

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

PROTEİN - ENERJİ MALNUTRİSYONLU ÇOCUKLARDA  
TİROİD FONKSİYONLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLEK ARI

ESKİŞEHİR, 1989

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphanesi

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
KISALTMALAR .....	i
1- GİRİŞ .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	3
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	19
4- BULGULAR .....	26
5- TARTIŞMA .....	42
6- SONUÇLAR .....	50
7- ÖZET .....	52
8- KAYNAKLAR .....	54
9- EK TABLOLAR .....	64-65

KISALTMALAR

PEM	- Protein enerji malnutrisyonu
T <sub>3</sub>	- Triiyodotironin
T <sub>4</sub>	- Tiroksin
T.T <sub>4</sub>	- Total tiroksin
FT <sub>4</sub>	- Serbest tiroksin
FT <sub>4</sub> I	- Serbest tiroksin indeksi
rT <sub>3</sub>	- Reverse triiyodotironin
MIT	- Monoiyodotironin
DIT	- Diiodotironin
TSH	- Tiroid stimulan hormon
TRH	- Tirotropin salgılatıcı hormon
TBG	- Tiroid hormon bağlayan globulin
TBPA	- Tiroksin bağlayan prealbumin
RBP	- Retinol bağlayan protein
SA	- Serum albumin
PBI	- Proteine bağlı iyod
BEI	- Butanol extracted iyod
BMR	- Bazal metabolik hız
GH	- Growth hormon
hGH	- Human growth hormon
FFA	- Serbest yağ asitleri
LH	- Luteinizan hormon
FSH	- Follikül stimulan hormon
PRL	- Prolaktin

## G İ R İ Ő

Beslenme, dűnyanın geliŐmiŐ ve geliŐmekte olan bir çok űlkesinde toplumsal önemini korumaktadır(1). Bűyűyen ve geliŐen bir organizmanın besin gereksinimleri eriŐkine göre daha fazladır. Bu nedenle iyi olmayan evre koŐullarının ve besin yetersizliklerinin en ađır etkileri çocuklarda grűlűr. Malnutrisyonun oluŐmasında insan ile biyolojik ve çevresel faktörlerin etkileŐimleri birlikte rol oynamaktadır. Toplumsal veya kiŐisel dűzeyde beslenme durumunun dűzeltilmesi ve beslenme ile ilgili hastalıkların tedavisi için bu faktörler birlikte deđerlendirilmelidir.

Dűnya Sađlık rgűtű'ne göre çođunluđu geliŐmekte olan űlkelerde olmak űzere 300-500 milyon kiŐi yeterli besini alamamakta, bir buçuk milyar insan ise dengeli beslenememektedir(2). Toplumsal sorunumuz olan malnutrisyonla ilgili olarak űlkemiz çeŐitli araŐtırmalar yapılmıŐtır ve hala yapılmaktadır(1-10). AraŐtırmaların sonuçları çocuklarımızın % 20-30'unda malnutrisyon olduđunu göstermektedir(2). Malnutrisyonun bu kadar yűksek oranda grűlmesinin nedeni, bilgisizlik, sosyo-ekonomik gűlűkler ve bazı geleneksel alıŐkanlıklara bađlanmaktadır.

PEM'da çeŐitli sistemlerde yapısal ve fonksiyonel değerlikler gözlenmektedir. Hormonal değerliklerin bűyűme ve geliŐmede önemli rol oynadığı da bilinmektedir. PEM'da grűlen endokrin değerlikler hastalığın klinik ve biyokimyasal tablosunu etkileyebilmektedir. PEM'nun tiroid fonksiyonlarını bozucu etkileri ilk kez hayvan deneylerinde gösterilmiŐ, son yıllarda ise insanlarda yapılan araŐtırmalar ağırlık kazanmıŐtır(11-16). Endokrinolojik araŐtırmaların önemli bir aŐama yapması, yeni tekniklerin geliŐtirilmesi, hormonlarla metabolik olaylar arasındaki iliŐkinin daha iyi değerlendirilmesini sađlamıŐ ve protein-

enerji eksikliğinin organizmada yarattığı dzensizlikleri aktüel bir konu haline getirmiştir(17).

Kısa süreli PEM'da tiroid hormon transport sisteminde bozukluk oluşmakta fakat ötiroidi durumu konunabilmekte, uzun süreli malnutrisyonda ise adaptasyon mekanizmalarında körelme ile birlikte, hipotiroidiye yol açan değişiklikler oluşabilmektedir(18). PEM'lu çocuklar hipotiroidiye erişkinlerden daha duyarlı olduğu için, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve prognoz açısından takip edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada PEM'lu çocuklarda hastalığın klinik seyir ve prognozu yönünden yararlı olabileceği düşüncesi ile tiroid fonksiyonlarının gösterilmesi ve tedaviden sonra oluşabilecek düzelmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### MALNUTRİSYONUN TANIMI

Yetersiz ve dengesiz beslenme ile oluşan hastalıklar ilk kez 16.yüzyılda hekimlerin dikkatini çekmiştir. "Kwashiorkor" terimi ilk kez 1933 yılında Cicely Williams tarafından kullanılmış ve terminolojiye girmiştir. 1940-1950 yıllarında "Marasmus", kronik bir protein ve enerji açlığı sendromu olarak tanımlanmış, proteinin kantitatif ve kalitatif eksikliği sonucu oluşan Kwashiorkor'dan ayırt edilmiştir. 1959 yılında Jeliffe tüm klinik tipleri içeren "protein kalori malnutrisyonu" terimini ilk defa kullanmıştır. 1970 yılında kalori terimi, enerji olarak değiştirilmiş ve hastalığa "protein enerji malnutrisyonu", (PEM) adı verilmesi önerilmiştir(19).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre PEM, "Her birinin besideki eksiklik dereceleri değişebilmekle birlikte, gerek proteinden gerekse kaloriden fakir bir beslenme sonucu oluşan, sık olarak enfeksiyonlarında eşlik ettiği bir patolojik semptomlar grubudur"(19).

### MALNUTRİSYONUN SINIFLANDIRILMASI

Malnutrisyonun tanısı ve sınıflandırılması biokimyasal, antropometrik, klinik verilere dayanarak yapılır. PEM'nun ağır şekilleri, marasmus, kwashiorkor ve marasmik kwashiorkor'dur. Bunların yanı sıra, sayısı çok daha fazla olan ve fizik-mental gelişmede duraklamanın başlıca özelliğini oluşturduğu hafif ve orta PEM vakaları vardır. Ağır PEM vakalarını tanımak oldukça kolaydır. Asıl güç olan ve toplum sağlığı açısından önem taşıyan şekilleri hafif ve orta PEM vakaları-

dır.

Değişik çalışmacılar tarafından yapılan farklı sınıflandırmalar vardır. 1942 ve 1956 yıllarında Gomez ve arkadaşları tarafından düzenlenen, yaşa göre ağırlık kaybını esas alan malnutrisyon sınıflandırılması uzun yıllar kullanılmış, fakat malnutrisyonun tipini ve süresini göstermediği gibi, malnutrisyonun tiplendirilmesinde önem taşıyan ödemi kriter olarak almadığı için günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. 1967 yılında McLaren, Pellett ve Read tarafından malnutrisyonun ağır formlarının sınıflandırılması için kullanılan, ödem, dermatoz, saç değişiklikleri, hepatomegali ve serum albumin düzeylerine göre skorlama sistemini esas alan bir başka sınıflandırma geliştirilmiştir. 1971 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün son olarak kabul ettiği "Wellcome-Trust" sınıflandırılmasıdır.

Tablo 1 PEM'nun Wellcome-Trust sınıflandırılması.

	Yaşa göre standard ağırlığın korunan yüzdesi *	Ödem	Boya göre ağırlık kaybı **
Düşük ağırlıklı çocuk	80-60	0	Minimal
Marasmus	< 60	0	++
Kwashiorkor	80-60	+	++
Marasmik kwashiorkor	< 60	+	++

\* Harvard değerlerine göre 50.persentil standard olarak alınmıştır.

\*\* Boya göre ağırlık:  $\frac{\text{Hastanın ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal kişinin ağırlığı}} \times 100$

Kwashiorkor'da ödem, apati, saç, cilt ve muköz membran değişiklikleri ve biokimyasal değişiklikler daha belir-

ginken, marasmus'ta cilt altı yağ dokusunda azalma ile birlikte, hastalığın başlangıcında anne sütünün yetersiz alınması veya alınamaması ve ishaller dikkati çekmektedir.

Kwashiorkor'de daha belirgin olmak üzere ağır PEM vakalarında birçok metabolik ve fizyopatolojik değişiklikler saptanmıştır. Bu değişiklikler şunlardır:

1. Protein metabolizmasında oluşan değişiklikler
2. Lipid metabolizmasında oluşan değişiklikler
3. Karbonhidrat metabolizmasında oluşan değişiklikler
4. Elektrolit ve su metabolizmasında oluşan değişiklikler
5. İlaç metabolizmasında oluşan değişiklikler
6. Endokrinolojik değişiklikler
7. Kardiyovasküler sistem değişiklikleri
8. Renal fonksiyon değişiklikleri
9. İmmünolojik değişiklikler
10. Hematolojik değişiklikler

Çalışmamızla ilgili olduğu için PEM'daki tüm endokrinolojik değişikliklerden, özellikle de tiroid fonksiyonlarıyla ilgili bozukluklardan söz etmek yararlı olacaktır.

#### PEM'DA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Endokrinolojik araştırma tekniklerindeki ilerlemeler labratuarlarda deneysel açlığa karşı oluşan metabolik ve hormonal cevabın araştırılmasını stimüle etmiş, bunu malnutrisyonlu deney hayvanları ve insanlarda yapılan denemeler izlemiştir. Beslenme alanında hormonların anabolik ve katabolik etkileri ilgi çekicidir(17). Akut veya kronik PEM, birçok hayvan deneylerinde ve postmortem çalışmalarda gösterildiği gibi, endokrin bezlerde atrofi oluşturabilmekte-



dir. Çeşitli hormonal değişikliklerin, PEM'nun şiddetiyle ve patogeneziyle ilişkisi olduğu sanılmakta, endokrinolojik fonksiyon bozukluğunun vücudun dengesini bozarak malnutrisyonun son devresindeki klinik bulgulara yol açabileceği düşünülmektedir(12).

#### A. PEM'DA ADRENOKORTİKAL FONKSİYON

PEM'lu çocuklarda yapılan postmortem incelemelerde, adrenal bezin atrofik görülmesine rağmen, plazma kortizol düzeyinin kwashiorkorda yüksek olduğu, marasmusta ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir(19). Bu konuda yapılan ilk araştırmalarda erişkinlerdeki kronik sistemik hastalıklara sekonder malnutrisyonun bazı bulgularının klasik adrenal yetmezliği taklit ettiği bildirilmiştir. 1951 yılında ilk kez Gillman & Gillman<sup>17</sup> malnutrisyonun başlangıcında bir adrenal hiperfonksiyon fazı, bunu takiben de adrenal yorgunluk ve atrofi dönemi olabileceğini düşünmüş, ve akut malnutrisyondan ölen çocuklarda adrenal hiperaktiviteyi histolojik olarak göstermiştir. 1967 yılında ise G.A.O. Alzayne ve V.H. Young<sup>20</sup> PEM'lu çocuklarda yaptıkları çalışmalarda adrenal korteks fonksiyonunun yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan hayvan deneylerinde de protein enerji malnutrisyonunda hipofizer-adrenal aksın stimüle olduğu, adrenal bezin ağırlığında artma ile birlikte, serum kortikosteroidlerinin arttığı gösterilmiştir(21).

Marasmuslu çocuklarda idrardaki 17-ketosteroid ve 17-hidroksi kortikosteroid düzeylerinin yüksek, kwashiorkorlu çocuklarda ise düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak normalde idrarla steroid itrahi, adrenal fonksiyon hakkında kesin bilgi vermemekte, malnutrisyonlu çocuklarda renal fonksiyonlarda da bozukluk olması, idrarla atılan steroidlerin azalmasına neden olabilmektedir(20).

Alleyne ve Young,<sup>20</sup> malnutrisyonlu çocuklarda plazma kortizol seviyesini hastalığın ağır fazında yüksek, tedaviden sonra ise normal bulmuşlardır. Plazma kortizol düzeyinin yüksekliği, kortizol hipersekresyonundan çok, kortizol katabolizmasındaki bozukluğa bağlanmaktadır. Ayrıca hipoalbuminemiye bağlı olarak kortizol bağlanmasındaki azalma(19), ve protein-enerji malnutrisyonunda sıklıkla görülen hipoglisemi de kortizol yükselmesine neden olabilir(20). Ayrıca her tür stress'in plazma kortikostereoidlerinin diurnal ritmini bozduğu bilinmektedir. Plazma kortizolunun diurnal ritminde saptanan bozukluk, ACTH yapımındaki değişikliklere bağlı olabilir. PEM'da synacthen ( $\beta$ -1-24-kortikotropin) verilmesinden sonra kortizol seviyesinde yükselme, dexametason'dan sonra ise supresyon olmaktadır. Synacthen'e olan cevap adrenal rezervin yeterli olduğunu göstermektedir(20).

1977 yılında J.Palmlad ve ark.<sup>22</sup> tarafından yapılan bir çalışmada aç bırakılan sağlıklı erişkinlerde triiodothyronine ( $T_3$ ) düzeyinde oluşan azalmanın kortizol düzeyinin yükselmesine neden olabileceği düşünülmüştür. Bunun nedeni, hipotiroidizmde steroid metabolizmasındaki azalmaya bağlı olarak kortizol düzeyinde artma olması(23), veya malnutrisyona neden olan enfeksiyon gibi bazı stress faktörlerinin kortizol düzeyini yükseltebilmesidir(24).

PEM'da hiperadrenalizm ile ilgili olabilecek metabolik özellikler, karaciğer glikojen içeriğinin yüksek olması, karaciğerde yağlanma ve glikoz toleransındaki bozulmadır(20). Kwashiorkor'daki "aydede yüzü" görünümü ve ödem, hipoalbuminemiye bağlanmakla beraber, hiperadrenalizm nedeniyle oluşabileceği de düşünülmektedir(25).

PEM'da aldosteron sekresyon hızı ve plazma düzeylerinin de bazan yüksek olabileceği belirtilmektedir(25).

## B. PEM'DA BÜYÜME HORMONU ( GH )

Malnutrisyonun çocuklardaki en belirgin özelliği, büyümenin geri kalmasıdır. Yeterli beslenme sağlandıktan uzun bir süre sonra da büyüme bozukluğu devam edebilir, bunun nedeni ise malnutrisyona sekonder hipofizer yetmezliğe bağlanabilmektedir(26). Protein ve kaloriden yoksun bulunan malnutrisyonlu bir çocukta GH'un büyüme ne derecede etkileyebileceği tartışmalıdır. GH'un eksojen kalori kaynaklarının az bulunduğu bir dönemde vücut depolarından yağları mobilize ederek enerji sağladığı kabul edilmektedir. Bu hormonun lipid metabolizmasının kontrolünde primer rol oynadığı düşünülecek olursa, PEM'daki GH düzeyi değişikliklerini anlamak daha kolaylaşır(11).

GH, protein metabolizmasını arttırır, kollagen dönüşümünü stimüle eder, subkutan yağ dokularını mobilize ederek dolaşan serbest yağ asitlerine dönüştürür ve enerji sağlar. PEM'de büyüme hormonu konusunda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Kwashiorkor ve marasmus'lu çocuklara diet tedavisinin ikinci haftasında 0.2 mg/kg insan büyüme hormonu (HGH) verildiğinde, hormonun önemli bir metabolik etki oluşturmadığı gözlenmiş, bu çocuklardaki büyüme bozukluğunun, "end-organ" cevapsızlığına bağlı oluşabileceği düşünülmüştür(26).

