

PAPER DETAILS

TITLE: Troid Bozukluklari Ile Eser Elementler Arasindaki Iliski: Sistematiik Analiz

AUTHORS: Fatmanur Zeytindal

PAGES: 35-49

ORIGINAL PDF URL: <https://europeanatolia.com/index.php/pub/article/download/12/8/63>

Troid Bozuklukları İle Eser Elementler Arasındaki İlişki: Sistematik Analiz

The Relationship Between Thyroid Disorders and Trace Elements: A Systematic Analysis



Fatmanur Zeytindal¹

1 Özel Muayenehane, İstanbul, Türkiye

Özet

İyot (I) ve selenyum (Se) gibi eser elementler insan sağlığı için hayati öneme sahiptir ve metabolizmada önemli bir rol oynar. Ayrıca tiroid metabolizması ve fonksiyonu için de önemlidirler ve tiroid otoimmünitesi ve tümörleri ile ilişkilidirler. Demir (Fe), lityum (Li), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn), magnezyum (Mg), kadmiyum (Cd) ve molibden (Mo) gibi diğer mineraller tiroid fonksiyonuyla ilişkili olabilir. Normal tiroid fonksiyonu, tiroid hormonu sentezi ve metabolizması için çeşitli eser elementlere bağlıdır. Bu eser elementler birbirleriyle etkileşim halindedir ve dinamik bir denge içerisinde. Bununla birlikte, bu denge bir veya daha fazla elementin fazlalığı veya eksikliği nedeniyle bozulabilir, bu da anormal tiroid fonksiyonuna ve otoimmün tiroid hastalıklarının ve tiroid tümörlerinin gelişmesine yol açabilir. Eser elementler ile tiroid bozuklukları arasındaki ilişki hala belirsizdir ve bu konuyu açıklığa kavuşturmak ve eser elementlerin tiroid fonksiyonuna ve metabolizmaya etkisini anlamayı geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu incelemede, çeşitli eser elementler ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiye ilişkin yakın zamanda yayınlanmış literatürü sistematik olarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, Eser Elementler, Otoimmün Tiroid Hastalıkları, Hipertiroidizm, Hipotiroidizm.

Abstract

Trace elements such as iodine (I) and selenium (Se) are vital to human health and play an important role in metabolism. They are also important for thyroid metabolism and function and are associated with thyroid autoimmunity and tumors. Other minerals such as iron (Fe), lithium (Li), copper (Cu), zinc (Zn), manganese (Mn), magnesium (Mg), cadmium (Cd), and molybdenum (Mo) may be associated with thyroid function. Normal thyroid function depends on various trace elements for thyroid hormone synthesis and metabolism. These trace elements interact with each other and are in a dynamic balance. However, this balance can be disrupted by an excess or deficiency of one or more elements, which can lead to abnormal thyroid function and the development of autoimmune thyroid diseases and thyroid tumors. The relationship between trace elements and thyroid disorders is still unclear, and more research is needed to clarify this issue and improve understanding of the impact of trace elements on thyroid function and metabolism. This review systematically reviews the recently published literature on the relationship between various trace elements and thyroid function.

Keywords: Thyroid, Trace Elements, Autoimmune Thyroid Diseases, Hyperthyroidism, Hypothyroidism.

Sorumlu Yazar: Fatmanur Zeytindal, e-mail: fatmanur.zeytindal34063@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.06.2023, **Kabul Tarihi:** 05.08.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

Atf: Zeytindal F. Troid Bozuklukları İle Eser Elementler Arasındaki İlişki: Sistematik Analiz. Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):35-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8321250>



Dergimizde yayımlanan makaleler, Creative Commons Atf 4.0 Uluslararası (CC BY 4.0) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Tiroid bezi homeostazis, büyüme ve gelişme ile normal üreme, sinir ve kardiyovasküler sistem fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyonu hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini tarafından düzenlenir ve tirotropin salgılayan hormon (TRH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) aracılık eder. Tiroid hastalığı, prevalansı giderek artan yaygın bir endokrin bozukluktur ve tiroid hastalığının etiyolojisi giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Araştırmalar sonuçsuz kalsa da eser elementler ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Eser elementler, insanın hayatta kalması ve birçok fizyolojik süreç için gereklidir (1). Tiroid eser element metabolizmasını etkiler ve eser elementlerin düzeyi de normal tiroid metabolizmasını ve fonksiyonunu etkiler (2). Eser element konsantrasyonundaki bir değişiklik endokrin sistemi ve diğer vücut sistemlerini etkileyerek hipertiroidizm, hipotiroidizm, otoimmün tiroid hastalığı (Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi), tiroid kanseri ve diğer sistem hastalıkları dâhil olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarına neden olacaktır.

Bu incelemede, eser elementler ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve çeşitli eser elementler ile tiroid hastalıkları arasındaki etkileşim tartışılacaktır. Gelecekteki araştırmalar için teorik bir temel sağlaması düşünülmektedir.

İyot

İyot, T4 ve T3'ün bir bileşeni olan önemli bir eser elementtir. Yetersiz iyot alımı tiroid fonksiyonunu bozabilir ve iyot eksikliği bozuklukları olarak bilinen guatr, bilişsel-gelişimsel bozukluklar ve konjenital anormalliklere yol açabilir. Yetersiz iyot alımı nodüler guatrla yakından ilişkilidir (3). Hafif iyot eksikliğinde tiroid bezi uyum sağlayabilir ve tiroid hormonu üretimini normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak iyot eksikliğinin uzun vadeli adaptasyonu foliküler hücre çoğalmasına, otonom tiroid büyümesine ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (4). İyot eksikliği nodüler guatra şu şekilde neden olur. İyot, serbest radikallerin veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağı olan hidrojen peroksit (H₂O₂) üretimini engelleyen bir antioksidandır (5). İyot eksikliğinden kaynaklanan aşırı H₂O₂ ve ROS üretimi, tiroid hücre büyümesiyle ilişkili genlerde mutasyonların artmasına neden olabilir. Bu durum, tiroid hormonu üretimini destekleyen ve TSH seviyesini azaltan otonom tiroid hücresi klonlamanın ortaya çıkmasına yol açabilir (4). Bu aynı zamanda iyot eksikliği olan kişilerde TSH düzeylerinin artmadığı, aksine azaldığı olgusunu da açıklamaktadır. Normal veya aşırı iyot alımı olan kişilerle karşılaştırıldığında, kronik hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan kişilerde hipertiroidizm prevalansı daha yüksek ve TSH düzeyleri daha düşüktür. İyot eksikliği olan bireylerin yeterli tiroid hormonu üretmemesini ve TSH düzeylerinin yükselmesi beklenir ancak tam tersi de gerçekleşebilir. İyot eksikliğinin tiroid nodüllerinin görülme sıklığını arttırdığı ve bunu hipertiroidizmde bir artış takip ettiği bildirilmektedir (3).

