

153

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

MALATYA BÖLGESİNDEKİ GUATRLI HASTALARDA
İDRAR VE SERUM İYOT DÜZEYLERİ İLE TİROİD HORMONLARININ
İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet TURGUT

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



02515801

tu RJ 1997.T87
Turgut, Mehmet
re s Malatya bölgesindeki guatrlı hastalarda idrâr

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Genel Kütüphane

İÇİNDEKİLER

| | SayfaNo |
|---|---------|
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2-GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2 1-İYOT | 3 |
| 211-İyot eksikliğinin tarihçesi | 3 |
| 212-İyot kaynakları | 4 |
| 213-İyodun elde edilişi | 5 |
| 214-İyodun kullanım alanları | 5 |
| 215-İyot ihtiyacı..... | 5 |
| 216-İyot Metabolizması..... | 6 |
| 217-İyodun vucuda alınması..... | 7 |
| 218-İyodun atılım yolları..... | 8 |
| 219-İntratiroidal iyot metabolizması | 9 |
| 22-TİROİD HORMONLARI | 12 |
| 221-Plazmada Tiroid hormonlarını bağlayan proteinler..... | 13 |
| 222-Tiroid hormonlarının metabolize olma yolları..... | 13 |
| 223-Tiroid hormonlarının etkileri | 14 |
| 23-İYOT EKSİKLİĞİNİN DÜNYADAKİ DURUMU | 16 |
| 24-TÜRKİYE'DE İYOT EKSİKLİĞİ VE ENDEMİK GUATR | 18 |
| 25-İYOT EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN KLİNİK TABLOLAR | 20 |
| 26-GUATR..... | 20 |
| 27-TİROİDBEZİNİN MUAYENESİ VE GUATRIN DEĞERLENDİRİLMESİ.. | 21 |
| 28-GUATR ETİYOLOJİSİ | 22 |
| 29-ENDEMİK GUATR | 26 |
| 210-ENDEMİK GUATRIN EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 28 |
| 211-ENDEMİK GUATRIN KLİNİĞİ VE TANISI | 31 |
| 212-İYOT EKSİKLİĞİNDE PROFİLAKSİ | 34 |
| 213-HUMAN TİROGLOBULİN | 35 |
| 214-TİROİD ANTİKORLARI | 38 |
| 215-TİROKSİN BAĞLAYICI GLOBULİN | 39 |

| | |
|---|----|
| 3- MATERYAL VE METOD..... | 42 |
| 31-SERUMDA, SPOT İDRAR VE 24 SAATLIK İDRARDA İYOT TAYİNİ..... | 43 |
| 32-DİĞER PARAMETRELERİN ÖLÇÜM METODLARI..... | 44 |
| 321-Tiroid hormonlarının ölçüm metodları..... | 44 |
| 322-TSH'nın Ölçüm metodu..... | 44 |
| 33-TBG ÖLÇÜMÜ..... | 44 |
| 34-TİROGLOBULİN ÖLÇÜMÜ | 44 |
| 35-TİROİD ANTİKORLARININ ÖLÇÜMÜ..... | 45 |
| 36-TOTAL PROTEİN VE ALBUMİN ÖLÇÜMÜ..... | 45 |
| 37-KREATİNİN ÖLÇÜMÜ..... | 45 |
| 38-İSTATİSTİK METODLARI..... | 45 |
| 4-BULGULAR..... | 46 |
| 5-TARTIŞMA..... | 65 |
| 6-SONUÇ..... | 79 |
| 8-ÖZET..... | 81 |
| 9-ÖNERİLER..... | 83 |
| 10-KAYNAKLAR..... | 84 |

TABLOLAR

| | Sayfa No |
|---|----------|
| TABLO - 1 = İyot eksikliğinde görülen bozukluklar..... | 20 |
| TABLO - 2 = Etiyolojisine göre guatr nedenleri..... | 24 |
| TABLO - 3 = Endemik guatrda etiyolojik nedenler | 26 |
| TABLO - 4 = İyot eksikliğinin direk ve indirek nedenleri..... | 27 |
| TABLO - 5 = Demografik veriler..... | 50 |
| TABLO - 6 = İyot, Total protein ve Albumin sonuçları..... | 51 |
| TABLO - 7 = Tiroid hormonları, Tiroid antikorları ile hTg ve TBG sonuçları..... | 52 |
| TABLO - 8 = Kontrol gurubu korelasyon sonuçları..... | 59 |
| TABLO - 9 = G _{1b} gurubu korelasyon sonuçları | 60 |
| TABLO -10 = G ₂ gurubu korelasyon sonuçları | 60 |
| TABLO -11 = G ₃ gurubu korelasyon sonuçları..... | 61 |

SEKİLLER

Sayfa No

| | |
|---|----|
| ŞEKİL - I = İyodun vucuttaki turnoveri..... | 7 |
| ŞEKİL - II = İyodun 24 saatlik bir peryoddaki metabolik yolları..... | 8 |
| ŞEKİL - III = İntratiroidal iyot metabolizması..... | 10 |
| ŞEKİL - IV = Avrupa ve Türkiye'de idrar ile iyot atılımı..... | 17 |
| ŞEKİL - V = Türkiye'de endemik guatrın coğrafik bölgelere göre prevalans değerleri..... | 19 |
| ŞEKİL - VI = Avrupa ve Türkiye'de guatr prevalansı..... | 29 |

GRAFİKLER

| | Sayfa No |
|---|----------|
| 1-Sonuçlaraait bar grafikleri (Grafik I-XXII)..... | 53 |
| 2-Kontrolgurubu korelasyon sonuç grafikleri (Grafik XXIII-XXV)..... | 62 |
| 3- G1b gurubu korelasyon sonuç grafikleri(Grafik XXVI-XXVII)..... | 63 |
| 4- G2 gurubu korelasyon sonuç grafikleri (Grafik XXVIII- XXIX)..... | 64 |
| 5- G3 gurubu korelasyon sonuç grafikleri (Grafik XXX-XXXI)..... | 65 |

KISALTMALAR

| | |
|------------------------|---|
| 1-ABD | = Amerika Birleşik Devletleri |
| 2-Anti-M | = Antimikrozomal antikor |
| 3-Anti-T | = Antitiroglobulin antikor |
| 4-ATP | = Adenozin trifosfat |
| 5-DIT | = Diiyodotirozin |
| 6-DSÖ | = Dünya Sağlık Örgütü |
| 7-GİS | = Gastrointestinal sistem |
| 8-hTg | = Human tiroglobulin (insan tiroglobulini) |
| 9-I | = İyot |
| 10-IRMA | = İmmunoradiometrik assay (ölçüm) |
| 11-İHA | = İndirek Hemaglütinasyon |
| 12-LATS | = Uzun etkili tiroid stimülatörü |
| 13-LİA | = Limünoimmüno assay (ölçüm) |
| 14-MIT | = Monoiyodotirozin |
| 15-NAD ⁺ | = Nikotinamid adenin dinükleotid (okside form) |
| 16-NADH+H ⁺ | = Nikotinamid adenin dinükleotid (redükte form) |
| 17-PTU | = Propiltiourasil |
| 18-RAIU | = Radyoaktif iyot uptake (alımı) |
| 19-RIA | = Radioimmuno assay (ölçüm) |
| 20-rT ₃ | = revers T ₃ |
| 21-RT ₃ U | = Resin Triiyodotironin uptake testi |
| 22-Si | = Serum iyot konsantrasyonu |
| 23-sT ₃ | = Serbest T ₃ |
| 24-sT ₄ | = Serbest T ₄ |
| 25-T ₃ | = Triiyodotirozin |
| 26-T ₄ | = Tetraiyodotirozin (Tiroksin) |
| 27-TBG | = Tiroksin bağlayıcı globulin |
| 28-TBPA | = Tiroksin bağlayıcı prealbumin |
| 29-Ti | = Tiroid iyot konsantrasyonu |
| 30-TPO | = Tiroid peroksidazı |
| 31-TRH | = Tirotropin salgılatıcı hormon |
| 32-TSH | = Tiroid stimulan hormon(Tirotropin) |
| 33-USG | = Ultrasonografi |

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid dokusunun hacim olarak büyümesine guatr denir ve nedenleri farklılık gösterir^(1,2). Belirli bir bölge halkının % 5'inden fazlasını (preadölesan çağıdaki halkın ise %25'ni) etkileyen ve belirli bir faktörün eksikliğine (genellikle iyot) veya guatrojen bir maddenin etkisine bağlı olarak görülen tiroid hiperplazisi vakaları için endemik guatr terimi kullanılmaktadır^(3,4). Endemik guatrın başta gelen ve en önemli nedeni iyot eksikliğidir^(5,6). İyot alımının azlığı ile hastalığın alevlenmesi, iyot ilavesi ile hastalık sıklığının dramatik olarak düşmesi endemik guatrın önemini daha da artırmaktadır. İyot eksikliği halen evrensel ve nutrisyonel bir sorun olmaya devam etmektedir⁽⁷⁾. Dünyanın pek çok yerinde iyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatr mevcuttur. Endemik guatr, gelişmekte olan ülkelerde paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlara göre daha ciddi sağlık sorunları oluşturduğundan oldukça önemlidir. Dünyada ve ülkemizde endemik guatrın en önemli etiyolojik faktörü kabul edilen iyot eksikliğinin somatik gelişme ve zeka gelişimi üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir⁽⁶⁾.

Yapılan tahminlere göre bugün 110 ülkeye dağılmış yaklaşık 1.6 milyar insan iyot yetersizliğinin yol açtığı bozuklukların tehdidi altındadır. Yine aynı nedenle yaklaşık 300 milyon insan zihinsel geriliğe maruz kalmaktadır. Bir ülkede iyot eksikliğinin varlığını ve ciddiyetini belirlemek için sıklıkla guatr prevalansı, idrarla atılan iyot ve içme sularındaki iyot miktarının ölçülmesi esas alınmaktadır⁽⁸⁾. İyot eksikliğinde birçok klinik tablo görülmesine rağmen hemen hemen her yaş için en yaygın görülen klinik tablo guatrdır^(8,9,10,11). Dünyadaki iyot eksikliğinin ülkelere ve kıtalara göre dağılımı farklılıklar gösterir ve bazı coğrafik özellikler iyot eksikliğinin, dolaylı olarak da endemik guatrın sıklığını tayin ederler^(7,9,12). Dünyada, 800 milyon ile 1 milyar kadar insanın iyot eksikliği bölgelerinde yaşadıkları ve bundan dolayı da risk altında oldukları ve bunlardan 190-200 milyon kadarında ise başta guatr olmak üzere iyot eksikliğine bağlı bozuklukların geliştiği bilinmektedir⁽⁷⁻¹⁴⁾. İyot eksikliği dünyada ve ülkemizde yaygın ve önemli bir sorun olup, bu hastalığın rastlanmadığı hemen hemen hiçbir ülke yoktur. Ülkemizde de iyot

eksikliğine bağlı endemik guatr vakaları günden güne artmakta, bunların tanı ve tedavisine yaklaşım da zaman içinde değişmektedir⁽³⁾.

Türkiye’de endemik guatr bölgelere göre değişmekle birlikte genel nüfustaki endemik guatr oranı %7 civarında bildirilmiştir^(8,15). Türkiye’nin jeomorfolojik yapısı iyot yetersizliğinden sorumludur. Ülkemizde endemik guatr özellikle denizden uzak ve yüksek yerleşimli alanlarda görülmektedir^(3,8,15). İçme sularındaki iyotun yetersizliği ile ilgili bir çalışmadaki hesaplamalara göre ise 14.5 milyon kişinin guatr için riskli olan bölgelerde yaşadığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Hatemi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada endemik guatr prevalansı %30.5 olarak saptanmıştır^(3,8,17,18). Bu büyük çalışmanın sonuçlarına göre coğrafi bölgeler gözönüne alındığında guatr prevalansı en yüksek olan bölge sıralamasında başta Doğu Karadeniz bölgesi gelmektedir. Bunu Doğu Anadolu bölgesi takip etmektedir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre coğrafi bölgeler içinde, bazı illerin özel önem taşıdığı ve Bolu, Kastamonu, Rize ile Malatya illerinin endemik guatr açısından sıralamanın başında geldikleri belirlenmiştir^(3,8,17,18). Malatya ili Doğu Anadolu Bölgesi’nde denizden 900 metre yükseklikte ve 1000 ile 3095 metre yüksekliğe sahip dağlar arasında yerleşmiştir. Coğrafik yapısından dolayı iyot eksikliği açısından riskli illerimiz arasında kabul edilmektedir^(3,8). Bu nedenle iyot eksikliği açısından özel önem taşıyan ilimizde polikliniğimize başvuran guatrlı hastalardan seçtiğimiz popülasyonda prospektif olarak bir çalışma yapmayı planladık. Çalışmamızda endemik guatrlı hastaların guatr dereceleri ile serum ve idrar iyotları (24 saatlik idrar ve spot idrar) arasında ilişki olup olmadığını, ayrıca iyot düzeyleri, tiroid hormonları, hematolojik ve biyokimyasal veriler ile demografik veriler arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İYOT

İnsan vücut ağırlığının yaklaşık % 4'nü oluşturan 60 kadar mineralin 21'i insan beslenmesi ve sağlığında önemli rol oynadıklarından esansiyel olarak kabul edilmektedirler. Esansiyel olarak bilinen bu minerallerin bir kısmı makromineraler, diğer bir kısmı ise mikromineraler (eser elementler)dir. Mikromineraler; demir, krom, kobalt, bakır, mangan, selenyum, flor, çinko ve iyot gibi vücutta çok az miktarlarda bulunan elementleri içermektedir. Bu elementler vücut ağırlığının % 0.005 inden daha da az bir kısmını oluşturdıkları halde metalloenzimler, vitaminler, proteinler ve hormonların yapılarına girdiklerinden metabolik olaylarda çok önemli rol oynarlar^(9,19).

Organik kimyanın önemli bileşiklerinden olan İyot (I) metabolizma için çok önemlidir. İyot 1811 yılında Courtois tarafından bulunmuştur^(7,9). İyodun atom numarası 53, sembolü I, atom ağırlığı 126.9 dir. 20⁰C'de katı, 184.35⁰ C'de ise yoğunluğu 11.27 gr/lt olan gaz şekliyle halojenler içerisinde incelenir. İyotun doğada bir tek kararlı radyoizotopu vardır ve bu I¹²⁷ dir. Yapay radyoizotopu ise sıklıkla tıpta kullanılan I¹³¹ dir. İyodun yarılanma ömrü 8 gündür. Katı halde iken mavi-siyah renkte alan iyot, belirtilen sıcaklıkta ise kötü kokulu gaza dönüşür. Kimyasal yönden halojenlere benzeyen ve bu grup içerisinde incelenen I diğer halojenlere göre daha az elektronegatif olup hidrojene karşı ilgisi azdır. Daha kolay oksitlenme gösterir, amonyak ile birleştiğinde kolayca patlayabilen azot iyodürü oluşturur. Serbest iyot elementinin karakteristik özelliği ise nişasta solüsyonu ile koyu mavi renk reaksiyonu vermesidir⁽¹⁹⁾.

İyod eksikliğinin tarihçesi

Dörtbin yıl öncesine ait Hint ve Çin kaynaklı yazılarda dahi guatrın varlığına işaret edilmiş olup, deniz yosunları ile domuz ve geyik tiroid bezlerinin bu hastalığa iyi geldiği belirtilmiştir. Benzer bilgilere İsa'nın doğumundan önceki döneme ait Hint kaynaklarında da rastlanmaktadır. Deniz yosunu preparatları 10 ve 11. yüzyıllarda Salenor'lu doktorlarca Avrupa'da guatr için kullanılmış ve bu uygulama 19. yüzyılın başlarına kadar devam etmiştir⁽⁷⁾.

Courtois, 1811 yılında Napolyon savaşlarında kullanılmak üzere, yosundan güherçile yaparken elementer iyodun varlığını ilk olarak saptayan kişi olmuştur^(7,9). 1816'da Prout ve 1820'de Coindet iyodun guatr tedavisinde kullanılması yolunda çığır açmışlardır^(9,20). Sonraki yıllarda Coindet iyodizm ve aşırı iyoda bağlı hipertiroidi tablosunu tanımlamıştır. Aşırı iyot kullanılması sonucu olarak ortaya çıkan toksik etkiler nedeniyle bu tablo, sonraları "Basedow" hastalığı adını almış ve iyota olan ilginin azalmasına neden olmuştur⁽⁷⁾.

Kochir'in yaptığı çalışmalar ise iyoda bağlı hipertiroidizm korkusunu en yüksek noktasına ulaştırmıştır⁽⁷⁾. Ancak bu döneme ait kaynaklar incelendiğinde iyodun aslında alınması gereken dozun yaklaşık 5000 katı miktarlarda kullanıldığı görülmüş ve şikayetler buna bağlanmıştır. Baumann'm tiroid bezi eksterlerini asitle hidrolize etmesi ve bunun % 10' unun iyot olduğunu saptaması üzerine iyoda olan ilgi tekrar canlanmıştır⁽⁷⁾. Ondokuzuncu yüzyılın ilk yarısında Harington ve Barger isimli araştırmacılar tiroksinin sentezini yaparak iyodun aktif tiroid hormonunun bir parçası olduğunu göstermişlerdir⁽⁷⁾. İyot eksikliğine ait ilk raporlardan biri 1848'de İtalya'da özellikle Alplerin eteklerindeki birden çok bölgede yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir⁽²¹⁾. Günümüzden 150-160 yıl kadar önce Boussingault guatrın önlenmesi için iyotlu tuz kullanımının gerekliliğini vurgulamıştır^(7,9). Daha sonra Marine ile Kimball Akron-Ohio'da okul çağındaki kız çocuklarında sodyum iyodür kullanarak, iyodun guatrı önleyici etkisini gözlemiş ve günümüzde de guatrın önlenmesinde önerilir hale gelmesine neden olmuştur⁽⁹⁾.

İyot kaynakları

İyodun başlıca kaynağı nitratlı topraklardır. Yağmur suları ile denizlere taşınan topraktaki iyot, deniz suyunda Na ve Mg iyodür şekillerinde 4×10^{-7} µg/l oranında bulunur. Yörelere göre değişiklik göstermekle birlikte içme sularında ve deniz bitkilerinde de bulunur. Deniz havasında ise moleküler I₂ şeklinde bulunan iyod solunum havası ile alınır ve havada kabul edilebilen maksimum miktarı 1 µg/m³ tür. İyotun diğer kaynakları ise eski su depolarındaki sular ile yağlı ve tuzlu su rezervleridir.

Dünyanın pek çok yerinde toprağın çok kıt bir bileşeni olan iyot dolaylı olarak gıdalarda da çok az bulunmaktadır. Bundan dolayı günümüzde birçok ülkede hayvan besinlerine iyot eklenerek söz konusu hayvanların, süt, süt ürünleri ile et ve yumurtaları iyi birer iyot kaynağı haline getirilmektedir. Özetle; iyot ihtiyacının %90'nı besinlerden kalanı ise su ile alınır. Fakat birçok bölgede su kaynaklarının iyot oranları oldukça düşüktür ^(1,3,7,19,22-25).

İyodun elde edilişi; Başta sanayi ve tıp olmak üzere bir çok alanda kullanılan iyot, sıklıkla endüstri için; 1-Deniz yosunlarının yakılarak kül halinde işlenmesinden.

2-Şili güherçilesininin suda çözünüp kristallendirilmesinden elde edilir⁽¹⁹⁾.

Kullanım alanları; Başlıca sanayi, tıp ve eczacılıkta kullanılır^(19,26).