1963 yılında Mönckeberg ve ark.<sup>27</sup> marasmuslu çocuklara GH vererek tartı artması ile birlikte nitrojen, fosfor, potasyum retansiyonu oluşturmuşlar, bu sonucu büyüme hormonu salgılanmasında bir noksanlığın yerine konması olarak yorumlamışlardır. Daha sonraları, kwashiorkor ve marasmusta RIA yöntemi ile yapılan araştırmalarda, bu çocuklarda büyüme hormonunun açlık kan seviyeleri normal çocuklara oranla çok yüksek bulunmuştur(28). Pimstone ve ark.<sup>28</sup>, 1966-1968 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, malnutrisyonda GH düzeyinde yükselme olduğunu, iyileşme döneminde ise plazma albümin düzeyinde yükselme ile birlikte, GH düzeyinin düş-

tüğünü ileri sürmüşler ancak albümin infüzyonlarından sonra GH düzeyindeki gelişmeyi gösterememişlerdir.

1977 yılında J.Palmblad ve ark.<sup>22</sup> aç bırakılan sağlıklı erişkin erkeklerde, GH düzeyinde gösterdikleri yükselmenin nedenini hormon sekresyonundaki artma ile birlikte metabolizma ve klirensindeki azalma ile izah etmişlerdir. Açlıkta  $T_3$  düzeyindeki düşme, ve reverse  $T_3$  ( $rT_3$ )'deki yükselmenin de GH düzeyini arttırabileceği düşünülmüştür.

Son çalışmalar, oral protein veya intravenöz amino asit verilmesi ile de insulin ve GH sekresyonundaki artmayı ve bu iki hormonun sinerjistik anabolik etkilerini göstermiştir. Milner ve ark.<sup>29</sup> ise GH ile aminoasitler arasındaki ilişkiyi göstermek için 1971 yılında malnutrisyonlu çocuklara oral aminoasit vererek GH düzeyinde azalma olduğu bildirmişler, ancak bu değişikliğin malnutrisyona karakteristik olup olmadığı konusunda açıklık getirememişlerdir.

Gelecek yıllarda yapılacak olan çalışmalar, marasmus ve kwashiorkorda GH sekresyonundaki bozuklukların farklı olduğunu gösterebilir. Fakat süt çocukluğunda ve erişkinlerdeki beslenme yetersizliğinde oluşan cevap plazma GH düzeyindeki yükselme şeklindedir. İntrauterin malnutrisyonlu ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile GH düzeyleri normale göre daha yüksektir(17). GH ile protein düzeylerinin ters orantılı olduğu düşünülmekteyse de bu konu henüz tam açıklık kazanmış değildir ve ileride yapılacak olan çalışmalara açıktır.

### C.PEM'DA İNSULİN

PEM'da plazmada yüksek kortizol seviyesi ile düşük insulin seviyesi, glikoneogenezis'in düzenlenmesinde si-

nerjistik rol oynayan hormonal faktörlerdir. Bir çok araştırmacı, kwashiorkor'da insulin sekresyonunun ve glikoz toleransının bozulduğuna, oral veya intravenöz glikoz yüklenmesine insulin cevabının zayıf olduğuna dikkati çekmişlerdir(30). Marasmuslu hastalarda insulin sekresyonu ile ilgili çalışmalar ise birbirinden farklı sonuçlar vermiştir(11).

Kwashiorkor'da glukozun normal hızda metabolize edilmediği ve açlık kan glukozunun düşük olduğu bilinmekte, hipoglisemi bazı hastalarda ölüme neden olabilmektedir. Kwashiorkor'lu hastaların eritrositleri glukozu direkt oksidatif yolla normal olarak metabolize edebilir. Karaciğerde yağ depolanmasının yanı sıra glikojen birikimi olur ve glikojen sentezi bozulur. Bazı hastalarda insuline karşı aşırı duyarlılık, hipoglisemi nedeni olabilir, ayrıca PEM' de plazmada insuline benzer aktivitede artma olduğunu gösterilmiştir. Açlıkta plazma insulin düzeyinin düşük olması ve insuline karşı hipersensitivite olması, insulin antagonistlerinin düzeyindeki azalmaya karşı metabolik bir cevap olabilir. Glukoz verilmesinden sonra, pankreas hücreleri ilk başta normal insulin sekresyonu ile cevap vermekte, fakat aminosit eksikliği ile birlikte protein sentez hızında azalma olduğu ve fonksiyonel rezerv az olduğu için çabuk yorulmaktadır(30). 1967 yılında D.R.Hadden ve ark.<sup>31</sup> marasmus ve kwashiorkor'lu çocuklarda glukoz, serbest yağ asitleri (FFA), insulin arasındaki ilişkiye dikkati çekmişlerdir. 1971 yılında R.D.G.Milner<sup>32</sup> PEM'lu çocuklarda plazma glukoz, FFA,  $\alpha$ -aminonitrogen ( $\alpha$ -aaN), insulin ve GH arasındaki ilişkiyi tedaviden önce ve sonraki dönemlerde incelemiştir. Hastalığın başlangıç döneminde GH ve FFA düzeyleri yüksekken, insulin ve  $\alpha$ -aaN düşük bulunmuş, tedaviden sonraki dönemde ise  $\alpha$ -aaN ve insulin düzeyleri normale gelirken, GH'da düşme olduğu bildirilmiştir. Glikoz toleransı ve glikoza olan insulin cevabı da hastalığın başlangıcında bozuk

iken iyileştikten sonra normale dönmüştür. Bu sonuçlara göre, süt çocukluğunda görülen PEM'da insülin sekresyonu bozuktur.

#### D.PEM'DA GONADOTROPİN'LER

Malnutrisyonlu deney hayvanlarında gonadlarda atrofi, seksüel olgunlaşmada gecikme ve infertilite bildirilmiş olmasına rağmen(33,34), PEM'nun gonadotropinlere olan etkisi yeterli düzeyde araştırılmamıştır.

Luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH), ön hipofizdeki bazofil hücreleri tarafından sekrete edilir ve gonadların büyümesi ile birlikte sekretuar aktivitesini kontrol eder. Prolaktin (PRL), kromofob ve kromofob hücrelerinden sekrete edilir, laktasyonu başlatır. PRL, diğer fonksiyonlarının yanı sıra sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasında da rol oynar(35). Şiddetli malnutrisyon, ishal, ödem, sıvı ve elektrolit metabolizmasında bozukluk, pubertede gecikme, üreme organlarının olgunlaşmasında gecikme gibi semptomlara neden olduğu için, bu çocuklarda LH, FSH, PRL ve testosteron ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

1982 yılında Indira Chakravarty<sup>36</sup> ve ark. ileri derecede derecede malnutrisyonlu 11-14 yaşlarındaki prepubertal çocuklarda yapmış olduğu çalışmada, kwashiorkor'lu çocuklarda PRL düzeyinin, normal veya marasmuslu çocuklara göre önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Prolaktinin aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH)'un etkinliğini artırıcı etkisi vardır, bu etkisi dolayısıyla fazla miktarda elektrolit ve su retansiyonuna neden olarak kwashiorkor'da ödem oluşmasına katkıda bulunabilir. Ödemle birlikte seyreden renal ve hepatik yetmezliklerde de PRL düzeylerinde artma olması bu düşünceyi desteklemektedir. Erkeklerde impotansa, kadınlarda amenoreye neden olduğu bilinen hiperp-

rolaktinemi, prolaktinin antigonadal aktivitesinde olduğunu göstermektedir.

1987 yılında Ebere U. Nduka ve ark.<sup>37</sup> tarafından yapılan, yaşları 12-35 ay arasında değişen 17 malnutrisyonlu erkek çocukta FSH, LH ve testosterone düzeylerini inceleyen bir başka araştırmada ise, kwashiorkor'da FSH ve testosterone düzeylerinde düşüklük, LH düzeyinde ise yükselme ile giden, primer hipogonadizm olduğu bildirilmektedir. Pimstone<sup>38</sup> ise malnutrisyonlu çocuklarda FSH ve LH bazal düzeylerinde değişiklik olmadığını, fakat bu hormonların gonadotropin-releasing hormon'a cevap verdiğini gözleyerek malnutrisyonda gonadotropin depolarının azaldığını düşünmüştür.

Bütün bu çalışmalar göstermektedirki, diğer endokrin değişikliklerin yanı sıra, PEM'da hipofizer-gonadal aks da bozulmaktadır. Bu değişiklikler kwashiorkor'da marasmus'a göre daha fazladır(37).

#### E. PEM'DA TİROİD FONKSİYONLARI

PEM'da tiroid fonksiyonları ile ilgili çalışmalardan söz etmeden önce tiroid hormonları ve metabolik etkileri üzerinde durmak yararlı olacaktır.

Tiroid uyarıcı hormon (TSH), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarılmaktadır. Tiroid hormonlarının yapımı için iyodür ve aminoasitler gereklidir. Tiroid bezi kandan iyodürleri yakalamakta, iyodürler oksidasyon ile serbest iyoda dönüşmekte, tiroglobulin içerisinde, tiroid hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşmaktadır. İki molekül DIT birleşerek tiroksin ( $T_4$ ), bir molekül DIT ve MIT birleşmesinden ise triiyodotironin ( $T_3$ ) veya reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) meydana

gelmektedir. Tiroid bezinde en fazla bulunan iyodotironin  $T_4$ ' dir. Dolaşımdaki  $T_3$ 'ün ise sadece % 20'si tiroid tarafından sentezlenirken, % 80'i karaciğer, böbrek ve diğer periferel dokularda  $T_4$ 'ün "tiroksin 5 deiyodinaz" ile  $T_3$ 'e deiyodinasyonundan oluşur.  $T_3$ 'ün metabolik potansiyeli  $T_4$ 'e göre 3-4 kat daha fazladır.  $T_4$  fizyolojik etkisini  $T_3$ 'e çevrilerek yerine getirir.

İyodotironinler ( $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$ ) serumda proteinlere bağlanmış olarak bulunurlar. Bu proteinler şunlardır:  
 1) Tiroksin bağlayan globulin (TBG) 2) Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) 3) Albumin. Bunlar içerisinde TBG, tiroid hormonlarına en fazla afinitesi olanıdır. İyodotironinlerin serbest olan kısımları ise çok az miktarlarda olup, biyolojik olarak aktiftirler.

Serumda proteine bağlı tiroid hormonlarının konsantrasyonlarını etkileyen bazı faktörler şunlardır:

- 1) TBG konsantrasyonunda artma a) Konjenital b) Östrojenin arttığı durumlar c) Hastalıklar (Akut enfeksiyonlar, hepatit, hipotiroidizm)
- 2) TBG konsantrasyonunda azalma
  - a) Konjenital
  - b) İlaçlar (Androjenik steroidler, glukokortikoidler)
  - c) Sistemik hastalıklar (PAM, Nefrotik Sendrom, siroz, hipertiroidizm)
- 3) TBG normal düzeyde iken tiroid hormon bağlanmasını etkileyen ilaçlar
  - a) Phenytoin
  - b) Salisilatlar
  - c) Phenylbutazone
  - d) Heparin

Tiroid hormonları;  $O_2$  tüketimini arttırır, protein sentezini stimüle eder, büyüme ve farklılaşmayı etkiler, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizmasını etkiler,



hematopoezi arttırır.

Nontiroidal hastalıkların tiroid aktivitesini etkilediğinin anlaşılmasından sonra, malnutrisyon dahil olmak üzere birçok akut ve kronik hastalıkta tiroid hormon düzeyleri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır (39-46).

PEM, insanlarda ve hayvanlarda tiroid bezinin yapısında ve fonksiyonunda birçok değişikliklere neden olmaktadır. Bunların arasında iyodun gastrointestinal emiliminin bozulması (47,48), TSH bazal düzeylerinin normal veya yüksek olması, TSH'nın TRH'a cevabında değişiklik olması (49,52), tiroidin radyoaktif iyod uptake'inin ve tiroidin iyod klirensinin düşük olması (47), (TBG) tiroid hormon bağlayan globulin ve (TBPA) tiroksin bağlayan prealbümin düzeylerinde azalma, buna bağlı olarak total  $T_4$  ve  $T_3$  düzeylerinde düşüklük (53,54),  $T_4$ 'ün deiyodinasyonundaki bozukluğa bağlı olarak  $T_3$  düzeyinin düşük olması, buna karşılık inaktif metaboliti olan  $rT_3$ 'de artma (55,57), enerji ve oksijen tüketiminde azalma (58-61) bulunmaktadır.

Tiroid bezi, büyüme ve metabolizmada rol oynayan bir endokrin bez olduğu için tropikal ülkelerdeki malnutrisyonlu çocuklarda çevresel faktörlerin tiroid morfolojisine olan etkisi ilgi çekmiştir. 1961 yılında Stirling,<sup>62</sup> kwashiorkor ve marasmuslu 125 Jamaica'lı zenci çocukta postmortem tiroid bezini incelemiş, malnutrisyonun ağırlığı ile orantılı olarak tiroid bezinin küçüldüğünü ve fibroz doku ile karakterize atrofi görüldüğünü, ancak tiroid bezinin farklılaşmasının bozulmadığını göstermiş, dolayısıyla fatal seyreden malnutrisyonda bile tiroid fonksiyonlarının değişmeden kalabileceğini düşünmüştür. 1975 yılında Bonnie S. Worthington, ve ark.<sup>12</sup> düşük proteinli diet verilen yavru farelerde tiroid bezini elektron mikroskobunda incelemiş, tiroid bezinde supresyon olduğunu gösteren foliküler değişiklikler tespit etmiştir.

PEM'da periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e deiodinasyonundaki azalma ile ilgili olarak  $T_3$  düzeyinin düşmesi ve  $rT_3$  düzeyinin yükselmesi en sık rastlanılan bulgulardandır(55-57). Tiroid hormonlarının periferal dokulardaki metabolik etkilerinde  $T_3$ 'ün rolü  $T_4$ 'ten daha fazladır. Periferdeki  $T_4$  metabolizmasının alternan yolu  $T_4$ 'ün inaktif metaboliti olan  $rT_3$ 'e dönüşmesidir(14). Serum  $T_3$  konsantrasyonunun açlıkta azalmasının diğer nedenleri arasında tiroidden  $T_3$  sekresyonunda azalma,  $T_3$  klirensinde hızlanma,  $T_3$ 'ün karaciğerde deiodinasyonunun inhibe olması sayılabilir(52,14). Ancak bu faktörlerin  $T_3$  düşüklüğünde çok fazla rolünün olmadığı gösterilmiştir. 1975 yılında Stephen W. Spaulding ve ark.<sup>56</sup> tam açlıkta  $T_3$ 'ta azalma  $rT_3$ 'te artma olduğunu, karbonhidratsız düşük kalorili diet alanlarda ise  $T_3$  düzeyi düşerken,  $rT_3$ 'te değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Serum  $T_3$  konsantrasyonu kronik hastalıklarda, hepatik sirozda, kalori kısıtlaması yapılan obez kişilerde, PEM'lu erişkinlerde ve anorexia nevrosa'da da düşüktür(57,63). 1975 yılında A.G Vagenakie<sup>55</sup> 9 obez erişkinde 4 haftalık total kalori kısıtlaması yapıldıktan sonra oluşan,  $T_3$  ve  $rT_3$ 'deki benzer değişikliklerin tiroid sekresyonundan çok  $T_4$ 'ün periferdeki metabolik değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmüştür. 1981 yılında J.W.Blum<sup>15</sup> sığırlarda açlıkta  $rT_3$  düzeyinde artma olmadığını göstermiştir. Bu tiroid hormon analogunun türe özgü değişiklik gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

$T_4$ , tamamen tiroid bezinden kaynaklanan bir hormondur. PEM'lu çocuklarda yapılan çalışmalarda  $TT_4$  düzeyi taşıyıcı protein düzeylerinin düşük olmasına bağlı olarak düşük bulunmuştur.  $FT_4$  değerleri ise PEM'de normale göre değişiklik göstermekte, kısa süreli PEM'da normal hatta yüksek bulunurken, uzun süreli PEM'da tiroid yetmezliğine ve karaciğer  $T_4$  depolarındaki tüketime bağlı olarak hipotiroidizm'de rastlanılan düzeylere inmektedir(11). 1974 yılında J.Chopra ve ark.<sup>64</sup> PEM'lu erişkinlerde  $TT_4$  ve  $FT_4$  düzeyle-

rini normal ve yüksek bulmuşlardır. 1982 yılında, C.Onuora<sup>65</sup> beslenme yetersizliğinin başlangıcında PEM'da  $T_4$  düzeyinde tesbit ettiği yükselmenin  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümündeki inhibisyona bağlı olarak plazmada  $T_4$  birikimi sonucunda olduğunu düşünmüştür. Nontiroidal hastalıklarda  $T_4$  protein bağlanmasını inhibe eden faktörler, hücresele  $T_4$  birikimini azaltabilir(54,50).