İyot alımı aynı zamanda tiroid fonksiyonuyla da bağlantılıdır. Tiroid hormonunun sentezi için gerekli substratın eksikliği nedeniyle hipotiroidizmden ciddi iyot eksikliği sorumludur. Daha önce tartışıldığı gibi, kronik hafif ila orta dereceli iyot eksikliği, azalmış TSH ve hipertiroidizm ile ilişkilidir. İyot eksikliği olduğunda tiroid bezi, tiroid foliküler hücrelerinin otonom büyümesi ve hiperaktivitesi pahasına normal hormon seviyelerini koruyabilir (4). Wolf-Chaikoff etkisi, büyük miktarda iyotun hipotiroidizme neden olduğunu tanımlar. Bunun nedeni, sodyum iyodür simporterinin (NIS) aşağı regülasyonu sonucu iyot organifikasyonunun geçici olarak bloke edilmesi, iyotun tiroid hücrelerine taşınmasının azalması, hormon sentezi eksikliği ve düşük tiroid hormonu fonksiyonu ile sonuçlanmasıdır (5). Özellikle tiroid antikoru pozitif olanlarda artan iyot alımının neden olduğu subklinik

hipotiroidizm riskinde artış vardır (6). Bu primer otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili olabilir. Yapılan araştırmalara göre, iyot eksikliği olan hastalarda ağızdan alınan yüksek dozda iyot, otoantikor üretimini hızlandırabiliyor. Hashimoto tiroiditi olan hastalar yüksek düzeyde iyota maruz kaldıklarında hipotiroidizm riski artar (3). Bu durumun geçici olup olmadığı belli değildir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. İyot alımı ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki karmaşıktır ve tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tiroid antikorlarının varlığı, tiroid otoimmünitesinin önemli bir sinyalidir ve tiroid lenfosit infiltrasyonunun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir (7). Bazı araştırmalar, yüksek iyot alımının yüksek tiroid antikor konsantrasyonuna neden olabileceğini ve yüksek dozda oral iyotun, iyot eksikliği olan hastalarda tiroid antikor üretimini hızlandırabileceğini öne sürüyor (8). Sabit, yüksek iyot alımıyla dolaşımdaki tiroid antikorlarının artması çok yaygın değildir, ancak iyot alımındaki ani bir artış tiroid otoimmünitesini indükleyebilir. İyot eksikliği olan kişilerde iyot alımı aniden arttığında tiroid otoimmün reaksiyonu daha da şiddetlenecektir. Düşük iyot alımı olan kişilerin dolaşımdaki tiroid antikorlarının prevalansının daha düşük olduğu, yüksek iyot alımı olanların ise dolaşımdaki tiroid antikorlarının prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (4). Ancak diğer çalışmalar iyot alımı ile yüksek antikor konsantrasyonu arasında bir ilişki bulamadı (9,10). Zorunlu veya gönüllü iyot takviye programlarının dünya çapında uygulanmasından sonra, son çalışmalar önerilen iyot alımının (ortalama iyot konsantrasyonu $\leq 300 \mu\text{g/L}$) tiroid otoimmünitesine ilişkin riskleri büyük ölçüde azaltabileceğini açıkça göstermiştir. Çalışmalar ayrıca tiroid otoimmün hastalıklarındaki artışın iyot alımının kısıtlanması anlamına gelmediği, otoimmün hastalık prevalansındaki artışı etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varmıştır (11). İyot alımı ile dolaşımdaki tiroid antikorlarının varlığı arasındaki ilişki şu anda anlaşıldığından daha karmaşıktır.

Bazı hayvan deneyleri ve epidemiyolojik araştırmalar, iyot alımı ile tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (12–14). 1170 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışma, yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde hem aşırı düşük hem de yüksek iyot alımının tiroid kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi (15). Daha önce iyot eksikliği olan bölgelerde iyot takviyesi öncesi ve sonrası yapılan bir çalışma, iyot takviyesinin papiller tiroid kanseri (PTC) insidansını artırabileceği sonucuna varmıştır. Bunun olası nedeni, aşırı iyotun tiroid üzerinde toksik etkilere neden olabilmesidir (5). Daha önce de belirtildiği gibi, tiroid hormonu sentezi yüksek konsantrasyonlarda H_2O_2 ve iyot gerektirir; H_2O_2 , tiroid foliküler hücrelerinde potansiyel hasara neden olan serbest radikallerin veya ROS'un ana kaynağıdır. İyot, H_2O_2 üretimini engelleyen bir antioksidandır. Bu nedenle, düşük düzeydeki iyot, H_2O_2 veya ROS'u inhibe etme yeteneğine sahip değildir, bu da DNA hasarına ve mutasyonlara neden olur. İyotun mitokondriyi aktive ettiği, anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu azalttığı ve p21 ekspresyonunu arttırdığı, seçici olarak kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği de gösterilmiştir (5). Uygun iyot alımı, kalıcı klinik hipotiroidizm insidansını artırmadan tirotoksikoz insidansını önemli ölçüde azaltabilir (6). İyot eksikliği vakalarında artan iyot alımı, guatr, yetişkinlerde tiroid otonom nodülleri ve tirotoksikoz prevalansını azaltabilir, çocuklarda zekâyı geliştirebilir ve tiroid kanseri riskini azaltabilir. Bir popülasyonun iyot alımı ile tiroid hastalığının ortaya çıkışı arasındaki ilişki U şeklindedir; çünkü hem iyot eksikliği hem de yüksek iyot durumu tiroid hastalıkları için risk faktörleridir. Ancak iyot fazlalığı veya eksikliğinin eşik değeri belirsizdir ve dünyanın her yerini ve tüm grupları kapsamamaktadır (8). İyot alımı büyük bir dikkatle düzenlenmelidir.

Selenyum

Selenyum (Se), tiroid hormonu biyosentezi ve metabolizmasında önemli bir elementtir (16). Tiroid dokusu en yüksek Se konsantrasyonuna sahiptir (17). Se biyolojik işlevini