Sanayide; sıklıkla fotoğrafçılıkta gümüş iyodür şeklinde kullanılır.

Tıp ve Eczacılıkta ise; eksternal ve internal olarak farklı kullanım alanları vardır.

1-Eksternal kullanım: Alkollü bileşikler içinde I₂ şeklinde kullanılır. Antiseptik özelliği nedeniyle tentürdiyot, iyodoform ve hidrojen iyodür ile oksijenli iyot bileşikleri (diyyotpentaoksit) şeklinde kullanılan bu bileşikler mukozalar, hatta deri için oldukça irritandır.

2-İnternal kullanım: Ekspektoran ilaçlar ve radyoopak ilaçların bileşiminde bulunur. Ayrıca oral yoldan guatrın profilaksi ve tedavisinde kullanılır.

İyot İhtiyacı

İnsanlarda günlük iyot ihtiyacının bir standardı yoktur. Günlük iyot ihtiyacı bölgeden bölgeye, ülkeden ülkeye ve kişiden kişiye geniş bir yelpaze gösterir. İyot ihtiyacı Güney Amerika, Afrikanın bazı kesimleri, Asya ve Avrupa ile Japonya'da 50 µg/gün gibi düşük iken Kuzey Amerika'da 240-700 µg/gün gibi seviyelere ulaşabilir^(26,27). Buna rağmen günlük iyot gereksinimi 70-220 µg/gün arasında değişmektedir. Bu miktar gıda ile alınan iyotun %25-30'u kadardır. İyot ihtiyacı süt çocuğu ve yenidoğanda 40-50 µg/gün, çocuklarda 70-120 µg/gün, adolesan ve erişkinlerde 150 µg/gün ,hamilelerde ise 200 µg/gün düzeyindedir^(9,26-28). Metabolizmadaki iyot kaskadının normal çalışabilmesi için gerekli iyot miktarı 100-150µg/gün iken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tavsiye

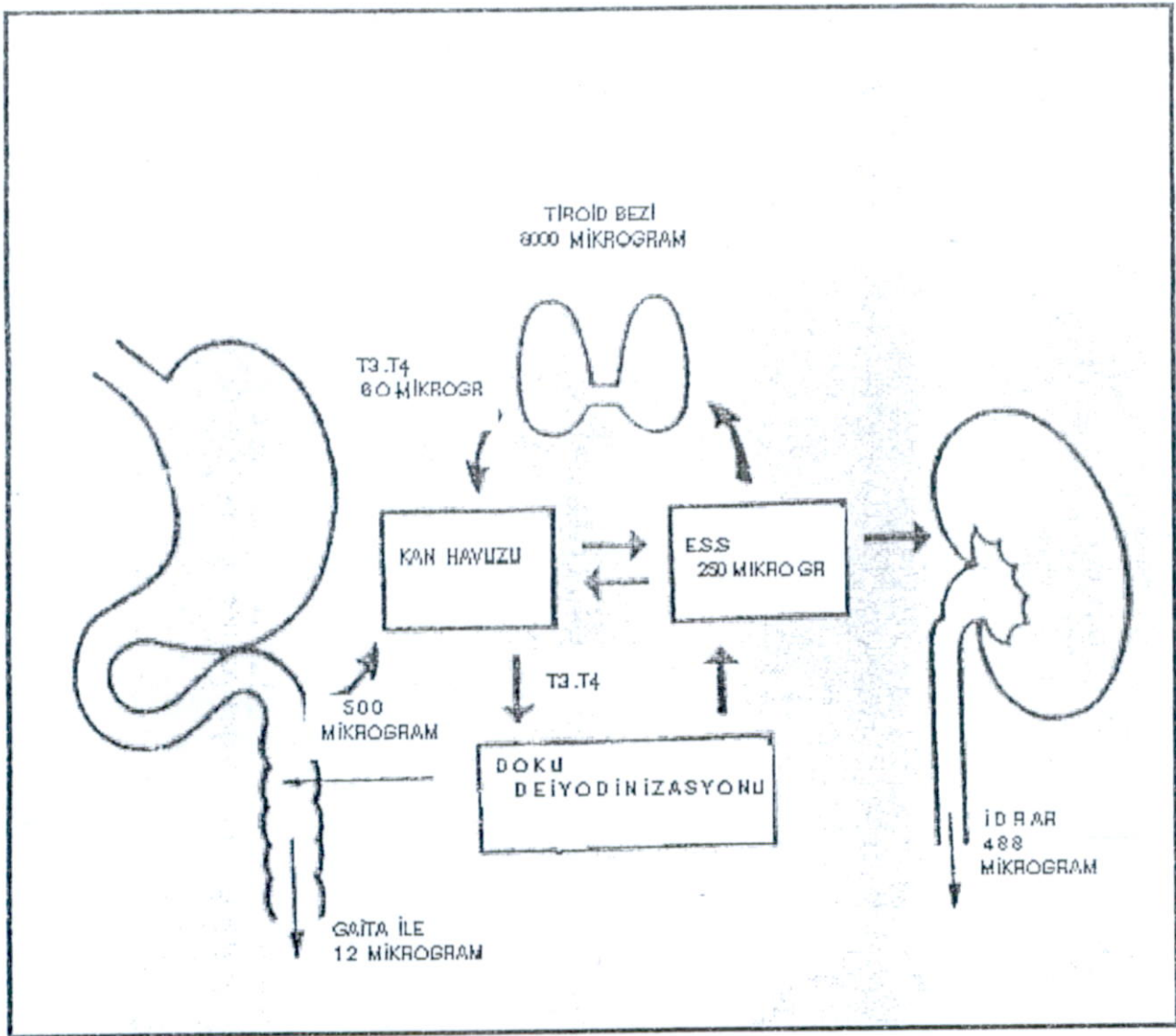
ettiği miktar 150-300 µg/gün kadardır. DSÖ tarafından tavsiye edilen bu miktar biyolojik sistemlerin fonksiyonlarının devamı için ağızdan alınmalıdır^(6,9,12,20,22,27,29).

İyot Metabolizması

Metabolizma için çok önemli olan bu elementi kazanmak, elde tutmak ve organik bileşiklerin yapısına girebileceği uygun bir forma dönüştürmek için vücutta çok kompleks mekanizmalar gelişmiştir⁽²⁶⁻²⁷⁾. İyodürler vücuda gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla girer (Şekil I,II). GİS'den emilen iyodun tümü ekstraselüler iyodür havuzuna dahil olur. Bu havuzda toplam 250 µg kadar iyodür bulunmaktadır (Şekil II)⁽²⁷⁾. İyot meme bezleri, koryon, tükrük bezleri, GİS epitelyal yapıları, iskelet kasları, overler, saç, hipofiz bezi ve orbita kaslarında tutulur. Ancak iyot en fazla tiroid tarafından konsantre edilir ve bu tiroksin hormonunun sentezi için gereklidir.

İyot tükrükte inorganik olarak, kaslarda ve overlerde ise organik halde bulunur. Tiroid dokusunda güçlü bir elektrokimyasal gradiyente karşı konsantre edilir. Tiroid bezindeki iyot tutulumu adenzintrifosfat (ATP)'a bağımlı iyot pompası yardımı ve enerji gerektiren bir süreçle gerçekleşir (Şekil-I). Bu süreçte rol alan pompanın aktivitesini, tiroid iyot konsantrasyonu (Ti)/serum iyot konsantrasyonunun (Si) oranı belirler. Normal iyot içeren bir diyet sonrası bu oran yaklaşık 25 kadardır^(27,30).

Tiroid bezindeki iyot havuzunda 6000-12000 µg (ortalama 8000 µg) iyot mevcut olup vücuttaki total iyodun %90'mı oluşturur. Ayrıca %10 gibi küçük bir miktar iyot ise hücreler içinde bulunur. İskelet kaslarında tiroid bezindekinin 1/1000 den daha az iyot bulunurken, overlerde iskelet kaslarındaki iyotun 3-4 katı kadar iyot bulunur (Şekil II) . Tiroid bezindeki havuzda bulunan iyot fizyolojik koşullarda sabit olup, GİS'ten vücuda giren iyodun 1/3'ü kadardır; (120 µg/gün)⁽²⁷⁾. İyot metabolizmasının önemli komponentlerinden bir diğeri ise periferik dokularda tirod hormonlarının deiyodinasyonu ile açığa çıkan iyottur. Bu iyot 60 µg/gün kadar olup, bunun 48 µg/gün kadarı ekstraselüler iyot havuzuna katılırken, 12 µg/gün kadarı ise safra ile GİS'den atılır (Şekil II)^(26,27). Ekstraselüler iyodür havuzundaki iyotun bir diğer kaynağı ise tiroid bezinden sızmayla gelen iyodürdür (60 µg/gün). Ekstraselüler iyodür havuzundaki iyot sözedilen bu



ŞEKİL II: İyodun 24 saatlik bir periyottaki metabolik yolları ⁽²⁷⁾.

İyodun atılım yolları

1-GİS' den atılım : Normal yetişkinlerde 6.7-42.1 $\mu\text{g/gün}$ arasında değişir. Bu yol karaciğerde yıkılan tiroid hormonlarından ve doku deiyodinizasyonundan gelen iyodun safraya atılmasından kaynaklanmaktadır (Şekil I,II) ^(9,27,30).

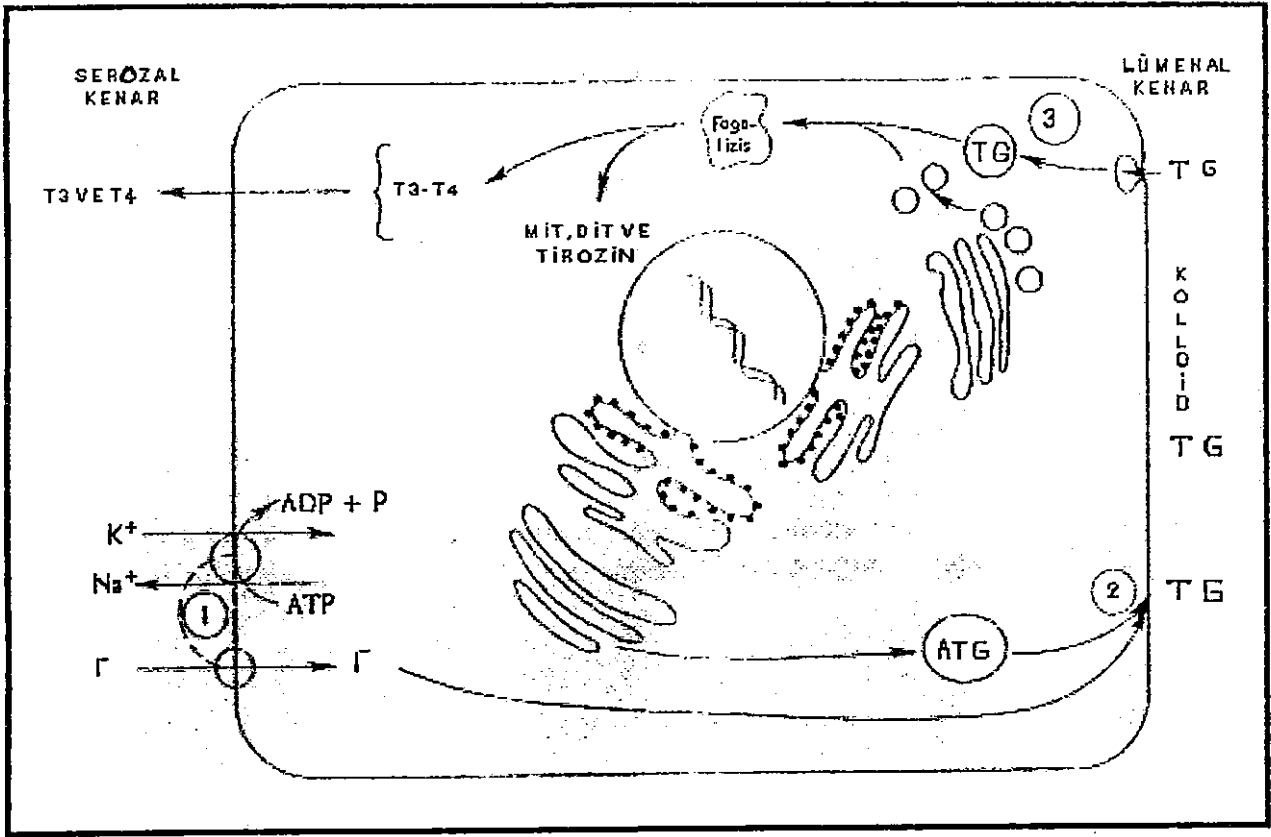
2-Renal yolla atılım : Bu yol büyük oranda serum iyodür düzeyinden bağımsız gibi görünmektedir. İyot böbrekte glomerüler filtrasyona ve pasif tübüler reabsorbsiyona uğrar. Bu yol ile alınmış iyodun %60-90'ını atılır (yaklaşık 488 $\mu\text{g/gün}$) (Şekil II) ^(9,27,30)

İntratiroidal iyot metabolizması

Tiroid hormonlarının sentezi ve salınımı hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH) ve bunun etkisi ile hipofizden salınan tiroid stimulan hormonu (TSH:Tirotropin)'nun etkisi altındadır. TRH basit bir tripeptit olup hipotalamusta sentezlenir. İzole edilip sentezi yapılabilen ve tıpta kullanılan ilk nörotransmitterdir. Esas görevi ise TSH'nun sentez ve salınımını artırmaktır^(26,27, 31-33).

TSH ise anterior hipofizden salınan ve α ile β subünitleri olan bir glikoproteindir. TSH'nun β subünitesi TSH'na spesifik iken, α subünitesi ACTH, FSH ve LH'un α subünitesine benzerlik gösterir. TSH tiroid bezindeki adenil siklaz enzimi yoluyla tiroid hormonlarının sentezinde rol alır. Ancak, triiyodotironin (T_3)'in negatif feed-back etkisi ile TSH salgısı azalırken, tiroid hormonlarının azalması ve stresle TSH salınımı artar. TSH ve TRH'nun her ikisi de tiroid hormonlarının dışarıdan verilmesi ile azalırlar. TSH tiroid hormonlarının sentezi için gerekli bütün kademeleri kontrol eder^(26,27, 31-33). Tiroid bezi vücutta iyodun en fazla tutulduğu ve tiroid hormonlarının sentezlendiği esas yerdir. Tiroid bezinin 5 ml/dk/g gibi fazla kanlanması vardır. Tiroid hormonlarının sentezindeki esas elemanlar ise Tirozin amino asidi ve iyottur^(27,30). GIS'den inorganik halde (I) absorbe olan iyotun tiroid hormonlarının yapısına katılması için tiroid bezine alınması ve organik forma (I^+) dönüştürülmesi gerekir. İnorganik iyot (I) tiroit bezi hücrelerine aktif ve enerji gerektiren bir süreçle alınıp hücrelerde peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar ve organik iyot (I^+) oluşur. Organik iyot (I^+) folliküllerde bulunan tiroglobulin üzerindeki tirozin amino asidi ile birleşip iyodoproteinleri oluşturur (Şekil III)⁽³⁴⁾. Bunlara tek iyotlu ise monoiyodoproteinler (MIT), iki iyotlu ise diiyodoproteinler (DIT) denir. Bu iyodoproteinler ise T_3 ve revers T_3 (rT_3) ile tiroksin (T_4) oluşturmak üzere birleşirler. Amniyotik mayide ve yenidoğanda oldukça yüksek olan revers T_3 (rT_3) hayatın ilk haftalarında giderek düşer, revers T_3 (rT_3) intrauterin devredeki hipotiroidinin prenatal tanısında faydalıdır⁽²⁷⁾. Oluşan T_3 ve T_4 hormonları fonksiyonlarını tamamladıktan sonra yıkılırlar. $T_4 \rightarrow T_3$ 'e ve rT_3 'e döner, rT_3 ise MIT ve DIT'ne dönüştükten sonra MIT'deki tiramin halkası idrarla atılır. T_3 deaminasyon ve dekarboksilasyon ile

safraya atılır. T_3 ve T_4 'den açığa çıkan MIT ve DIT'in deiyodinizasyonu sonucunda elde edilen iyot tekrar kullanılmak üzere tiroid dokusuna alınır ^(26,27, 31-33).



ŞEKİL III: İntratiroidal İyot metabolizması ⁽³⁴⁾.

Tiroid bezindeki iyot metabolizmasına bakıldığında beş basamaktan ibaret olduğu görülür.

1-İyodun yakalanması ve follikül hücrelerine alınması: Tiroid bezindeki iyot metabolizmasının birinci ve en önemli adımındır. Burada inorganik iyot (I) aktif transport ile beze alınır ve iyota ihtiyaç var ise ikinci kademedeki organifikasyon olayı gerçekleşir, eğer iyoda ihtiyaç yok ise bu kez organifikasyon gelişmez ve iyot ekstrasellüler sıvıya geçer. Bu olay tiroid hücresi iyodu (T_i) ile serum iyotu (S_i) düzeylerinin oranına (T_i/S_i) bağlıdır ve T_i/S_i gradiyenti bu olayı yönlendirir. İyodun yakalanıp hücre içine alınması olayı iyodun konsantre edilip membrandan içeri alınmasıdır ve enerji gerektirir. Bu durum TSH'nun kontrolü altındadır ve iyot fazlalığında alım inhibe olur ^(26,27, 31-33). İyodun yakalanıp hücre içine alınması olayında iyodun konsantre olmasının kişiden kişiye farklılık göstermesi, bu mekanizmanın genetik kontrol altında olduğunu düşündürmektedir ⁽²⁷⁾. Bu olayın aktive olmasında bir çok etken vardır ancak TSH burada direk ve en önemli etkiyi gösterir. Ayrıca, düşük iyotlu diyet, kan ile tiroid bezi arası iyodun yoğunluk farkı

ve hormon sentezini bloke eden ilaçlar iyot tutulumunu artırırken, bazı maddeler (bromür, nitritler, tiyosiyanat (T_5CN), perklorat (ClO_4^-), perteknat ve teknesyum) iyot ile yarışmaya girerek iyodun hücre içine alınmasına engel olurlar^(26,27, 31-33,35).

2-Organifikasyon : Tiroid hücresi içine inorganik (I) halde gelen iyot hidrojen peroksit(H_2O_2) varlığında, peroksidaz enziminin yardımı ile organik hale dönüşür. Tiroid peroksidaz enzimi membrana bağlı bir hemoprotein (protoporfirin IXa'ya benzer) olup kısmen stabil olmayan bir halde bulunur. Organifikasyon basamağını inhibe eden maddeler ise propiltiourasil (PTU) ve tioüredir^(26,27, 31-33,35).

3-İyodun tiroglobulin ile birleşmesi (Coupling):Tiroglobulin follikül lümenindeki kolloid içerisinde bulunur ve her biri 660.000 dalton ağırlığındaki bu moleküllerde 110 adet tirozin aminoasidi bulunur. Bu amino asitlerin organik iyot ile birleşmesi sonucunda MIT oluşur, iki adet MIT'in birleşmesiyle DIT oluşur. Bu basamakta oluşan MIT ve DIT değişik kombinasyonlar yaparak T_3 ve T_4 'ü (iki DIT birleşerek T_4 'ü ve bir DIT ile bir MIT birleşerek T_3 'ü) oluştururlar. Bu nedenledir ki coupling basamağını etkileyen olaylar T_3 ve T_4 formasyonunu bozarlar^(26,27, 31-33,35).