PEM'da protein alımının yetersiz olmasına ve bunu takiben karaciğerde biyosentezde yetersizlik oluşmasına bağlı olarak tiroid bağlayan taşıyıcı protein düzeyleri düşer(11). Albumin, nutrisyonel durumun biokimyasal belirleyicisi olarak en sık kullanılan proteindir. Ancak albuminin yarı ömrü uzun olduğu için akut malnutrisyonun değerlendirilmesinde yarı ömürleri daha kısa olan TBPA ve retinol bağlayan protein (RBP) kullanılır(66). Dolaşımında  $T_4$ 'ün büyük bir kısmı TBG'ye bağlıdır(67). Y.Ingenbleek ve ark.<sup>53</sup> 1974 yılında, PEM'daki TBG düşüklüğünün biyosentez bozukluğuna ve endokrin dengesizliğe bağlı olduğunu, TBG'de değişikliklerin  $TT_4$ , ve özellikle  $FT_4$  düzeylerini etkilediğini bildirmiştir. 1986 yılında ise W.John Kalk ve ark.<sup>54</sup> iyileşmekte olan kwashiorkorlu çocuklarda taşıyıcı proteinlerle tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi incelemiş, başlangıçta düşük olan  $T_4$ /TBG oranının ve  $FT_4$  düzeylerinin beslenme ile normale geldiğini göstermiştir.

Jorge E.Gaitan ve ark.<sup>47</sup> 1982 yılında, PEM'lu erişkinlerde tiroidin iyod konsantrasyonunda azalma olduğuna, normal veya hafif yüksek TSH değerlerine rağmen tiroidin iyod klirensinin önemli düzeyde azaldığına ve intestinal iyod malabsorbsiyonuna dikkati çekmişlerdir. Daha önce 1973 yılında ise Y.Ingenbleek ve C.Beckers<sup>52</sup> tarafından, PEM'lu çocuklarda intestinal iyod malabsorbsiyonu gösterilmiş, bu fonksiyonel bozuklukta gastrik ve duodenal mukozadaki bozukluklarla birlikte intestinal duvardaki değişikliklerin

de rolü olduğu tesbit edilmiştir. Marasmus'lu çocuklarda  $I^{131}$  uptake'i de düşüktür, bu düşüklük hayvan deneylerinde de gösterilmiştir ve malnutrisyonun derecesi ile orantılıdır(50,51). Proteine bağlı iyod (PBI) ve butanol extracted iyod (BEI) da aynı zamanda düşüktür(50). Marasmuslu çocuklarda radyoaktif iyod uptake'inin, BEI ve  $O_2$  tüketiminin düşük olması bazal tiroid fonksiyonlarının azaldığını göstermektedir.

Francisco Beas ve ark.<sup>51</sup> 1966 yılında, marasmuslu çocuklarda, tiroid fonksiyonlarındaki azalmanın yanısıra TSH stimülasyonunda da azalma olduğunu, bu çocuklara TSH verilmesinden sonra iyod uptake'inin ve BEI'un arttığını göstermişlerdir. PEM'da, TRH'a olan TSH cevabı hızlıdır ve uzamıştır, fakat TSH cevabının pik yapması gecikmektedir. Bazal TSH düzeyinin PEM'de normal veya yüksek olması, endojen tiroid hormon yapımına hipotalamik veya hipofizer cevapsızlıktan çok, primer tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Malnutrisyonda TSH ve TRH'nun yıkım hızı bilinmemektedir. Bu hormonların yıkımındaki bozukluk TRH'ya olan TSH cevabının uzun süreli olmasına ve bazal TSH düzeyinin yeterli endojen tiroid hormonu yapıldığında bile baskılanamamasına bağlı olabilir(50). A.I.Vinik<sup>49</sup> tarafından yapılan bir başka çalışmada, aç bırakılan erişkinlerde TRH'a olan TSH cevabının baskılandığı gösterilmiştir. Açlıkta metabolik ihtiyaç, karbonhidrat dışında serbest yağ asitleri, ketojenler ve ketojenik aminoasitlerin kullanımına yol açar, bu maddelerin artımı TRH'a olan TSH cevabını baskılayabilir, ayrıca açlıkta artan GH'nun da supresyonda rolü vardır(49).

Malnutrisyon'da bazal metabolik hızın (BMR), ve  $O_2$  tüketiminin düşük olduğu konusunda fikir birliği vardır(58-61). BMR ile ilgili çalışmalar bazan farklılık göstermekte ise de bu farklılığın ölçüm için değişik metotların kullanımına, vaka sayısına, yaşa ve malnutrisyonun tipine bağlı olduğu düşünülmektedir(59).

Hipotroidizmin büyüme ve mental gelişime olan ters etkileri düşünülecek olursa, malnutrisyonda tiroid fonksiyon çalışmalarının hastalığın prognozu açısından önem taşıdığı açıkça belli olmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniğine Ocak 1988 ile Mart 1989 tarihleri arasında başvuran ve PEM tanısı ile yatırılarak izlenen yaşları 2-21 ay arasında olan, 25'i kız, 19'u erkek, 44 hastayı kapsamaktadır. PEM'li hastaların ağırlıkları 1700 gr. ile 8400 gr., boyları 46 cm. ile 80 cm. arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması  $8.60 \pm 0.930$  ay, ağırlık ortalaması  $4678 \pm 286$  gr., boy ortalaması  $63.22 \pm 1.40$  cm. idi. Hastalar Harvard standartlarının 50. persentiline göre ağırlık kaybı ve ödem varlığı dikkate alınarak Wellcome-Trust'a göre sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre 17 hasta düşük ağırlıklı (%38.6), 20 hasta marasmuslu (%45.4), 4 hasta kwashiorkorlu (%9), 3 hasta marasmik-kwashiorkorlu (%6.8) idi. Hastaların özellikleri toplu halde Ek-I'de gösterilmiştir.

Kontrol grubumuzu yaşları 2 ay ile 24 ay arasında olan 12 erkek 8 kız kapsayan 20 sağlıklı çocuk oluşturmaktaydı. Ağırlıkları 6100 gr. ile 13.500 gr., boyları 60 cm. ile 85 cm. arasında değişiyordu. Yaş ortalaması  $9.22 \pm 1.64$  ay, ağırlık ortalaması  $8250 \pm 495$  gr., boy ortalaması  $70 \pm 2.08$  cm. idi. Sağlam çocukların araştırılan özellikleri Ek-II'de gösterilmiştir.

Hastaların ve sağlam çocukların hepsinden periferik yüzeysel venlerden 3 cc. kan alındı ve serum ayrılarak  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Bu serumlardan  $T_3\text{RU}$ ,  $TT_4$ , TSH ölçümleri yapıldı ve sonuçlara göre  $FT_4\text{I}$  hesaplandı. Ayrıca serum total protein ve albumin değerlerine bakıldı.

Tam kontrolleri yapılabilen tedavi gören ve kalori, protein, sıvı, vitamin bakımından uygun diyetle beslenen

PEM'lu hastalardan 15'inin tedaviden 4-8 ay sonraki tiroid fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hastaların tedaviden sonraki ağırlık artışları Ek-I'de gösterilmiştir.

A- Serumda Total  $T_4$  miktarı tayini:

Dolaşımdaki total  $T_4$ 'ün kantitatif ölçümü için (solid faz)  $^{125}\text{I}$  radioimmunoassay (DPC, kod no: TKT $_4$ I) kullanıldı.

Bu metodla 1-24  $\mu\text{gr.}/\text{dl.}$  arasındaki  $T_4$  değerleri ölçülebilmektedir.

Kullanılan materyal:

1. Antikor kaplı  $T_4$  tüpleri.
2.  $\text{I}^{125}$  işaretli  $T_4$ .
3.  $T_4$  kalibratörleri.

Her tüp için 25 ml. serum veya plazma gereklidir. Örnekler buzlukta  $-20^\circ\text{C}$ 'da 7 gün - 2 ay süreyle saklanabilir.

Metodun prensipleri:

1. Düz tüpler: 4 düz 12x75 mm. polypropylene tüp (T-total sayım, NSB-nonspesifik bağlanma) işaretlenir ve eşleştirilir.

Antikor ile kaplı tüpler: 12  $T_4$  antikor kaplı tüp (A ve B-F) işaretlenir ve eşleştirilir. Kontrol ve hasta örnekleri karşılaştırılır.

2. Sıfır kalibratör A, pipet ile NSB ve A tüplerine 25  $\mu\text{ml.}$  ilave edilir. Hazırlanan tüplere kontrol ve hasta örnekleri alınır.

3. Her tüpe 1.0  $\mu\text{ml.}$   $\text{I}^{125}$  işaretli  $T_4$  ilave edilir.

4.  $37^\circ\text{C}$  'de 60 dakika enkübe edilir.

5. Yavaş bir şekilde tamamen boşaltılır.

6. Berthold Gamma Counter'da 1 dakika sayılır.

Sonuçların hesaplanması:

Net sayım: ortalama dakika sayımı-ortalama NSB dakika sayımı. Her tüp çifti için bağlanma şöyle hesaplanır:

Net Sayım

$$\text{Bağlanma yüzdesi} : \frac{\text{Net Sayım}}{\text{Net maksimum bağlanma sayımı}} \times 100$$

Duyarlılık: COat-A-Count  $TT_4$  antiserumu, L-thyroxine için ileri düzeyde spesifik olup, hasta örneklerindeki diğer bileşimler ve droglarla krosreaksiyona girme ihtimali çok düşüktür.

B. Serumda  $T_3$  Uptake tayini:

Tiroid fonksiyonlarının invitro olarak klinik değerlendirilmesinde kullanılan, serum veya plazmanın incelenmesine dayanan solid faz  $I^{125}$  radioimmunoassay (DPC, kod no: TKTUI) metodudur.

Kullanılan materyal:

1. Antikor kaplı  $T_3$  Uptake tüpleri
2.  $T_3$  Uptake için  $I^{125}$  ile tamponlanmış  $T_3$ .
3.  $T_3$  Uptake kalibratör.
4.  $T_3$  Uptake kontrolleri.

Her tüp için 25  $\mu$ l. serum veya plazma gereklidir. Örnekler buzlukta  $-20^{\circ}C$  'de 7 gün - 3 ay saklanabilir.

Metodun prensipleri:

1. Her kalibratör, kontrol ve hasta örneği için bir çift  $T_3$  Uptake antikor kaplı tüp işaretlenir.
2. Her kalibratör, kontrol ve hasta örneğinden 5  $\mu$ l pipetle alınıp hazırlanan tüplere ilave edilir.
3.  $I^{125}$  ile tamponlanmış  $T_3$ , her tüpe 1.0 m. ilave edilir.



4. Oda sıcaklığında 60 dakika enkübe edilir.
5. Tamamen yavaş bir şekilde boşaltılır.
6. Berthold Gamma counter'da 1 dakika sayılır.

Sonuçların hesaplanması:

$${}^3\text{T}_3\text{U} = \frac{\text{Bilinmeyen ortalama sayımı/dk.}}{\text{Kalibratörün ortalama sayımı/dk.}} \times \text{Kalibratörün lot spesifik değeri}$$

C. Serbest  $\text{T}_4$  index ( $\text{FT}_4\text{I}$ ) tayini:

$\text{FT}_4\text{I}$  'nin hesaplanması için öncelikle güvenilir bir immunoassay metodu ile total  $\text{T}_4$  konsantrasyonunun tayini gereklidir.

$$\text{FT}_4\text{I} = \frac{{}^3\text{T}_3\text{U}}{100} \times \text{mg } \text{T}_4 / \text{dl.}$$

$\text{FT}_4\text{I}$  'nin normal sınırlarının hesaplanması total  $\text{T}_4$  ve  $\text{T}_3$  Uptake tetstlerinin alt ve üst normal düzeyleri esas alınıp yukarıdaki formüle konularak yapılır.

Ayrıca  $\text{FT}_4$  Index nomogramına konularak ve  $\text{T}_3\text{U}$  ve  $\text{TT}_4$  değerlerine göre  $\text{FT}_4$  hesaplanabilir (Tablo II).

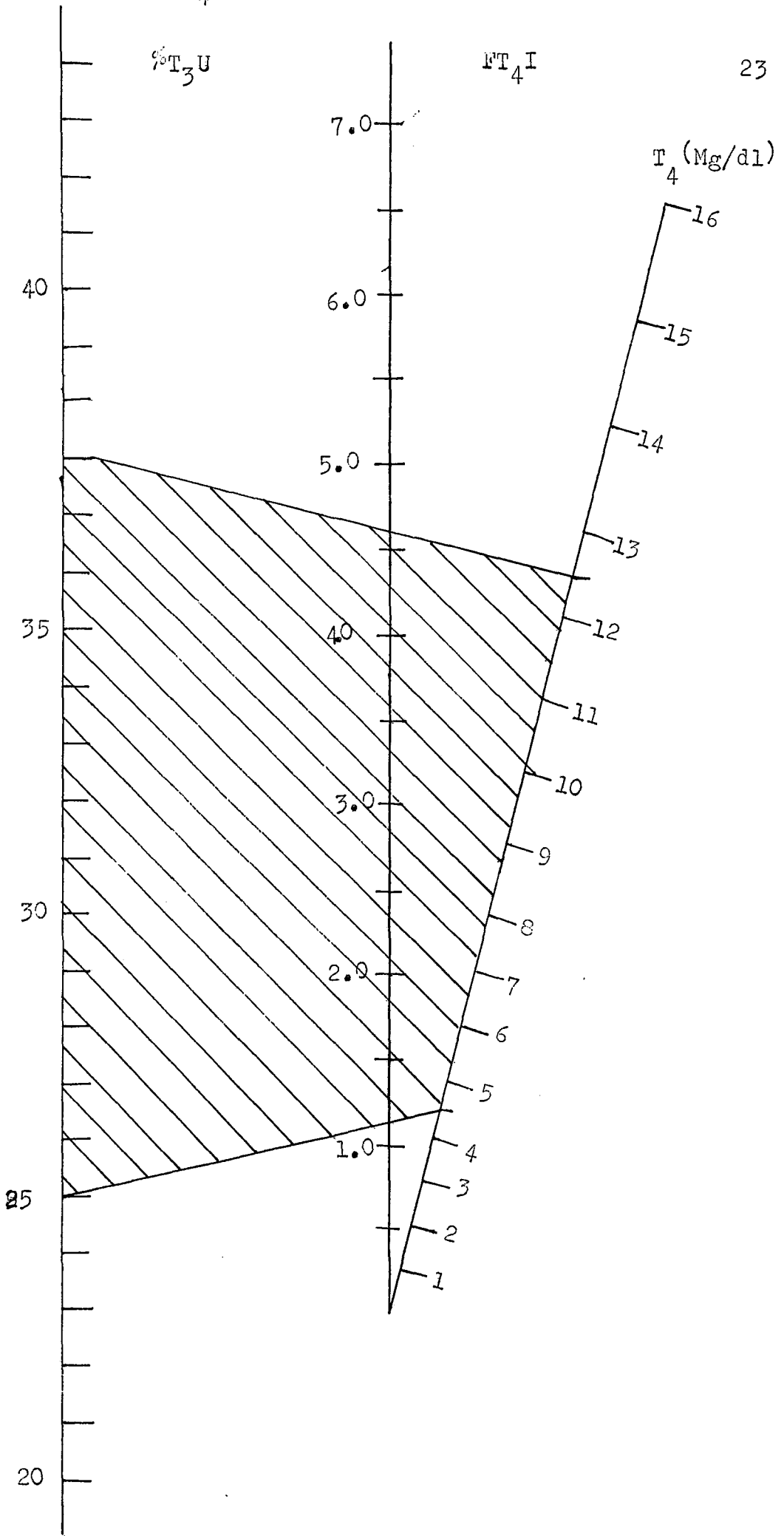
D. Serumda TSH miktarı tayini:

Serumda TSH'nın kantitatif olarak tayini için NHS-TSH çift antikor  $\text{I}^{125}$  radioimmuncassay yöntemi kullanıldı (DPC, kod no: KHTDI).