selenoproteinler aracılığıyla gerçekleştirir; selenoproteinlerin ana sınıfları glutatyon peroksidaz (GPX), iyodotironin deiyodinaz (DIO), tioredoksin redüktaz (TXNRD), selenoprotein P (SEPP), selenoprotein K (SELK) vb.'dir. DNA sentezi, oksidoredüksiyonlar, antioksidan savunma, tiroid hormonu metabolizması, bağışıklık tepkileri ve benzeri birçok farklı biyolojik süreç bulunmaktadır. Se eksikliği T4'ün T3'e dönüşme yeteneğini azaltır. Düşük serum Se seviyeleri (Se eksikliği), yeni teşhis edilen Graves hastalığı ve otoimmün hipotiroidizm ile ilişkilidir (18). İyot, tiroid hastalığının birçok etiyolojisinde önemli bir faktör olmasına ve tiroid boyutunun önemli bir belirleyicisi olmasına rağmen, uzmanlar Se'nin tiroid boyutunu da etkilediğini ileri sürmüştür (16). Tiroid hormonlarının biyosentezi ve depolanması sırasında tiroid hücrelerinin ve vasküler foliküler ünitelerin normal fonksiyonu yeterli Se alımını gerektirir. İyot durumu, iyot eksikliği olan kişilerde tiroid büyüklüğündeki değişikliklerin önemli bir nedenidir. İyot bakımından zengin bireylerde Se'nin tiroid boyutu üzerindeki etkisi, iyot eksikliği olan bireylere göre daha belirgindir. Büyük bir müdahale çalışması, yetersiz Se alımının kadınlarda tiroid hacminin artmasıyla ilişkili olduğunu ancak erkeklerde bu durumun söz konusu olmadığını göstermiştir (19). Optimum Se dozajının belirlenmesinde ve gelecekteki araştırmalarda cinsiyet dikkate alınmalıdır. Se ile Graves hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel bir çalışma, remisyonadaki hastalarda serum Se konsantrasyonunun nökseden hastalara göre daha yüksek olduğunu (20), yeni tanı alan hastalarda ise serum Se konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulmuştur (17). Se konsantrasyonu ile Graves oftalmopatisi arasında karmaşık bir ilişki vardır. Graves oftalmopatisi olan hastaların serum Se konsantrasyonu sağlıklı deneklerden daha düşüktür (21), bu da Se eksikliğinin bu durum için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Ancak ayrı bir çalışmada Se düzeyi ile Graves oftalmopatisinin ciddiyeti veya aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22). 2019 tarihli bir makale, Se eksikliğinin hem Graves hastalığında hem de nodüler guatrda hipertiroidizm riskini artırdığını, ancak Se takviyesinin TSH reseptörü otoantikor düzeylerini ve T hücre proliferasyonunu etkilemediğini bildirmiştir (23). Hipertiroidizmin iyileşmesi, tirotakazol tedavisi ile birlikte uygun Se takviyesi ile tek başına tirotakazol tedavisine göre daha hızlı olmuştur (24).

Bazı gözlemsel çalışmalar selenitin tiroid ve diğer endokrin bezlerinin otoimmün hastalıklarında yararlı bir rol oynadığını göstermiştir. Bu araştırma, Se durumunun iltihaplanma, alerjik reaksiyonlar ve astımdaki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir (17). Se, bağışıklık tepkilerini etkileyerek otoimmün tiroid hastalıklarının ilerlemesini etkileyebilir. Düşük Se koşulları altında tiroid otoimmün hastalıklarının patogenezi belirsizdir. Olası mekanizmalar arasında hücrel bağışıklık tepkisinin azalması, Se eksikliğinde interferon γ ve diğer sitokinlerin üretiminin azalması veya bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonu yer alır. Oksidasyon ve antioksidan arasındaki denge, tiroid otoimmünitesinin önemli bir özelliğidir. Se, aşırı tepki veren bağışıklık sistemi aktivitesini baskılayabilir veya tiroid otoimmün hastalıklarının patogenezinde yer alan antioksidan mekanizmalar yoluyla T lenfositlerinin bağışıklık fonksiyonunu bozabilir (25,26). Bir dizi hayvan çalışmasında Se takviyesi tiroidid prevalansını ve tiroiddeki lenfosit infiltrasyonunu azaltmış, T hücrelerinin farklılaşmasını etkilemiş ve düzenleyici T hücrelerini yukarı regüle etmiştir. Düşük Se diyeti, tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidazına (TPO) karşı otoantikorların gelişimini artırabilir (27). Se takviyesi Th1'e bağlı bağışıklık tepkisini baskılayabilir, inflamatuvar tepkiyi ve tiroidde yıkıcı hasarı engelleyebilir. Se takviyesinin, LT4 ile tedavi edilen otoimmün tiroididli hastalarda 3 ay, 6 ay ve 12 ayda ve tedavi görmeyen hastalarda 3 ayda serum tiroid peroksidaz antikor (TPO-Ab) düzeylerini azalttığı bildirildi. Tüm çalışmalar tutarlı değildir ve farklı sonuçlar, Se ve iyot alımındaki bölgesel farklılıklara veya inflamasyon şiddeti ve süresi, çalışma boyutu, örneklem büyüklüğü, müdahale süresi ve diğer mikro besinlerin varlığındaki farklılıklara bağlı olabilir. Bu nedenle Se seviyeleri ile

otoimmün hastalık arasındaki ilişkinin geniş ölçekli, ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (28).

Se ile kanser arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Se takviyesi karaciğer, yemek borusu, pankreas, prostat, kolon ve meme kanserlerinin görülme sıklığını azaltabilir (29). Pek çok veri, düşük Se seviyelerinin özellikle PTC olmak üzere tiroid kanseri vakalarının artmasıyla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (30,31). Se, tiroid dokusunda yüksek bir konsantrasyona sahiptir ve selenoproteinlerin sentezlenmesinde kullanılır. Selenoprotein DIO, T4 ve T3'ün dönüşümünü katalize eder, T3'ün kararlı durum seviyelerini korur. DIO, selenoprotein GPX ve TXNRD ile işbirliği yaparak antioksidan etkilere de sahiptir ve tiroid bezini ROS'a karşı korur. Se ayrıca kanser hücrelerinin ölümünü ve apoptozunu indükleyerek, süperoksit radikalleri üreterek ve mitokondriyal apoptozu tetikleyerek antikanser rolünü de oynayabilir. Se'nin antikanser etkisi, normal hücrelere önemli bir zarar vermeden kanser hücrelerinin apoptozunu seçici olarak indükleyebilir. Bu nedenle Se seviyelerindeki dalgalanma, tiroid bezinin normal fizyolojik sürecini etkileyebilir ve kanser dâhil patolojik süreçlerin gelişimini teşvik edebilir. Bu ilişki klinik olarak doğrulanmış olsa da spesifik mekanizma net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (32). İyot ve Se, tiroid metabolizmasında çeşitli şekillerde etkileşime girer. Hayvan ve insan verileri, Se konsantrasyonunun ve selenoprotein ekspresyonunun iyot alımıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Yüksek iyot alımı veya maruziyeti tiroiddeki Se konsantrasyonunu ve selenoprotein ekspresyonunu azaltabilirken, düşük iyot alımı tiroid Se, selenoprotein ve kan Se belirteçlerinin artan seviyeleri ile ilişkili olabilir (16). Aşırı Se alımı, iyot eksikliğinin sonuçlarını ağırlaştırırken, uygun bir Se temini, aşırı iyotun tiroid üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabilir ve tiroid iltihabını, fibrozisini ve tahribatını önleyebilir. İyot ve Se eksikliğinin kombine olduğu bölgelerde tiroid hasarının mekanizması şu şekilde anlatılmaktadır. GPX, tiroidi aşırı H₂O₂'den korur ve tiroidin antioksidan savunmasında önemli bir rol oynar. İyot eksikliği H₂O₂ üretimini uyarabilir ve Se eksikliği GPX aktivitesinin fazla H₂O₂'yi uzaklaştırmada yetersiz kalmasına neden olabilir (17).