4-Depolanma : Tirozin amino asidine bağlı iyot; MIT, DIT, T_3 , T_4 'ü oluşturarak tiroglobulin (Tg) üzerinde ve follikül lümeninde depolanır^(26,27, 31-33,35).

5-Sekresyon : Tiroid hormonlarına ihtiyaç duyulduğunda; tiroglobulin tiroid hücresine girer. Tiroid hücresi sitoplazmasında tiroglobulin (Tg) ile fagolizozomlar birleşerek tiroglobulin hidrolizi gerçekleşir ve ortama MIT, DIT ile T_3 ve T_4 salınır. Tiroid hormonları buradan kan yolu ile hedeflerine ulaşır ve etkilerini gösterirler. Tiroid hormonlarının salınımı sırasında bir miktar tiroglobulin de tiroid lenfatikleri aracılığı ile dolaşıma geçer ve ölçülebilen serum tiroglobulinini oluşturur. Serum Tg'ni hipotiroidi ve tiroid disgenezisinde düşük iken endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatr gibi hiperaktivite ile giden hastalıklarda oldukça yüksektir^(26,27, 31-33,35). Ayrıca tiroid adenomları ve tiroidin bazı kanserlerinde (papiller,folliküler) de serum Tg yüksektir. Fakat tiroidin medüller kanserlerinde Tg düzeyi düşüktür. Bu bulgu tiroid kanserlerinin ayırımı ve takibinde serum Tg düzeyinin ölçülmesinin

önemini gösterir. Hashimato tiroiditinde ise mevcut anti-tiroglobulin (anti-T) antikorlar nedeniyle serum Tg ölçümü de sağlıklı yapılamaz^(31-33,35).

TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonları; T_4 , sT_4 , T_3 , sT_3 ve rT_3 dir.

1-Tiroksin(T_4) ve serbest Tiroksin (Tetraiyodotiron);(sT_4):Tiroksin;L-3,5,3¹,5¹ şeklinde gösterilen majör tiroid hormonudur. Tiroid bezinden sekrete edildikten sonra %30-40 kadarı periferde deiyodinizasyon ile T_3 'e % 40 kadarı ise mono-deiyodinizasyon ile rT_3 'e dönüşür. Bu yolla oluşan T_3 , total T_3 'ün % 80-90 nını oluştururken, rT_3 total rT_3 'ün % 95'ini oluşturur. Bezde sentezlenen tiroid hormonlarının 2/3'nü T_4 , 1/3'nü T_3 oluşturur. T_4 ün büyük kısmı plazmada proteinlere bağlanarak taşınırken, %0.04 kadarı serbest halde bulunur. Serbest hormonlar esas biyolojik aktiviteden sorumlu olan ve negatif feed-back'i kontrol eden hormonlardır^(26,27, 31-33,36).

2-Triiyodotironin (T_3) ve serbest Triiyodotironin(sT_3): T_3 ; L-3,5,3¹ şeklinde gösterilen ve 1/3'ü doğrudan tiroid bezinde sentezlenen, kalanı 2/3'ü ise periferde T_4 'ün deiyodinizasyonu ile oluşan esas aktif tiroid hormonudur. Periferde oluşan T_3 , total T_3 'ün %80-90'nını oluşturur. T_3 plazmada taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınır ancak %0.4 gibi küçük bir miktarı ise sT_3 olarak dolaşır. Serbest form biyolojik aktiviteden ve negatif feed-back'ten sorumludur^(26,27, 31-33,36).

3-Revers T_3 (rT_3):İnaktif T_3 izomeridir ve %95'i T_4 'ün mono-deiyodinizasyonu sonucunda oluşur ve biyolojik olarak inaktiftir. L-3,3¹,5¹ şeklinde gösterilen bu hormon triyodotironinin intrauterin devredeki şekli olup, intrauterin hipotiroidinin tanısında önem taşır. Ölçümü radioimmunoassey (RIA) ile yapılır. Kord kanında yüksektir ve TSH artışından etkilenmez. Revers T_3 hipotiroidide düşük, hipertiroidide yüksek ve ötiroidide ise normalin üst sınırındadır^(26,27, 31). Amniyotik mayide ve yenidoğanda yüksek olan revers T_3 (rT_3) hayatın ilk haftalarında giderek düşer⁽²⁷⁾.

Plazmada Tiroid Hormonlarını Bağlayan Proteinler

Tiroid hormonlarını bağlayıp plazmada taşıyan 3 ana protein vardır. Bunlar;

1-Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG) : Plazmada 1-2 mg/dl gibi düşük düzeylerde bulunur ve her molekülü bir molekül T_3 veya T_4 bağlar. Tiroid hormonlarının % 90'ını bu protein ile taşınır. Ancak T_4 ün TBG ye bağlanma afinitesi T_3 ün bağlanma afinitesinden daha fazladır. Bu nedenle dolaşımında TBG'in arttığı veya azaldığı durumlarda T_4 düzeyi de buna paralel olarak artar veya azalır. Total T_4 düzeyinin normal olduğu durumlarda serbest T_4 düzeyinin saptanması ile TBG'e bağımlı değişiklikler ayırdedilebilir ^(26,27,33) .

2-Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA): Plazmada 25 mg/dl miktarında bulunur ve T_4 ün % 20'si buna bağlanarak taşınır. TBPA'in T_3 'e afinitesi yoktur ^(26,27)

3-Albumin: Plazmada 3.5 gr/dl gibi yüksek miktarlarda bulunur, T_3 ve T_4 'e afinitesi düşüktür. Buna rağmen plazmadaki T_4 'ün % 10'nu ve T_3 'ün ise % 30'nu bağlar.

Tiroid hormonlarının TBG, TBPA ve albumine bağlanma kapasiteleri yanında ihtiyaç halinde lipoproteinlere de bağlandığı bilinmektedir ^(26,27) .

Tiroid hormonlarının metabolize olma yolları

Tiroid hormonları yarı ömrü en uzun olan hormoniardır (1 hafta) ve yarı ömürleri dolunca değişik yollardan metabolize olurlar ^(26,27,33) . Bu yollar;

1-En önemli yol deiyodinizasyon yoludur.

2-Oksidatif deaminasyon yoluyla asetik asit formlarına dönüşerek atılırlar. Bu yol ile metabolize olduklarında; T_3 'ün son ürünü Triac (Triiyodotiroasetik asit), T_4 'ün son ürünü ise Tetrak (Tetraiyodotiroasetik asit)tir.

3-Fenol halkalarının glukuronid veya sulfat deriveleri ile konjugasyonu ; başlıca böbrek (daha çok sulfat deriveleri oluşur) ve karaciğerde (glukuronidasyon) gerçekleşir ve bu yolla karaciğer yada böbrekten atılırlar.

4-Tiroksin'in dekarboksilasyonu

5-İki farklı halkanın ayrılması şeklinde metabolize olurlar

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Genel olarak tiroid hormonları aminoasit yapısında olan hormonlar olup sentezi için gerekli öncü aminoasit tirozindir. Tiroid hormon reseptörleri steroid hormon reseptörlerinin bir üyesidir. Tiroid hormonlarının reseptörleri hücrelerin sitozolündedir⁽²⁶⁾. Ayrıca mitokondriler ve ribozomlarda da tiroid hormon (T_3 için özelleşmiş) reseptörlerinin olduğu bilinmektedir ^(27,32). Reseptörlere afinitesi en fazla olan tiroid hormonu T_3 olup; sitozoldeki reseptörlere bağlandıktan sonra reseptör+hormon kompleksi hücrelerin nukleusuna taşınır ve burada gen transkripsiyonu basamağını etkileyerek mRNA'yı dolayısı ile protein sentezini aktive ederek etki oluştururlar. Glukokortikoidlerde olduğu gibi tiroid hormonlarının tek bir hedef organı ya da hücresi yoktur. Tiroid hormonlarının bütün vücut hücrelerinde reseptörleri olduğundan hedefleri de tüm vücut hücreleri olup birçok metabolik süreçte rol alırlar^(26,27,31,33,36).

Fakat; genel olarak bakıldığında, tiroid hormonlarının değişik sistemler üzerine etkileri olduğu görülür. Bunlar:

1-Fötal gelişim üzerine etkileri : Maternal tiroid hormonları plasentadan geçmezler. Fetus intrauterin 11-12. haftadan itibaren kendi tiroid hormonlarının etkisindedir. İntrauterin birinci ayda ön barsak endoderminden gelişen ve farinks tabanında kese oluşturup, foramen çekumda yerleşen tiroid bezinin ilk aktivitesi 8. haftadaki Tg sentezidir. Fakat 10-12. haftalarda iyot tutulumu ve 12. haftada ise direkt tiroid hormonu sentezi gerçekleşir. Tiroid hormonları fetusun iskelet ve sinir sistemlerinin gelişiminde önem taşır. Tiroid hormonlarının intrauterin sentezinin olmadığı durumlarda intrauterin hipotiroidizm ile giden kretenizm gelişir ^(26,27,31,33,36).

2-Oksijen harcanımı ve bazal metabolik hızın kontrolü: Tiroid hormonları doğumdan sonra beyin ve testisler dışındaki tüm dokularda O_2 harcanmasını artırır. Bu bazal metabolik hızın artması şeklinde tanımlanır. Hipotiroidi de bazal metabolik hız azalır, hipertiroidi de ise artmıştır. Bu nedenle bazal metabolizmanın değerlendirilmesinde kullanılan O_2 ve açığa çıkan CO_2 yi ölçmek yerine T_4 düzeyinin ölçümü daha anlamlıdır^(26,27,31,36).

3-Nörolojik Sistem üzerindeki etkileri : Tiroid hormonları santral sinir sisteminde özellikle serebellar ve serebral kortekste hücre çoğalması ve miyelinizasyonu aktive ederler. Konjenital hipotiroidili bebek otopsilerinde serebral ve serebellar kortekslerde görülen hipoplazi, ödem ve miyelinizasyon eksikliği de bunu doğrulamaktadır^(26,27,31,36).

4-Doku büyüme ve farklılaşması üzerine etkileri: Bu etkisini büyümede etkili olan büyüme hormonu gibi bazı faktörleri ve bunlara ait reseptörleri artırarak gösterirler^(27,36).

5-Reseptör sonrası (Postreseptör) mesafedeki etkileri: Tiroid hormonları β -adrenerjik reseptörlere bağlanarak postreseptör yanıtı artırır ve katekolaminlerin etkisini güçlendirirler. Bu etki hipertiroidilerde görülen taşikardi, tremor ve pitozisin nedenidir. Ancak düşük dozlarda adrenaline olan cevabı azaltırlar⁽²⁶⁾.

6- Protein , karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki etkileri :

a-Protein metabolizmasında: Düşük dozdaki tiroid hormonları protein yıkımı ve atılımını azalttıkları için pozitif nitrojen balansına neden olarak protein sentezini artırır, doku büyümesi ve farklılaşmasını hızlandırır. Ancak yüksek dozdaki tiroid hormonları ise bunların tersine negatif nitrojen balansı oluştururlar^(26,27,31,36).

b-Karbonhidrat metabolizmasında: Yüksek dozda gastrointestinal sistemden karbonhidrat emilimini artırırken, düşük dozda ise bunun tersini yaparlar. Ayrıca düşük dozlarda karaciğerde glikojen sentezini artırırken, yüksek dozlarda azaltırlar. Bunun dışında hem endojen hem de ekzojen insulin yıkımını artırırlar^(26,27,31,36).

c-Lipid metabolizmasında : Lipid yapımı ve mobilizasyonunu, özellikle lipid yıkımını artırırlar. Ayrıca kan kolesterol ve lipidlerini düşürücü etkileri de vardır^(26,27,31,36).

İYOT EKSİKLİĞİNİN DÜNYADAKİ DURUMU

İyot eksikliği evrensel ve nutrisyonel bir problemdir. Dünyadaki iyot eksikliğinin ülkelere ve kıtalara göre dağılımı farklılıklar gösterir ^(1,23,26). Birçok ülkede iyot eksikliği gözlenmektedir.

İyot eksikliği ile ilgili çalışmalara öncülük eden pek çok ülkede bu durum ortadan kaldırılmış olmasına rağmen, ileri derecede endüstrileşmiş Batı Avrupa'nın bazı ülkeleri dahil dünyanın pek çok ülkesinde hafif, orta ve hatta şiddetli iyot eksikliğine halen rastlanmaktadır (Şekil IV) ⁽¹²⁾.

Dünyada 800 milyon ile 1 milyar kadar insanın iyot eksikliği bölgelerinde yaşadığı ve bundan dolayı risk altında oldukları ve bunlardan 190-200 milyon kadarında ise başta guatr olmak üzere iyot eksikliğine bağlı bozuklukların geliştiği bilinmektedir ^(7,9,10,11,13,14).

İyot eksikliğinin ülkelere ve kıtalara göre dağılımı değişiktir ve bunu ortaya koyan bir çok araştırma vardır. Bazı coğrafi özellikler iyot eksikliğini ve dolayısı ile endemik guatrın sıklığını tayin eder ^(7,10,12,21,26,36). Bu özellikler şöyle sıralanabilir;

1-Dağlık bölgeler; Alpler, And sıradağları, Himalayalar ile Burma, Endonezya, Yeni Gine ve Filipinler'deki sıra dağlar gibi coğrafik olarak yüksek alanlar.

2-Son buzul döneminin ver almış olduğu alüvyonlu topraklar; Kanada, ABD'deki büyük göller bölgesi, Finlandiya, Hollanda gibi alanlardaki iyot eksikliğinin nedeni olarak son buzul döneminde iyodun topraktan buza geçtiği ve bu nedenle azaldığı şeklinde açıklanmıştır.

3-Suyun kireçtaşı içeren bölgelerden geçmek zorunda olduğu yerler; İngiltere'deki Peak bölgesi, Cotwolds ve Kolombia'nın bazı bölgeleri buna örnek verilebilir. Öyleki; 1769'da Prosserin kireçli suyun olduğu bölgelerde tanımladığı Derby Neck sendromu ile 1948'de Medical Research Council'in kalsiyumdan zengin sert suların olduğu alanlarda iyot eksikliğinin bulunduğunu bildirmeleri bunu doğrulamaktadır ⁽⁷⁾.

İyot eksikliğine bağlı ve/veya iyod eksikliği dışındaki nedenlere bağlı guatra dünyanın pek çok bölgesinde rastlanır ^(7,12). Bu bölgeler:

Kuzey Amerika: Burada görülen guatr nedenleri çoğunlukla iyot eksikliği dışındaki nedenlere bağlıdır. Çünkü; Amerika'da ortalama günlük iyot alımı 400 µg/gün ve üzeridir.

Japonya: İyot eksikliğine Japonya'da rastlanmamaktadır hatta bazı bölgelerde ana besin kaynağını deniz yosunları oluşturduğundan aşırı iyot alımı bile olabilir.

Latin Amerika: Ekvator, Peru, Bolivya'nın birçok bölgesinde iyot eksikliği saptanmıştır.

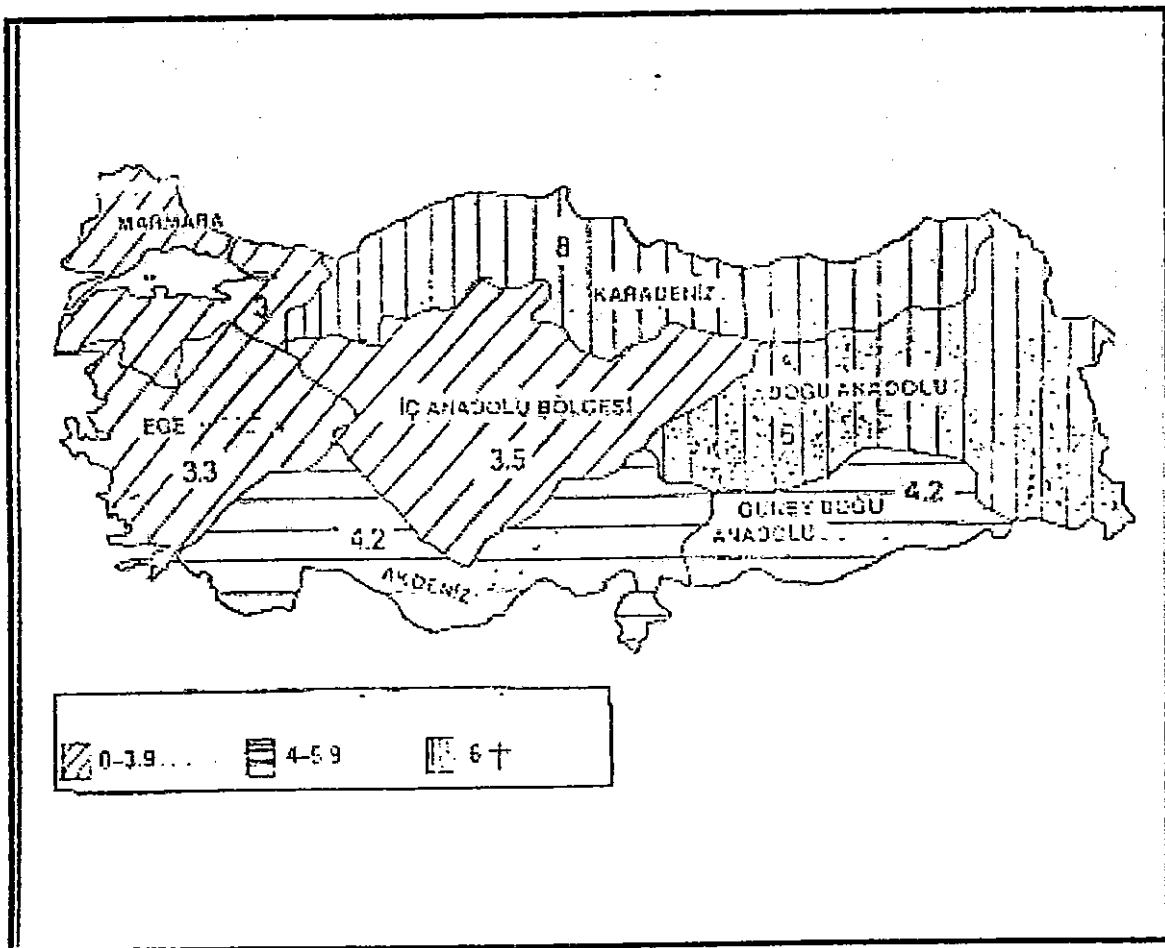
Áfrika: Sıklıkla iç bölgelerdeki Berundi, Kamerun ve Zahir'e'de görülen iyot eksikliği ve guatr prevalansı artışı Zambia, Tanzanya ve Batı Sudan'da %70-80 lere ulaşmaktadır.

Asya: İyot eksikliği Irak, İran, Afganistan ve Pakistan'ın dağlık bölgeleri ile Hindistan, Bhutan, Nepal ve Himalaya eteklerinde fazladır. Ayrıca buralarda kretenizm oranı da %10'lara ulaşacak kadar yükselmiştir. Çin, Bangladeş, Burma ve Tayland'da iyot eksikliğine bağlı endemik guatr görülmektedir⁽¹²⁾.