Metodun prensipleri:

1.18 tüp işaretlenilir ve eşleştirilir. T (total sayım) NSB (nonspesifik bağlanma), A (maksimum bağlanma) ve B-G. Serum örnekleri ve kontroller için tüpler işaretlenir ve eşleştirilir.

TABLO II. FT<sub>4</sub>I Nomogram



2. Sıfır kalibratör A'dan 200 µl NSB ve A tüplerine, geriye kalan kalibratörlerin her birinden (B'den G'ye kadar), 200 µl karşılıklı olarak işaretlenmiş tüplere pipetle ilave edilir. Her hastanın ve kontrolün serum örneğinden, hazırlanmış olan tüplere 200 µl ilave edilir.

3. 100 µl. TSH antiserumu, NSB tüpleri dışında tüm tüplere ilave edilir.

4. 37°C'de 120 dakika enkübe edilir.

5. 100 µl TSH tüm tüplere ilave edilir.

6. 37°C'de 120 dakika enkübe edilir.

7. Tüplerin hepsine 1.0 µl. soğuk presipite edici solusyon ilave edilir.

8. 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilir.

9. Süpernatant aspire edilir, geriye kalan presipitat sayım için ayrılır.

10. Her tüp 1 dakika süreyle sayılır.

**Sonuçların hesaplanması:**

Net sayım: Ortalama sayım/dk. - Ortalama NSB sayımı/dk.

Net sayımlar

Bağlanma yüzdesi:  $\frac{\text{Net maksimum bağlanma sayımları}}{\text{Net sayımlar}} \times 100$   
(Her çift tüp için)

**E. Serum total protein ve albumin miktarı tayinleri:**

Serum total protein tayinleri biüret yöntemi ile, serum albumin tayinleri "Brom-kresol grün" yöntemi ile yapıldı.

İstatistik olarak, aritmetik ortalama, standard sap-

ma, standard hata, eşleştirilmiş t-testi, iki örnekli t-testi analizi yapıldı(68).

## BULGULAR

A.Serum T<sub>4</sub> değerleri:

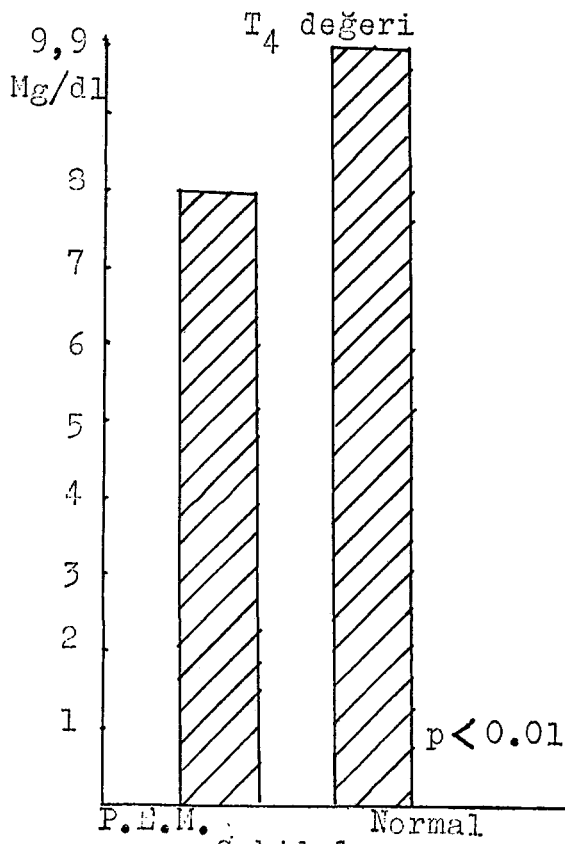
Serum T<sub>4</sub> değeri ortalaması PEM grubunda 8.06±0.42  $\mu\text{g}/\text{dl}.$ , kontrol grubunda 9.94±0.35  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur. İki grubun serum T<sub>4</sub> değerleri ortalaması istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ortalamalar arası fark önemli düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ), (Tablo III, Şekil 1).

PEM grubu, ayrıca kwashiorkor, marasmus, marasmik-kwashiorkor ve düşük ağırlıklı çocuk olarak gruplara ayrıp, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kwashiorkor'lu çocuk grubunda ortalama T<sub>4</sub> değeri 4.2±1.19  $\mu\text{g}/\text{dl}.$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak önemli düzeyde olup, kwashiorkor'lu çocuk grubunun ortalama T<sub>4</sub> değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ), (Tablo III, Şekil 2). Marasmus'lu çocuk grubunda ortalama T<sub>4</sub> değeri 8.16±0.73  $\mu\text{g}/\text{dl}.$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, marasmus'lu çocuk grubunun ortalama T<sub>4</sub> değerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ), (Tablo III, Şekil 3). Marasmik-kwashiorkor'lu hasta grubunda ortalama T<sub>4</sub> değeri 8.50±1.80 olarak bulunmuştur. Bu değer kontrol grubuna oranla düşük olup aralarındaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ), (Tablo III). Düşük ağırlıklı çocuk grubunda ise T<sub>4</sub> ortalama değeri 8.77±0.35  $\mu\text{g}/\text{dl}$  olup, bu değer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), (Tablo III, Şekil 4).

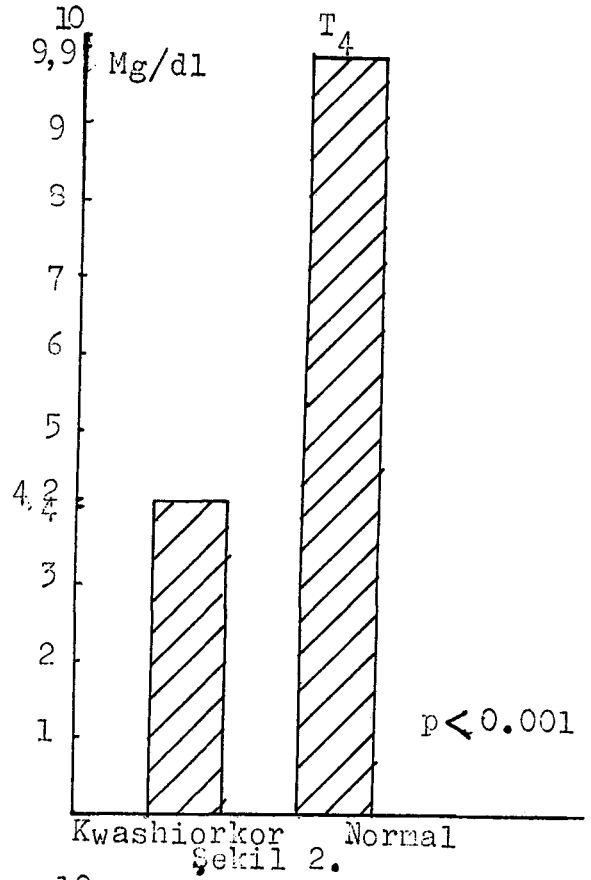
TABLO III- Kwashiorkor'lu, Marasmuslu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol Grubunun Serum T<sub>4</sub> Değerlerinin karşılaştırılması

GRUP	Serum T <sub>4</sub> değer- lerin ortalaması	Serum T <sub>4</sub> değerleri or- talamalarının karşılaşt- tırılması	
PEM'lu tüm hastalar	8.06 ± 0.42	t	- 2.84
		p	<0.01
Kwashiorkor	4,2 ± 1.19	t	6,2
		p	<0.001
Marasmus	8.16 ± 0.73	t	2,31
		p	<0.05
Marasmik Kwashiorkor	8.5 ± 1.80	t	1.35
		p	>0.05
Düşük ağırlık- lı çocuk	8.77 ± 0.35	t	2,31
		p	p<0.05
kontrol	9.94 ± 0.35		

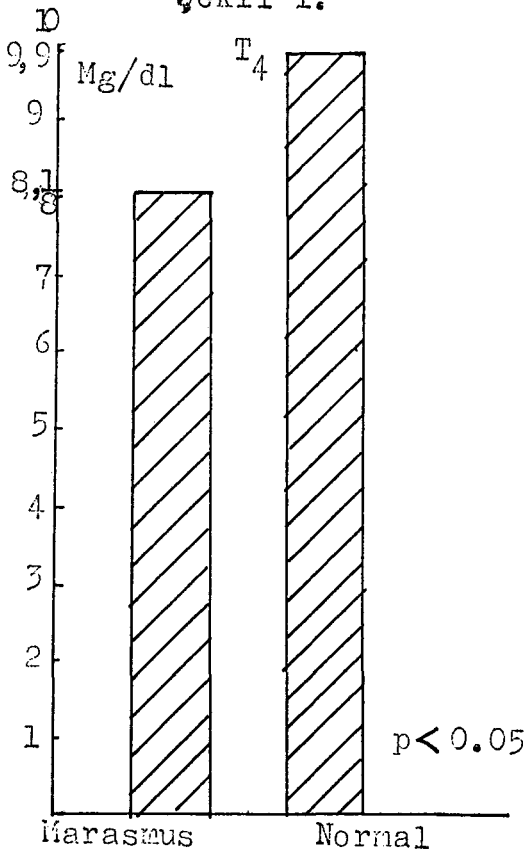
Tedaviden sonra T<sub>4</sub> değerlerine bakılan PEM'lu 15 hastada ise, tedaviden önceki T<sub>4</sub> değerleri ortalaması 9.13±0.59 µg/dl, tedaviden sonra 9.97±0.46 µg/dl olarak bulunmuştur. Tedaviden sonra T<sub>4</sub> değerleri yükselme göstermektedir, ancak aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05), (Tablo IV).



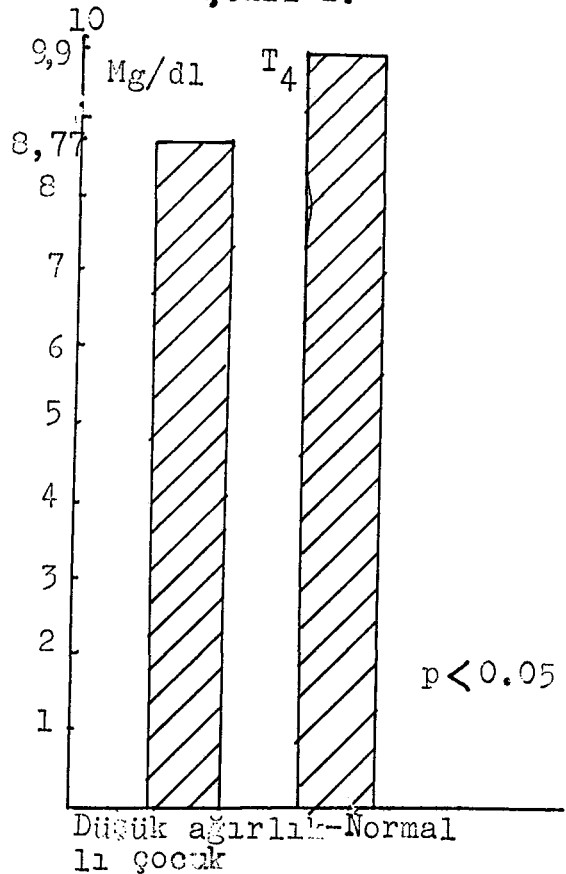
Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.



Şekil 4.

TABLO IV- PEM'lu 15 Hastada Tedaviden Önce ve Sonraki Serum  $T_4$  Değerlerinin karşılaştırılması:

GRUP	Serum $T_4$ değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	9.13 ± 0.59	-1.05	p > 0.05
Tedaviden sonra	9.97 ± 0.46		

B. Serum  $T_3$ RU değerleri :

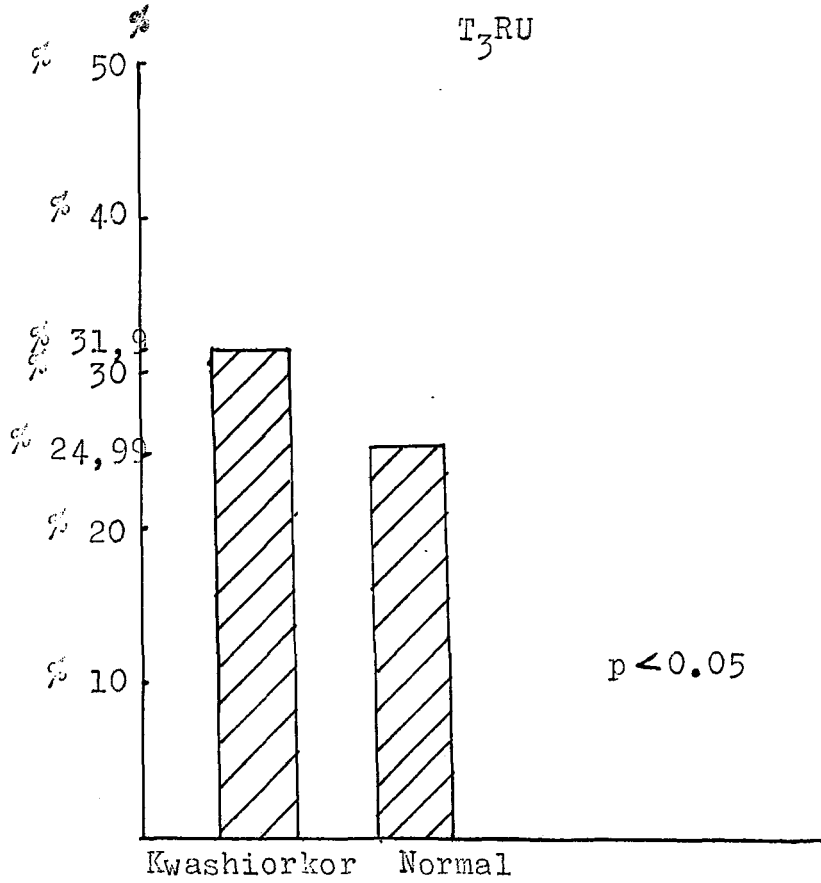
Serum  $T_3$ RU değerleri ortalaması PEM grubunda % 27.07±5.33, kontrol grubunda % 24.99±0.94 olarak bulunmuştur. PEM'lu hastaların  $T_3$ RU değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksektir, ancak ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildir (p > 0.05), (Tablo V). Kwashiorkor'lu hasta grubunda  $T_3$ RU ortalama değeri % 31.92±6.0 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değer istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir (p > 0.05), (Tablo V, Şekil 5).  $T_3$ RU ortalama değeri % 26.87±0.78 olarak bulunan marasmus'lu çocuk grubu ile kontrol grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak önemli değildir (p > 0.05), (Tablo V). Marasmik-kwashiorkorlu hastaların ortalama  $T_3$ RU değeri 25.88±4.63 olup, bu değer kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde fark-



lilik göstermemektedir ( $p > 0.05$ ), (Tablo V). Düşük ağırlıklı çocuk grubunda  $T_3RU$  ortalama değeri  $26.37 \pm 1.07$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama  $T_3RU$  değeri ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ), (Tablo V).

