integral bir kompanentidir. Manganez kemik mineralizasyonu, protein enerji metabolizması gibi çeşitli fizyolojik olaylarda önemli role sahiptir. Bununla birlikte manganez yüksek dozlarda potansiyel toksiktir. Bazal gangliyonlarda hasarlanma, dopamin düzeyinde azalma sonucu motor defisitlerde azalma ile karakterize etkiler oluşturur. Dopamin major bir nörotransmitterdir ve TSH sekresyonunun inhibitör modulasyonunda rol alır. Mn seviyesindeki değişiklikler dopaminerjik yolla TSH ve tiroid hormonlarının sentezini etkileyebilir (15).

Çalışmamızda guatrı olan ve olmayan çocuklar arasında serum mangan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Mn ile Boy SDS ve VA SDS arasında ise negatif bir korelasyon tespit edildi. Ancak konuyla ilişkili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Aihara ve arkadaşları (156) 15–59 yaşları arasında 104 tiroid hastalığı ve 40 sağlıklı kişide çinko, bakır, manganez ve selenyum eser elementlerin seviyesini araştırmışlar. Eritrosit çinko düzeyi hipertiroidi olan hastalarda normalden düşük, hipotroidi olanlarda ise normalden yüksek olarak tespit etmişlerdir. Plazma ve eritrosit bakır konsantrasyonları hipertiroidi olan hastalarda normalden önemli derecede yüksekti. Plazma selenyum düzeyleri hipertroidili hastalarda normalden düşük bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında plazma manganez seviyesi istatistiksel olarak anlamsızdı.

Giray ve arkadaşları (15) tarafından 2009 'da 25–69 yaşları arasında multinodüler guatrı olan 25 ve yaş aralığı 30–60 olan 20 kontrol vakası alınarak yapılan çalışmada tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot, plazma bakır, çinko, manganez, demir ve selenyum düzeyleri ölçülmüş, tüm hastaların ötiroidik oldukları görülmüş ve hasta ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir. Multinoduler guatrı olanlarda idrar iyot atılımı orta derecede düşük olarak tespit edilmiş iken kontrol grubunda iyot düzeyi normal olarak bulunmuştur. Plazma selenyum, çinko ve demir düzeylerinde iki grup arasında faklılık görülmemiş fakat Bakır ve Manganez düzeyi hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Demir eksikliği, periferde T4'ün T3' dönüşümünü bozar, hepatik tiroksin deiyodinaz 5 aktivitesini azaltır ve plazma tiroid hormon konsantrasyonunu düşürür (157).

Demir, DNA sentezi ve çeşitli metabolik olaylar için gereklidir, hücre proliferasyonu ve büyümede önemli rol oynar. Demir eksikliğinde proliferasyon duraklar (158). Demir eksikliği, anemi olsun veya olmasın çocuklarda büyüme ve entelektüel gelişmeyi bozar. Çocuklarda mental gelişim bozukluğu tesbit edilir ancak motor gelişimi etkilemez ve demir replasmanı ile mental gelişim 7 gün içinde artış gösterir (159).

Çalışmamızda guatrlı ve kontrol gruplarında demir seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Serum demir seviyesi ve ferritin düzeyi büyümeyi olumlu yönde etkilediği tespit edildi, ferritin ile Boy SDS ve VA SDS arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$).

Demir metabılizması ile guatr ve büyüme arasındaki ilişkileri konu alan çalışmalar mevcuttur. Çoğu çalışmada guatr ile demir seviyesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş olup çalışmamız bu çalışmaları desteklemektedir.