Makul bir diyet veya Se takviyesi yoluyla fizyolojik Se dengesinin korunması, tiroid hastalığını önlemek ve genel sağlığı korumak için gereklidir. Şiddetli Se eksikliği ile tiroid fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki, Se ile tiroid metabolizması arasındaki bağlantının anlaşılmasıyla ve Se takviyesinin otoimmün tiroid hastalıklarının tedavisinde yararlı olabileceği önerisiyle ancak 1990'larda resmi olarak öne sürülmüştür (34). Bazı çalışmalar PTC'li hastalarda ameliyat sonrası serum tiroglobulin antikorunun (TgAb) artmasının tümör nüksü ve metastazı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (35). Bu arada diğer çalışmalar, tiroid karsinomlu hastalarda ameliyat sonrası TgAb düzeylerinin oral Se maya tabletleri ile kontrol edilebileceğini bulmuştur (36). Bu, düşük Tg düzeylerinin (yüksek TgAb'nin neden olduğu) eşlik ettiği tümör nüksü veya metastazı olan hastaların kaçırılmış tanısının önlenmesine yardımcı olabilir. Ancak Se takviyesinde nispeten dar Se terapötik doz aralığı ve özellikle tip 2 diyabetli hastalarda akut ve kronik doz aşımı ile ilişkili riskler dikkate alınmalıdır. Se alımını artırmadan önce yeterli iyot düzeyleri oluşturulmalıdır (15).

Demir

Demir, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katıldığı ve vücutta oksijen taşınmasında rol oynadığı için insan sağlığı için gereklidir. Tiroid hormonu sentezindeki ilk iki adım heme bağımlı bir protein olan TPO tarafından katalize edilir. IR eksikliği bilişsel gelişimi, bağışıklık fonksiyonunu ve hamileliği olumsuz etkiler. Şiddetli IR eksikliği TPO aktivitesini azaltabilir ve tiroid hormonu sentezine müdahale edebilir. Çok sayıda hayvan ve insan çalışması, anemi olsun ya da olmasın, besinsel IR eksikliğinin tiroid metabolizmasını

etkileyebileceğini, plazma toplam T4 ve T3 düzeylerini azaltabileceğini, periferik T4-T3 dönüşümünü azaltabileceğini ve TSH düzeylerini artırabileceğini bulmuştur (37). Bir araştırma, okul çağındaki çocukların %23-25'inin hem guatr hem de IR eksikliği anemisinin muzdarip olduğunu ortaya çıkardı (38). Çalışmalar, hipotiroidizm ve hipertiroidizmi de içeren tiroid fonksiyon bozukluklarının hemogloblin düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipertiroidizm, IR metabolizmasını ve kullanımını değiştirerek, oksidatif stresi artırarak ve hemolizi artırarak, RBC'nin hayatta kalma oranını azaltarak, IR eksikliği anemisi ile ilişkilidir. Hipotiroidizm ve IR eksikliği anemisinin bir arada bulunmasının bir açıklaması, tiroid anormallikleri ile aneminin ortak bir nedeni paylaşmasıdır. Kronik inflamatuvar hastalık, yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon, enerji eksikliğine adaptif bir yanıt olan hipotiroidizme yol açabilir. IR eksikliği aynı zamanda tiroid fonksiyon bozukluğu ve aneminin en yaygın nedeni olan TPO aktivitesini de azaltabilir (39). Hipotiroidili hastalarda IR malabsorbsiyonu görülebilir. IR eksikliği anemisi, merkezi sinir sisteminde tiroid eksenini kontrol edebilen ve tiroid hormon seviyesini etkileyebilecek değişikliklere yol açabilir. Hipotiroidizm ile anemi arasındaki bağlantı kısmen biyolojik olabilir. Bunun nedeni hipotiroidizmin periferik dokulara oksijen taşıma ve dağıtım ihtiyacını azaltmasıdır (37).

Sonuç olarak, IR eksikliğinin tiroid metabolizması üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Önceki çalışmalar aşırı IR'nin otoimmün süreçleri düzenleyebildiğini ve abartabildiğini, bunun da reaktif oksijen türlerinin üretimini, oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu tetikleyebildiğini, otoimmün ensefalomiyelit ve multipl skleroz gibi bazı otoimmün hastalıkların demiyelinizasyonuna yol açabildiğini göstermiştir (40,41). IR homeostazisi normal hücrelerin biyolojik süreçleri için gereklidir. IR homeostazisinin bozulması, büyümenin durması gibi çeşitli hücre bozukluklarına yol açabilir. Aşırı IR, proteinlere, DNA'ya ve diğer hücresel bileşenlere zarar verebilir. IR ve tiroid kanserine ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Tiroid kanseri hücreleri hepsidin salgılar, bu da Ferroportin (FPN) ekspresyonunun azalmasına ve hücre içi IR tutulumunun artmasına yol açarak kanser çoğalmasını teşvik eder. Araştırmaların çoğu, IR ile tiroid kanseri arasında bir ilişki olduğunu öne sürüyor ancak spesifik mekanizma belirsizdir (42,43). IR eksikliği olan okul çağındaki çocuklarda, IR, iyotla desteklendiğinde veya bir gıda beslenme programına dâhil edildiğinde tiroid hacmi önemli ölçüde azaldı (38). Guatrın endemik olduğu bölgelerdeki çocuklarda IR eksikliğinin yüksek prevalansı, iyotlu tuz programlarının etkinliğini azaltabilir (37). Bu nedenle, IR eksikliği anemisinin önlenmesi, IR ile ilişkili hastalıkları azaltır ve iyotlu tuza verilen tepkileri iyileştirir. Bu nedenle hamile kadınlar ve küçük çocuklar için IR ve iyot eşzamanlı takviyesinin avantajları konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Lityum

İyot, sodyum iyodür taşıyıcıları yoluyla tiroid bezinde yoğunlaşır. Ancak lityumun tiroid bezi üzerindeki etki mekanizması belirsizdir. Lityumun (Li) insanlara uygulanmasının tiroid iyot alımını değiştirebileceği rapor edilmiştir. Bunun nedeni Li'nin iyot taşınmasıyla rekabet etmesi ve bunun da tiroid iyot alım oranının azalmasına yol açması olabilir. Li ayrıca iyot kinetiğini etkileyerek iyot tutulmasına neden olabilir, hipotiroidizme neden olabilir ve TSH sekresyonunu artırabilir. Li'nin hücre fizyolojisi üzerinde birçok etkisi vardır. Tiroid fonksiyonu üzerindeki ana etkisi, tiroid hormonu salınımını engelleyerek hipotiroidizm ve guatrın tetiklenmesidir. Uzun süreli lityum ile tedavi edilen hastalarda kontrollere kıyasla tiroid hacmi ve guatr büyümesi rapor edilmiştir (44). Li, tiroid hormonu salınımını etkili bir şekilde engeller. İlk kez 1976'da radyoaktif iyotla tedavi edilen hipertiroidizm için yardımcı tedavi olarak kullanıldı (45). O zamandan beri daha fazla araştırma Li'nin normal tiroid aktivitesi ve hipertiroidizm vakalarında tiroid hormonlarının salınımını engellediğini buldu