Avrupa: Avrupa genelde iyot eksikliği ve guatrdan arınmış bir bölge olarak sınıflandırılmıştır. Ancak Avrupa Tiroid Birliğinin raporu bunun böyle olmadığını göstermektedir. Çünkü Kuzey Avrupa ülkeleri, İngiltere'nin bazı adaları ve Belçika'da guatr problemi olmadığı halde; bazı Avrupa ülkelerinde bölgesel iyot eksikliği ve guatrın %50 hatta %80'lere ulaştığı, Sicilya ile İspanya'nın bazı dağlık bölgelerinde hala kretenizm olduğu bildirilmiştir (Şekil IV) ^(3,8,12,37). Başta Finlandiya olmak üzere bazı Avrupa ülkelerinde yıllardır sürdürülen iyotlu tuz politikası nedeniyle iyot eksikliğine bağlı guatr insidansının azaldığı bildirilmiştir. Finlandiya'da son 30 yıldır sürdürülen iyotlu tuz politikası nedeniyle 40 yaşın altındaki nüfusta guatr görülmemektedir ⁽²⁰⁾.

bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca Türkiye’de endemik guatr bölgelerindeki kayalar daha ziyade volkaniktir ve bütün bunlara rağmen ülkemizde endemik guatr sıktır (3,8,15).

Türkiye’de içme sularındaki iyotun yetersizliği ile ilgili bir çalışmadaki hesaplamalara göre 14.5 milyon kişinin guatr için riskli olan bölgelerde yaşadığı bildirilmiştir (16). Hatemi ve arkadaşları tarafından 1980 yılında başlatılan ve içme sularındaki iyot düzeylerinin kriter olarak alındığı çalışma 8 yıl sürmüştür. Bu çalışmada 73.757000 kişi taranmış olup, endemik guatr prevalansı %30.5 olarak saptanmıştır. Bu büyük çalışmanın sonuçlarına göre coğrafi bölgeler gözönüne alındığında başta Doğu Karadeniz bölgesinin geldiği, bunu Doğu Anadolu bölgesi, Ege bölgesi, Marmara bölgesi, İç Anadolu bölgesi, Akdeniz bölgesi ile Güneydoğu Anadolu bölgelerinin takip ettiği görülmektedir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre coğrafi bölgeler içinde, bazı illerin özel önem taşıdığı, Bolu, Kastamonu, Rize ve Malatya illerinin endemik guatr yönünden sıralamanın başında geldikleri belirlenmiştir (Şekil V) (3,8,16-18).



SEKİL V: Türkiye’de 2. derece endemik guatrın coğrafik bölgelere göre prevalansının dağılımı (%) (8).

İYOT EKSİKLİĞİNDE KLİNİK TABLOLAR

Yapılan tahminlere göre bugün 110 ülkeye dağılmış yaklaşık 1.6 milyar insan iyot yetersizliğinin yol açtığı bozuklukların tehdidi altındadır. Yine aynı nedenle yaklaşık 300 milyon insan zihinsel geriliğe maruz kalmaktadır. İyot eksikliğinde birçok klinik tablo görülmesine rağmen hemen hemen her yaş için en yaygın olanı guatrdir (Tablo I)⁽⁸⁻¹¹⁾.

TABLO-I: İyot eksikliğinde görülen bozukluklar^(8-11,38,39)

FETUSTA.....-Düşükler

-Ölü doğum.

-Doğumsal anomaliler

-Perinatal mortalite artışı

-Kretenizm;

1-Nörolojik tip(sağırlık,konuşamama,zeka geriliği,spazm,şaşıklık)

2-Miksödematöz tip (cücelik, zeka geriliği)

YENİDOĞAN..... -Neonatal guatr

-Neonatal hipotiroidi

ÇOCUK,ADOLESAN... -Guatr

-Jüvenil hipotiroidi

ERİŞKİNDE..... -Guatr

-Jüvenil hipotiroidi.

GUATR:

Tiroid dokusunun hacim olarak her türlü büyümesine guatr denir. Guatr tanımlaması ise bezin anormal kıvamına, simetrisine ve büyüklüğüne göre yapılır. Guatr konjenital ya da akkiz, endemik veya sporadik olabildiği gibi, bez fonksiyonuna göre ötiroidik (normal tiroid fonksiyonu), hipotiroidik (fonksiyon azalması) ve hipertiroidik (fonksiyon artışı) olabilir^(1-3,11,15,40-46).

Ülkemizde de ötiroidik guatr basit guatr olarak tanımlanmaktadır. Bu isimlendirme birçok hastada hatta meslektaşımızda rahatsızlığın önemi hususunda yanlış bir izlenim uyandırmakta ve

hastalığın küçümsenmesine hatta tedavide ihmal ve gecikmelere sebebiyet vermektedir^(14,15,42). Bu nedenle medikal tedavi ile düzelmesi mümkün olabilecek ötiroidik diffuz guatr (non-toksik diffuz guatr) adenomların veya adenomatöz değişmelerin oluşması sonucu cerrahi tedavi sınırlarına girmekte ve ötiroidik guatr basit kelimesi ile bağdaşmayan çok önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir⁽⁴⁾.

TİROİD BEZİNİN MUAYENESİ VE GUATRIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dünya Sağlık Örgütü bez büyüklüğünü değerlendirmede, ilgili kişinin başparmağının kriter olarak alınmasını önermekte olup, bezin lateral loblarının büyüklüğünün hastanın başparmağının terminal falanksının büyüklüğü ile karşılaştırılarak değerlendirilmesini önermektedir. Tiroidin büyüklüğünü tespit etmek için rutin muayene yöntemleri inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyondur. Gereğinde ultrasonografi ve tiroid sintigrafisinde yapılmalıdır^(7,9,39,41,42).

Tiroid bezi normalde preadölesan devredeki çocuklarda küçüktür ve palpe edilemez. Bu nedenle guatr düşünülen hastalar için öncelikle rutinde uygulanan yöntemlere başvurulmalı, gereğinde ise ileri tetkiklere geçilmelidir^(21,40).

İnspeksiyon: Çıplak gözle yapılmalı ve gerekirse su yutturularak izlenmeli ayrıca loblarda asimetri olup olmadığına bakılmalıdır⁽⁴⁰⁾.

Palpasyon: En iyi yol hastanın boynunun arkadan palpasyonudur. Bu şekilde tiroid ve krikoid kıkırdaklar ve bezin istmusu ile lobları kolaylıkla palpe edilir. Palpasyon ile nodül, granülite ve bezin kıvamına bakılmalıdır. Çünkü nodülerite ve/veya asimetri neoplazi açısından önem taşır. Palpasyon ile ele gelmeyen ancak ultrasonografi (USG)'de saptanan guatrın varlığı guatr prevalansının çok daha yüksek olduğunun göstergesidir^(12,25,29,40-42). Granülite, kronik lenfositik tiroiditis lehine iken, bezin lastik kıvamındaki sertlikte olması ve palpasyonda ağırlı olması ise infiltratif bir olayı düşündürmelidir. Taş sertliğine yakın kıvamdaki nodül ise neoplazi düşündürmeli ve böyle durumlarda lenf nodlarına da dikkat edilmelidir. Çocuklarda soliter nodül %2-7 gibi yüksek malignansi insidansı nedeniyle önemlidir^(40,41,43). Bu oran Mayo kliniğinde 1908-1915 arası %5 olarak bildirilirken, 1950-1955'te %70 ve son 20 yılda %15-40 olarak

bildirilmektedir. Rallison ve arkadaşları 1975'te tiroid nodülü olan çocuklardaki malignansi insidansını %2 olarak rapor ederek, bunların fizik muayene sırasında tesadüfen bulunduğunu bildirmişlerdir⁽⁴¹⁾.

Oskültasyon: Bu muayene steteskop kullanılarak yapılır. Bez üzerinde üfürüm duyulması hipervaskülariteyi dolayısı ile hipertiroidi'yi düşündürür.

Bütün bu muayene yöntemleri ile guatr olduğuna karar verilen hastalardaki guatrın değerlendirilmesinde ise DSÖ'nün önerdiği kriterler veya modifiye edilmiş kriterler kullanılmalıdır^(1,7,11,40).

Bu kriterler gözönüne alındığında, guatrın değerlendirilmesi iki şekilde yapılır.

I-Subjektif Değerlendirme; palpasyon ve inspeksiyon ile yapılan değerlendirmedir. Modifiye kriterlere göre tiroidin büyüklüğünün değerlendirilmesidir^(7,21,40,43-45). Bu değerlendirmede;

1-G₀ (Evre-0) =Guatr yok

2-G_{1a}(Evre-I) = Boyun ekstansiyonda iken palpe edilebilen fakat gözle görülmeyen guatr.

3-G_{1b}(Evre-II) =Boyun ekstansiyonda iken hem palpe edilebilir hemde gözle görülebilir.

4-G₂(Evre-III) =Boyun normal pozisyonda iken hem palpe edilebilen hemde gözle görülebilin belirgin guatr vardır.

5-G₃ (Evre-IV) =Yaklaşık 10 metre uzaklıktan görülebilin guatr mevcut.

II-Objektif Değerlendirme;ölçüm yöntemleri ile yapılan değerlendirmedir^(7,29,41,42).

1-Tiroidin lateral loblarının boyutları ölçülerek.

2-Boyun çevresi ölçülerek yapılır.

3-Ultrasonografi guatr büyüklüğünü gösteren en değerli yöntemdir.

4-Tiroid sintigrafisi.

GUATRIN ETİYOLOJİSİ:

Guatrın nedenleri farklılık gösterir; sıklıkla sirkülasyondaki tiroid hormonlarının azalmasına yanıt olarak artan TSH'na bağlıdır. Bazen de infiltratif yada neoplazik bez tutulumu veya tirotoksikozda olduğu gibi, eskiden uzun etkili tiroid stimülatörü (LATS), bugün ise tiroid stimulan immünglobulin denilen faktöre bağlı guatr oluşur. Guatr etyolojisinde genetik faktörlerin de rol oynadığı, bunun özellikle nodüler guatrlı vakalarda daha etkili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁵⁾.

Ülkemizde ve birçok ülkede kadınlarda guatr oranı yüksek olarak bildirilmekte ve neden olarak da kadınlardaki psikonörotik zeminin daha uygun olması ve emosyonel travmalara daha müsait olmaları öne sürülmektedir. Belli periyotlarda (laktasyon ve gebelik dönemleri gibi) kadınlarda iyot ihtiyacının artması ve bunun guatrojen faktörlerle birleşmesi sonucunda tiroid hiperplazisi olacağı şeklinde de yorumlanmış ve gebelik, laktasyon ile puberte dönemlerinde guatr sıklığında artma olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalara göre, her yaş ve cinsi etkileyen guatr, pubertede, puberte sonrasında ve kadınlarda daha fazla görülmektedir^(1,3,11,15).

Guatr oluşumunda; yaş, cins, ergenlik, gebelik ve laktasyon devresi ile ruhsal değişiklikler rol oynar. Emosyonel stresler arttıkça anterior hipotalamik uyarı ile direkt TSH salgısı artmaktadır. İndirekt yol ile de tiroid membranındaki iyodür pompası inhibe olarak guatr oluşturmaktadır. Genel olarak dolaşımda seviyesi düşen tiroid hormonlarına bir cevap olarak , aşırı TSH salınarak bezde büyümeye neden olur⁽³⁾.

Tiroid bezinin büyümesine neden olan etmenler hormonların yapımını ve salınımını azaltarak veya tiroid hormonlarına gereksinimi artırarak bezde büyümeye neden olurlar^(1,11).

Değişik diyet alışkanlıkları, bazı ilaçlarda (astım ve alerjik hastalıklarda kullanılan iyotlu şuruplar gibi) guatrın gelişiminde rol oynarlar. Ayrıca Philadelphia'da guatrlı bir çocukta yapılan araştırma sonucu kobalt ve demirin de guatr etyolojisinde rol alabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Özetle guatrın çok farklı nedenleri vardır ve Tablo II'de guatr nedenleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

TABLO-II: Etiyolojisine göre guatr nedenleri (3,7,12,20,40-42)

A-Stimulasyona bağlı (Kompansatuar) guatr

1-Hipofiz kaynaklı stimulasyonlar [Tirotropin (TSH) artışı]

a-İyot eksikliği : Endemik guatrın en önemli nedenlerindendir

b-Dishormonogenezis (Enzim Defekleri)

c-Guatrojenler

-İlaçlar: İyot, perklorat, tiyosiyanat, Lityum, Cobalt, Arsenik, Antitiroid ilaçlardan

PTU ve Methimazol ile Aminosalisilik asit,Aminoglutetimid,Fenilbutazon,

Amidaron ile bazı oral kontraseptifler.

-Besinler: lahanaya, turp, şalgam, soya fasulyesi v.b.

d-TSH salan Hipofiz Adenomları

e-Herediter Tiroksin (T₄) reseptör defektine bağlı rezistans

f-Tiroid disgenezileri

-Ektopik tiroid glandı

-Bir lobda agenezi, diğerinde hiperplazi

2-Non hipofizer kaynaklı stimulasyonlar(Tirotropin reseptör antikorları)

a-Tiroid stimulan antikorlar

B-Enflamasyona bağlı guatrlar

1-Enfeksiyöz nedenler

a)Bakteriyel nedenler (akut süpüratif tiroidit)

b)Viral nedenler (Subakut tiroidit veya de-Quervain tiroiditi)

c)Diğer ajanlar ; Mantarlar

2-Non-enfeksiyöz (otoimmun) nedenler

a)Diffüz toksik guatr (Graves)

b)Kronik lenfositik tiroidit;

-İzole tipi: Hashimoto tiroiditi (genelde ötiroidik bazen hipertiroidiktir).

-Otoimmün poliglandüler sendrom

c)Kolloidal guatrlar; -Basit diffüz kolloid guatr

-Multinodüler tipte kolloid guatr

C-İnfiltrasyona bağlı guatr nedenleri.

1-Neoplaziler:

a)Benign neoplaziler : -Teratomlar (özellikle yeni doğanlarda)

-Adenomlar

b)Malign neoplaziler :

-Sporadik karsinomlar ; 1-Papiller kanser, 2-Foliküler kanser, 3-Mixt (Papillo-Foliküler) kanser, 4-Anaplastik kanser, 5-Medüller kanser, 6-Epidermoid kanser.

-Multiple endokrin neoplazi sendromları (MENS)

2-Diğerleri :

a)Kistler : (Tiroglossal kanal artığı kisti, dermoid kist, kistik higroma)

b)Sistemik hastalıklar (sarkoidozis, sistinozis, histiositozis, amiloidozis, lösemi ve

lenfoma)

D)Tiroglobulin gen mutasyonları(Kalitatif ve kantitatif tiroglobulin bozukluğuna bağlı guatr oluştururlar.)

ENDEMİK GUATR

Endemik guatr, gelişmekte olan ülkelerde paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlara göre daha ciddi sağlık sorunları oluşturduğundan oldukça önemlidir⁽¹¹⁾. Ayrıca iyot alımının azlığı ile hastalığın alevlenmesi, iyot ilavesi ile sıklığının dramatik olarak düşmesi endemik guatrın önemini daha da arttırmaktadır. İyot eksikliğinde intratiroidal iyot azaldığından daha fazla iyot tutulumu için bez hacmi büyüme gösterir, iyot fazlalığında ise bunun tersi olur⁽⁴⁷⁾. İyot eksikliğine bağlı endemik guatr, etkili profilaksi sonucu Kuzey Amerika ve bazı gelişmiş ülkelerde erdike edilmiş olmasına karşın, birçok gelişmiş ülkede halen en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir.

Endemik guatrın başta gelen ve en önemli nedeni İyot eksikliğidir. Diğer nedenleri ise Tablo III'de gösterilmiştir^(7,11,22-24,45,48). İyot eksikliğinin nedenleri ise Tablo IV'de sıralanmıştır⁽³⁾.

TABLO III: Endemik guatrda etiyolojik nedenler^(3,5,7,22,39)

1-İyot yetersizliği;endemik guatrın başlıca nedenidir.

2-Doğal guatrojenler

-Sebzeler (lahana, turp, şalgam tohumu, karnabahar, soğan, sarımsak, soya fasulyesi, pancar, havuç, marul ve ıspanak).

-Meyveler (şeftali, armut ve çilek)

-Süt (goitrin, cheilorin ve tiyosiyanat içeriğine bağlıdır.)

-Suların antitiroid maddeler içermesi (Alifatik, sülfürlü hidrokarbon).

3-Otoimmünite (tiroid antikoları.)

4-Mikroorganizmalar (E. coli, C. perfringens, Y. enterocolica, v.b gibi)

5-Mineraller (kalsiyum, fosfor ve demirin artışı) rölatif iyot eksikliği yaparak

6-Vitamin eksikliğinde (özellikle vit-A eksikliğinde Tg sentezinde defekt oluşturarak)

TABLO IV : İyot eksikliğinin direkt ve indirekt nedenleri ⁽³⁾

A-Direkt nedenler (Alınan iyotun yetersizliği);

- 1-Endemi bölgesindeki suların iyot içeriği düşüktür.
- 2-Endemi bölgesinde tüketilen besinlerin iyot içeriği düşüktür.
- 3-Endemi bölgesindeki toprağın iyot içeriği düşüktür.
- 4-Nüfusun bir günlük iyot alımı optimal düzeyin altındadır.

B-İndirekt nedenler;

- 1-Tiroidin I¹³¹ alımı yüksektir fakat iyotlu tuz ilavesi ile normalleşir.
- 2-İdrarla atılan iyot ve iyot/kreatinin oranı düşüktür.
- 3-Bezin iyot turnover hızlanmıştır.
- 4-Tirozin'in iyotlanması ve salgısı T₃ ve MIT'in lehine değişmiştir.

İyot eksikliği bazen guatrın esas nedeni değil sadece hastalığın gelişimine yardımcı bir faktör olarak göze çarpar⁽²³⁾. Dünyanın bazı bölgelerinde yeterli iyot alınmasına rağmen guatrojenlere bağlı gözükten yüksek endemik guatr prevalansı vardır⁽³⁾. Dünyada ve ülkemizde endemik guatrın en önemli etiyojik faktörü kabul edilen iyot eksikliğinin somatik gelişme ve zeka gelişimi üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ülkemizde iyot eksikliğine bağlı guatr vakaları günden güne artmakta , bunların tanı ve tedavisine yaklaşım da zaman içinde değişmektedir. Bu nedenle guatrın diffuz yada nodüler (hipoaktif veya hiperaktif), hipotiroidik yada hipertiroidik olabileceği düşünülüp kesin tanı konulmadan tedavi önerilmemelidir⁽³⁾.

Endemik guatrdan sözedebilmek için tiroid hiperplazisi olan anlamlı sayıdaki insanın birarada yaşadığı bir bölgenin olması gereklidir. Halk sağlığı açısından bakıldığında ise toplumundaki bireylerin %30'unda evre 1a ve üzeri veya adölesan öncesi ve adölesan devresindeki bireylerin %5'inden fazlasında evre 1b ve üzeri guatr olması endemik guatrdan bahsedilmesi için yeterlidir^(1,6,20). Diğer bir tanımlamaya göre ise; bir bölgedeki 6-15 yaş arasındaki çocuklarda guatr prevalansının %10'nu geçmesi halinde endemik guatrdan bahsedilebilir^(9,20,23).

Belirli bir bölge halkının %5'inden fazlasını (preadölesan çağıdaki halkın ise %25'ni) etkileyen ve belirli bir faktörün eksikliğine (genellikle iyot) veya guatrojen bir maddenin etkisine bağlı olarak görülen tiroid hiperplazisi vakaları için endemik guatr terimi kullanılmaktadır⁽³⁻⁵⁾.