Etyopya'da çocuklarda yapılan bir çalışmada demir seviyesi ile guatr prevalansı ve troid hormonları arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş (160), yine Filipinlerde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan ve olmayan çocuklarda demir seviyesi ile guatr oranı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (161). Brzozowska ve arkadaşlarının (162) 2006 yılında 7-13 yaş grubu çocuklarda yaptıkları bir çalışmada guatrı olan hasta grup ile guatrı olmayan sağlıklı grup arasında serum demir konsantrasyonu bakmışlar, istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Tienboon ve Unachak'nın (163) Tayland'da yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisinin tiroit hormon metabolizmasına olan etkileri incelenmiş ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda bazal tiroit hormonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve demir tedavisi öncesi ve sonrası tiroit hormon düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Yavuz ve arkadaşlarının (164) 2004 yılında Düzce'de yaptıkları çalışmada demirin, tiroit hormon metabolizmasını etkileyen faktörlerden biri olabileceği ileri sürülerek incelenen 330 çocukta Hb, MCV, Fe, TDBK, ferritin, FT3, FT4 ve TSH düzeyleri incelenmiş ve demir eksikliği anemisi saptanan çocukların tiroit hormon düzeyleri ile anemik olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamış; tiroit hormonları ile hastanın demir durumu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Castillo-Duran ve arkadaşları (12) eser elementlerin insan büyüme ve gelişmesinde rollerini araştırmışlar. Demir eksikliğinin psikomotor gelişmeyi etkilediğini ancak büyümeyi etkilemediğini göstermişlerdir.

Azizi ve arkadaşları (165) ise İran'da guatrı olan ilkokul çocuklarında yaptıkları demir eksikliği ile guatr prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar.

Araştırmamızda guatrlı olgularda büyümenin olumsuz olarak etkilendiği kullanılan tuz tipinin guatrla ilişkili olduğu, iyotsuz tuz kullananlarda guatr sıklığının anlamlı olarak yüksek tespit edildiği ve guatr evresi arttıkça büyümenin daha fazla olumsuz etkilendiği görüldü. Guatrlı olgularda serum eser element düzeylerinin değişmediği ancak serum selenyum, çinko, bakır ve demir seviyelerinin büyüme ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Beslenmede eser element alımı ve iyotlu tuz kullanımı hakkında ailelere gerekli eğitim ve desteğin verilmesi, iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması için çalışmalara devam edilmesi, guatr ve yol açtığı sağlık sorunlarına erken tanı ve tedavi ile müdahale edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1- Guatrlı olgularda iyotsuz tuz kullanım oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Sağlıklı olgularda ise iyotlu tuz kullanımının daha yaygın olduğu görüldü.

2- İyotsuz tuz kullananlarda idrar iyot atılımı anlamlı olarak düşük seviyede tespit edildi.

3- İyotsuz tuz kullananlarda ve/veya iyot eksikliği tespit edilenlerde guatr sıklığı daha fazla idi.

4- İyot eksikliği olanlarda Boy SDS ve VA SDS' nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde geri olduğu tespit edildi.

5- İyot eksikliği olanlarda TSH ve FT3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. TT3, FT4, TT4 değerleri normal değerler arasındaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

6- İyot eksikliği olanlarda serum selenyum düzeyi düşük, çinko düzeyi yüksek tespit edildi, ancak mangan, demir ve bakır seviyeleri arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

7- Guatr olan ve olmayanlarda tiroit fonksiyon değerleri karşılaştırıldığında TSH ve FT3 değerleri guatrlı olgularda anlamlı derecede yüksek iken TT3, TT4 ve FT4 değerleri arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi.

8- Guatr olan ve olmayan olguların serum eser element düzeyleri değerlendirildiğinde selenyum düzeyinin guatrlılarda daha düşük olduğu saptandı ancak iki grup arasında eser elementlerin düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi.

9- Guatrlı olguların Boy SDS ve VA SDS' lerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde geri olduğu tespit edildi ve ileri evre guatr olanlarda büyümenin daha fazla etkilendiği görüldü.

10- Guatr evresi arttıkça, idrar iyot atılımının azaldığı, TSH ve FT3 değerlerinin ise yükseldiği gözlendi.

11- Boy SDS ile serum Zn, Se, Cu, Fe, ferritin arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi. Boy SDS'yi en fazla etkileyen eser elementin çinko

olduğu, Mangan düzeyi ile Boy SDS ve VA SDS arasında ise negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

12- VA SDS ile selenyum, çinko, demir, bakır düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü, selenyumun VA SDS ‘yi en fazla etkileyen eser element olarak bulunundu.

7. KAYNAKLAR

1. Delange F. The disordeers induced by iodine deficiency. Thyroid 1994; 4: 107-127.

2. Dallas JS, Foley TP. Thyromegaly, In: Liftshitz F (ed). Ped Endocrinol 4th eds. New York, Mercel Deccer Inc 2003; 393-406.

3. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CDG, Hindmarsh PC, Clinical Pediatric Endocrinology, 4th Edition, Blackwell Science 2001; 288-320.

4. Huang SA. Thyromegaly. In Ped Endocrinol. Ed: Lifshitz F. 5th Edition. Informa Healtcare USA, Inc: New York 2007; 443-453.

5. Boyagges SC. Iodine deficiency disorders. JCEM 1993; 77: 587-591.

6. Copius-Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. Sci Total Environ 1985; 42: 1-27.

7. Azizi F, Kalani H, Kimiagar M et al. Physical, neuromotor and intellectual impairment in non cretinous school children with iodine deficiency. Int J Vit Nutr Res 1995; 65: 199–205.

8. Lal RB, Srivastava VK, Chandra R. A study of the spectrum of iodine deficiency disorders in rural area of Uttar Pradesh. Indian J Public Health 1996; 40: 10–12.

9. Alexander S. Minerals and human health, The rationale for optimal and balanced trace element levels. Life Sciences 1995; 1-3.

10. Farkhutdinova LM, Speranskii VV, Gilmanov AZH. Hair trace elements in patients with goiter. Klin Lab Diagn 2006; 8: 19-21.

11. Kouji Masumoto, Kouji Nagata, Mayumi Higashi et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition 2007;17: 782-787.

12. Castillo Duran C, Cassoria F. Trace minerals in human growth and development. JCEM 1999; 12: 589-601.

13. Arthur JR, Morrice PC, Beckett GJ. Thyroid hormone concentration in selenium deficient and selenium sufficient cattle. Res Vet Sci 1988; 45: 122-123.

14. Hambidge M. Human zinc deficiency. J Nutr 2000; 130: 1344-9.

15. Giray B, Arnaud J, Sayek I, Favier A and Hıncal F. Trace elements status in multinodüler goiter. J Trace Elem Med Biol 2010; 24: 106-110.

16. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. Eur J Nucl Med 2002; 29: 425-8.

17. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 8-14.

18. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY. Textbook of Endocrine Surgery. 1th ed, Philadelphia: WB Saunders 1997: 214-227.

19. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 1996: 1523-1524.

20. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji. 3.baskı, İstanbul: Nobel, WB Saunders 1989: 1293-1309.

21. Greenspon FS, Dong MD and BJ. Tiroid. Katzung BG. Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed, Ankara: Barış Kitabevi, 1995: 770-771.

22. İliçin G, Biberoğlu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. cilt 2. baskı. Ankara: Günes Kitabevi, 2003; 2167-2172.

23. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. 1.baskı, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksikoloji Derneği Yayınları, 2003; 70-71.

24. Yıldırım S, İşgör A.Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 3: 139-152.

25. Dallas JS, Foley TP. Thyromegaly. In: Liftshitz F (ed). Pediatric Endocrinology 3rd ed. New York: Merkel Deccer Inc, 1996; 383-389.

26. Vliet GV, Delange F. Goiter and thyroiditis In: Bertrand J, Rappaport R, Szonenko PC. Pediatric Endocrinology. 2th ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1993; 270-281.

27. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. Türk Pediatri Arşivi 1997; 32: 4-13.

28. Rasmussan SN, Hjort L. Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. J Clin Ultrasound 1974; 2: 143-146.

29. Huge RK L, Jorge L G, Ademin O, Sandra F. Clinical examination isn't an accurate method of defining presence of goitre in school children. Clin Endocrinol 1996; 45: 471-475.

30. Neto GM. Iodine Deficiency Disorders. In: DeGroot LJ. Endocrinology 3th. Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; 821-830.

31. WHO publication. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: 1996; 49-62.

32. Eltom M, Karlson FA, Kamal AM, Bösstrom H, Dahlberg PA. The effectiveness of oral iodized oil in the treatment and profilaxis of endemic goiter. JCEM 1985; 61: 1112-7.

33. Hersmann JM, Due DT, Sharp B et al. Endemic goiter in Vietman. JCEM, 1983; 57: 243-9.

34. Ramaligaswami V. Endemic goiter in Southeast Asia. Ann Intern Med 1973; 78: 277-83.

35. Atay KA. III. Ulusal Cerrahi Kurultayına Rapor. İstanbul: Kader Basımevi, 1935.

36. Onat AR. X. Milli Tıp Kongresi. Ankara, Rapor: Thyroidea. İstanbul: Kader Basımevi, 1948.

37. Eser S. Yurdumuzda guatr. İstanbul Üni Tıp Fakültesi Mecmuası 1956; 19: 114.

38. Koloğlu S, Koloğlu LB. Türkiyede endemik guatr etiyopatogenezi. İstanbul: İstanbul Tıp Kurultayı Tutanakları, 1977; 63.