TABLO V. Kwashiorkor'lu, Marasmus'lu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol Grubunun  $T_3RU$  Değerlerinin Karşılaştırılması:

GRUP	Serum $T_3RU$ değerleri ortalaması	Serum $T_3RU$ değerleri ortalamalarının karşılaştırılması	
		t	p
PEM'lu tüm hastalar	27.07 ± 5.33	t	1.55
		p	>0.05
Kwashiorkor	31.92 ± 6.0	t	- 2.39
		p	<0.05
Marasmus	26.87 ± 0.78	t	- 1.54
		p	>0.05
Marasmik Kwashiorkor	25.88 ± 4.63	t	- 0.29
		p	>0.05
Düşük ağırlıklı çocuk	26.37 ± 1.07	t	- 0.98
		p	>0.05
Kontrol	24.99 ± 0.94		

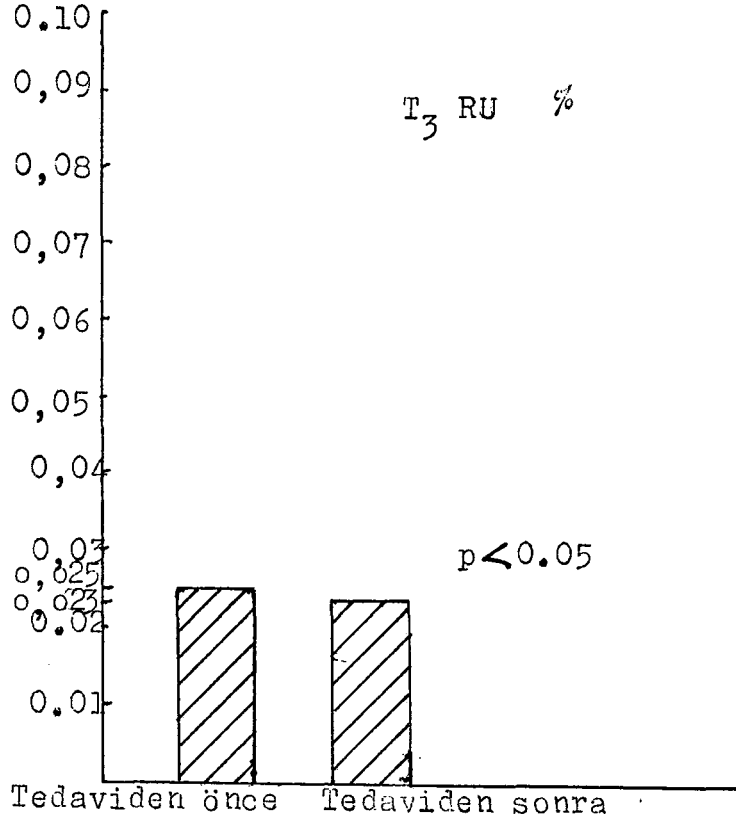


Şekil 5

Tedaviden önce ve sonra T<sub>3</sub>RU değerlerine bakılan 15 olguda tedaviden önce T<sub>3</sub>RU ortalama değeri %  $25.32 \pm 0.55$  tedaviden sonra ise %  $23.26 \pm 0.80$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemlidir ( $p < 0.05$ ), (Tablo VI, Şekil 6)

TABLO VI. PEM'lu 15 Hastada Tedaviden Önce ve Sonraki T<sub>3</sub>RU Değerlerinin Karşılaştırılması

GRUP	Serum T <sub>3</sub> RU değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	$25.32 \pm 0.55$	2.13	<math>< 0.05</math>
Tedaviden sonra	$23.26 \pm 0.80$		



Şekil 6.

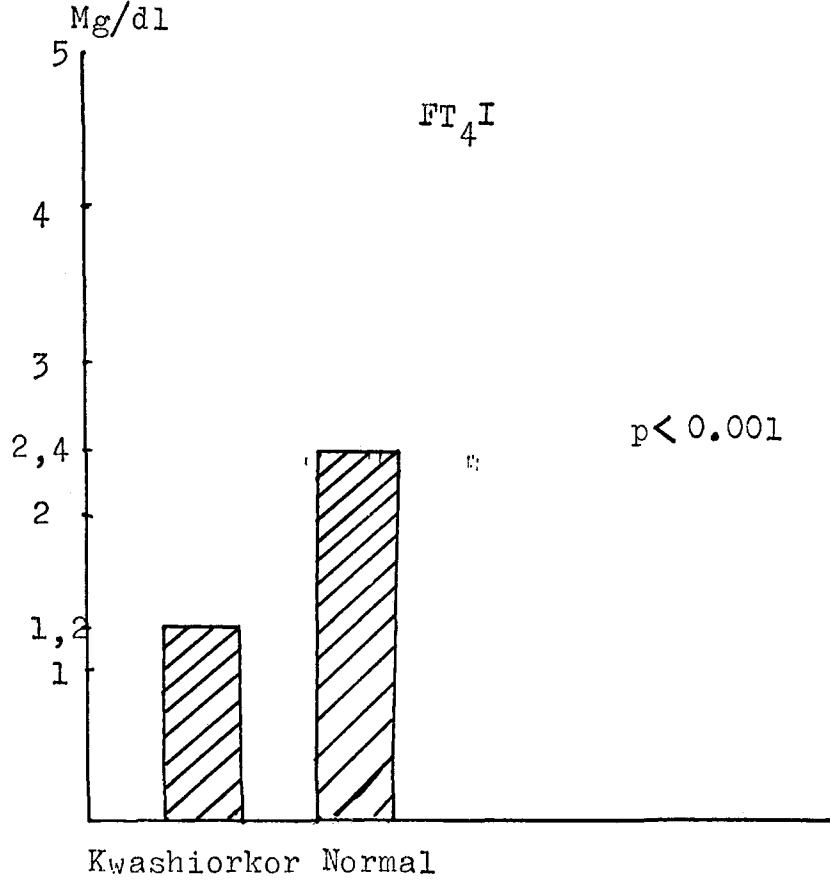
### C. Serum FT<sub>4</sub>I değerleri:

PEM'lu hastalarda ortalama serum FT<sub>4</sub>I değeri  $2.15 \pm 0.11$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $2.46 \pm 0.09$  mg/dl olarak bulunmuştur. İki grubun serum FT<sub>4</sub>I ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ), (Tablo VII, Serum FT<sub>4</sub>I ortalaması, kwashiorkor'lu hasta grubunda  $1.24 \pm 0.26$  mg/dl olarak bulunmuştur. Bu ortalama değer, kontrol grubunun ortalama FT<sub>4</sub>I değeri ile karşılaştırılmış, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ), (Tablo VII, Şekil 7). Marasmuslu hasta grubunun serum FT<sub>4</sub>I ortalaması  $2.17 \pm 0.17$  mg/dl olup, kontrol grubu ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak önemli değildir ( $p > 0.05$ ),

(Tablo VII). Serum  $FT_4I$  ortalaması  $2.35 \pm 0.85 \mu g/dl.$  olarak bulunan marasmik-kwashiorkorlu hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak önemli farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ), (Tablo VII). Düşük ağırlıklı çocuk grubunun serum  $FT_4I$  ortalaması  $2.26 \pm 0.11 \mu g/dl.$  olup kontrol grubu  $FT_4I$  ortalaması ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ), (Tablo VII).

TABLO VII. Kwashiorkor'lu, Marasmus'lu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol Grubunun Serum  $FT_4I$  Değerlerinin karşılaştırılması:

GRUP	Serum $FT_4I$ değerleri ortalaması	Serum $FT_4I$ değerleri ortalamalarının karşılaştırılması
PEM'lu tüm hastalar	$2,15 \pm 0.11$	t -1.76
		p $>0.05$
Kwashiorkor	$1.24 \pm 0.26$	t 5.26
		p $<0.001$
Marasmus	$2.17 \pm 0.17$	t 1.55
		p $>0.05$
Marasmik kwashiorkor	$2.35 \pm 0.85$	t 0.35
		p $>0.05$
Düşük ağırlıklı çocuk	$2,26 \pm 0.11$	t 1.40
		p $>0.05$
Normal	$2.46 \pm 0.09$	



Şekil 7.

PEM'lu 15 olguda tedaviden önceki ve sonraki FT<sub>4</sub>I değerleri,  $2.33 \pm 0.17 \mu\text{g/dl.}$  ve  $2.28 \pm 0.12 \mu\text{g/dl.}$  olarak bulunmuştur. İki grubun ortalama değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ), (Tablo VIII).

TABLO VIII. PEM'lu 15 Hastada Tedaviden Önce ve Sonraki FT<sub>4</sub>I Değerlerinin Karşılaştırılması:

GRUP	Serum FT <sub>4</sub> I değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	$2,33 \pm 0.17$	0.26	$>0.05$
Tedaviden sonra	$2.28 \pm 0.12$		

## D. Serum TSH değişiklikleri:

Serum TSH değeri ortalaması PEM grubunda  $2.34 \pm 0.57$   $\mu\text{Iu/ml}$  olarak bulunmuştur. İki grubun ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ), (Tablo IX). TSH değerleri ortalamaları kwashiorkorlu grupta  $6.16 \pm 5.71$   $\mu\text{Iu/ml}$ , marasmuslu grupta  $2.63 \pm 0.55$   $\mu\text{Iu/ml}$ , marasmik-kwashiorkorlu grupta  $1.31 \pm 0.65$   $\mu\text{Iu/ml}$ , düşük ağırlıklı çocuk grubunda ise  $1.29 \pm 0.29$   $\mu\text{Iu/ml}$  olarak bulunmuştur. Kwashiorkorlu, marasmuslu, marasmik-kwashiorkorlu ve düşük ağırlıklı hastalar kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmış, ortalama TSH değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ), (Tablo IX).

TABLO IX. Kwashiorkor'lu, Marasmus'lu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol grubunun Serum TSH Değerlerinin Karşılaştırılması:

GRUP	Serum TSH değerleri ortalaması	Serum TSH değerleri ortalamalarının karşılaştırılması
PEM'lu tüm hastalar	$2.34 \pm 0.57$	t - 0.11
		p $> 0.05$
Kwashiorkor	$6.16 \pm 5.71$	t - 1.87
		p $> 0.05$
Marasmus	$2.63 \pm 0.55$	t - 0.24
		p $> 0.05$
Marasmik Kwashiorkor	$1.31 \pm 0.65$	t 0.81
		p $> 0.05$
Düşük ağırlıklı çocuk	$1.29 \pm 0.29$	t 1.9
		p $> 0.05$
Kontrol	$2.45 \pm 0.53$	

PEM'lu 15 olguda tedaviden önceki serum TSH ortalama değeri  $1.63 \pm 0.35 \mu\text{Iu/ml}$ , tedaviden sonraki ise  $2.06 \pm 0.36 \mu\text{Iu/ml}$  olarak bulunmuştur. Bu iki grubun ortalama TSH değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ), (Tablo X).

TABLO X. PEM'lu 15 Hastada Tedaviden önce ve Sonraki TSH Değerlerinin Karşılaştırılması.

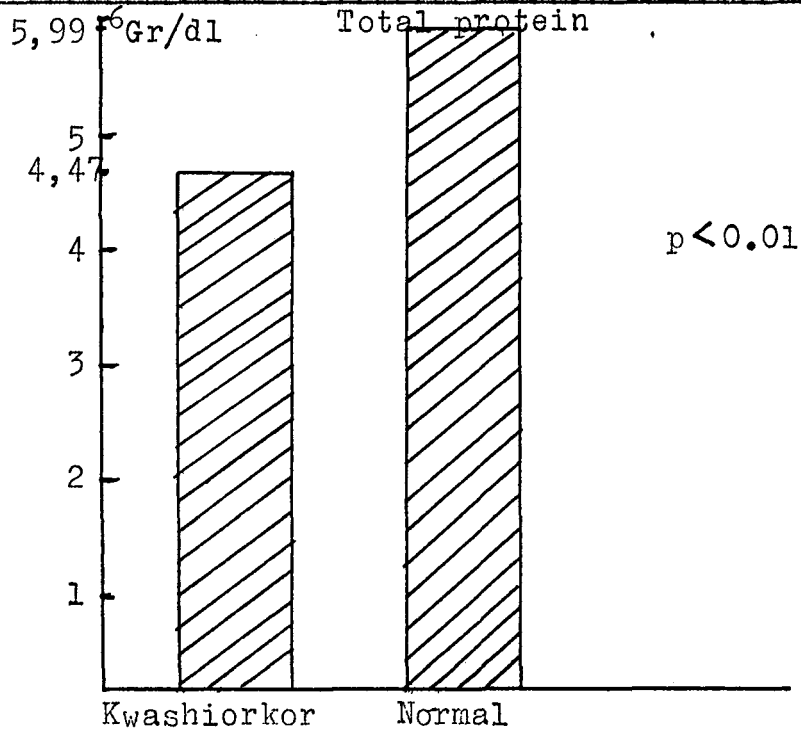
GRUP	Serum TSH değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	$1.63 \pm 0.35$	-0.93	>0.05
Tedaviden sonra	$2.06 \pm 0.36$		

#### E. Serum total protein değişiklikleri:

Serum total protein değerleri ortalaması PEM grubunda  $5.78 \pm 0.15 \text{ gr/dl}$ , kontrol grubunda  $5.99 \pm 0.17 \text{ gr/dl}$  olup, bu iki grubun ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ), (Tablo XI). Kwashiorkor'lu hastalarda ise ortalama serum protein değeri  $4.47 \pm 0.78 \text{ gr/dl}$  olup, bu değer kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.01$ , (Tablo XI, Şekil 8). Serum total protein ortalama değeri marasmuslu çocuklarda  $5.88 \pm 0.21 \text{ gr/dl}$ , marasmik-kwashiorkor'lu çocuklarda  $5.63 \pm 0.57 \text{ gr/dl}$ , düşük ağırlıklı çocuklarda ise  $5.99 \pm 0.18 \text{ gr/dl}$  olarak bulunmuş, bu değerler normal çocuklarla karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ), (Tablo XI).

TABLO XI. Kwashiorkor'lu, Marasmus'lu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol Grubunun Serum Total Protein Değerlerinin karşılaştırılması:

GRUP	Serum total protein değerleri ortalaması	Serum total protein değerleri ortalamalarının karşılaştırılması	
PEM'lu tüm hastalar	5.78 ± 0.15	t	- 0.84
		p	> 0.05
Kwashiorkor	4.47 ± 0.78	t	3.18
		p	< 0.01
Marasmus	5.88 ± 0.21	t	0.41
		p	> 0.05
Marasmik Kwashiorkor	5.63 ± 0.57	t	0.74
		p	> 0.05
Düşük ağırlıklı çocuk	5.99 ± 0.18	t	- 0.02
		p	> 0.05
Kontrol	5.99 ± 0.17		



Şekil 8.