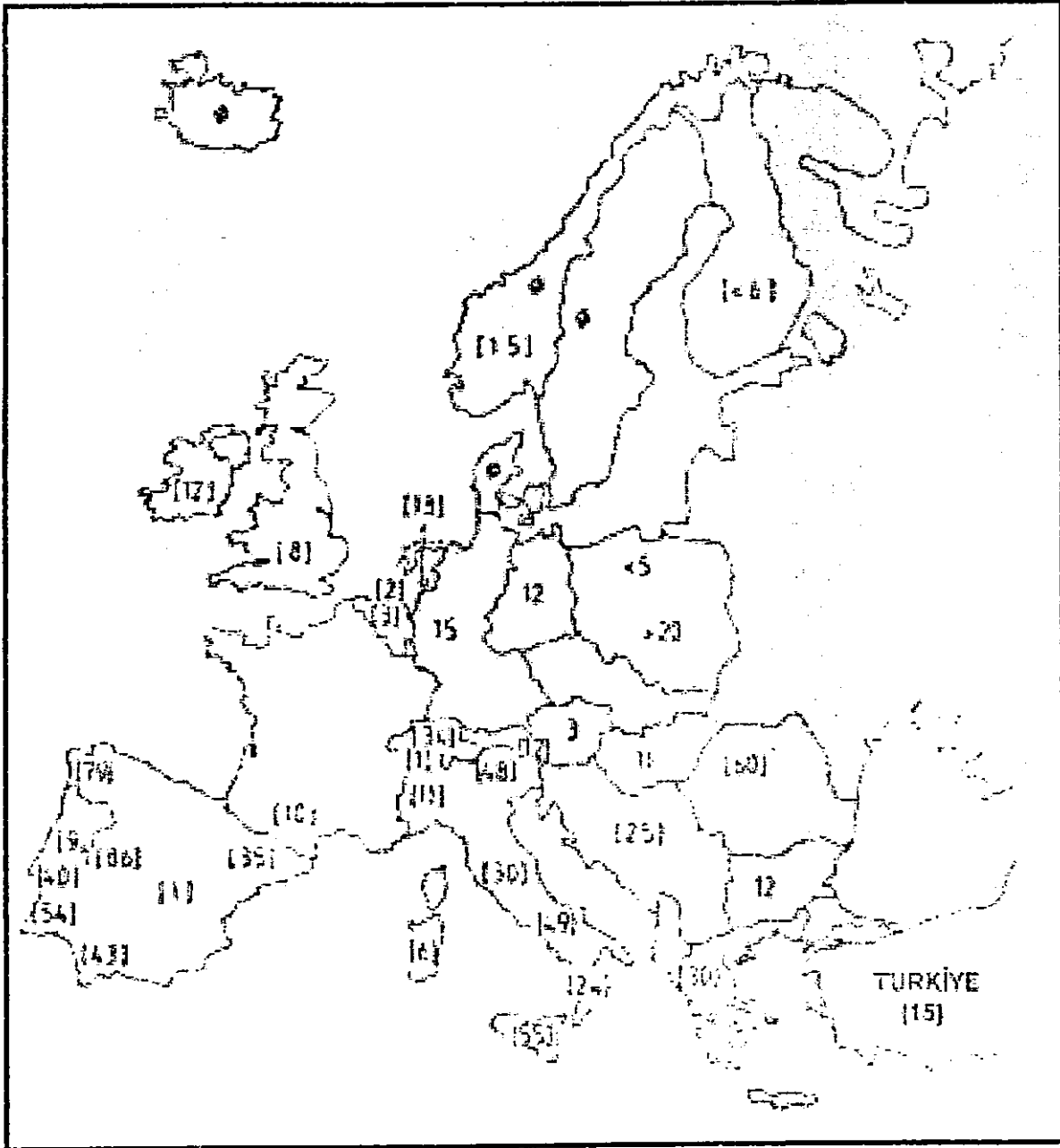
İyot eksikliğinde tiroid hormonlarının yapım hızı artmaktadır. Periferde açığa çıkan iyot tiroid dokusuna gelerek hızlı bir turnover uğramaktadır. Ancak tiroid dokusu, iyodu tiroid içinde tutabilmek için aşırı çalıştığından bezde guatra neden olmaktadır.

ENDEMİK GUATR EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyanın pek çok yerinde iyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatr mevcuttur. Özellikle iyot eksikliğinde diğer çevresel faktörlerin de etkisiyle endemik guatr sıklığı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (A B D) 1924'lerde %70'lere ulaşan guatr sıklığının sebebi bölgesel iyot eksikliği olarak vurgulanmıştır. Ancak aynı tarihlerde çıkarılan iyotlu tuz kullanımı ile ilgili kanun sonrası bu sıklık dramatik olarak düşmüştür^(21,40). Son yıllarda A B D'leri ve Japonya'da yapılan çalışmalarda çocukluk çağı ve adölesan dönemin önemli problemlerinden kabul edilen guatrın sıklığı %3-7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. A.B.D'nde okul yaşındaki çocuklarda bu oran %5 olarak rapor edilmiştir^(7,40,41). Li ve arkadaşları ise Japonya'da endemik guatr prevalansını %65 olarak bildirmişlerdir⁽⁴⁵⁾.

Avrupa Tiroid Birliğinin 1985 yılında yayınladığı prevalans çalışmaları ile ilgili rapora göre endemik guatr sorunu olmayan ülkelere sıfır (0), prevalansı %10'a kadar olan ülkelere (+) yada 1°. ve prevalansı %10-30 arasında olan ülkelere (++) yada 2°. ile %30'dan fazla endemik guatr riski olan ülkelere ise (+++) yada 3°. şeklinde puan verilmiştir. Avrupa Tiroid Birliğinin sınıflamasına göre sıfır puan alan ülkeler; Finlandiya, Norveç, İsveç, Danimarka, İzlanda, İrlanda ve İngiltere'dir. Ara durumda olan ülkeler ise Belçika, Bulgaristan, Çekoslovakya, Hollanda ve İsviçre iken 3°. endemik guatr sorunu olan ülkeler Avusturya, Macaristan, Polonya, Yugoslavya, Almanya, Yunanistan, İtalya, Portekiz, Romanya, İspanya ve Türkiye'dir^(3,7,8). Değişik Avrupa ülkelerindeki guatr prevalansı arasında da önemli sayılabilecek farklılıklar mevcuttur. Avrupa Tiroid Birliği'nin raporlarında ülkemiz için prevalans ortalama %15 (%10-30) olarak bildirilmiştir (Şekil VI).

Ancak ülkemizde endemik guatr insidansının ABD ve Japonya'dan daha yüksek olmasının en başta gelen nedeni iyot eksikliği olması yanında iyot profilaksisinin halen tam olarak uygulanmamasıdır ⁽⁷⁾. Bu nedenle tiroid bezi hastalıkları ülkemiz için özel bir önem taşımaktadır. Çünkü ülkemizde 3 milyonun üstünde endemik guatr vakasının olduğu tahmin edilmekte bununla birlikte gün geçtikçe prevalansta artmanın olduğu bildirilmektedir⁽⁸⁾.



ŞEKİL VI: Avrupa'da ve Türkiye'de guatr prevalansı⁽¹²⁾.

Bugüne kadar yapılmış iki büyük prevalans çalışmasından; birincisi Trow-Bridge ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 9-16 yaşlar arasındaki 7785 çocukta guatr insidansı değerlendirilmiş ve tüm popülasyonda insidans %4,4 ile 9,8 arasında (ort:%6,8

olarak) bulunmuştur. Aynı çalışmada çocukların hiç birinde klinikte belirgin bir hipotiroidi yada hipertiroidi bulgusu saptanmamıştır^(12,41). İkinci prevalans çalışması, Rallison ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, yaşları 11-18 arasında değişen 5179 çocuk taranmıştır. Bu çalışmada ise guatr sıklığı %3,9 oranında ve diffüz ile nodüler guatr oranları ise eşit olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erkek/kız oranı ise 3/5 şeklinde bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Türkiye’de guatr epidemiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalardan ilk ikisi sırasıyla 1935 ve 1948’de yapılmıştır. DSÖ’nün 1960’larda Türkiye için verdiği raporda guatrın Türkiye için ciddi bir sorun oluşturmadığı bildirilmiş olmasına rağmen üçüncü epidemiyolojik çalışma 1980 yılında başlatılmıştır. Sekiz yıl süren bu çalışmada 73,757 kişi taranarak Türkiye’de endemik guatr prevalansı %30,5 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya 1^o. ile 4^o. guatrı olan bütün bireyler alınmıştır. Bu prevalans sonuçları ülkemiz genelinde 2^o. guatr için %4,6 , 3^o. için %1,85 ve 4^o. için ise %0,54 bulunmuş, sonuç olarak büyük guatr prevalansı (3^o.ve 4^o.) toplamı %2,4 olarak saptanmıştır. Aynı araştırmanın sonuçlarına göre 2^o. de guatr sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte %3-8 arasında değişmekte ve Doğu Anadolu için %6 olarak bildirilmektedir. Koloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise ülkemizde genel popülasyonun guatr prevalansı %7 olarak bulunmuştur⁽³⁾. Ayrıca kadınlar arasında prevalans %8-10, erkekler arasında ise %2-5 iken taranan yerleşme bölgelerinin %26’sında (yani ¼’de) çocuklar için bu oran %10’dan fazla olarak bulunmuştur. Türkiye genelinde her 3 kadın guatrlı karşılığında bir erkek guatr vakası saptanmıştır. Ülkemizde 3^o.ve 4^o. guatrlıların toplam prevalansı %2,3 olduğundan Avrupa değerlendirilmesinde ülkemizde (+) puanına uyan 1^o. de guatr sıklığı fazladır. Aynı çalışmadaki veriler gözönüne alındığında endemik guatr prevalansı yönünden bölgelere göre değişik sonuçlar alınmış ve buna dayanılarak da ülkemizin coğrafi bölgelerine göre 2^o.guatr prevalansını gösteren bir haritası çıkarılmıştır(Şekil-V)^(3,8).

Sonuç olarak ülkemizin önemli sağlık problemlerinden biri olan guatr genel popülasyonun %7’sini etkilemektedir. Ülkemizde halen 3 milyondan fazla endemik guatr vakası olduğu ve guatr prevalansının gün geçtikçe arttığı bilinmektedir⁽³⁾.

ENDEMİK GUATRDA KLİNİK VE TANI

Endemik guatrda en sık görülen bulgu büyümüş tiroid bezidir. Endemik guatrın klinik tablosu iyot eksikliği dışındaki nedenlere bağlı gelişen guatlardan farklı değildir. Puberte öncesi ve erişkin hastaların çoğu ötiroidiktir. Ancak annelerinde iyot eksikliği olan çocuklarda tablo oldukça farklı olup endemik kretenizm şeklinde ortaya çıkar. Aynı populasyonda endemik kretenizm görülme oranı ise %5-15'dir^(2,4,9,10,11,26,38,46).

Endemik kretenizm iki tiptir;

1-Nörolojik bulgular veren tip;

Klinikte ; şiddetli mental retardasyon, sağırılık-dilsizlik, spastik-dipleji ve şaşılık görülür. Ancak bunların kliniğinde hipotiroidiye ait diğer bulgular genellikle yoktur. Nörolojik tablo ise fetal iyot eksikliği ve T₃ ile T₄ arası dengesizliğe (T₄ düşük, T₃ ise normal yada artmıştır) bağlı olarak ortaya çıkar.

2-Miksödemli tip; endemik kretenizmin bu ikinci tipi ise daha çok bazı Afrika ülkelerinde görülür, bunlarda hipotiroidiye ait bazı klinik bulgular ile birlikte hafif nörolojik bulgular mevcuttur.

Bir ülkede iyot eksikliğinin ve dolaylı olarak buna bağlı oluşan endemik guatrın varlığını ve ciddiyetini belirlemek için sıklıkla guatr prevalansı, idrarla atılan iyot ve sulardaki iyot miktarının ölçülmesi esas alınmaktadır⁽⁸⁾.

Özetle endemik guatr'ın tanısı için; ^(11,20,26,46).

1-Öykü alınmalı

2-Klinik muayene bulgularına,

3-Laboratuar bulgularına bakılmalıdır.

Öykü ve klinik muayene bulguları iyot eksikliği dışındaki nedenlere bağlı oluşan guatlardan farklı değildir. Endemik guatrda, iyot metabolizmasında belirgin, primer bir defekt yoktur. İyodun 20 µg/gün den az alınması ve idrarla iyot atılımının 20 µg/gün den az olması durumunda görülmektedir.

Endemik guatrda radyoaktif iyot uptake (RAIU)'i artmıştır ve absolü iyot alımı normal veya düşüktür. Ayrıca tiroid de iyot metabolizması ve klirensi de artmıştır çünkü normalde 0.4 lt/ saat olan tiroid kan akımı artmıştır.

Laboratuarda ise endemik guatr tanısı için serum T_3 , T_4 , TSH düzeyleri ile gereğinde sT_3 , sT_4 düzeylerine ve T_3/T_4 ile sT_3/sT_4 oranlarına bakılmalıdır. Hafif iyot eksikliği durumunda T_4 normal veya düşük iken, aşırı iyot eksikliğinde T_4 'ün T_3 'e turnoveri artmış olduğundan T_4 düşük, TSH ise artmıştır. Ayrıca gereğinde serum iyotu ($\mu\text{g/dl}$), 24 saatlik idrar iyotu ($\mu\text{g/gün}$), spot idrar iyotu ($\mu\text{g/lt}$) ve spot idrar iyotu (μg)/spot idrar kreatinin (g) oranı ile antitiroid antikorlara da bakılmalıdır. Endemik guatr bölgesindeki bireylerin idrarında gram kreatinine göre atılan μg iyot miktarı ile klinik bulgular arasında negatif bir korelasyon vardır. İdrar ile atılan iyot ve idrar iyotu /idrar kreatinin oranına göre klinik bulguları 3 ana gruba ayırabiliriz ^(9,11,12,21,49).

Buna göre ^(3,9,21,41,46,49,50) :

Evre-I (Hafif) : Bunlarda fiziksel ve mental gelişim normaldir ve nüfusun %10-20'sinde ele gelen guatr saptanır. Ayrıca serum TSH düzeyi de normaldir

Evre-II (Orta) : Bazen sağırılık ve zeka geriliği görülür. Bu grupta ele gelen guatr oranı %20-50'dir ve hipotiroidi olabilir. Serum TSH düzeyi de artmıştır.

Evre-III (Ağır): Endemik bölge topluluğunun %40-90'mında guatr görülür ve hipotiroidi siktir, kretenizm prevalansı ise %1-10 arasındadır. Vakaların %30-50'sinde serum TSH düzeyinde yükseklik vardır.

Endemik guatrda genel olarak laboratuvar bulgularına bakıldığında ^(3,9,21,41,46,49,50) ;

- 1- T_3 düzeyi normal yada hafif yüksektir (kompansatuar).
- 2- T_4 düzeyi düşük (aşırı iyot eksikliğinde T_4 'ün T_3 'e dönüşümü arttığı için T_4 düşer)
- 3-Serbest T_3 ve serbest T_4 normal sınırlardadır bazen ikisi de düşüktür.
- 4- T_3/T_4 oranı yüksektir.
- 5-TSH yüksektir ayrıca TRH'na TSH cevabı artmıştır ve TSH yüksektir.
- 6-Antitiroid antikorlar sıklıkla düşüktür.

7-Serum Tg düzeyinde artma olur.

8-Serum TBG düzeyi artmıştır

9-USG'de bez büyümüş, dopler USG'de ise kan akımı artmıştır.

10-İyot düzeyleri düşüktür (serum iyotu, 24 saatlik iyot ve spot idrar iyotu).

11-İyot/kreatinin oranında düşük bulunur.

Bir çok çalışmada araştırmacılar iyot eksikliğini , idrar ile atılan iyot ve spot idrar iyotu / spot idrar kreatinin oranına göre 3 ana gruba ayırmışlardır ve idrar iyot düzeyi endemik guatr tanısı için en iyi göstergedir^(9,14,21,49,51). Buna göre; spot idrar iyotu / spot idrar kreatinin oranı gözönüne alındığında, 100 µgI/g kreatinin üstündeki değerlerde iyot eksikliğinden bahsedilmez. Ancak;

1- Hafif iyot eksikliğinde idrara atılan iyotun 50-100 µgI/g kreatinin

2-Orta derece iyot eksikliğinde idrara atılan iyotun 25-50 µgI/g kreatinin arasında olduğu

3-Ağır iyot eksikliğinde ise, idrara atılan iyotun 25 µgI/g kreatinin den az olduğu bildirilmiştir.

Aynı çalışmada İyot/kreatinin oranının genel nutrisyonel bozuklukların olduğu bölgelerde daha da düşük olduğundan ve 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasının güçlüklerinden söz eden yazar sadece spot idrar örneklerinde iyota bakılmasını önermektedir⁽⁹⁾. Lamberk bu örneklerdeki iyot düzeyine göre de iyot eksikliğini yine 3'e ayırmıştır⁽⁹⁾. Buna göre; 100 µg / lt ve üzeri iyot varlığında iyot eksikliğinden bahsedilmez iken ;

1-Hafif iyot eksikliğinde idrara atılan iyot; 50 - 100 µg / lt arasında,

2-Orta iyot eksikliğinde idrara atılan iyot; 25 -50 µg / lt arasında,

3-Ağır iyot eksikliğinde ise idrara atılan iyot; 25 µg / lt den az olarak tanımlamıştır.

Bir diğer çalışmada ise 10 µg/dl (0,79µmol/lt) ve üstündeki değerlerde iyot eksikliği olmadığı, ancak; 1) 5-9,9µg/dl (0,4-0,78 µmol/lt) iyot varlığında hafif derecede iyot eksikliği,

2) 2-4,9 µg/dl (0,16-0,39 µmol/lt) iyot varlığında orta derecede iyot eksikliği,

3) 2 µg/dl (0,16µmol/lt) iyot varlığında ise ağır derecede iyot eksikliğin olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

İYOT EKSİKLİĞİNDE PROFİLAKSİ

İyot eksikliğinin eliminasyonuna yönelik çalışmalar pek çok ülkede hükümet programlarına girmektedir. 1990 yılındaki 43. DSÖ kongresinde tüm dünya ülkelerinde halkın başlıca sağlık sorunu olan iyot eksikliğinin 2000 yılına kadar eliminasyonu hedeflenmiş, çözümü ise çocuklar için dünya zirvesinde onaylanmış ve desteklenmiştir^(10,14).

İyot eksikliğinin şiddetli olduğu bölgelerde proflekside iyotlu tuz ve besinler yada iyotlu yağ kullanımı önerilmektedir^(3,9). Birçok ülkede iyot eksikliğini ortadan kaldıracak tek yöntem olarak iyotlu tuz kullanımı başarıyla tanıtılmıştır^(10,12). İtalya'da 1972'de iyotlu tuz kullanımı için kanun çıkarılmasına rağmen tam uygulanamamış ve geri planda kalmıştır. Halbuki, Amerika bunu 1924'lerde başarıyla uygulamaya koymuştur⁽¹⁰⁾. Çin'de uygulanan iyotlu tuz programı ile 20 yıl içerisinde endemik guatr insidansı %45'lerden, %5'lere kadar düşmüştür⁽⁴⁷⁾. Yerel doktorların çabası ve halkın eğitimi halen pek çok ülkede iyotlu tuz programını başarıya ulaştıran en büyük anahtardır⁽¹⁰⁾.

DSÖ'nün tavsiye ettiği potasyum iyodürlü tuzlardan (Bunlar;100.000 kısım NaCl'e karşılık 1 kısım potasyum iyodür içerirler) 10 g/gün alınması ile günlük ihtiyacın 2 katı kadar iyot alınmış olacaktır. Bu nedenle çalışmalardan birinde 5 g/gün iyotlu tuz önerilmiştir⁽²⁹⁾. Fakat bazı ülkelerde yemek tuzları dışında ekmeçler de iyotça zenginleştirildikleri için, bu uygulamanın yapıldığı ve beslenmenin de miktar ve çeşit olarak yeterli olduğu gelişmiş ülkelerde günlük iyot alımı 500µg/gün düzeyine ulaşmaktadır^(6,8,11,20,22,24,29).