39. Sungur T, Karapars R, Paya D. Toplum sağlığı yönünden Türkiye içme sularında iyot ve flor konsantrasyonunun saptanması. Doğa Bilim Dergisi 1981; 5: 91.

40. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Kökoğlu E, Güven Y, Sür N, Yılmaz O. Endemik guatr sorunu açısından Türkiye suları iyodür miktarlarının araştırılması. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını, 1982.

41. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders and and their eradication. Lancet 1983; 1: 1126-9.

42. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Güllü S, Kamel N. Türkiyede endemik guatr etiolojisinin araştırılması; Ankara, Kastamonu, Trabzon ve Bayburt illerinde İyot durumu. XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi 29 Eylül-3 Ekim. İstanbul: 1998; 25-27.

43. Tezic T, Gedik Y, Baki A et al. The incidence of goiter among students living in a group mountain villages in the black sea region and their thyrotropin and thyroid hormone values. Turk J Pediatr 1985; 27: 193-197.

44. Baki A, Teziç T, Gedik Y. Doğu Karadeniz Bölgesi Trabzon il merkezi okul çağı çocuklarında guatr insidansı. Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1986; 1: 24-27.

45. Baki A, Torul O, Tüfekçi M, İskenderoğlu E. Doğu Karadeniz Bölgesi ilk ve ortaokul öğrencilerinde guatr sıklığı, içme suyu iyot konsantrasyonu, normal ve guatrlı çocuklarda serum tirotropin, tiroksin ve tiriiodotironin düzeyleri. Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1986; 1: 130-143.

46. Bilgen E. Erzurum Merkezinde 7-14 Yaş Grubu Çocuklarında Guatr Sıklığı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2001.

47. Olgun H. Artvin İli Yusufeli İlçesi Alanbaşı-Bağlar, Çevreli-Meydan, Kınalıçam Köyleri 6-15 Yaş Grubu Okul Çocuklarında Guatr Sıklığı ve İyot Eksikliği ile İlişkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2002.

48. Mavi E, Kendir G. Toplum sağlığında endemik guatrın önemi. Çağdaş Pratisyen 1980; 4: 6-7.

49. Contempre B, Dumont JE, Bebe NGO et al. Effect of selenium suplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficiend area. The possible danger of indiscriminate suplamentation of iodine deficiend subjects with selenium. JCEM 1991; 213-215.

50. Underwood EJ. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed. Academic Pres, New York: NY, 1971.

51. Cotzias GC. Importance of Trace Substances in Environmental Health as Exemplified by in Manganase, In Proc. 1st. Ann Conf Trace Subtances Environmental Healty. D.D. Hemphill, Ed. University of Missuri, Columbia, 1967; 5.

52. Cavallo F, Gerber M, Marubini E, et al. Zinc and copper in breast cancer, a joint study in northern Italy and Southern France. Cancer 1991; 67: 738-745.

53. Harper H A. Review of Phsiological Chemistry, 14th ed. Lange Med Publ Los Altos Calif, 1973: 145.

54. Günöz H. İyot eksikliği ve önemi. 22. Pediatri Günleri, İstanbul: 2000'li Yıllarda Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı 2000; 35-37.

55. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji. Ankara: Antıp A.S. Yayınları, 2003; 67-81.

56. Barutçugil MB. Bakırköy Bölgesi Bir İlköğretim Okulu Öğrencilerinde İdrar İyot Atılımı ve Guatr Prevalansı. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi İstanbul, 2005.

57. Orhan Y, Alp H. Tiroid bezinin fizyolojisi. Senser E, Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları. İstanbul: Bayrak matbaacılık, 1988; 1-6.

58. Delong GR, Robins C, Condlife PG. Iodine and the brain. Newyork: Plenium Pres 1989.

59. Bleichrodt N, Bom MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB. The damaged brain of iodine deficiency. Newyork: Cognizant Communication Corp, 1994;195-200.

60. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review, Crit Rev Food Sci Nutr 1997; 37: 211-228.

61. Motchnik PA, Tappel AL. Multiple selenocysteine content of selenoprotein P in rats. J Inorg Biochem 1990; 40: 265-269.

62. Burk RF, Levander OA. Selenium. In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC. Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 265-276.

63. Chen L, HoganGR, Razniak SL. Tissue distribution of selenate, selenite, selenocystine and selenomethionine in mice. J Environ Sci Health 1994; 29: 2023-2039.

64. Tapiero H, Townsed DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. Biomedicine&Pharmacotherapy 2003; 57: 134-144.

65. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356: 233-241.

66. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. Nutr J 2004; 3: 1-21.

67. World Health Organization. Selenium,"Trace elements in human nutrition and health" Geneva, Macmillan, Ceuterick 1996; 109-112.

68. Institute Of Medicine, Food And Nutrition Board. "Dietary Reference Intakes, Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids", National Academy Press, Washington DC, 2000.

69. Recommended Dietary Allowances, US National Academy of Science. US NAS, National Academy Press, Washington DC, 1989.

70. Köhrle J. The trace element selenium and thyroid gland. Biochimie 1999: 81; 527-533.

71. Beckett GJ, Nicol F, Rae PWH, Beech S, Guo Y, Arthur JR. Effects of combined iodine and selenium deficiency on throid hormone metabolism in rats. Am J Clin Nutr 1990; 57: 2405-2435.

72. Barceloux DG. Selenium. Clin Toxicol 1999; 37: 145-172.

73. Itoh M, Suzuki KT. Effects of dose on the metylation of selenium to monomethylselenol and trimermethylselenonium ion in rats. Arch Toxicol 1997; 71: 461-466.

74. Sunde RA. Selenium, "Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements" In: O'dell BL, Sunde RA, New York: Marcel Dekker Inc, 1997; 493-556.

75. Shisler JL, Senkevich TG, Berry MJ, Moss B. Ultraviolet-induced cell death blocked by a selenoprotein from a human dermotropic pox virus. Science 1998; 279: 102-105.

76. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stres. J Am Geriat Soc 2000; 10: 1285-1291.

77. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature. Altern Med Rev 2004; 9: 239-258.

78. Salonen JT, Alfthan G, Pikkarainen J, Huttunen JK, Puska P. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched pair longitudinal study. Lancet 1982; 2: 175179.

79. Yang G. Wang S, Zhou R, Sun S. Endemic selenium intoxication of humans in China. Am J Clin Nutr 1983; 37: 872-881.

80. Yang GQ, Zhou RH. Further observations on the human maximum safe selenium intake in a seleniferous area of China. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1994; 8: 159-165.

81. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentially vs toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 2003; 38: 232-242.

82. Linder MC. Copper. In: Ziegler EE, Filer FF Jr: Present Knowledge in Nutrition. 7th edition, Washington DC: ILSI Pres, 1996; 307-319.

83. Frausto Da Silva JJR, Williams RJP. The biological chemistry of the elements. The inorganic chemistry of life, 2nd ed. Oxford: Oxford University Pres, 2001.

84. Field LS, Luk E, Culotta VC. Copper chaperones: personal escorts for metal ions. J Bioenerg Biomembr 2002; 34: 373-9.

85. Anonymous: Copper-glutathione: a key intermediate in celluler copper metabolism. Nutr Rev 1991; 49: 95-96.

86. Lonnerdal B. Copper nutrition during infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1046-53.

87. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1012-6.

88. Harrin ED. Copper. In: O'Dell BL, Sunde RA, Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1997; 231-73.

89. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Scott KC. Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope 65 Cu. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1219-25.

90. Klevay LM. Trace element and mineral nutrition in ischemic heart disease. In: Bogden JD, Klevay LM. Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals. Totowa, New Jersey: Humana Pres, 2000: 251-71.

91. Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. Nutrition 1995; 11: 100-5.

92. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. 2. Baskı, Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2002; 1-23.

93. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. Int J of Dermatol 2002; 4: 606-11.

94. Saner G. Mikroelementler (Çinko). Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri: Cilt 1, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 174-175.

95. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Mın K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. Tohoku J Exp Med 2002; 196: 1-7.

96. Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein: Protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. Tohoku, J Exp Med 2002; 96: 9-22.

97. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Collery PH, Brätter P, Negretti V, Khassanova L, Etienne JC, Libbey J. Metal Ions in Biology and Medicine. Paris: Eurotext 1998: 164-167.

98. Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on Histogenetic Basis. Philadelphia: JB Lippincott 1998:146-167.

99. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features and lenght of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 1987; 59: 1617-1625.

100. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central nervous system. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1993.

101. Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Manganese. In Ziegler EE, Filer FF Jr (eds): Present Knowledge in Nutrition. 7th edition, Washington DC: ILSI Press, 1996; 334-343.

102. Leach RM, Harris ED. Manganese. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1997.

103. Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals. New York; Stuttgart: Thieme, 2003.

104. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd edition. USA: Academic Press, 2000; 33-47.

105. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal Pediatri. Katkı dergisi 2003; 25: 327- 345.

106. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolizm. In: Vichinsky E, Walters M, Feusner J, editors; The Pediatric Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders, 2002; 49: 893-909.

107. Fairbanks VF. Iron deficiency anemies. In: Mazza JJ, 2nd edition, Manual of Clinical Hematology 1995; 17-38.

108. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32.

109. Recht M, Pearson HA. Nutritional anemias. Diseases of the blood. In: Mc Millan JA, DeAngelis CD. Oski's Pediatrics Principles and Practice 3rd edition, 1999; 1447-1448.

110. Brigham DE, Beard JL. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. Am J Physiol 1995; 38: 1140-1147.

111. Zimmermann MB, Adou P, Zeder C, Torresani T, Hurrell RF. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in Côte d'Ivoire. Am J Clin Nutr 2000; 71: 88-93.

112. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, 3.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: bölüm 3; 85-100, bölüm 18; 1203-1208, bölüm 5; 204-209.

113. Neyzi 0, Bundak R, Molzan J et al. Estimation of annual height velocity based on short-vcrsus long term measurements. Acta Paediatr 1993; 82: 239-244.

114. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpasa İç Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007; 1065-1068.

115. Day TK, Powell-Jackson PR. Fluoride. Water Hardness, and Endemic Goitre. Lancet 1972; 1: 1135-1138.

116. Hatemi H. Endemik Guatr (Ötroid Diffüz ve Nodüler Guatr). Tiroid Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul, Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Egitimi Etkinlikleri, 1999: 7-14.

117. Sermez Y, Keskin A, Koç E, ve ark. İzmir'de orta dereceli okullarda guatr insidansı. Ulusal Endokrinoloji Dergisi, 1994; 4: 43-46.

118. Hatun Ş, Beykal S, Dündar Y, Evliyaoğlu O. Prevalence of goitre and it's relationship with iodine deficiency in school children in Kocaeli, Turkey. Turk J Med Sci 2000; 30: 285-287.

119. Uygun V, Güvenç H, Aygün AD, Ökten A, Kocabay K, Bektaş S. Elazığ'ın kırsal alanında ilkokul öğrencileri arasında guatr sıklığı. Türkiye Klinikleri Pediatri 1993; 2: 158-161.

120. Yordam N, Özön A, Alikaşifoğlu A et al. Iodine deficiency in Turkey. Turk J Pediatr 1999; 158: 501-505.

121. Urgancıoğlu I, Hatemi H. Türkiye'de Endemik Guatr. İstanbul: Emek Matbaacılık, 1989: 5-64.

122. Semiz S, Şenol U, Bircan O, Gümüşlü S, Akçurin S, Bircan I. Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 6-11 years old in an endemic area. JCEM 2000; 13: 245-251.

123. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Gulu S, Kamel N. Moderate to severe iodine deficiency in three endemik goitre areas from the Blac Sea region and the capital of Turkey. Eur J Epidemiol 2000; 16: 1131-4.

124. Mohapatra SSS, Bullivva G, Kerketta AS, Marai NS, Acharya AS. Iodine deficiency disorders in Bargarh district of Western Orissa. Indian Pediatr 2000; 37: 536-539.

125. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. 1.Baskı, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksikoloji Derneği Yayınları, 2003; 316-317.

126. Patel YC, Pharoah P, Hornabrook RB, Hetzel BS. Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid stimulating hormone in endemic goiters: a comparison of goitrous and nongoitrous in New Guinea. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34: 891.