(46). Hipertiroidi hastalarında I-131'in adjuvan tedavisinde, radyoaktif iyot tutulumunu artırarak, hipertiroidizmin ilaç aktivitesini etkili bir şekilde azaltarak ve radyoaktif iyot tedavisi sonrasında gözlenen tiroid hormon konsantrasyonundaki artışı azaltarak kullanılabilir. Şiddetli hipertiroidizmin adjuvan tedavisinde tiamidlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Her ne kadar bir çalışma Li'nin hipertiroidizm için adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini gösterse de, bazı araştırmalar lityumla ilişkili asemptomatik tiroidit ve tirotoksikoz insidansının genel popülasyona göre çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Li ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma, uzun süreli Li alımının tirotoksikozda artışla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (47). Bunun nedeni Li tedavisinin tiroid hormonlarını azaltması ve vücut Li tedavisine uyum sağladığında ortaya çıkan hipertiroidizm belirtilerini kapsamı olabilir. Li ayrıca tiroid hücrelerine doğrudan zarar verebilir ve dolaşıma Tg ve tiroid hormonlarını salarak tiroidin geçici olarak hiperaktif olmasına neden olabilir. Li'nin, metastatik iyi diferansiye tiroid kanserinin radyoaktif iyot tedavisinde ve düşük riskli tiroid kanseri için postoperatif rezidüel dokunun ablasyonunda yardımcı bir element olduğu bildirilmektedir (48). Ancak şu anda Li'nin diferansiye tiroid kanseri gelişiminin kontrolünde herhangi bir yararlı etkisi olduğuna dair bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalar Li'nin adjuvan ilaç olarak önemli bir etkisinin olmadığını bulmuştur (49).

İlk önce Li ile tedavi edilen hastalarda guatr gelişeceği, bunu hipotiroidizmin takip edeceği öne sürülmüştü (50). Ancak Li'ye bağlı hipotiroidizmin prevalansı çalışma popülasyonuna, laboratuvar değerlendirmelerine ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Li ile ilgili ilacın yaygın klinik yan etkileri guatr vakalarının %40'ında ve hipotiroid vakalarının %20'sinde rapor edilmektedir. Komplikasyonların görülme sıklığı hastaya ve analiz yöntemlerine göre büyük ölçüde değişir (48). Li, tiroid hormonu üretimini inhibe ederek TSH seviyelerinin yükselmesine ve guatr riskinin artmasına neden olur. Wnt/ β -katenin sinyali, Li ile ilişkili guatlarda önemli bir rol oynayabilir. Li, β -katenin aracılı tiroid hücre proliferasyonunu teşvik eder ve dolaşımdaki antikorlardaki artışla kanıtlandığı gibi mevcut tiroiditin ilerlemesini hızlandırabilir. Aksine, bazı çalışmalar Li ile tedavi edilen hastalarda tiroidit prevalansında veya tiroid antikor düzeylerinde bir artış olmadığını öne sürmektedir (51,52). Li'ye bağlı hipotiroidizm, Li tarafından tiroid hormonu salgılanmasının inhibisyonuna bağlı olabilen otoimmünite ile ilişkili olabilir. Li tedavisi sırasında tiroid fonksiyonu uzun vadede izlenmelidir. Bazı hastalarda Li'nin başlamasından sonraki haftalar, aylar veya yıllar içinde gelişebilen ve miksödem gibi atipik özellikleri içerebilen subklinik hipotiroidizm görülür (53).

Bakır

Oksidasyon azaltıcı aktif bir element olarak bakır (Cu), tiroid aktivitesini ve lipid metabolizmasını korur. Cu, T4'ün aşırı emilimini önler ve kalsiyum seviyelerini kontrol eder. Cu ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki literatürde açıklanmıştır. Hayvan çalışmaları, nispeten yüksek Cu seviyelerinin hipotiroidizmle, nispeten düşük seviyelerinin ise hipertiroidizmle ilişkili olduğunu göstermektedir (19). Artan serum Cu seviyeleri ile TSH seviyesi monoton olarak azalır. Bazı çalışmalar Cu'nun tiroid hormonu ile pozitif ilişkili olduğunu ve tiroid hormonu üretimini uyarabildiğini bulmuştur (54). Cu azalması, tiroid hücrelerinde oksidatif stresi artırabilir, bu da tiroid hormon sentezinin azalmasına ve dolaşımdaki tiroid hormonu seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Tersine, tiroid hormonları da kandaki Cu konsantrasyonunu etkileyebilir. Farelerde yapılan deneysel çalışmalar, tiroid hormonlarının karaciğerden Cu çıkışını artırarak kandaki Cu düzeylerini düzenleyebileceğini düşündürmektedir. T3 tedavisi farelerde seruloplazmin ekspresyonunu revize ederek serum Cu düzeylerinde artışa yol açar (55). Cu ile tiroid otoimmün hastalıkları

arasındaki ilişkiler hakkında çok az şey bilinmektedir. Yüksek serum Cu konsantrasyonunun tiroid otoantikörlerinin varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (56).

Cu'nun tümör hücrelerinde anjiyogenezi başlattığı düşünülmektedir. Yüksek Cu konsantrasyonları, toksik hidroksil radikallerinin DNA hasarı yoluyla büyümeyi, çoğalmayı ve kanseri tetikleyebilir (57). Sağlıklı tiroid dokusunun Cu konsantrasyonu, iyi huylu tiroid dokusundakinden önemli ölçüde daha yüksektir ve bazı çalışmalar, iyi huylu tiroid hastalığı olan hastalarda ameliyattan sonra serum Cu seviyesinin ameliyat öncesine göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir. Cu, tiroid kanseri ile ilişkilidir ve MEK1/2 kinaz aktivitesinin Cu şelasyon ajanları tarafından inhibisyonu, BRAF mutasyonu pozitif kanserleri ve BRAFV600E ve MEK1/2 inhibitörlerine dirençli kanserleri tedavi etmek için diğer MAPK yolu inhibitörleriyle kombinasyon halinde kullanılabilir (58).

Çinko

Çinko (Zn) insan sağlığı için gereklidir ve gen ifadesinde, hücre bölünmesinde ve büyümesinde, bağışıklık ve üreme fonksiyonlarında yer alan çeşitli enzimlerde rol oynar. Çinko eksikliği çocukların fiziksel gelişimini etkileyebilir ve çeşitli enfeksiyon riskini artırabilir. Zn ve tiroid hormon düzeyleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve hem hipotiroidizmin hem de hipertiroidizmin düşük Zn konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (59). Düşük Zn düzeylerinin hipotiroidizmle, yüksek Zn düzeylerinin ise hipertiroidizmle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (60). Bir çalışmada tiroid otoimmün hastalarında tiroid otoantikörleri ile Zn arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (61). Serum Zn konsantrasyonları, tiroidkanser de dahil olmak üzere birçok kötü huylu tümörde (62) önemli ölçüde azalır. PTC ve foliküler karsinomdaki Zn seviyeleri sağlıklı bireylerdekenden daha düşüktür (63). Serum ve tiroid dokularındaki eser elementlerdeki değişiklikler tiroid kanseri patogeneziyle ilişkili olabilir.