15 PEM'lu hastada tedaviden önceki ve sonraki ortalama serum protein değerleri  $6.02 \pm 0.22$  gr/dl ve  $6.23 \pm 0.15$  gr/d. bulunmuş, tedaviden sonra bu değerlerde yükselme olduğu, ancak bu değişikliğin istatistiksel önemi olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ), (Tablo XII).

TABLO XII. PEM'lu 15 Hastada Tedaviden Önce ve Sonraki Serum Total Protein Değerlerinin Karşılaştırılması:

GRUP	Serum total protein değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	$6.02 \pm 0.22$	-0.29	$> 0.05$
Tedaviden sonra	$6.23 \pm 0.15$		

#### F. Serum albümin değişiklikleri:

PEM'lu hastalarda ortalama serum albumin değeri  $3.65 \pm 0.10$  gr/dl, kontrol grubunda ise  $4.03 \pm 0.05$  gr/dl olarak bulunmuştur. İki grubun ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), (Tablo XIII, Şekil 9). Kwashiorkorlu, marasmuslu, marasmik-kwashiorkor'lu ve düşük ağırlıklı hastalarda serum albumin değerlerinin ortalamaları sırasıyla  $2.97 \pm 0.46$  gr/dl,  $3.66 \pm 0.14$  gr/dl,  $3.63 \pm 0.57$  gr/dl, ve  $3.81 \pm 0.12$  gr/dl dir. Kwashiorkorlu ve marasmuslu hasta grubu ile kontrol grubunun serum albumin ortalama değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ), (Şekil, 10, 11). Marasmik-kwashiorkor'lu ve düşük ağırlıklı hastalar ile kontrol grubu arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0.05$ ;  $p > 0.05$ ), Tablo XIII).

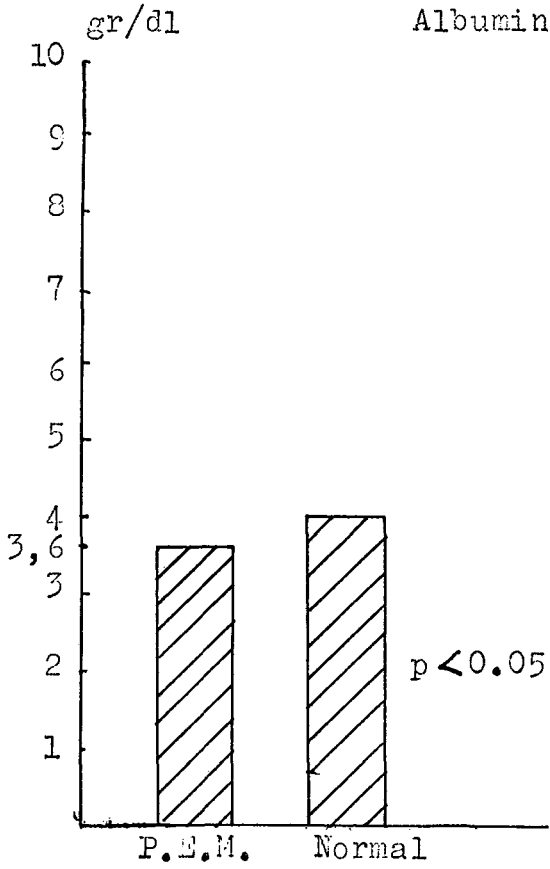
TABLO XIII. Kwashiorkor'lu, Marasmus'lu, Marasmik Kwashiorkor'lu ve Düşük Ağırlıklı Hastalar ile Kontrol Grubunun Serum Albumin Değerlerinin Karşılaştırılması

GRUP	Serum Albumin değerleri ortalaması	Serum albumin değerleri ortalamalarının karşılaştırılması	
PEM'lu tüm hastalar	3.65 ± 0.10	t	- 2.57
		p	<0.05
Kwashiorkor	2.97 ± 0.46	t	5.71
		p	<0.001
Marasmus	3.66 ± 0.14	t	2.58
		p	<0.05
Marasmik-Kwashiorkor	3.63 ± 0.57	t	2.05
		p	>0.05
Düşük Ağırlıklı Çocuk	3.81 ± 0.12	t	1.77
		p	>0.05
Kontrol	4.03 ± 0.05		

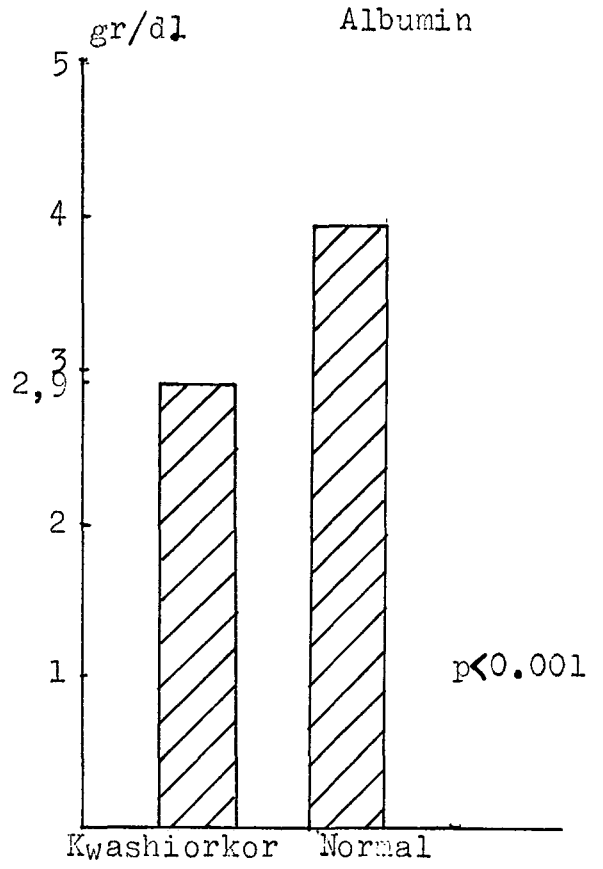
PEM'lu 15 hastanın serum albumin değerleri tedaviden önce 3.65±0.17 gr/dl, tedaviden sonra ise 4.10±0.11 gr/dl'dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p<0.001), (Tablo XIV, Şekil 12).

TABLO XIV. PEM'lu 15 Hastada Tedaviden Önce ve Sonraki Serum Albumin Değerlerinin Karşılaştırılması.

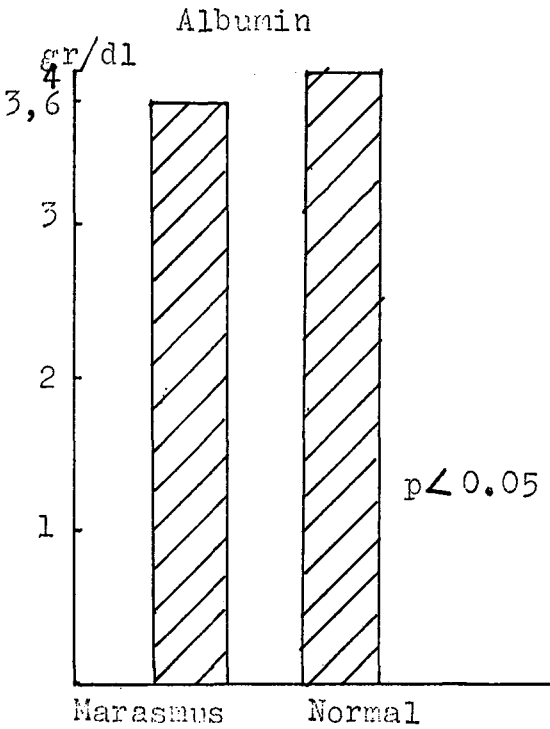
GRUP	Serum albumin değerleri ortalaması	t değeri	p değeri
Tedaviden önce	3.65 ± 0.17	-5.37	<0.001
Tedaviden sonra	4.10 ± 0.11		



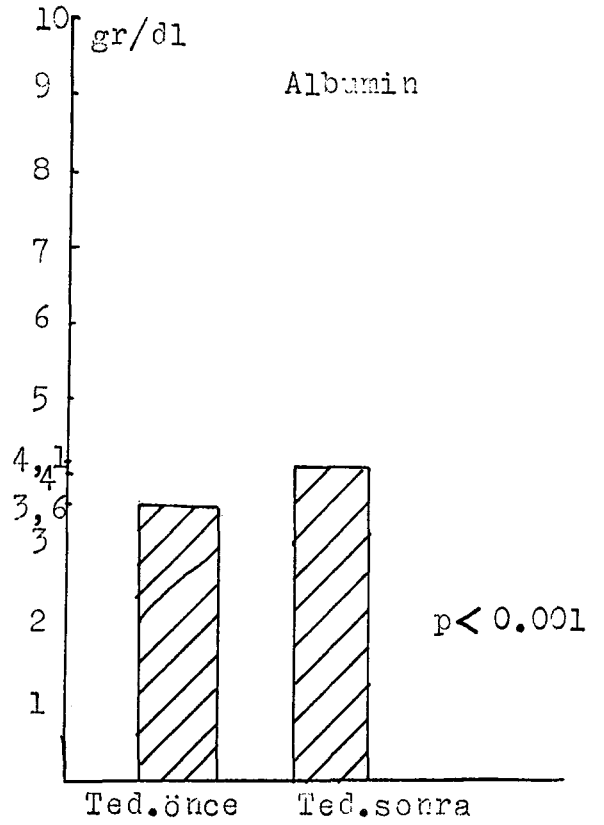
Şekil. 9.



Şekil 10.



Şekil 11.



Şekil 12.

## TARTIŞMA

Birçok nontiroidal hastalık, erişkinlerde tiroid hormon metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır(69).  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin düşük olmasına rağmen, TSH düzeyinin ve TRH'a olan TSH cevabının normal olması nedeniyle bu hastalar ötiroid kabul edilmişlerdir. Aynı şekilde, çocuklarda da kronik hastalıklarda tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler gözlenmiştir. Erişkinlerde kronik hastalıkların seyri esnasında  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinde düşüklük olmasının kötü prognozu gösterdiği çocuklarda ise böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir(41). Bazı infeksiyon hastalıkları da tiroid hormon metabolizmasında değişikliklere neden olabilir. Farelerde yapılan deneylerde, akut bakteriyel infeksiyonda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümünde azalma ve  $rT_3$ 'de artma olduğu gösterilmiştir(70).

Kronik PEM deney hayvanlarında ve insanlarda endokrin değişiklikler meydana getirebilmektedir. PEM'da bazal metabolik hız (BMR), ve tiroid hormon düzeyleri ölçüldüğünde tiroid fonksiyonlarının baskılanmış olduğu görülmektedir. Bu konuya ışık tutmak amacıyla birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Kullanılan yöntemlerin farklı ve tartışmaya yol açabilecek nitelikte olması, eski çalışmaların yorumunu güçleştirmektedir.

Amorexia nervosa gibi hastalıkların neden olduğu açlık durumunda kabızlık, hipotermi, ekstremitelerde soğukluk ve siyanoz, bradikardi, bazal metabolik hızın düşük olması gibi bulgular bazı araştırmacıların dikkatini çekmiş, bu bulgular ile tiroid yetersizliği arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır(63). Uzun süreli açlıkta tiroid bezi involusyona uğramaktadır(62).

Çalışmamızda PEM'lu süt çocuklarında tedaviden önceki  $T_4$  değerleri ortalama 8.06 mg/dl olarak bulunmuş ve bunun normal çocuklardaki ortalama değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.01$ ).

1973 yılında Graham ve ark. tarafından yapılan çalışmada, marasmus, marasmik-kwashiorkor, özellikle de kwashiorkor'lu çocuklarda tedaviden önce  $T_4$  düzeylerinin düşük olduğu, düşük  $T_4$  düzeyleri ile TBG'deki düşme arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (71).

Kontrol grubuyla, kwashiorkor'lu, marasmuslu, ve düşük ağırlıklı hasta grubunun  $T_4$  düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna oranla  $T_4$  ortalama değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ). Kwashiorkor'lu hasta grubunda serum  $T_4$  ortalama değeri marasmus, marasmik-kwashiorkor ve düşük ağırlıklı çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Açlık ve diyetle alınan kalorinin azlığı,  $T_4$ 'ün metabolik değişiminde rol oynayan faktörlerdir. Beslenme yetersizliğinin başlangıcında  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e çevrilmesindeki azalma  $T_4$  birikimine yol açabilmektedir. PEM ağırlaştıkça vücuttaki  $T_4$  depoları tükenmekte,  $T_4$ 'ün sentez ve sekresyonunda azalma olmaktadır (65). Ayrıca TBG, TBPA ve RBP'nin düşük olması nedeniyle, bu proteinlere bağlanması azaldığından, serum  $T_4$  düzeyinde düşme olmaktadır (54). Marasmik-kwashiorkor'lu hasta grubunun ortalama  $T_4$  değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda PEM'lu hastalar ile kontrol grubunun serum protein değerleri karşılaştırıldığında, iki grub arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Albumin düzeyleri arasında ise önemli farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Malnutrisyon grupları içerisinde total protein düzeyi sadece kwashiorkor'lu hastalarda

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Albumin düzeyleri ise kwashiorkor ve marasmus'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme göstermiştir ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ). Albumin biyokimyasal olarak beslenmenin değerlendirilmesinde en çok kullanılan proteindir (66). Ayrıca albumin özellikle kronik malnutrisyonda daha fazla düşmektedir, bu nedenle hastalarımızdan kwashiorkor ve marasmuslu grupta albumin düzeyinin düşük ağırlıklı çocuk grubundan daha az olması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda  $T_4$  düzeyinin en fazla kwashiorkor'da düşme göstermesi, albumin düzeyinin bu grupta en düşük olmasına bağlanmıştır. Marasmik-kwashiorkor'lu hasta grubunda kontrol grubuna oranla total protein ve albumin değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermediği için  $T_4$  değerleri arasında da istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır. Ancak bu hasta grubundaki hasta sayısının azlığı yorum yapılmasını güçleştirmektedir. TBG ve TBPA diğer birçok non-tiroidal hastalıkta da azalabilmektedir. PEM'da tiroid bağlayan proteinlerin düşüklüğü biyosentez bozukluğunun yanı sıra, plazma kortizol ve hGH konsantrasyonlarının yüksek olmasına bağlanmıştır. Kortikosteroid tedavisinde ve akromegalide TBG değerlerinin düştüğü bilinmektedir (53). Protein-enerji malnutrisyonunda proteine bağlı iyod düşüklüğü ve iyodun intestinal malabsorbsiyonu  $T_4$  düzeyinin düşmesinde rol oynayan diğer faktörlerdir (47,48).

PEM'lu 15 hastada tedaviden önce ve sonraki  $T_4$  ortalama değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu gruptaki total protein ve albumin değerlerine bakıldığında, tedaviden sonra sadece albumin düzeyindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Albumin düzeyindeki yükselmeye rağmen,  $T_4$  düzeyinin beklenen oranda yükselmemesi, sadece kan proteinlerindeki düşüklüğün  $T_4$  düzeyini etkilemediğini,  $T_4$  sentez ve sekresyonundaki bozukluğun da etkili ol-

duğunu göstermektedir.