Ülkemizin de önemli tıbbi problemlerinden olan endemik guatrın profilaksi, tanı ve tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Eskiden lugol solusyonu ile geçirtilmek istenen ve üzerinde fazla durulmayan guatr tedavisi artık bilimsel bir şekilde yapılmaya başlanmıştır. Ancak özellikle son yıllarda endemik guatr profilaksisinde kullanılan iyotlu tuzun hala bilimsellikten uzak bir şekilde kullanıldığı ve profilaksinin bilhassa guatr olmayan genç nesli tiroid hiperplazisi ve komplikasyonlarından korumaya yönelik olduğu gerçeği unutulmuş gibi görünmektedir^(3,8). Bugün için profilaksidedeki öneriler içinde iyotlu tuz başta gelmektedir. Ancak, ekmeğe iyodür yada iyodat

ilavesi, potasyum iyodür yada sodyum iyodür tabletlerinin kullanımı yanında oral yada parenteral iyotlu yağ preparatları da (Lipiodol amp ve Ultrafluide ampullerde 480 mg/ml iyot bulunmaktadır) önerilmektedir^(3,8,9,14,25,51). Bu çalışmalardan birinde parenteral olarak yapılan profilakside HIV ve Hepatit B gibi enfeksiyonların geçişi üzerinde durulmuştur⁽¹⁴⁾.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde kullanılacak sofrta tuzlarına iyot ilavesi gerekli olup 30/4/1968'de çıkarılan 6/9942 sayılı kararname ile sofrta tuzlarına potasyum iyodür ilavesinin gerekliliği belirtilmiş ve miktar için ise kilogramda 50 mg'dan az 70 mg'dan fazla olmaması gerektiği ifadesi sağlık mevzuatımızdaki gıda maddeleri tüzüğüünün 27. bölümünde bildirilmiştir⁽⁵²⁾.

HUMAN TİROGLOBULİN: İNSAN TİROGLOBULİNİ (hTg)

Tiroid bezindeki esas iyodoprotein olup molekül ağırlığı yaklaşık 660.000 dalton ve sedimantasyon katsayısı 19 S olan glikoprotein yapıda, tiroid dokusuna spesifik kompleks bir proteindir. Her birinde 115 tirozin amino asidi bulunan iki subünitesi vardır. Glikolize yapısı nedeniyle ağırlığının %8-10'unu karbonhidratlar, %0.2-1'ni ise İyot oluşturur. İyodun %70'i inaktif prekürsörler olan MIT ve DIT'de, %30'u iyodotironil kalıntıları olan T₃ ve T₄'te bulunur⁽³⁾. Tiroglobulin T₃ ve T₄'ün kolloid içindeki depo formudur. Kolloid tiroglobulin için sabit havuz görevi yapar^(21,26,27,35,36,53). Bazı besinlerin (A vitamini gibi) eksik alınması durumunda Tg sentezi bozulur, çünkü bu vitamin Tg çekirdeğine mannozun girişi için gereklidir⁽⁵⁴⁾.

Tiroglobulin tiroid hücrelerinin (tirosit) bazalinde sentezlenir ve ekstrasellüler kolloid içinde depolanmak üzere apikalden salınır. Bu salınım sırasında çok az bir miktar tiroglobulin sirkülasyona kaçar ve serumda ölçülebilen Tg kısmını oluşturur^(12,21,26,35,36).

Endositoz ile hücre içine alınan tiroglobulin hidrolize olunca T₃, T₄, MIT ve DIT gibi iyotlu bileşikler açığa çıkar. İyot kaynakları yeterli iken Tg'deki T₃/T₄ oranı yaklaşık 1/7 civarındadır İyot eksikliğinde bu oranda MIT/DIT oranıyla birlikte azalma gösterir. Tiroglobulininin hidrolizi ile açığa çıkan T₃, T₄, MIT ve DIT sıklıkla tiroid, karaciğer ve böbrekte bulunan, NADPH'ya bağımlı çalışan deiyodinaz enzimi ile iyotdan arındırılırlar^(26,27).

Kanda ve tiroid de meydana gelen iyodür havuzunun 2/3'nü MIT ve DIT'ten, 1/3'nü ise T_3 'ten gelen iyot oluşturur. İyotdan arınan tiroid hormonu artıkları apikalden bazale doğru hareketle yeniden tiroid hücresine girerler^(26,27).

Tiroglobulin sentezi, TSH sentezinin artması yada azalması ile doğrudan ilgilidir. Tg'nin sentezden sonra havuzda depolanması, ihtiyaç halinde hücreye endositozu basamaklarında da TSH rol oynar^(26,27).

Burgi ve arkadaşlarının çalışmasında normal tiroid bezinden Tg salınmasının sitoplazmayı baştan başa aşma şeklinde olduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁾. Uyarılmış bezlerden tiroglobulin salınımı için ise hücre içi sızıntı gibi değişik yolların olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada guatrli hastalarda tiroid bezinin yeni follikül gelişimi ile büyüdüğü ve eski folliküllerin damarlanmasındaki azalma nedeniyle nekroze olduğu bildirilmiştir. Oluşan nekroz sahalarından açığa çıkan kolloidal sızıntıdaki Tg lenfatikler aracılığı ile kana geçer ve serum Tg düzeyini yükseltir.

Guatrın (nodüler yada diffüz) tedavisi sırasında serum tiroglobulin düzeyinin takibi önemlidir. Teorik olarak guatrın T_4 ile medikal tedavisi esnasında tiroid dokusunda büzüşme olduğundan bu durum folliküler tiroglobulin sızmasını indükler. Ancak literatürdeki teorik karşılaştırmalarda guatrın medikal tedavisi ile serum tiroglobulininin normalizasyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir. Sonuç olarak guatrın T_4 ile medikal tedavisi sırasında bezde büzüşme ile birlikte olan tiroglobulin yüksekliğinin daha uzun sürmesi nodüler guatr gelişimi lehine değerlendirilmelidir. Kalıcı tiroglobulin yüksekliği ise nodüler guatrın cerrahi tedavisine karar vermede değerli bir parametre olarak gözönünde bulundurulmalıdır⁽⁴²⁾.

Tiroglobulin düzeyi birçok klinik tabloda farklılıklar gösterir. Yenidoğan bebekler, Graves hastalığı ve endemik guatrdaki tiroglobulin düzeyleri yüksektir^(26,27,55).

Bir deneysel çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; Tg sentezinde rol alan genlerdeki nokta mutasyonlar serum Tg'nin azalması ya da yokluğuna neden olurlar. Bu durum artmış TSH, azalmış T_4 ile kendini gösterir. Normalde yenidoğanlarda serum Tg yüksektir, düşük bulunması ise direkt tiroid disgenezisini düşündürmelidir⁽²⁶⁾.

Fenzi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada serum Tg düzeyi ile guatr derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur⁽⁴³⁾. Fenzi ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında ve önceki bir çok çalışmadaki ortak nokta endemik guatr bölgesinde serum Tg düzeyindeki artışın tiroid bezi büyüklüğü ile korele olduğudur⁽²⁾.

Ayrıca, subakut ağrısız tiroiditler,follikül hücrelerinden kaynaklanan maligniteler, tekrarlayan metastatik hastalıklarda ve herhangi bir nedene bağlı guatrda bez hacmi büyüdükçe tiroglobulin düzeyinde artma görülür⁽³⁶⁾.

Bir çok çalışmada serum Tg ile guatr derecesi arasındaki ilişkiye ait benzer sonuçlar ortaya konulmuş ve serum Tg'deki artışın oluşumunu açıklayan farklı çok sayıda mekanizma bildirilmiştir^(21,42).

Bu mekanizmalar; 1-Düşük iyotlu Tg tiroid bezinden kolay kurtulur.

2-Tg intrasellüler junction defektinden dışarı çıkabilir.

3-Zayıf iyotlu Tg kolloide ulaşmadan direkt olarak dolaşıma geçebilir.

4-Serum Tg büyük folliküllerin dejenerasyonu ile artabilir.

Ayrıca teorik olarak T₄ tedavisi ile tiroid dokusunun küçüldüğü ve bunun sonucu olarak tiroid folliküllerinden Tg sızmasının indüklendiği iddia edilmesine karşın bugüne kadar böyle bir mekanizmanın varlığı gösterilememiştir⁽⁴²⁾.

TİROİD ANTİKORLARI

Otoimmün tiroid hastalıkları, hipotiroidi ile giden Hashimoto hastalığı veya hipertiroidi ile giden Graves hastalığından, asemptomatik ötiroidi yada biyokimyasal hipotiroidiye kadar uzanan farklı klinik tabloları içeren bir spektrum gösterir^(21,40,43).

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid dokusuna karşı üç tür antijen-antikor sistemi tanımlanmıştır. Bunlar; Tiroglobulin ,kolloid doku ve mikrozomlara karşı gelişen antikordur. Tiroid antikorlarından, follikül hücresi mikrozoamlarına karşı gelişen antikora anti-mikrozomal antikor (Anti-M) , direkt tiroglobuline karşı gelişen antikora ise anti-tiroglobulin antikor (Anti-T) denir. Otoantikordardan Anti-T temel olarak immünoradiometrikassay (İRMA), Anti-M ise indirekt hemaglutinasyon (İHA) ile ölçülür⁽⁴⁵⁾. Ayrıca anti-T için <100ü/ml değerleri pozitif iken, anti-M için 1/400 ve üstündeki aglutinasyonlar pozitif kabul edilir⁽²¹⁾.

Anti-T; IgG yapısında olup , otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında öneri taşır. Anti-T; Graves ile Hashimoto hastalıkları ve idiopatik miksödem de artar. Ayrıca Anti-T hipotiroidi, ötiroidi ya da hipertiroidide de yükselebilir^(21,40,42,43).

Burgi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada endemik guatrli bölgede yaşayan 22 hastada guatr derecesi ile Tg düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği fakat hiçbir hastada anti-Tg antikoruna rastlanmadığı bildirilmiştir⁽⁴²⁾.

Otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid antikorlarının görülmesi yaş ilerledikçe ve özellikle kadınlarda fazladır. Bu sıklık ilk iki dekatda %10 iken altıncı dekatda %30 düzeylerine ulaşır. Bireylerde bu otoantikörlerin ölçülmesi ile ailesel yatkınlık ve otoimmün hastalıkların riski saptanabilmektedir^(21,40,42,43,56). Antitiroid antikorlar tiroid hücrelerinde DNA sentezini artırıp replikasyonu provake ederler⁽⁴¹⁾.

TİROKSİN BAĞLAYICI GLOBULİN (TBG)

TBG bir glikoprotein olup karaciğerde sentezlenir, molekül ağırlığı yaklaşık 36.000 ile 60.000 dalton arasında değişir. Tiroid hormonlarının primer taşıyıcısıdır. Sirkülasyondaki T_4 'ün %75'ni, T_3 'ün ise %60'nı taşır. TBG'nin T_4 'e afinitesi T_3 'e afinitesinden 2-10 kat daha fazladır.

Tiroid hormonlarını taşıyan diğer serum proteinleri TBPA ve albumindir. Albumin hem T_3 hem de T_4 'ü taşırken TBPA sadece T_4 'ü taşır. Tiroid hormonlarının çok az bir kısmı da serumda taşıyıcı proteinlere bağlanmadan serbestçe dolaşırlar. Bunlar; serbest T_3 (sT_3) ile serbest T_4 (sT_4) dir^(26,27). TBG seviyesi tiroid hormonlarının serbest kısımları ile değişiklik gösterir. Normalde ötiroid bireylerde total T_3 ve total T_4 düzeyleri artar, TBG ise buna paralel olarak düşer^(26,27). TBG seviyesi birçok klinik tabloda değişiklik gösterir. Konjenital nefrotik sendromlu infantlarda üriner yolla kaybedilen proteinler içinde TBG kaybı önemli bir yer tutar, bu durumda TBG düzeyi azalır, buna paralel olarak da sT_3 ve sT_4 düzeylerinde artma görülür^(26,27). Konjenital TBG eksikliği gibi kromozomal seviyedeki bazı anormalliklerin varlığında da TBG düzeyinde değişiklikler görülür^(26,27). Konjenital TBG eksikliği yada yokluğu 1/2400 sıklığında ve erkeklerde görülür, olguların %36'sında TBG $1\mu\text{g}/\text{lt}$ kadar düşüktür. Bu tablo X'e bağlı dominant geçiş gösterir ve X kromozomunun kısa kolundaki genler defektiftir. Konjenital TBG eksikliği yada yokluğunda vakaların 3/8'de lösinin proline dönmesi şeklinde kodon mutasyonu, geri kalan 5/8'de ise nokta mutasyonları sonucu proteinlerin tersiyer yapısı etkilenmiştir^(26,27). Konjenital TBG eksikliği, yenidoğanların neonatal hipotiroidi açısından taranmaları esnasında açığa çıkar. Bu hastalarda; T_4 düşük, Resin Triyodotironin uptaki (RT_3U) artmış ve sT_3 ile TSH normaldir. RT_3U Testi ; TBG düzeyini yada TBG'e bağlanma kapasitesini gösterdiği halde rutinde uygulanmayan bir test olduğundan kesin tanı için TBG düzeyinin RIA ile ölçülmesi gereklidir⁽²⁶⁾.

Hafif TBG eksikliği; 1/42000 sıklığında ve erkeklerde görülür.

Ağır TBG eksikliği daha az sıklıkta görülür ve bunlarda TBG düzeyi $< 5\mu\text{g}/\text{lt}$ dır.

Erişkinlerde görülen TBG düşüklüğü ise X'e bağlı dominant geçişlidir, 1/2500 sıklığında görülür ve zararsızdır⁽²⁶⁾. Bunlarda ; -T₄ artmıştır.

-T₃ değişik oranlarda artmıştır.

-TSH ve sT₄ ise normaldir.

-TBG düzeyi düşük,

- RT₃U testinde düşüklük vardır.

Bu nedenle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken anormal yüksek yada anormal düşük tiroid hormonlarının saptanması halinde T₃ ve T₄ düzeyleri ile birlikte mutlaka TBG düzeyide ölçülmelidir. TBG düzeylerinde değişiklik görüldüğü fakat herhangi bir tiroid hastalığının düşünülmediği durumlarda serum T₃ ve T₄ düzeylerindeki değişikliklere dikkat edilmelidir. Serum T₄ düzeyindeki artma hem sT₄ hem de TBG'ü artırır, buna karşın düşük serum T₄'ü ; düşük sT₄' ve TBG seviyelerinin nedenidir. Özetle ötiroidik bireylerde TBG düzeyi düşük ise total T₄ düzeyi de düşük, TBG yüksek ise total T₄ düzeyi de yüksek bulunur^(26,27).

Bu değişiklikler; TBG konsantrasyonunun plazma proteinlerindeki değişikliklere bağlı olarak azalması yada artması, TBG'e birinci dereceden bağlanan T₃ ile T₄ düzeylerinde belirgin değişikliklere neden olur. Dolaşımında TBG'in artışı buna bağlı T₃ ve T₄'ün artmasına, sT₃ ile sT₄'ün ise azalmasına neden olur. Serbest tiroid hormonlarının dolaşımında azalması, TSH'nun hipofizden salınmasını artırır ve tiroid hormonları tekrar normal düzeylerine çıkar^(26,27). Bunlara ilave olarak birbirinden farklı birçok klinik bozuklukta ve bazı ilaçların alınması halinde TBG düzeylerinde değişikliklerin olduğu görülür^(26,27).

TBG düzeyinde görülen değişiklikler şu şekilde sıralanabilir;

A-TBG seviyesinin arttığı durumlar^(26,27,36)

1-Gebelik

2-Oral kontraseptif kullanımı (östrojen içeriği nedeniyle)

3-Direkt östrojen tedavisi

4-Yenidoğanda (anneden geçen östrojenlere bağlı olarak ilk bir haftada yüksektir.)

- 5-Sirozda (bazen artar)
- 6-Akut enfeksiyöz hepatitte (bazen artar)
- 7-Akut intermittan porfiriada,
- 8-İlaç alımında (eroin, perfenazin)
- 9-İdiopatik (muhtemelen herediterdir)

B-TBG seviyesinin azaldığı durumlar^(26,27,36)

- 1-Androjen alımı
- 2-Renal hastalıklar (nefrotik sendromda idrarla kayba bağlı olarak)
- 3-Hipoproteinemik durumlar (malnütrisyon v.s)
- 4-İlaçlar ; a-Yüksek doz glukokortikoidler.
 - b-Anabolik steroidler.
 - c-L-Asparaginaz.
- 5-Karbonhidratı eksik glikoprotein sendromları.
- 6-Şiddetli sistemik hastalıklar.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Furgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında ocak 1996 - mart 1997 tarihleri arasında Malatya'da yapıldı.

Çalışmaya polikliniğine başvuran ve yaşları 4,5-24 arasında değişen guatrlı 41 hasta alındı. Kontrol (Go) grubunu ise aynı bölgede yaşayan ve guatrı olmayan 15 kişi oluşturdu. Gerek hasta grupları gerekse kontrol grubundaki bütün bireylerde; yaş, ağırlık, boy, boy yaşı, kemik yaşı gibi demografik verilere bakıldı. Gerek hasta grupları gerekse kontrol grubundaki bütün bireylere rutin fizik muayene ve bu fizik muayenenin bir parçası olarak da tiroid bezi muayenesi yapıldı. Hastalarda guatra eşlik eden başka hastalıkların olmadığı ekarte edildi.

Hastaları DSÖ'nün modifiye kriterleri dikkate alınarak "tiroid bezi büyüklüklerine göre en küçükten en büyüğe doğru" G_{1b}, G₂ ve G₃ olarak 3 gruba ayırdık^(3,5,7,21,39,40). Birinci grupta (G_{1b}); 17, ikinci grupta (G₂); 20 ve üçüncü grupta (G₃) ise 4 hasta mevcuttu.

Kontrol (G₀) grubundaki 15 hastadan 7'si (%46,7) kız, 8'i (%53,3) erkek olup, yaş ortalamaları $15.9 \pm 5,01$ yıl (8.5-24) idi.

Hasta gruplarında ise cinsiyet ve yaş; guatr derecesine (G_{1b}, G₂ ve G₃) göre değişti. G_{1b} deki guatrlı 17 (%41,4) hastanın 3'ü (%17,64) erkek, 14'ü (%82,36) kız ve yaş ortalaması 13.6 ± 4.6 yıl (4.5-18), G₂ deki 20 (%48,7) hastanın; 2'si (%10) erkek, 18'i (%90) kız ve yaş ortalaması $13,13 \pm 3,73$ yıl (5-19), G₃ deki 4 (%9,75) hastanın tümü kız olup yaş ortalaması $20 \pm 4,24$ yıl (15-24) idi.

Hasta ve kontrol gruplarından sabah 09.⁰⁰ ile 11.⁰⁰ saatleri arasında venöz yoldan 10-15 cc antikoagülsüz kan alındı, bir saat içerisinde laboratuarda serumları ayrılıp elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de bekletildi^(21,42,45). Hasta ve kontrol gruplarına 24 saatlik idrar toplandı ve bu idrarların volümü ml/gün olarak ölçülüp totalin içinden alınan iki idrar örneğinden birinde aynı gün kreatinin bakıldı, ikincisi ise iyot bakılmak üzere -20°C'de muhafaza edildi.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan spot idrar örneklerinden de kreatinin bakıldı, aynı örnekten alınan 8-10 ml kadar idrar ise iyot bakılmak üzere yine -20°C 'de muhafaza edildi^(21,42,45).