Çinko tiroid hormonu metabolizması için gereklidir ve kanserle potansiyel bir ilişkisi vardır. Bu nedenle, tiroid kanseri hastalarına yönelik hedefe yönelik beslenme tedavisini optimize etmek için mikro besin eksikliklerinin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Başlangıçta bağışıklık fonksiyonunu düzeltmek için kullanılan diyetdeki Zn takviyesi aynı zamanda TSH seviyelerinin azalması gibi tiroid fonksiyonlarını da iyileştirir. Li'nin tek uygulamasıyla karşılaştırıldığında, Li ve Zn'nin uygulanması daha yüksek seviyelerde T3 ve T4 üretir; bu da Zn'nin tiroid hormonları üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu düşündürür. Bu nedenle Zn, Li takviyesi sonrasında tiroid fonksiyon değişikliklerini hafifletmek için bazı potansiyel koruyucu etkiye sahiptir (64).

Manganez

Eser element manganez (Mn), birçok enzimin ortak faktörüdür ve çeşitli işlevlere sahiptir. Mn, tiroid hormonlarının doku seviyesinde bağlanmasına, taşınmasına ve aktivitesine müdahale edebilir. Bu eser elementin doku seviyesini genellikle sabit tuttuğumuz için insanlarda Mn eksikliği nadirdir (65). Mn'nin tiroid üzerindeki etkisi iyi anlaşılmamıştır. Bir çalışma, yüksek Mn konsantrasyonunun serbest T3 ve serbest T4 seviyelerini düşürerek hipotiroidizme neden olması nedeniyle serum Mn düzeylerinin tiroid hormonlarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturdu (66). Mn, T4'ü T3'e dönüştüren deiyodinazları düzenleyerek tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir. Aşırı miktarda Mn ile tedavi edilen dişi farelerin tiroidleri büyümüştür. Toksik olmayan guatrlı çocuklarda serum manganez konsantrasyonu daha yüksektir (67). Hashimoto tiroiditi olan hastaların serum ve tiroid dokularındaki manganez konsantrasyonu normal tiroid hastalarına göre daha yüksektir. Mn eksikliğinin sadece tiroid hormonu metabolizması üzerinde değil aynı zamanda sinir sistemi

gelişimi gibi diğer fizyolojik süreçler üzerinde de etkisi vardır (68). Dopamin, TSH salgısının düzenleyicisidir ve Mn, TSH'yi ve tiroid hormonlarını etkileyerek dopaminerjik nöronları yok eder ve sonuçta nörogelişimsel kusurlara yol açar. Tiroid kanseri görülme sıklığının artması, Mn de dahil olmak üzere bir dizi mikro besinle ilişkilendirilmiştir. Tiroid dokusundaki Mn konsantrasyonu, tiroid kanserli hastalarda iyi huylu tiroid hastalarına göre daha yüksektir (69).

Magnezyum

Magnezyum (Mg) tiroid hastalığında merkezi bir rol oynar. Mg, nükleik asitlerin yapısının stabilizasyonu ile ilgilidir ve aynı zamanda DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve onarımında da rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle herhangi bir Mg eksikliği, DNA mutasyonları yoluyla tümörlerin gelişmesine yol açabilir. Serum Mg seviyeleri tiroid kanseri ile yakından ilişkilidir ve kötü huylu tümörler genellikle normal dokulardan daha yüksek Mg seviyelerine sahiptir (70). Bu arada tiroid kanseri hastalarında serum Mg düzeyleri sağlıklı insanlara göre daha düşüktür (71). Mg, iltihaplanma ve/veya serbest radikallerle ilişkisi yoluyla kanser gelişimini etkileyebilir, bu da DNA oksidatif hasarına ve kanser oluşumuna yol açabilir. Mg eksikliği olan hayvanlar, in vivo olarak oksidatif strese karşı daha yüksek bir duyarlılık gösterir ve dokuları, in vitro olarak peroksitlere karşı daha duyarlıdır. Ayrıca deneysel veriler, yüksek dozda Mg'nin tiroid aktivitesini artırabildiğini (72), Mg eksikliğinin Se'nin biyoyararlanımını ve doku dağılımını etkileyerek Se seviyelerinin azalmasına yol açtığını göstermektedir (73). Diyetteki Mg eksikliği tiroid aktivitesini etkileyebilir. Mg eksikliği olan sıçanlarda tiroid hacmi arttı ve toplam T4 düzeyi azaldı, T3'te ise anlamlı bir değişiklik olmadı. Mg, iyotun tiroid kullanımı ve aktif olmayan T4'ün aktif T3'e dönüştürülmesi için gereklidir (74). Bu veriler Mg'nin tiroid fonksiyonuyla ilişkisini desteklemektedir.

Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), 126 öncelikli kirleticiden biri ve bir tür kanserojen olarak listelenmiştir. Tiroid üzerindeki etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur ancak koloid kistik guatr, düşük displazili ve azalmış Tg sekresyonu ile birlikte adenomatöz foliküler hiperplazi, diffüz nodüler hiperplazi ve parafoliküler hücrelerin hipertrofisi durumlarında kronik Cd zehirlenmesinin sık görüldüğü bildirilmektedir (75). Kronik Cd maruziyetinin tiroid yapısını ve fonksiyonunu etkilediği, foliküler hücrelere ve parafoliküler hücrelere zarar verdiği ve tiroid bezinde Cd birikiminin anormal tiroid hormon seviyeleri ve tiroid lezyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Daha yüksek seviyelerde Cd'ye maruz kalma TSH'yi artırabilir, bunun nedeni muhtemelen Cd'nin T4 seviyelerini azaltabilen tiroid hormonlarının üretimini ve salgılanmasını düzenlemesidir. Cd, merkezi ve periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere tiroid hormonu metabolizmasını etkiler. Cd'ye maruz kalma, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenine veya tiroid hormonu taşınmasının kesintiye uğramasına ve periferik metabolik inaktivasyona bağlı olarak dolaşımdaki tiroid hormonu veya TSH seviyelerinde değişikliklere neden olur (76). Cd belirli konsantrasyonlarda guatr riskini artırabilir ve bu da tiroid bezinin hacmini etkileyebilir. Kandaki Cd düzeyleri dışı TgAb ile pozitif korelasyon gösterdi (77). Cd ve bileşikleri kanserojen olarak kabul edilmektedir, ancak Cd'nin insan tiroid kanserojeni olarak rolü belirsizliğini korusa da araştırmalar, ilerlemiş tiroid kanseri olan hastaların tiroid dokularında Cd'nin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tiroid dokularında Cd birikimi Koreli kadınlarda tiroid kanserinin ilerlemesine ve ağırlaşmasına neden olabilir (78).

Molibden

Birçok çalışma molibdenin (Mo) tiroid metabolizmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Erkeklerde Mo düzeyi TSH düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Mo, tiroid hormonu seviyelerini etkilemek için tiroid hormonu reseptörleri ile etkileşime girebilir ve Mo tedavisi, sıçanlarda

tiroid foliküler hücrelerinde histolojik değişikliklere neden olabilir, bu da Mo'nun tiroid hormonu seviyelerini değiştirebileceğini düşündürür. Mo ve tiroid hacmi üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. İyot eksikliğine Mo eksikliği eşlik edebilir ve endemik guatrli bazı hastalara, iyot destekleyici tedavi temelinde Mo dahil eser elementlerle takviye edilmelidir (79). Diyetdeki Mo miktarındaki bir artış hücre dönüşümünü hızlandırabilir veya destekleyebilir, dolayısıyla bir tümör destekleyicisi olarak hareket edebilir, ancak kanserojen değildir. Hipotiroidili sıçanlarda belirli seviyelerde bor, Cd ve Mo'ya kronik maruz kalma, tiroid hücrelerinin malign dönüşümünü hızlandırmıştır. Mo ile tiroid kanseri arasında bir miktar ilişki olabilir (80).