Kontrol grubumuzda ortalama  $T_3RU$  değeri % 24,99, PEM'li hastalarda ise % 27,07 olarak bulunmuştur. PEM'li hastalar ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ). Malnutrisyonlu hastalar gruplarına ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, kwashiorkor'lu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Tedaviden önce ve sonraki malnutrisyonlu hastalar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

$T_3RU$ , serumdaki tiroid hormon bağlayan proteinler hakkında fikir veren bir testtir. Radyoaktif  $T_3$ , serumdaki proteinlere daha az bağlandığı zaman, resin tarafından bağlanan radyoaktif  $T_3$  yüzdesi ( $\%T_3RU$ ) artmaktadır, eğer hamilelikte olduğu gibi serum bağlayıcı proteinler artarsa  $T_3RU$  yüzdesi azalmaktadır. PEM'da diyetdeki protein eksikliğine bağlı olarak plazma proteinlerinde azalma olmakta, tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri de düşmektedir. Sonuç olarak kwashiorkor ve marasmus'ta  $T_3RU$  değerleri artma göstermektedir (65). Bizim çalışmamızda da literatür bilgisi ile uyumlu olarak, total protein ve albumin değerlerinin en düşük bulunduğu grup olan kwashiorkor'lu hasta grubunda  $T_3RU$  ortalama değeri kontrol grubundan önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. PEM'li hastalarımızda tedaviden sonra albumin ve  $T_3RU$  değerlerine baktığımızda, gene aynı şekilde albuminde yükselme ile birlikte  $T_3RU$ 'de düşme gözlenmiştir. PEM'li hastalarımız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise  $T_3RU$  albumin düzeyindeki azalmaya paralel olarak yüksek bulunmuştur. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli farklılık görülmemektedir ( $p > 0.05$ ).  $T_3RU$  düzeyini etkileyen diğer proteinler olan TBG, TBPA, ve RBP düzeylerini değerlendirmeye olanığımız olmadı. PBPA ve RBP kısa süreli bes-



lenme bozuklukları hakkında fikir verebildiklerinden beslenmenin değerlendirilmesinde kullanılan en duyarlı proteinlerdir(66). Süt çocukluğu dönemindeki PEM'da TBPA, TBG, albumin düzeyleri düşüktür ve beslenmeyle yeniden normale döner(54). TBPA, yapısında triptofan içeren, karaciğerde sentezlenen ve hızla metabolize olan bir proteindir. Bu nedenle protein eksikliğinde TBPA indeks olarak kullanılmaktadır(72).

$T_3$ RU değerinin total  $T_4$  konsantrasyonu ile çarpımı serbest  $T_4$  konsantrasyonu indeksini ( $FT_4I$ ) vermektedir. Serbest  $T_4$  ile  $FT_4I$  arasında orantı olması  $FT_4I$ 'nin kullanılabilirliğini yansıtmaktadır. PEM'lu hastalarımızda  $FT_4I$  ortalaması 2,15 mg/dl, kontrol grubumuzda 2.46 mg/dl olarak bulunmuştur. Malnutrisyonlu hastalarımızın  $FT_4I$  ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir( $p > 0.05$ ). Ancak gruplandırılarak karşılaştırılma yapıldığında kwashiorkorlu hastalarımız ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmuştur( $p < 0.001$ ).  $FT_4$  düzeylerinin thyroxine bağlayan protein düzeylerindeki değişikliklerden etkilendiği bilinmektedir(54). Bu nedenle kwashiorkor'lu hasta grubumuzda total protein ve albumin düzeyleri diğer gruplara oranla daha düşük olduğu için, bu farklılık literatür ile uyumlu bulunmuştur.

$T_4$ 'ün serbest fraksiyonu, biyolojik kullanılabilirliği nedeniyle hormonun aktif formu olan  $FT_4$ 'dür. PEM'lu hastalarda yapılan araştırmalarda  $FT_4$  düzeyleri kullanılan metodların farklı olması nedeniyle değişiklik göstermektedir.  $FT_4$  düzeyi, doğumdan sonra 3. aya kadar artma göstermekte, daha sonra belli bir düzeye inerek sabit kalmaktadır. Bu değişikliğin nedeni bilinmemektedir(71). Graham ve ark.<sup>71</sup> tarafından malnutrisyonlu çocuklarda yapılan bir çalışmada,  $FT_4$  düzeyinin  $T_3$  sekresyonundaki azalmayı kompanse etmek için yükseldiği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar

malnutrisyonun en ağır şekillerinde bile  $FT_4$  düzeyinin değişmeden kaldığını savunmaktadır(18). Yves Ingenbleek ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda kısa süreli PEM'da  $FT_4$  düzeyinin normal, veya yüksek olduğunu, kronik malnutrisyonda ise  $FT_4$ 'ün hipotiroidik düzeylere indiğini göstermişlerdir(11). Chopra ve Smith tarafından PEM'lu erişkinlerde yapılan çalışmada  $FT_4$  düzeyinin normalin üzerinde bulunmasını  $FT_4$ 'ün kliresindeki azalmaya bağlamışlardır(64).

Çalışmamızda teknik olanaksızlıklar nedeniyle  $T_3$  ve  $rT_3$  düzeylerine bakamadık. Literatürde açlıkta, kronik hastalıklarda ve malnütrisyonunda  $T_3$  düzeyinde düşme ile birlikte  $rT_3$ 'de artma olduğu bildirilmektedir(55-57).  $T_3$  düzeyindeki düşme, periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e deiodinasyonundaki azalmaya bağlıdır.  $T_3$ ,  $T_4$ 'ün aktif metabolitidir. PEM'da  $T_4$ 'ün inaktif metaboliti olan  $rT_3$  yapımı artmasıyla vücudun kalori gereksinimi azalmış olmaktadır(65).  $T_3$  düzeyinde azalmaya neden olan diğer faktörler ise, karaciğer hasarı,  $T_3$  sekresyonundaki azalma, serum albumin ve TBPA düzeyindeki düşmedir(22,38,39,52,56-58).

TSH ortalama değeri, kontrol grubumuzda 2.45  $\mu$ Iu/ml, PEM'lu hastalarımızda 2.34  $\mu$ Iu/ml olarak bulunmuştur. PEM'lu hastalar ile kontrol grubu ortalama TSH değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p > 0.05$ ). Francisco Beas ve ark.<sup>51</sup>, marasmuslu çocuklarda tiroid fonksiyonlarında, özellikle iyod uptake'indeki azalmanın TSH eksikliğine bağlı olduğunu düşünmüşler, TSH verildikten sonra hastalarda BEI düzeyinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle kronik marasmuslu çocuklarda hipofiz-tiroid aksında fonksiyon bozukluğu olduğu ve hipofizyal stimülasyonun azaldığı sonucuna varmışlardır(51). Bir başka çalışmada ise açlıkta TSH dengesinin bozulduğu ve TRH'a olan TSH cevabının baskılandığı bildirilmiştir(49). Açlıkta TSH bazal düzeyi genellikle değişmemekte, ancak bazı çalışmalarda azaldığı belirtilmektedir(52).

Malnutrisyonda hipofizer TSH salınımının bozulduğu düşünül-  
mektedir. Tiroid hormonlarının hipotiroidik düzeyde olması-  
na rağmen hipofizer TSH stimülasyonun eksik olması "psödo-  
hipofizektomi" olarak tanımlanmaktadır(50). Hastalarımızda  
da tiroid hormon düzeylerinin düşük bulunmasına rağmen TSH  
düzeyinin kontrol grubundan önemli düzeyde farklı olmaması,  
literatür bilgisi ile uyumludur.

Ülkemizde geleneksel alışkanlıkların ve çocuk beslen-  
mesi konusundaki eğitimsizliğin özellikle anne sütünden ke-  
silme döneminde malnutrisyona neden olduğu bilinmektedir.  
Ailenin başlanıçta malnutrisyonun farkına varamaması ve en-  
feksiyon bulguları ortaya çıkana kadar doktora getirmemesi  
hastalığın kronikleşmesine neden olmaktadır(3). Hayatın  
ilk yılında malnutrisyonla birlikte gastroenterit sık ola-  
rak görüldüğünden mortalite daha da yükselmektedir(73).  
Kronik PEM'lu çocuklarda lineer büyüme ve kemik olgunlaş-  
masının gecikmesinde tiroid fonksiyonlarındaki değişiklik-  
lerinde rolü olduğu düşünülmektedir(7,74).

Kronik PEM'da görülen hipotoni, letarji, EEG bozuk-  
lukları gibi bazı nörolojik ve fiziksel özelliklerin beyin  
hedef organ olarak kabul eden tiroid hormonlarının yeter-  
sizliği sonucunda ortaya çıktığı sanılmaktadır. Beyin büyü-  
mesinin en hızlı olduğu 0-2 yaş arası dönem, aynı zamanda  
beyin dokusunun en çok zarar görebileceği dönemdir. Malnut-  
risyondan iyileşen çocuklarda "minimal beyin hasarı" sekel  
olarak kalabilir(11). Galler ve ark. tarafından yapılan bir  
araştırmada, malnutrisyonlu çocukların ileride okul haya-  
tında başarısız oldukları bildirilmiştir(75).

Kısa süreli PEM'da sadece tiroid hormon transportu  
bozulduğu için ötiroidi durumu korunabilmektedir. Kronik  
PEM'da ise adaptasyon mekanizmaları baskılanmakta, tiroid  
bezi involusyona uğramakta, tiroid fonksiyonları daha da  
bozularak hipotiroidi oluşabilmektedir. PEM'nun başlattığı

tiroid disfonksiyonunun immun cevapta bozukluk ve endemik guatr gibi zararlı etkileri olduğu da bilinmektedir(12). Uygun malnutrisyon diyeti verildiğinde tiroid fonksiyonları normale getirilerek hızlı bir büyüme eğrisi elde edilebilmektedir.

Çalışmamızda ağır beslenme özellikle de protein yetersizliğinin tiroid fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, PEM'lu hastalar endokrin bozukluklar yönünden değerlendirilmeli ve malnutrisyona neden olan primer hastalığın tedavisinin yanısıra diyet tedavisi de geciktirilmemelidir.

## SONUÇLAR

1. Protein-enerji malnutrisyonlu 44 hastanın tiroid fonksiyonları 20 sağlıklı süt çocuğu ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde:

- a) Serum  $T_4$  değerleri marasmik-kwashiorkor dışında diğer PEM'lu hastalarda kontrol grubunu oranla istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur.
- b) Tedaviden sonra  $T_4$  değerlerine bakılabilen 15 PEM'lu olguda tedaviden önceki değerlere göre önemli düzeyde yükselme görülmemiştir.
- c) Serum  $FT_4I$  değerlerinde PEM'lu hastalardan sadece kwashiorkor grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir.
- d) Marasmus, marasmik-kwashiorkor ve düşük ağırlıklı hastalarda  $FT_4I$ 'de önemli düşme görülmemiştir, tedaviden önce ve sonraki  $FT_4I$  değerleri karşılaştırıldığında tedaviden sonra elde edilen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- e)  $T_3RU$  değerlerinde PEM'lu 15 hastada tedaviden önce gözlenen yükselme tedaviden sonraki ortalama değerlere oranla istatistiksel olarak önemlidir.
- f)  $T_3RU$  değerleri kwashiorkor'lu hastalarda da kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur.
- g) Marasmus, marasmik kwashiorkor ve düşük ağırlıklı hastalarda  $T_3RU$  değerleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek değildir.

h) Serum TSH değerlerinde PEM'lu hastalarda kontrol grubuna ve tedaviden sonraki gruba oranla istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık görülmemiştir.

2. Protein-enerji malnutrisyonlu hastalarla sağlıklı süt çocuğu grubunun total protein ve albumin değerleri karşılaştırıldığında:

a) Serum total protein değerleri PEM'lu hastalardan kwashiorkor grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur.

b) Marasmus, marasmik kwashiorkor, düşük ağırlıklı hastalarda kontrol grubuna göre serum total protein değerleri önemli düzeyde düşük değildir. Tedaviden önce ve sonraki 15 PEM'lu hastanın total protein değerlerine bakıldığında aralarında önemli farklılık bulunamamıştır.

c) Serum albumin değerlerinde PEM'lu hastalardan kwashiorkor ve marasmus grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme gözlenmiştir.

d) PEM'lu 15 hastada tedaviden önce ve sonraki serum albumin değerleri karşılaştırıldığında tedaviden önceki hastaların albumin değerleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

e) Marasmik kwashiorkor ve düşük ağırlıklı hastalarda serum albumin değerlerinde kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşme gözlenmemiştir.

## Ö Z E T

Bu çalışma protein-enerji malnutrisyonunda tiroid fonksiyonlarını araştırma amacıyla Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvuran 44 malnutrisyonlu ve aynı yaş grubunda 20 sağlıklı süt çocuğunda yapılmıştır. PEM'li hastalardan 15'inde tiroid fonksiyonlarında tedaviden sonra oluşan değişiklikler araştırılmıştır.

Çalışmamızda malnutrisyonlu çocukların tedaviden önceki  $T_4$  değerleri, normal çocuklardaki ortalama değerlerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 15 hastada tedaviden önce ve sonraki  $T_4$  değerleri ortalamasına bakıldığında tedaviden sonra  $T_4$  değerlerinin yükseldiği ancak albumin düzeyindeki yükselmeye rağmen aradaki farkın önemli olmadığı görülmüştür. Bu bulgu da bize  $T_4$  düşüklüğünde protein düzeylerinden başka,  $T_4$  sentez ve sekresyon bozukluğu gibi diğer faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kwashiorkor'lu hastalarımızda  $T_3RU$  değerleri ortalaması sağlam çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Tedaviden önceki ve sonraki grup karşılaştırıldığında ise, tedaviden sonra  $T_3RU$  ortalama değerinde önemli düzeyde düşme olduğu saptanmıştır. Bu değişiklik tedaviden sonraki grupta albumin düzeyindeki istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselme ile orantılı bulunmuştur.

Çalışmamızda  $T_3RU$  ve  $T_4$  değerlerinden yararlanarak hormonal aktivitesi daha fazla olan  $FT_4$ 'ün azalıp azalmadığını göstermek için  $FT_4I$ 'ni hesaplanmıştır. Malnutrisyonlu çocukların tedaviden önceki  $FT_4I$  değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşme göstermemiştir. Ancak

kwashiorkor'lu hasta grubunun ortama  $FT_4$  I değerlerinin kontrol grubuna oranla önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Aynı grupta total protein ve albumin değerleri ortalaması da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktür.

PEM'lu hastalarda tedaviden önceki TSH değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı,  $FT_4$  düzeyinin en düşük olduğu kwashiorkor grubunda bile TSH düzeyinin istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselmediği gözlenmiştir. Bu durum hipotiroidiye rağmen hipofizer stimülasyon eksikliğine işaret etmekte ve "psödohipofizektomi" olarak tanımlanmaktadır.

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluklarının PEM'lu çocuklarda kalıcı zedelenmelere yol açmaması için, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve aralıklı olarak düzelme yönünden kontrol edilmesi gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1- Gürson, C.T.: Protein kalori malnutrisyonu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 36:59, 1974.

2- Yavuz, H., Çalışkan, Ü., Odabaş, D., Erkul İ.: Çocuklarda PEM ve tedavisi, S.Ü.Tıp Fak.Dergisi, 4:2, 1988.

3- Doğramacı, İ. and Wray, D.J.: Severe infantile malnutrition and its management, The Turkish Journal of Pediatrics, 1:5-6, 1958.

4- Sözen, E. Z. : Proksimal tübüler fonksiyonun normal yenidoğan, normal süt çocukları ve protein kalori malnutrisyonunda lizozim ve ribonükleaz klirensleri ile karşılaştırılmalı değerlendirilmesi. İstanbul, 1977, Doç.Tezi.