Analiz günü serum ve idrar örnekleri iki saat oda ısısında bekletildikten sonra spot ve 24 saatlik idrar örneklerinde ve serumda iyon analizör yöntemi kullanılarak total iyot değeri ppm(mg/lt) olarak ölçüldü ve daha sonra bu değerler $\mu\text{g/dl}$ 'ye çevrildi.

Diğer parametrelere ise merkez biyokimya laboratuvarında kullanılan rutin yöntemlerle bakıldı. T_3 (ng/dl), T_4 ($\mu\text{g/dl}$), TSH ($\mu\text{Ü/ml}$), sT_3 (pg/ml), sT_4 (ng/dl),Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG; mg/dl), human Tiroglobulin (hTg; ng/ml), Anti-Tg antikor (Anti-T; Ü/ml) olarak ve total protein ile albumin değerleri ise gr/dl cinsinden, spektrofotometrik olarak antimikrozomal antikor (Anti-M) ise İndirekt hemaglutinasyon (IHA) yöntemiyle ölçüldü. Diğer hematolojik ve biyokimya analizleri rutin laboratuvar yöntemleriyle yapıldı.

I-SERUMDA, SPOT İDRAR VE 24 SAATLİK İDRARDA İYOT TAYİN METODU

İyot ölçümleri yapılmadan önce kalibrasyon için bazı standart iyodür çözeltilerinin hazırlanması gerektiğinden, öncelikle elimizde mevcut olan ve litresinde 1000 ppm (mg/lt) iyot bulunan stok çözeltiden alınan belli miktardaki iyot ile standart iyodür çözeltileri hazırlandı ve bu standart çözeltiler kullanılarak iyodür elektrodunun değişik derişimlere bağlı verileri incelenip kalibrasyon eğrileri çizildi.

Bunun için hazırlanan standart iyodür çözeltilerinden 10 ml alınıp üzerine denemede kullanılan diğer reaktiflerden 18 ml KNO_3 , 0,5 ml HNO_3 ve 1,5 ml askorbik asit ilave edildi. Elde edilen 30 ml'lik çözeltilerin potansiyeli sabit karıştırma hızında, sıcaklık yaklaşık 25°C de tutularak Jenvey 3040 iyon analizörü ve Elit 281(924-102) iyodür seçimli elektrot kullanılarak ölçüldü. Ölçümler tek bir çözelti için birbirine yakın değerler bulunana kadar sürdürüldü. Elde edilen potansiyel değerleri ile iyodür derişiminin negatif logaritması arasındaki grafik çizildi.

Elementel iyot ve iyotriksit (IO_3^-) dahil olmak üzere bütün iyot türlerinin askorbik asit ile indirgenip iyodür oluşması esasına dayanan bu yöntemle iyodür tayini için serum, spot idrar ve 24 saatlik idrar örneklerinin herbirinden birer ml alınarak üzerine yukarıda bahsedilen reaktifler ilave

edildi ve pH 1-2 de 15 dakika kadar tutuldu. Daha sonra iyon seçici elektrodlar kullanılarak çözelti potansiyeli ölçüldü. Ölçülen potansiyellere eşdeğer olan derişim değerleri grafik yardımı ile bulunup kaydedildi. Ölçümler ppm (mg/l) cinsinden yapıldığı için bu değerler tek tek 100 ile çarpılarak μ /dl ye çevrildi ve bu şekilde kaydedilip değerlendirmeye alındı.

II-DİĞER PARAMETRELERİN ÖLÇÜM METODLARI

A-Tiroid Hormonlarının Ölçüm metodları: Hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarındaki mevcut ticari gereç ve yöntemler kullanılarak yapıldı .

1-T₃=Triiodotironin Ölçümü: DPC-İmmulite cihazı kullanılarak, Limünoimmünoassay (LIA) yöntemi ile ng/dl olarak ölçüldü. T₃ için 80-210 ng/dl arası değerler normal kabul edildi^(12,26,27,45).

2-sT₃=Serbest Triiodotironin Ölçümü: Gambi-H gama sayacı kullanılarak, Radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile pg/ml olarak ölçüldü. sT₃ için 1,4 ile 4,4 pg/ml arası değerler normal kabul edildi⁽²⁷⁾.

3)T₄=Tiroksin:Tetraiodotironin Ölçümü : DPC-İmmulite cihazı kullanılarak, Limünoimmüno assay (LIA) yöntemi ile μ g/dl olarak ölçüldü. T₄ için 5-12 μ g/dl arası değerler normal kabul edildi^(12,26,27,45).

4-sT₄=SerbestTiroksineÖlçümü:DPC-İmmulite cihazı kullanılarak, Limünoimmünoassay(LIA) yöntemi ile ng/dl olarak ölçüldü. sT₄ için 0,4-2,4 ng/dl arası değerler normal kabul edildi^(12,26,27,45).

B-TSH'nun (Tirotropin) Ölçüm metodu: "DPC'nin 3.jenerasyon TSH" kiti ve DPC-İmmulite cihazı kullanılarak, Limünoimmünoassay (LIA) yöntemi ile μ İÜ/ml olarak ölçüldü. TSH için 0,4-4 μ IU/ml arası değerler normal kabul edildi^(12,26,27,45).

C-Tiroksin bağlayıcı globulin(TBG) Ölçümü: "Gamma-Dab (125) RIA" kiti kullanılarak, Radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile μ g/ml olarak ölçüldü. Ancak literatürde sıklıkla mg/dl olarak bildirildiğinden μ g/ml değerleri 10'a bölünerek mg/dl şeklinde kaydedildi, 5-10 yaş için:2,5-10

mg/dl, 10-15 yaş için:2,1-4,6 mg/dl, 15 yaş üstündekiler için ise: 1,5-4 mg/dl arası değerler normal kabul edildi⁽²⁷⁾.

D-Human Tiroglobulin (hTg) Ölçümü: “HTGK-2 (P001701) SORİN-biomedica” kiti kullanılarak Immünoradiometrikassay (IRMA) yöntemi ile ve ng/ml olarak ölçüldü. HTg için <50 ng/dl değerleri negatif, bunun üstündekiler ise pozitif kabul edildi^(26,36,43)

E-Tiroid Antikorlarının Ölçülmesi:

1-Anti-Tiroglobulin(Anti-T) Ölçümü: Tiroglobulin otoantikorları “A-B-H TGK-3 (P000172) SORİN biomedica” kiti kullanılarak, immünoradiometrikassay (IRMA) yöntemi ve Ü/ml olarak ölçüldü. Anti-T için <100 Ü/ml değerleri negatif, bunun üstündeki değerler ise pozitif kabul edildi^(42,45).

2-Tiroid mikrozomal Antibody (Anti-M) Ölçümü: Anti-M düzeyleri “SERODIA-AMC” kiti kullanılarak ve indirekt hemaglutinasyon (IHA) yöntemi kullanılarak elde edilen dilusyonlardan <1/400 olanlar; negatif, 1/400 ve üstü değerler ise; pozitif olarak kaydedildi^(42,45).

F-Total Protein ve Albumin (Tprot/Alb) Ölçümü: “Beckman-Sinkron-4 (Cx₄) otoanalizörü” kullanılarak, spektrofotometrik yöntem ile g/dl olarak ölçüldü ve total protein için; 5,5-7,8 g/dl, albumin için ise; 4-5,3 g/dl değerleri normal kabul edildi⁽²⁷⁾.

G-Kreatinin (Spot idrar ve 24 saatlik idrarda) Ölçümü: Spot idrar ve 24 saatlik idrarlardaki kreatinin tayini için “Beckman-Sinkron-3 (Cx₃)” aleti kullanıldı, alkalin pikrat yöntemi uygulanarak, spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kreatinin tayini esnasında mg/dl olarak elde edilen değerler daha sonra 1000’ne bölünüp gr/dl’ye çevrildi ve 24 saatlik idrar kreatinini için normal değer; 5,2-41 mg/kg/24 saat kabul edildi.

İSTATİSTİK METODLARI

Mevcut parametrelerin korelasyonları için Spearman korelasyon testi, guatr derecesinin kontrol ve hasta guruplarında karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney -U testi uygulandı^(14,39,55).

BULGULAR

Çalışma grubunu polikliniğe başvuran guatrlı 41 hasta, kontrol (Go) grubunu ise aynı bölgede yaşayan ve guatrı olmayan 15 kişi oluşturdu. Kontrol ve hasta gruplarında ki bulgular farklılık gösteriyordu.

Tablo V'te görüldüğü gibi; kontrol (G₀) grubundaki 15 hastadan 7'si (%46,7)kız, 8'i (%53,3) erkek olup, yaş ortalamaları $15.9 \pm 5,01$ yıl (8.5-24) idi.

Hasta gruplarında ise cinsiyet ve yaş; guatr derecesine (G_{1b}, G₂ ve G₃) göre değişkendi. G_{1b} deki guatrlı 17 (%41,4) hastanın 3'ü (%17,64) erkek, 14'ü (%82,36) kız ve yaş ortalaması 13.6 ± 4.6 yıl (4.5-18), G₂ deki 20 (%48,7) hastanın; 2'si (%10) erkek, 18'i (%90) kız ve yaş ortalaması $13,13 \pm 3,73$ yıl (5-19), G₃ deki 4 (%9,75) hastanın tümü kız olup yaş ortalaması $20 \pm 4,24$ yıl (15-24) idi (Tablo V, Grafik I,II).

Ağırlık; kontrol grubunda $59,63 \pm 20,08$ kg (31,5-96), hasta gruplarından; G_{1b}'de; $41,26 \pm 13,44$ kg (20-64), G₂'de; $42,85 \pm 12,50$ kg (18-61), G₃'de; $57,13 \pm 10,27$ kg (4,3-67,5) olarak bulundu. Ağırlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$, Tablo V, Grafik III).

Boy; kontrol grubunda $159,2 \pm 16,67$ cm (134-182), G_{1b}'de $148,18 \pm 17,74$ cm (106-168), G₂'de $150,2 \pm 14,27$ cm (106-169) ve G₃'de $158 \pm 6,27$ cm (150-165) olarak tespit edildi (Tablo V, Grafik IV).

Boy yaşı kontrol grubunda $14,91 \pm 3,54$ yıl (9,5-18), G_{1b}'de $12,09 \pm 3,63$ yıl (4,5-18) G₂'de $12,81 \pm 3,37$ yıl (4,5-18) ve G₃'de $14,65 \pm 2,55$ yıl (12-18) olarak tespit edildi (Tablo V, Grafik V).

Boy ve boy yaşı açısından hasta grupları arasında ve kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunamadı ($P > 0,05$, Tablo-V).

Kemik yaşı; kontrol grubunda $14,77 \pm 3,73$ yıl (9-18), hasta gruplarından G_{1b}'de $12,72 \pm 4,20$ yıl (4,5-18), G₂'de $12,68 \pm 3,55$ yıl (5-18) ve G₃'de $17,25 \pm 1,50$ yıl (15-18) olarak tespit edildi. Kemik yaşı G₃'de diğer iki hasta grubuna ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti.

Ayrıca kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (P<0.05), G_{1b} grubu ile G₃ grubu arasında (P<0.05) ve G₂ grubu ile G₃ grubu arasında (P<0.05) kemik yaşı açısından anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı (Tablo V, Grafik VI).

Serum iyotu; G₀'da; $6,37 \pm 2,35$ µg/dl (4,5-12,3), G_{1b}'de; $5,35 \pm 1,55$ µg/dl (3-8), G₂'de; $4,39 \pm 1,77$ µg/dl (1,40-8,20), G₃'de; $4,13 \pm 1,87$ µg/dl (2,70-6,80) olarak ölçüldü. Serum iyotu açısından G₀ ile G₂ arasında (p<0,001), G₀ ile G₃ arasında (p<0,001) ve G_{1b} ile G₂ arasında (p<0,05) gibi anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı (Tablo VI, Grafik VII).

Yirmidört saatlik idrar iyotu; G₀'da; $59,6 \pm 18,2$ µg/gün (33,8-100), G_{1b}'de; $48,5 \pm 22,7$ µg/gün (28,8-112), G₂'de; $30,80 \pm 12,3$ µg/gün (13,8-60), G₃'de; $39,4 \pm 21,4$ µg/gün (20,70) idi. Ayrıca G₀ ile G₃ arasında (p<0,001) ve G_{1b} ile G₂ arasında (p<0,001) ve G_{1b} ile G₃ arasında (p<0,001) anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı (Tablo VI, Grafik VIII).

Spot idrar iyotu (µg) / spot idrar kreatinin (g) oranı ise G₀'da; $83,54 \pm 38,57$ µgI/g kreatin (30,77-142,80), G_{1b}'de; $60,82 \pm 8,91$ µgI/g kreatin (32,26-93,75), G₂'de; $51,04 \pm 15,18$ µgI/g kreatin (28,83-77,92), G₃'de ; $44,82 \pm 21,47$ µgI/g kreatin (21,70-72,37) olarak bulundu. Ayrıca G₀ ile G₂ arasında (p<0,001) ve G₀ ile G₃ arasında (p<0,001) anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı (Tablo VI, Grafik IX).

Diğer parametrelerden, total protein; kontrol grubunda $7,88 \pm 0,83$ g/dl (6,90-10) olup hasta gruplarında guatrın derecesine göre çok küçük değişiklikler göstermekteydi. G_{1b}'de; $7,51 \pm 0,49$ g/dl (6,80-8,40); G₂'de; $7,39 \pm 0,77$ g/dl (6,8-8,0), G₃'de; $7,40 \pm 0,57$ g/dl (6,80-8,10) olarak ölçüldü. Total protein açısından kontrol grubu dahil gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (P>0,05) (Tablo VI, Grafik X).

Albumin; kontrol (G₀) grubunda; $5,03 \pm 0,37$ g/dl (4,40-5,90), hasta gruplarından G_{1b}'de; $4,81 \pm 0,30$ g/dl (4,30-5,40), G₂'de; $4,68 \pm 0,42$ g/dl (3,90-5,50), G₃'de; $4,60 \pm 0,18$ g/dl (4,40-4,80) idi. Albumin kontrol grubu dahil bütün gruplarda normal sınırlarda bulundu. Buna rağmen, guatr derecesi arttıkça azalma gösteriyordu. Albumin açısından gruplardan G₀ ile G₂ arasında (p<0,05) ve G₀ ile G₃ arasında (p<0,05) anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü (Tablo VI, Grafik XI).

Serum TBG düzeyi; G₀'da; 3,15±0,69 mg/dl (2,10-4,80), G_{1b}'de; 3,23±0,67 mg/dl (2,30-4,40), G₂'de; 3,44±0,54 mg/dl (2,70-5,00), G₃'de; 3,10±0,18 mg/dl (2,90-3,30) olarak ölçüldü. Guatr derecesi ile serum TBG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (P > 0,05, Tablo VII, Grafik XXI).

Serum Tiroglobulin değerleri kontrol grubunda 15,07±12,5 ng/ml (5,10-48), G_{1b}'de; 54,65±81,5 ng/ml (2,20-352,4), G₂'de; 142,2±156 ng/ml (0,90-405,4) ve G₃'de; 174±194,5 ng/ml (5,30-365,2) olarak saptandı (Tablo VII). Kontrol grubunda normal değerlerin altında (<50) olan ve G_{1b}'den itibaren normalin üstü değerlere ulaşan sTg değerlerinin guatr derecesiyle doğru orantılı bir artış göstererek G₃'de en yüksek değerine ulaştığı görüldü. Gruplar arasında serum Tg açısından görülen bu fark G₀ ile G_{1b} arasında (p<0,05), G₀ ile G₂ arasında (p<0,05), G₀ ile G₃ arasında (p<0,05) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo VII, Grafik XIX).

Anti-T düzeyleri; G₀'da; 16,9±29,57 Ü/ml (3,5-93,50), G_{1b}'de; 28,26±74,8 Ü/ml (3,40-316,1), G₂'de 54,4±58,9 Ü/ml (3,40-160) ve G₃'de 178,85 ± 176,89 Ü/ml (9-427) olarak tespit edildi. G₀, G_{1b} ve G₂ de normal sınırlar(<100) içinde olan bu değerler G₃'de normal değerinin (<100) iki katına (178,85 ± 176,89 Ü/ml (9-427) yaklaşmış olarak saptandı. Üçüncü grup ile diğer gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (P<0,001, Tablo VII, Grafik XX).

Anti-M; kontrol grubundaki bireylerin tümünde (%100) negatif (<1/400) idi. Hasta grubunda ise 41 hastanın 9 (%21,95) 'unda pozitif idi. Hasta gruplarına göre bakıldığında; G_{1b}'deki 17 hastanın 14'ünde (%82,35) negatif, bir hastada (%5,8) 1/400, iki hastada (%11,5) ise 1/1600 bulundu. G₂'deki 20 hastanın 4'ünde (%20) 1/1600, 16 hastada (%80) ise negatif bulundu. G₃'teki 4 hastanın ikisinde (%50) negatif, birinde (%25) 1/400 ve geriye kalan bir hastada (%25) ise 1/1600 olarak tespit edildi. Pozitif sonuçlar hasta gruplarından G₃'de; %4,87, G_{1b}'de; %7,3 ve G₂'de ise %9,75 olarak bulundu (Tablo VII, Grafik XXII).

Çalışmaya dahil ettiğimiz diğer parametrelerden T₃; G₀'da; 187,6±48,10 ng/dl (134-182), G_{1b}'de; 179±41,6 ng/dl (95-256), G₂'de; 187±35,5 ng/dl (161-238) ve G₃'de; 190,9±42 ng/dl (107-270) olarak ölçüldü (P>0,05, Tablo VII, Grafik XII).

sT₃ ise G₀'da; 4,05±0,81 pg/ml (2,99-5,94), G_{1b}'de; 3,58± 0,89 pg/ml (2,23-5,95), G₂'de; 4,08±1,60 pg/ml (1,11-8,79), G₃'de; 3,42±0,9 pg/ml (2,48-4,58) olarak ölçüldü (P>0,05, Tablo VII, Grafik XIII).

T₄; G₀'da; 4,05±0,81µg/dl (2,99-5,94), G_{1b}'de; 3,58±0,89 µg/dl (2,23-5,95), G₂'de; 4,08± 1,60 µg/dl (1,11-8,79), G₃'de; 7,79±2,57 µg/dl (2,30-12,70) olarak ölçüldü (P>0,05, Tablo VII, Grafik XIV).

sT₄ ise, G₀'da; 1,48±0,27 ng/dl (1,00-1,90), G_{1b}'de; 1,44±0,55g/dl (0,15-2,27), G₂'de; 1,25 ± 0,5 ng/dl (0,54-2,00), G₃'de; 1,23±0,4 ng/dl (0,73-1,70) olarak ölçüldü (P>0,05, Tablo VII, Grafik XV).