127. Örmeci AR, Özeren G, Delibaş N ve ark. İlkokul çocuklarında guatr prevalansı ve hormon değerleri. Yeni Tıp Dergisi 1996; 13: 232-234.

128. Di Geoerge AM, La Franchi S. Disorders of Thyroid Gland. In: Nelson W, Behrman R, Kligman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 16 th edition. Philedelphia: WB Saunders Company, 2000; 1696-1713.

129. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. Pediatr Res 2002; 52: 137–147.

130. Ezzat S, Laks D, Oster J, Melmed S. Growth hormone regulation in primary fetal and neonatal rat pituitary cell cultures: the role of thyroid hormone. Endocrinology 1991; 128: 937–943.

131. Nilsson A, Ohlsson C, Isakson OGP, Lindahl A, Isgaard J. Hormonal regulation of longitudinal bone growth. Eur J Clin Nutr 1994; 48: 150–160.

132. Thurlow RA, Winichagoon P, Pongcharoen T et al. Risk of zinc, iodine and other micronutrient deficiencies among school children in North East Thailand. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 623–632.

133. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa SN. Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growht factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 concentration and improves somatic growth. J Clin Endocrinol 2007; 92: 437-442.

134. Lal RB, Srivastava VK, Chandra R. A study of the spectrum of iodine deficiency disorders in rural area of Uttar Pradesh. Indian J Public Health 1996; 40: 10–12.

135. Bautista S, Barker PA, Dunn JT, Sanchez M, Kaiser DL. The effects of oral iodized oil on intelligence, thyroid status, and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. Am J Clin Nutr 1982; 35: 127–134.

136. Huda SN, Grantham-McGregor SM, Tomkins A. Cognitive and motor functions of iodine-deficient but euthyroid children in Bangladesh do not benefit from iodized poppy seed oil. J Nutr 2001; 131:7 2–77.

137. Bostedt H, Schramel P. The importance of selenium in the prenatal and postnatal development of calves and lambs. Biol Trace Elem Res 1990; 24: 163-171.

138. Beckett GJ, Beddows SE, Morrice PC, Nicol F, Arthur JR. Inhibition of hepatic deiyodination of tiroxine is caused by selenium deficiency in rats. J Biochem 1987; 248: 443-447.

139. Arthur JR, Morrice PC, Beckett GJ. Thyroid hormone concentration in selenium deficient and selenium sufficient cattle. Res Vet Sci 1988; 45: 122-123.

140. Hashemipour M, Siavash M, Amini M. Goiter persistence after iodine replenishment, the potantial role of selenium deficiency in goitrous school-chidren of seminom, Iran. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 75-79.

141. Zagrodzki P, Szmigiel H, Ratajczak R, Szybinski Z, Zachwieja Z. The role of selenium in iodine metabolism in children with goiter. Envoren Health Perspect 1999; 108: 67-71.

142. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E. Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E, C), Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz Düzeylerinin Karşılaştırılması. F Ü Sağ Bil Der 2006; 20: 277-280.

143. Aydın K, Kendirci M, Kurtoğlu S, Karaküçük EI, Kiriş A. Iodine and Selenium Deficiency in School-Children in An Endemic Goiter Area in Turkey. JCEM 2002; 15: 1027-31.

144. Erdoğan MF, Erdoğan G, Sav H, Güllü S, Kamel N. Endemic Goiter, Thiocyanate Overload, And Selenium Status in School-Age Children. Biol Trace Res 2001; 79: 121-30.

145. Masumoto K, Nagata K, Higashi M et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. Nutrition 2007; 17: 782-787.

146. Moreno-Reyes R, Egrise D, Neve J, Pasteels JL, Schoutens A. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated with an impaired bone metabolism and osteopenia. J Bone Miner Res 2001; 16: 1556–63.

147. Hambidge M. Human zinc deficiency. J Nutr 2000; 130:1344-9.

148. Dabbaghmanesh MH, Sadegholvaad A, Zarei F, Omrani G. Zinc status and relation to thyroid hormone profile in Iraniane school children. J Trop Pediatr. 2007; 54: 58-61.

149. Özata M, Salk M, Aydın A et al. Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter. Biol Trace Elem Res 1999; 69: 211-6.