5- Aksüyek, Ç.: Malnutrisyonlu vakalarda serum transaminase seviyelerinin değerlendirilmesi. Ankara, 1974, Uzmanlık Tezi.

6- Kural, N.: Malnutrisyonda böbrek fonksiyonlarının ve immün floresan yöntem ile enfeksiyonlarının araştırılması, Eskişehir, 1980, Doç.Tezi.

7- Kendir, G., Özgür, S., Kültürsay, N., İnci, F.: Malnutrisyonda tiraid bezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1990 yılı basımda.

8- Erkul, İ., Odabaş, D.: Malnutrisyonlu süt çocuklarında tiroid fonksiyonları, S.Ü. Tıp Fak.Der., 4:1, 1988.

9- Hatemi, N., Haktan, M., Genca, E., Cuma, T.: Thyroid function in PEM, The Turkish Journal of Pediatrics, 24:1, 1982.

10. Cuma, T.H.: PEM'da tiroid fonksiyonlarının hormon dozajlarıyla araştırılması, İstanbul, 1979, Uzmanlık Tezi.

11. Ingenbleek, Y.: Thyroid dysfunction in protein-calorie malnutrition, Nutrition Reviews, 44:8, p:253-61, 1986.

12- Worthington, B.S., and Enwonwu O.C.: Functional variations in the ultrastructure of the thyroid gland in the malnourished infant monkey, The American Journal of Clinical Nutrition, 28:66-78, 1975.

13- Balsam, A. and Ingbar, H.S.: The influence of fasting, and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver, J.Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation Inc., 21:415-424, 1978.

14- Cox, M.D., Shreedevi S.D., Heard, C.R.C., and Millward, D.J.: Metabolic rate and thyroid status in rats fed diets on different protein-energy value: The importance of free  $T_3$ , J. Nutr., 114:1609-1616, 1984.

15- Blum, J.W. and Kunz, P.: Effects of fasting on thyroid hormone levels and kinetics of reverse  $T_3$  in cattle, Acta Endocrinologica, 98:234-239, 1981.

16. Florsheim, W.H., Suhr, B.Z., Mirise, R.T. and Williams-A.D.: Thyroid function in protein depleted rats, J. Endocrinol., 46:93-99, 1970.

17. Endocrine adaptation to malnutrition, *Nutrition Reviews*, 30:5, 1972.

18- Clinical Nutrition Cases: Alterations in thyroid function in protein-calorie malnutrition, *Nutrition Reviews*, 44:8, p:270-273, 1986.

19- Mc Laren, D.S. : PEM, classification, pathogenesis, prevalence and prevention, *Textbook of Paediatric Nutrition*, p: 105-117, 1968.

20- Alleyne, G.A.O. and Young, V.H.: Adrenocortical function in children with severe protein-calorie malnutrition, *Clin. Sci.*, 33:189-200, 1967.

21- Herbert, D.C. and Carille, A.J.: The hypophyseal-adrenal axis in the protein-calorie malnourished rat, *Horm. metab. Res.*, 14:205-207, 1982.

22- Palmlad, J., Levi, L., Burger, A., Melander, A., Westgren, U., Von Schenck, H. and Skude, G.: Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thytropin, cortisol, adrenaline, noradrenaline,  $T_4$ ,  $T_3$ , and  $rT_3$  in healthy males, *Acta Med. Scand.*, 201:15-22, 1977.

23- Smith, S.R., Bledsce, T., and Ahhetri, K.: Cortisol metabolism and the pituitary-adrenal axis in adults with protein-calorie malnutrition, *JCE&M*, 40:1, 1975.

24- Paisey, R.B, Angers, M.Frenk, S.: Plasma cortisol levels in malnourished children with and without superimposed acute stress, *Arch. Dis. Child*, 48:714, 1973.

25- Hansen, J.D.L., Buchanan, N. and Pettifor, J.M.: PEM, signs and symptoms, pathology, diagnostic tests and treatment, Textbook of Paediatric Nutrition, p:118-145, 1968.

26- Hadden, D.R. and Rutishauser, I. H. E. : Effect of human growth hormone in kwashiorkor and marasmus, Arch. Dis. Childh., 42:29, 1967.

27- Mönckeberg, F., Donoso, G., Oxman, S., Pak, N. and Meneghello, J.: Human growth hormone in infant malnutrition, Pediatrics, 31:58, 1963.

28- Pimstone, B.L., Wittman, W., Hansen, J.D.L., and Murray, P.: Growth hormone and kwashiorkor, Lancet, 11:779, 1966.

29- Milner, R.D.G.: Metabolic and hormone responses to oral aminoacids in infantile malnutrition, Archives of disease in childhood, 46:301, 1971.

30- Baig, H.A., Edoizen, J.C.: Carbonhydrate metabolism in kwashiorkor, Lancet, 2:662, 1965.

31- Hadden, D.R.: Glucose, free fatty acid and insulin interrelations in kwashiorkor and marasmus, Lancet, 2:589, 1967.

32- Milner, R.D.G.,: Metabolic and hormonal responses to glucose and glucagon in patients with infantile malnutrition, Pediat. Res., 5:33-39, 1971.

33- Srebnik, H.H., Nelson, M.M.: Anterior pituitary function in male rats deprived of dietary protein, Endocrinology, 70:723, 1962.

34- Widdowson, E.M., Cowen, J.: The effect of protein deficiency on the reproduction of rats, *Br.J. Nutr.*, 27:85, 1972.

35- Hatemi G.Sezer: *Pediatric Endocrinology*, Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi, İstanbul, 1983.

36- Chakravarty, I., Sreedhar, R., Ghosh, K.K., Bulusu, S.: Circulating gonadotropin profile in severe cases of protein-calorie malnutrition, *Fertility and Sterility*, 37:5, 1982.

37- Nduka, E.K., Dada, O.A., Johnson, A.O., Agbedana, E.O.: Circulating plasma levels of FSH, LH and testosterone in malnourished male children, *The Turkish Journal of Pediatrics*, 29: 151-154, 1978.

38- Pimstone, B.: Endocrine function in protein-calorie malnutrition, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 5:79, 1976.

39- Utiger, R.D.: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: Benefit or harm? *The American Journal of Medicine*, 69:807, 1980.

40- Sheppard, M.C., and Ramsdet, D.B.: Abnormalities of thyroid function tests in hospital in patients, *Post-graduate Medical Journal*, 61:983-87, 1985.

41- Kaptein, E.M., Weiner, J.M., Robinson, W.J., Wheeler, W.S., and Nicoloff, J.T.: Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses, *Clinical Endocrinology*, 16: 565-574, 1982.

42- Verger, M.F., Verger, C., Magnien, D.H., Perrone, F.: Relationship between thyroid hormones and nutrition in chronic renal failure, *Nephron*, 45:211-215, 1987.

43- Castells, S.: Thyroid function in juvenile diabetes, *Pediatric Clinics of North America*, 31:3, 1984.

44- Burg, H., Feller, C., and Ursberger, A.: Effects of an acute bacterial infection on serum thyroid hormones and nuclear triiodothyronine receptors on mice, *Endocrinology*, 119:2, 1986.

45- Phenekos, C., Karamerou, A., Pipis, P., Constantoulakis, M., Lasaidis, J., Detsi, S., and Politou, K.: Thyroid function in patients with homozygous  $\beta$ thalassemia, *Clinical Endocrinology*, 20:445-450, 1984.

46- Chan, D.W., Wand, J.M., Taylor, E., Stem, J., Drew, H., Oropeza, M., and Sucupira, M.S.: Serum free-thyroxine values in nonthyroidal illnesses: Seven methods compared, *Clin. Chem.*, 29/12:2091-2093, 1983.

47- Gaitan, J.E., Mayoral, L.G., and Gaitan, E.: Defective thyroidal iodine concentration in protein-calorie malnutrition, *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 57:2, 1983.

48- Ingenbleek, Y. and Beckers, C.: Evidence for intestinal malabsorption of iodine in protein-calorie malnutrition, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 26:1323-1330, 1973.

49- Vinik, A.I., Kalk, W.J., Mc Laren, H., Hendricks, S., and Pimstone, B.L.: Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH), *JCEM*, 40:3, 1975.

50- Pimstone, B., Becker, D., and Hendricks, S.: TSH response to synthetic thyrotropin releasing hormone in human protein-calorie malnutrition, *JCEM*, 36:4, 1973.

51- Beas, F., Mönckeberg, F., Horwitz, I.: The response of the thyroid gland to TSH in infants with malnutrition, *Pediatrics*, 38:6, 1966.

52- Portnay, G.I., O'Brian, J.T., Bush, J., Vagenakis, A.G., Azizi, F., Arky, R.A., Ingbar, S.H., and Braverman, L.E.: The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39:199, 1974.

53- Ingenbleek, Y., De Nayer, P., and De Visscher, M.: Thyroxine-binding globulin in infant protein-calorie malnutrition, *JCEM*, 39:1, 1974.

54- Kalk, W. J., Hofman, K.J., Smit, A.M., Drimmelen, M.V., Vanderwalt, L.A., Moore, R.E.: Thyroid hormone and carrier protein interrelationships in children recovering from kwashiorkor, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 43:406-413, 1986.

55- Vagenakis, A.G., Burger, A., Portnay, G.I., Rudolph, M., O'Brian, J.T., Azizi, F., Arky, R.A., Nicod, P., Ingbar, S.H., and Braverman, L. E.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting, *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:19, 1975.

56- Spaulding, S.W., Chopra, I.J., Sherwin, R.S., Lyoll, S.S.: Effect of caloric restriction and dietary composition on serum  $T_3$  and reverse  $T_3$  in man, *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 42:197, 1976.

57- Ingenbleek, Y., Beckers, C.: Triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in protein-calorie malnutrition in infants, *The Lancet*, 1:845-847, 1975.

58- Malnutrition and metabolic rates: *Nutrition Reviews*, 28:11, 1970.

59- Montgomery, R.D.: Changes in the basal metabolic rate of the malnourished infant and their relation to body composition, *Journal of Clinical Investigation*, 41:8, 1962.

60- Mönckeberg, F., Beas, F., Horwitz, I., Dabancens, A., and Gonzales, M.: Oxygen consumption in infant malnutrition, *Pediatrics*, 33:554, 1964.

61- Varga, F.: The respective effects of starvation and changed body composition on energy metabolism in malnourished infants, *Pediatrics*, 23:1085, 1959.

62- Stirling, G.A.: The thyroid in malnutrition, *Archives of disease in childhood*, 37:99, 1962.

63- Miyai, K., Yamakoto, T., Azukizawa, M., Ishibashi, K. and Kumahara, Y.: Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa, *JCE&M*, 40:2, 1975.

64- Chopra, I.J., and Smith, S.R.: Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition, *JCE&M*, 40:2, 1975.

65- Onuora, C., Maharajan, G., Ajitsingh and Etta, K.M.: Thyroid status in various degrees of protein-calorie malnutrition in children, *Clinical Endocrinology*, 18:87-93, 1983.



66- Burritt, M.F., and Anderson, C.F.: Laboratory assessment of nutritional status, *Human Pathology*, 15:2, 1984.

67- Oppenheimer, J.H.: Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones, *The New England Journal of Medicine*, 278:21, 1968.

68- Özdamar, K., Dinçer, S.: Bilgisayarla istatistik değerlendirme ve veri analizi, *Bilim Teknik Yayınevi*, 94-104, 1987, İstanbul.

69- Zucker, A.R., Chernow, B., Fields, A.I., Hung, W., and Burman, K.D.: Thyroid function in critically ill children, *The Journal of Pediatrics*, 107:4, 1985.

70- Burgi, U., Feller, C., and Ursberger, A.: Effects of an acute bacterial infection on serum thyroid hormones and nuclear triiodothyronine receptors in mice, *Endocrinology*, 119:2, 1986.

71- Graham, G.G., Baerth, J.M., Claeysen, G., Suskind, R., Greenberg, A., Thompson, R.G., and Blizzard, R.M.: Thyroid hormonal studies in normal and severely malnourished infants and small children, *The Journal of Pediatrics*, 83:2, p:321-331, 1973.

72- Ingenbleek, Y.: Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition, *The Lancet*, 2:106, 1972.

73- Blackfan, K.D.: Body water compartments in children. Changes during growth and related changes in body composition, *Pediatrics*, 28:2, 1961.

74- School, T.O., Johnston, F.E., Cravioto, J., and Delicardie, E.R.: A prospective study of the effects of clinically severe protein-energy malnutrition on growth, *Acta Paediatr. Scand.*, 69:331-335, 1980

75- Galler, J.R., Ramsey, F., and Solimano G.: The influence of early malnutrition on subsequent behavioral development. Learning disabilities as a sequel to malnutrition, *Pediatric Research*, 18:4, 1984.

Hasta No	Protokol No	Adı Soyadı	Yaş Ay	Cins	Ağırlık (gr)	Boy (cm)	BÇ (cm)	BÇ (cm)	KÇ (cm)	TT <sub>4</sub> (ng/dl)	FT <sub>4</sub> I (ng/dl)	T <sub>4</sub> RU (%)	TSH (mIU/ml)	T.Pr (gr/dl)	Alb. (gr/dl)
1	207047	R.Ç.	2	E.	6500	60	42	45	15	11,1	2,38	21,4	2,14	5,2	3,6
2	243371	H.Ç.	3	E.	6500	62	41,5	43	14	9,9	2,49	24,9	0,15	6,7	4,0
3	206770	Y.P.	18	K.	9300	78	46	48	16	8,1	2,41	29,4	1,7	7,1	4,0
4	222594	Y.K.	18	E.	12000	82	48	53	15,5	9,8	3,16	32,0	0,1	5,5	4,1
5	230659	S.K.	6	E.	9100	71	48	53	16	10,5	2,28	22,0	1,99	7,1	4,5
6	231590	E.A.	4	E.	7800	62	43	43	16	10,1	2,38	23,3	4,79	5,1	4,1
7	221420	G.Ş.	3,5	K.	7000	66	40	49	15	9,8	2,11	21,4	4,98	7,3	4,3
8	233370	S.Y.	4	E.	6700	61	39	49	14	11,8	2,27	19,0	6,19	6,7	3,7
9	218251	H.Ö.	10	K.	9600	72	46	48	15	10,1	2,4	23,6	0,1	5,0	4,0
10	231228	M.U.	5	E.	8700	72	44,5	44,5	16	10,0	2,67	26,4	2,61	6,3	4,1
11	218221	E.A.	10	K.	7700	70	45	46,5	13	9,3	2,77	29,7	1,75	5,7	4,3
12	226222	Ş.K.	9	K.	7500	66	42,5	41,5	14	10,1	2,38	23,3	0,15	6,1	4,3
13	220777	S.T.	24	K.	13500	85	52	54	16	9,2	2,03	21,9	3,0	6,1	3,9
14	237401	Ö.O.	24	E.	11000	83	49	57	19	5,4	1,3	23,8	3,99	5,2	3,6
15	233200	Z.Y.	3,5	K.	6200	62	39	41	14	13,7	2,65	15,3	2,82	5,9	4,0
16	227901	O.G.	6	E.	6100	63	41	42	12	9,4	2,83	30,0	1,26	4,5	3,7
17	230691	B.A.	5	K.	7100	65	41	44,5	15	11,3	3,01	26,5	0,14	6,1	4,0
18	225800	A.K.	7	E.	9800	74	44	49	17	9,6	2,96	30,4	9,07	6,3	4,3
19	202388	H.C.	20	E.	12000	90	48,5	54	17	9,2	2,46	26,6	0,12	6,0	4,1
20	237336	G.K.	2,5	E.	6300	58	41,5	40	13	10,6	2,27	21,3	1,96	5,9	4,1