Diğer Eser Elementler

Tiroid hastalığının görülme sıklığı son birkaç on yılda dramatik bir şekilde arttı. Tiroid hastalığının etiyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen eser element eksikliği veya fazlalığının rolü tanınmaktadır. Yukarıda belirtilenlere ek olarak, insan tiroid metabolizmasının ve fonksiyonunun rolü, arsenik (As), kurşun (Pb) ve civa (Hg) gibi diğer eser elementleri de gerektirir. Hashimoto tiroiditi hastalarının tiroid dokusundaki As ve Pb konsantrasyonu önemli ölçüde arttı (81) ve anne idrarındaki As ve Pb konsantrasyonu, annedeki FT3 ve FT3/FT4 seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi. Bu konsantrasyon aynı zamanda neonatal tiroid hormon düzeylerini de etkiler. Ayrıca daha yüksek düzeyde kurşuna maruz kalmanın, toplam T3 (hem erkek hem de kadın) ve toplam T4 (kadın) konsantrasyonları ile pozitif olarak ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (82). Bir çalışmada toksik olmayan guatrli gençlerin kanında sağlıklı ergenlere kıyasla daha yüksek bir Pb düzeyi bulunmuştur (68). Epidemiyolojik araştırmalar As'ın insanlar için kanserojen olduğunu göstermesine rağmen etki mekanizması ve As ile tiroid kanseri arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. As, tiroid homeostazisini doğrudan inhibe edebilir ve ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. Ayrıca As'ın Se'nin antikanser aktivitesini bozduğu öne sürülmektedir (65). As Tiroid bezinde Pb birikimi, foliküler hücre yapısının tahrip olmasına ve tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açar. Hg, T3 ve T4 seviyelerindeki düşüşle ilişkilendirilirken, bazı araştırmalar TSH seviyeleriyle herhangi bir korelasyon göstermemektedir. Ancak Hg'ye maruz kalan kişilerde serum TSH konsantrasyonu daha yüksek olabilir. Hg'ye maruz kalma, pozitif hücre otoimmünitesi ile ilişkilidir ve TgAb ve TPOAb ile pozitif korelasyon gösterir (80). Hg ayrıca potansiyel bir tiroid kanserojeni olabilir. Mesleki Hg maruziyetinin tiroid üzerindeki etkilerini daha fazla incelemek için maruz kalan popülasyonlarda tiroid koşullarının uzun süreli takibi önerilir.

SONUÇ

Çeşitli eser elementler tiroid metabolizması ve fonksiyonu için önemlidir ve tiroid otoimmünitesi ve tümörleri ile ilişkilidir. Örneğin, IR ve iyotun tiroid metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğuna ve serum Se, Zn ve Co'nun tiroid hormon düzeylerini etkilediğine dair güçlü kanıtlar vardır. Kanıtlar ayrıca Zn, Cu ve Cd'nin birbirleriyle etkileşime girebileceğini, eser element anormalliklerinin tiroid iyot alımını bozabileceğini göstermektedir. Eser element eksikliğinin önlenmesi, yalnızca o eser elementlerle ilişkili hastalıkları azaltmakla kalmaz, aynı zamanda diğer eser elementlerin etkinliğini de artırabilir. Eser element eksikliklerinin yaygınlığı, eser element etkileşimleri nedeniyle devam eden halk sağlığı programlarının etkinliğini azaltabilir. Bu arada, gelecekte tiroid hastalığının daha iyi klinik tanı ve tedavi stratejilerini sağlamak amacıyla tiroidle ilişkili eser elementler için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Finansman: Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması: Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Çalışma Konsepti / Tasarımı	: FZ
Veri toplama	: FZ
Veri Analizi / Yorumlanması	: FZ
Taslak Yazımı	: FZ
Teknik Destek / Malzeme Desteği	: FZ
İçeriğin eleştirel incelemesi	: FZ
Literatür Taraması	: FZ

KAYNAKLAR

1. Zaichick V, Tsyb AF, Vtyurin BM. Trace elements and thyroid cancer. *Analyst*. 1995;120(3):817–821.
2. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin. Endocrinol*. 2004;60(4):410–412.
3. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286–295.
4. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;24(1):13–27.
5. Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, et al. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2009;46(5-6):302–318.
6. Vagenakis AG, Braverman LE. Adverse effects of iodides on thyroid function. *Med. Clin. North Am*. 1975;59(5):1075–1088.
7. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2019;1446(1):44–65.
8. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the pescopagano survey 15 years later. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(3):1031–1039.
9. Duntas LH. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2018;25(5):347–352.
10. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin. Endocrinol*. 2011;75(1):120–126.
11. Ruggeri RM, Trimarchi F. Iodine nutrition optimization: are there risks for thyroid autoimmunity? *J. Endocrinol. Invest*. 2021;44(9):1827–18235.
12. Wang F, Wang Y, Wang L, et al. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(11):11375–11379.
13. Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94(5):1612–1617.
14. Boltze C, Brabant G, Dralle H, et al. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: An in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology*. 2002;143(7):2584–2592.
15. Kim HJ, Kim NK, Park HK, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur. J. Nutr*. 2017;56(3):965–971.
16. Liu Y, Huang H, Zeng J, et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2013;13:1153.

17. Kohrle J. Selenium and the thyroid. *Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(5):392–401.
18. Bulow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed graves' disease: a population-based study. *Clin.Endocrinol.* 2013;79(4):584–590.
19. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148(3):309–315.
20. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med. Chem.* 2007;3(3):281–284.
21. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in graves' disease with and without orbitopathy: A case-control study. *Clin.Endocrinol.* 2014;80(6):905–910.
22. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, et al. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with graves' ophthalmopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016;5(1):57–64.
23. Wang Y, Zhao F, Rijntjes E, et al. Role of selenium intake for risk and development of hyperthyroidism. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 2019;104(2):568–580
24. Wang L, Wang B, Chen SR, et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by graves' disease: A prospective pilot study. *Horm.Metab. Res.* 2016;48(9):559–564.
25. Stoedter M, Renko K, Hog A, et al. Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochem. J.* 2010;429(1):43–51.
26. Broome CS, McArdle F, Kyle JA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am. J. Clin.Nutr.* 2004;80(1):154–162.
27. Wang W, Xue H, Li Y, et al. Effects of selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *Thyroid.* 2015;25(10):1137–1144.
28. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(12):1681–1692.
29. Glatte E, Nygard JF, Aaseth J. Selenium and cancer prevention: observations and complexity. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2012;26(2-3):168–169.
30. Combs GF. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J. Nutr.* 2005;135(2):343–347.
31. Rayman MP. Selenium and human health.*Lancet.* 2012;379(9822):1256–1268.
32. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr. Rev.* 2005;26(7):944–984.
33. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol.* 2013;78(2):155–164.
34. Feng XL, Qu YK, Zhao MT, et al. Effect of selenium yeast on TgAb and TG in patients with differentiated thyroid carcinoma after total resection medical diet and health. *Med. Food Ther. Health.* 2021;19(2):137–138.
35. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology.*Endokrynol Pol.* 2017;68(4):440–465.
36. Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, et al. Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am. J. Clin.Nutr.* 2003;77(2):425–432.
37. Yucel R, Ozdemir S, Dariyerli N, et al. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism. *Endocrine.* 2009;36(3):498–502.

38. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, et al. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J. Nutr.* 1998;128(8):1401–1408.
39. Antel JP, Moumdjian R. Paraneoplastic syndromes: a role for the immune system. *J.Neurol.* 1989;236(1):1-3.
40. Izawa T, Yamate J, Franklin RJ, et al. Abnormal iron accumulation is involved in the pathogenesis of the demyelinating dmy rat but not in the hypomyelinating mv rat. *Brain Res.* 2010;1349:105–114.
41. Chisholm M. The association between webs, iron and post-cricoid carcinoma. *Postgrad Med. J.* 1974;50(582):215–219.
42. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin.Endocrinol.Metab.* 2009; 23(6):723–733.
43. Bauer M, lumentritt H, Finke R, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J. Affect Disord.* 2007;104(1-3):45–51.
44. Vandendriessche B, Lapauw B, Kaufman JM, et al. A practical approach towards the evaluation of aberrant thyroid function tests. *Acta Clin. Belg.* 2020;75(2):155–162.
45. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin.Endocrinol.* 2001;55(4):501–508.
46. Liu YY, Van der Pluijm G, Karperien M, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin.Endocrinol.* 2006; 64(6):617–624.
47. Luo H, Tobey A, Auh S, et al. The effect of lithium on the progression-free and overall survival in patients with metastatic differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy. *Clin.Endocrinol.* 2018;89(4):481–488.
48. Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, et al. Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br. Med. J.* 1968;3(5620):710–713.
49. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996;93(16):8455–8459.
50. Van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, et al. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: Lithium and nonlithium patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18(5):395–403.
51. Waldman SA, Park D. Myxedema coma associated with lithium therapy. *Am. J. Med.* 1989;87(3):355–356.
52. Shopsin B, Shenkman L, Blum M, et al. Iodine and lithium-induced hypothyroidism. documentation of synergism. *Am. J. Med.* 1973;55(5):695–699.
53. Maouche N, Meskine D, Alamir B, et al. Trace elements profile is associated with insulin resistance syndrome and oxidative damage in thyroid disorders: Manganese and selenium interest in Algerian participants with dysthyroidism. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;32:112–121.
54. Zhang F, Liu N, Wang X, et al. Study of trace elements in blood of thyroid disorder subjects before and after ¹³¹I therapy. *Biol. Trace Elem. Res.* 2004;97(2):125–134.
55. Liu Y, Liu S, Mao J, et al. Serum trace elements profile in graves' disease patients with or without orbitopathy in northeast China. *BioMed. Res. Int.* 2018;p:3029379.
56. Blazewicz A, Dolliver W, Sivsammie S, et al. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *J. Chromatogr.B Analyt.Technol. BioMed. Life Sci.* 2010;878(1):34–38.
57. Rezaei M, Javadmoosavi SY, Mansouri B, et al. Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019;26(35):35787–35796.

58. Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int. J. Trichol.* 2013;5(1):40–42.
59. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, et al. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens).* 2010;9(3):263–268.
60. Gumulec J, Masarik M, Adam V, et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: A meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(6):e99790.
61. Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, et al. Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;175(1):57–64.
62. Pathak R, Pathak A. Effectiveness of zinc supplementation on lithium-induced alterations in thyroid functions. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(6):2266–2271.
63. Memon NS, Kazi TG, Afridi HI, et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015;167(2):165–171.
64. Eder K, Kralik A, Kirchgessner M. The effect of manganese supply on thyroid hormone metabolism in the offspring of manganese-depleted dams. *Biol. Trace Elem. Res.* 1996;55(1-2):137–145.
65. Savchenko OV, Toupelev PA. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter. *Int. J. Environ. Health Res.* 2012;22(1):51–59.
66. Hsu JM, Root AW, Duckett GE, et al., Yunice AA, Kepford G. The effect of magnesium depletion on thyroid function in rats. *J. Nutr.* 1984;114(8):1510–1517.
67. Van Gerwen M, Alerte E, Alsen M, et al. The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022;69:126900.
68. Szmeja Z, Konczewska H. Red blood cell, serum and tissue magnesium levels in subjects with laryngeal carcinoma. *ORL J. Otorhinolaryngol Relat. Spec.* 1983;45(2):102–107.
69. Durlach J, Bara M, Guiet-Bara A, et al. Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals. *Anticancer Res.* 1986;6(6):1353–1361.
70. Shen F, Cai WS, Li JL, et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 167(2):225–235.
71. Ige AO, Chidi RN, Egbeluya EE, et al. Amelioration of thyroid dysfunction by magnesium in experimental diabetes may also prevent diabetes-induced renal impairment. *Heliyon.* 2019;5(5):e01660.
72. Digiesi V, Bandinelli R, Bisceglie P, et al. Magnesium in tumoral tissues, in the muscle and serum of subjects suffering from neoplasia. *Biochem. Med.* 1983;29(3):360–363.
73. Pavia Junior MA, Paier B, Noli MI, et al. Evidence suggesting that cadmium induces a non-thyroidal illness syndrome in the rat. *J. Endocrinol.* 1997;154(1):113–117.
74. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Crit. Rev. Toxicol.* 2007;37(1-2):11–53.
75. Luca E, Fici L, Ronchi A, et al. Intake of boron, cadmium, and molybdenum enhances rat thyroid cell transformation. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017;36(1):73.
76. Malandrino P, Russo M, Ronchi A, et al. Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with non-anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine.* 2016;53(2):471–479.
77. Çelik T, Savaş N, Kurtoglu S, et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in hatay. *Turk Pediatri Ars.* 2014;49(2):111–116.
78. Sun X, Liu W, Zhang B, et al. Maternal heavy metal exposure, thyroid hormones, and birth outcomes: A prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(11):5043–5052.

- 79.** Kim K, Argos M, Persky VW, et al. Associations of exposure to metal and metal mixtures with thyroid hormones: Results from the NHANES 2007-2012. *Environ. Res.* 2022;212(Pt C):113413.
- 80.** Sun HJ, Xiang P, Luo J, et al. Mechanisms of arsenic disruption on gonadal, adrenal and thyroid endocrine systems in humans: A review. *Environ. Int.* 2016;95:61–68.
- 81.** Stojavljevic A, Rovcanin B, Jagodic J, et al. Significance of arsenic and lead in hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. *Environ. Res.* 2020;186:109538.
- 82.** Jain RB, Choi YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int. J. Environ. Health Res.* 2016;26(1):75–91.