150. Kocatürk PA, Kavas GÖ, Erdeve Ö, Şıklar Z. Superoxide dismutase activity and zinc and copper concentrations in growth retardation. Bio Trace Element Res 2004; 20: 102.

151. Fumie M, Takashi S, Masanobu W, Masayuki K. Measurement of zinc, copper, manganese, and iron concentration in hair of pituitary dwarfism patients using flameless atomic absorbtion spectrophotometry. Biol Trace Elem Res 2002; 85: 127-136.

152. Takashi S, Fumie M, Masanobu W, Shigeru Y. Comparative study of zinc, copper, manganese, and iron concentrations in organs of zinc-deficient rats and rats treated neonatally with I-monosodium glutamate. Biol Trace Elem Res 2004; 97: 163-182.

153. Barness LA, Curran JS. Nutrition. In Behrman Kliegman Arvin. Nelson Textbook of Pediatrics,15th edition, 1996: 141-150.

154. Nişli G, Kavaklı K. Çocukluk Çağında Anemiler. İzmir: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cura AEÇV Yayınları, 1999: 613-626.

155. Yakıncı C, Küçükbay Z, Paç FA, Gül A, Tayfun M. Serum zinc, copper and magnesium levels in children with endemic goiter in Malatya. Turk J Med Scien 1997; 27: 121-123.

156. Aihara K, Nishi Y, Hatano S. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. Arn J Clin Nutr 1984: 40; 26-35.

157. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron-deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. J Nutr 2002; 132: 1951-1955.

158. Üsdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroğlu S. Su ve elementler. Kayseri: Erciyes Üniversitesi yayınları, 1991.

159. Dallman RP, Yip R, Oski AF. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan MDD, Oski AF, editors. Hematology of infancy and childhood 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 413-450.

160. Wolde-Gebriel Z, West CE, Gebru H et al. Interrelationship between vitamin A, iodine, and iron status in school children in Shoa Region, central Ethiopia. Br J Nutr 1993; 70: 593-607.

161. Florentino RF, Tanchoco CC, Rodriguez MP, Cruz AJ, Molano WL. Interaction among micronutrient deficiencies and undernutrition in the Philippines. Biomed Environ Sci 1996; 9: 348-357.

162. Brzozowska M, Kretowski A, Podkowicz K, Borawska M, Kınalska I. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc, and iron concentrations on thyroid gland size in school children with normal ioduria. Pol Merkur Lekarski 2006; 20: 672-7.

163. Tienboon P, Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function. Asia Pac J Clin Nutr 2003; 12: 198-202.

164. Yavuz O, Yavuz T, Kahraman C, Yeşildal N, Bundak R. The Relationship between iron status and thyroid hormones in adolescents living in iodine deficient area. JCEM 2004; 17: 1443-1449.

165. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R, Hedayati M, Rastmanest R. The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine, and thyroid hormone concentration. Int J Vitam Nutr Res 2002; 72: 296-299.

EKLER

EK 1.

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın veli,

Biz bu çalışmamızda 6-12 yaş arası okul çağı çocuklarını muayene etmeyi ve guatr tespit edilenlerden kan ve idrar örnekleri alarak troid hormonları ve eser elementlerin düzeyine bakmayı, ve büyüme geriliği yönünden değerlendirmeyi amaçladık.

Guatr, iyot eksikliği ve diğer eser element eksikliği ülkemizde ve bölgemizde önemli bir sağlık problemidir. Büyümeyi ve zihinsel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen önlenebilir bir sağlık sorunudur. Aynı zamanda tanı konulursa tedavi edilmesi mümkündür.

Bu nedenlerle çocuğunuzu muayene etmeyi ve guatr tespiti ve eser element düzeyleri için bir miktar kan almayı (yaklaşık 5 cc), bir miktar idrar almayı (10 cc) planladık.

Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) □ Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı.Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum

B) □ Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını istemiyorum

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Öğrencinin adı- soyadı:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. İlknur DEMİR

İmzası:

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GUATRLI 6-12 YAŞ GRUBU OKUL ÇOÇUKLARINDA ESER ELEMENTLERİN SEVİYESİ İLE BÜYÜME ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İlknur DEMİR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 03.07.2006
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 07.04.2011
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 07.04.2011
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Serpil EROL
Jüri üyesi : Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Nisan-2011
ERZURUM