T₃/T₄x100 oranı: G₀'da; 1,96±0,48 (1,24-2,66), G_{1b}'de; 1,99±0,48 (1,16-3,16), G₂'de; 2,53± 1,32 (1,60-4,49), G₃'de; 2,75±1,40 (1,52-7,26) olarak saptandı. T₃/T₄x100 oranı guatr derecesi ile doğru orantılı olarak artış gösteriyordu. T₃/T₄x100 oranı açısından Go ile G₂ arasında (p<0,05), Go ile G₃ arasında (p<0,001) ve G_{1b} ile G₃ arasında (p<0,05) şeklinde istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu saptandı (Tablo VII, Grafik XVIII).

sT₃/sT₄ x100 oranı: G₀'da; 0,27±0,3 (0,29-0,3), G_{1b}'de; 0,24±0,16 (0,14-0,26), G₂'de; 0,32±0,28 (0,08-0,43), G₃'de ; 0,28 ± 0,22 (0,27-0,34) olarak bulundu. Bu oran açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (P>0,05, Tablo VII, Grafik XVII).

Serum TSH; G₀'da 1,73±1,10 µIU/ml (0,38-3,80), G_{1b}'de; 2,01±0,91µIU/ml (0,08-3,30) G₂'de; 2,77±2,73µIU/ml (0,10-12), G₃'de; 0,93±1,09 µIU/ml (0,04-2,28) olarak ölçüldü (P>0,05, Tablo-VII). Ancak, bu sonuçlar guatr derecesi ile T₃ arasında, guatr derecesi ile T₄ arasında, guatr derecesi ile sT₃ arasında, guatr derecesi ile sT₄ arasında, guatr derecesi ile TSH arasında ve guatr derecesi ile sT₃/sT₄x100 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını göstermektedir (P >0,05, Tablo VII, Grafik XVI).

TABLO-V: DEMOGRAFİK VERİLER

| GRUPLAR | YAŞ(YIL) mean±SD (Min-Max) | CİNS(K/E) mean±SD (Min-Max) | AĞIRLIK(Kg) mean±SD (Min-Max) | BOY (CM) mean±SD (Min-Max) | BOY YAŞI (YIL) mean±SD (Min-Max) | KEMİK YAŞI (YIL) mean±SD (Min-Max) |
|---|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Kontrol (G ₀) (15 Kişi) | 15.93 ± 5.01 (8.5 - 24) | 7 Kız (%46,7) 8 Erkek (%53,3) | 59.63 ± 20.08 (31.5 - 96) | 159.2 ± 16.67 (134-182) | 14.91 ± 3.54 (9.5 - 18) | 14.77 ± 3.73 (9 - 18) * |
| Hastalar G _{1b} (17 Hasta) (%41,4) | 13.60 ± 4.62 (4.5 - 20) | 14 Kız (%82,36) 3 Erkek(%17,64) | 41.26 ± 13.44 (20 - 64) | 148.18 ± 17.74 (106 - 168) | 12.9 ± 3.63 (4.5 - 18) | 12.72±4.20 (4.5-18) * |
| G ₂ (20 Hasta) (%48,7) | 13.13 ± 3.73 (5 - 19) | 18 Kız (%90) 2 Erkek (%10) | 42.85 ± 12.50 (18 - 61) | 150.2 ± 14.27 (106-169) | 12.81 ± 3.37 (4.5 - 18) | 12.68 ± 3.55 (5 - 18) * |
| G ₃ (4 Hasta) (%9,75) | 20.0 ± 4.24 (15 - 24) | 4 Kız (%100) | 57.13 ± 10.27 (4.3 - 67.5) | 158.0 ± 6.27 (150 - 165) | 14.65 ± 2.55 (12 - 18) | 17.25 ± 1.50 (15 - 18) * |

*P<0,05(G₀-G₃,G_{1b}-G₃,G₂-G₃)

TABLO-VI: İYOT VE TOTAL PROTEİN İLE ALBÜMİN SONUÇLARI

| GRUPLAR | serum iyotu ($\mu\text{g} / \text{dl}$) mean \pm SD (Min-Max) (N:4-8) | spot idr iyotu (μg) / Spot idrar kreatini (g) mean \pm SD (Min-Max) (N: > 100) | 24 st idrar iyotu ($\mu\text{g} / \text{gün}$) mean \pm SD (Min-Max) (N: > 100) | T.Prot(g/dl) mean \pm SD (Min-Max) (N:5-7,8) | Albu(g/dl) mean \pm SD (Min-Max) (N:4-5,3) |
|--|--|--|--|---|---|
| <u>Kontrol Grubu</u> (Go) (15 Kişi) | 6.37 \pm 2.35 (4.5-12.3) * | 83.54 \pm 38.57 (30.77-142.8) ** | 59,6 \pm 18.2 (33,8-100) *** | 7.88 \pm 0.83 (6.90-10) | 5.03 \pm 0.37 (4.40-5.90) **** |
| <u>Hastalar:</u> G1b (17Hasta) | 5.35 \pm 1.55 (3-8) * | 60.82 \pm 18.91 (32.26 -93.75) | 48,5 \pm 22,7 (28,8-112) *** | 7.51 \pm 0.49 (6.80-8.40) | 4.81 \pm 0.30 (4.30-5.40) |
| G2 (20 Hasta) | 4.39 \pm 1.77 (1.40-8.20) * | 51.04 \pm 15.18 (28.83-77.92) ** | 30,80 \pm 12,3 (13,8-60) *** | 7.39 \pm 0.77 (6,8- 8,0) | 4.68 \pm 0.42 (3.90-5.50) **** |
| G3 (4 Hasta) | 4.13 \pm 1.87 (2.70-6.80) * | 44.82 \pm 21.47 (21.70-72.37) ** | 39,4 \pm 21,4 (20-70) *** | 7.40 \pm 0.57 (6.80-8.10) | 4.60 \pm 0.18 (4.40-4.80) **** |

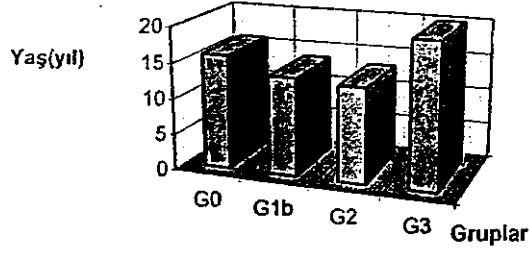
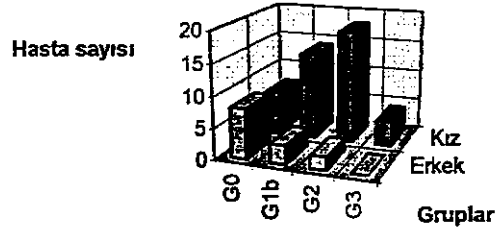
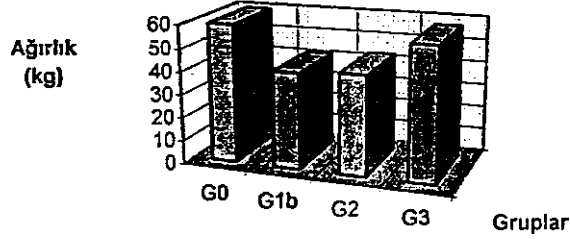
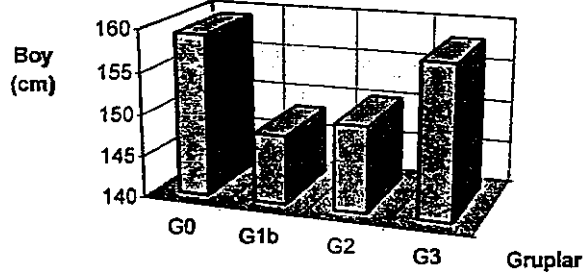
*=P< 0,05 (G1b-G2) ve **=P<0,001(Go-G2,Go-G3), **=P<0,001(Go-G2,Go-G3) ***=P<0,001(Go-G3,G1b-G2,G1b-G3), ****=P<0,05(Go-G2,Go-G3)

TABLO-VII : TİROİD HORMON VE ANTİKORLARI İLE hTg ve TBG SONUÇLARI

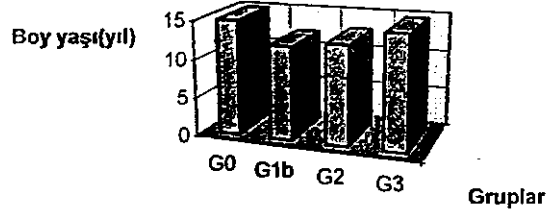
| GRUPLAR | T3 (ng/dl) mean±SD (Min-Max) (N:80-210) | sT3(pg/ml) mean±SD (Min-Max) (N:1,4 - 4,4) | T4 (µg/dl) mean±SD (Min-Max) (N:4,5-12,5) | sT4 (ng/dl) mean±SD (Min-Max) (N:0,4-2,4) | TSH(µU/ml) mean±SD (Min-Max) (N:0,4-4,5) | sT3/sT4 x100 mean±SD (Min-Max) (N:0,3) | T3/T4 x100 mean±SD (Min-Max) (N:1,5-2) | hTg (ng/ml) mean±SD (Min-Max) (N:<50) | Anti-T(Ü/ml) mean±SD (Min-Max) (N:< 100) | TBG(mg/dl) mean±SD (Min-Max) (N:2,5-10) | Anti - M mean±SD (Min-Max) (N:<1/400) |
|---------------------------------------|--|---|--|--|---|--|---|--|---|--|--|
| Kontrol Grubu (Go) (15 Kişi) | 187,6±48,1 (134-182) | 4,05 ± 0,81 (2,99-5,94) | 9,60 ± 1,23 (8,00-11,70) | 1,48 ± 0,27 (1,00-1,90) | 1,73 ± 1,10 (0,38-3,80) | 0,27 ± 0,3 (0,29-0,31) | 1,96 ± 0,48 (1,24-2,66) | 15,07 ± 12,5 (5,10-48) | 16,9±29,57 (3,50-93,50) *** | 3,15 ± 0,69 (2,10-4,80) | <1/400(15) x |
| Hastalar: G1b (17 Hasta) | 179 ±41,6 (95-256) | 3,58 ± 0,89 (2,23-5,95) | 9,08 ± 1,69 (6,70-13,10) | 1,44 ± 0,55 (0,15-2,27) | 2,01 ± 0,91 (0,08-3,30) | 0,24 ± 0,16 (0,14-0,26) | 1,99 ± 0,48 (1,16-3,16) | 54,65 ± 81,5 (2,20-352,4) ** | 28,26 ± 74,8 (3,40-316,1) | 3,23 ± 0,67 (2,30-4,40) | <1/400 (14) x 1/400 (1) y 1/1600 (2) z |
| G2 (20 Hasta) | 187 ± 35,5 (161-238) | 4,08 ± 1,60 (1,11-8,79) | 8,17 ± 2,08 (5,30-10,10) | 1,25 ± 0,5 (0,54-2,00) | 2,77 ± 2,73 (0,10-12) | 0,32 ± 0,28 (0,08-0,43) | 2,53±1,32 (1,59-4,49) | 142,2 ± 156 (0,90-405,4) ** | 54,4 ± 58,9 (3,40-160) | 3,44 ± 0,54 (2,70-5,00) | <1/400 (16) x 1/1600 (4) z |
| G3 (4 Hasta) | 190,9±42 (107-270) | 3,42 ± 0,9 (2,48-4,58) | 7,79 ± 2,57 (2,30-12,70) | 1,23 ± 0,4 (0,73-1,70) | 0,93 ± 1,09 (0,04-2,28) | 0,28 ± 0,22 (0,27-0,34) | 2,75 ± 1,40 (1,52-7,26) | 174±194,5 (5,30-365,2) ** | 178,85±177, (9,00-427,0) *** | 3,10 ± 0,18 (2,90-3,30) | <1/400 (2) x 1/400 (1) y 1/1600 (1) z |

* = P < 0,05 (Go-G2, G1b -G3) ve ** = P < 0,001 (Go -G3) *** = P < 0,001 (Go-G3)

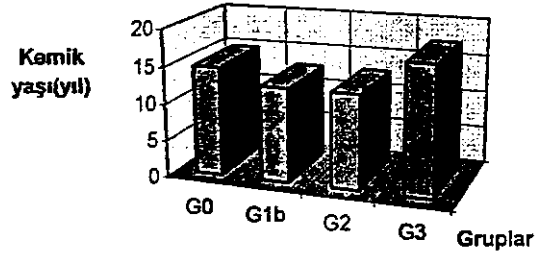
x = < 1/400 (Negatif), y = 1/400 (1 pozitif), z = 1/1600 (2 pozitif), Not: Anti-M sütununda () içi rakamlar kontrol ve hasta sayılarını göstermektedir.

GRAFİK-I Gruplara göre yaş ortalaması değerleri**GRAFİK-II** Grupların cinsiyete göre dağılımı**GRAFİK-III** Gruplara göre ağırlık ortalamaları**GRAFİK-IV** Gruplara göre boy ortalama değerleri

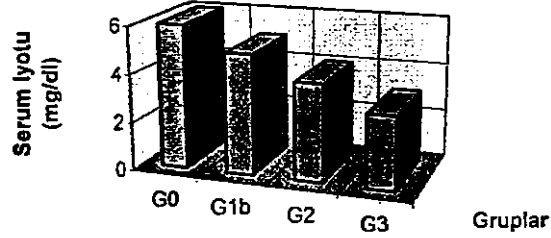
GRAFİK-V Gruplara göre boy yaşı ortalaması



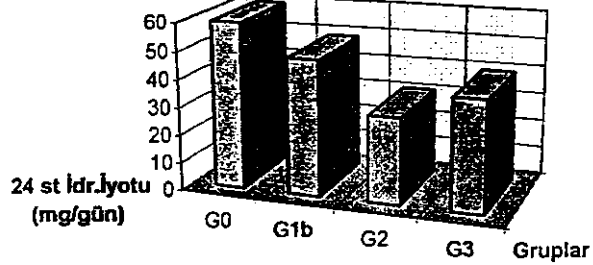
GRAFİK-VI Gruplara göre kemik yaşı ortalaması



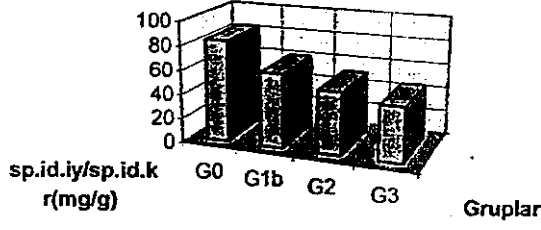
GRAFİK-VII Gruplar göre serum iyot değerleri



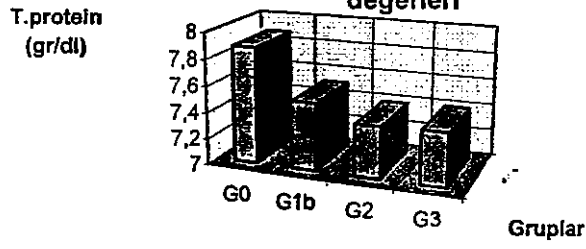
GRAFİK-VIII Gruplara göre 24 saatlik idrar iyotu



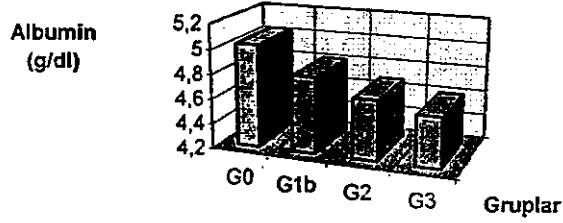
GRAFİK-IX Gruplara göre spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı



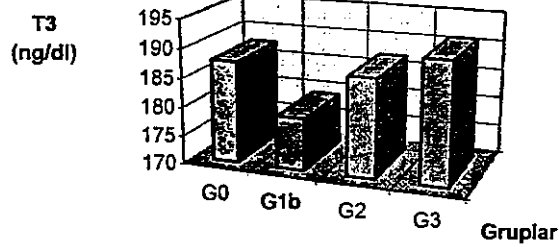
GRAFİK-X Gruplara göre Total protein değerleri



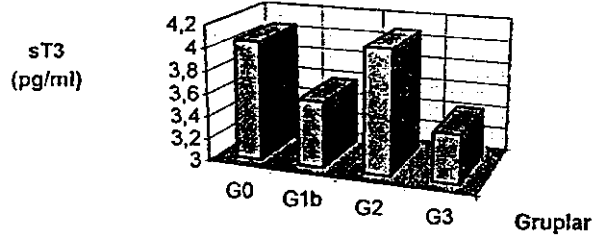
GRAFİK-XI Gruplara göre albumin değerleri



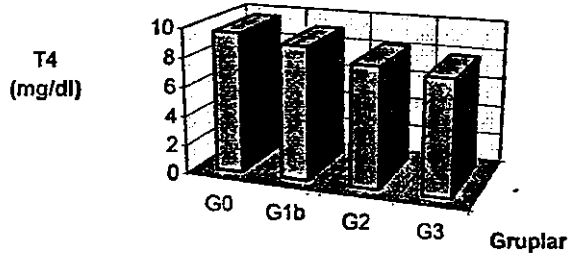
GRAFİK-XII Gruplara göre T3 değerleri



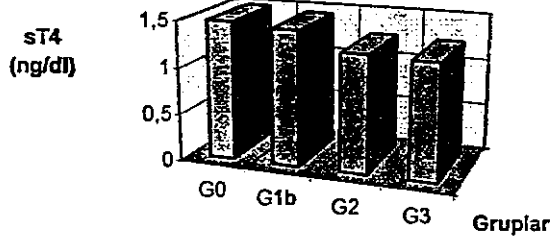
GRAFİK-XIII Gruplara göre sT3 değerleri



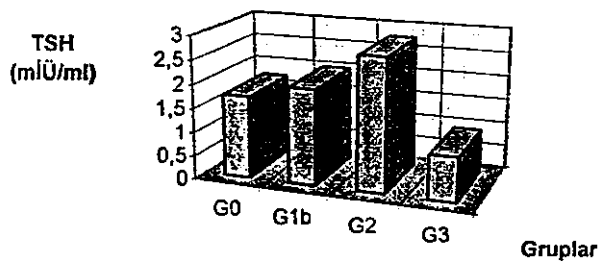
GRAFİK-XIV Gruplara göre T4 değerleri



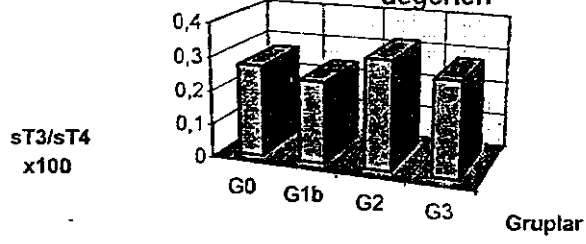
GRAFİK-XV Gruplara göre sT4 değerleri



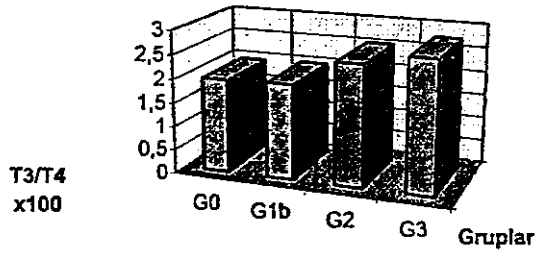
GRAFİK-XVI Gruplara göre TSH değerleri



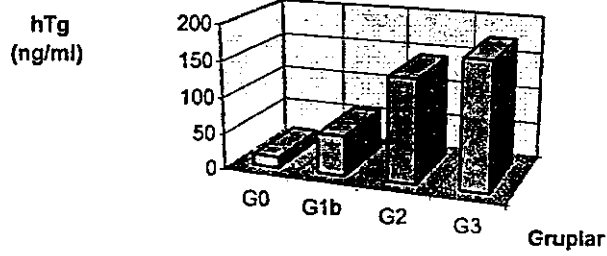
GRAFİK-XVII Gruplara göre sT3/sT4x100 oranı değerleri



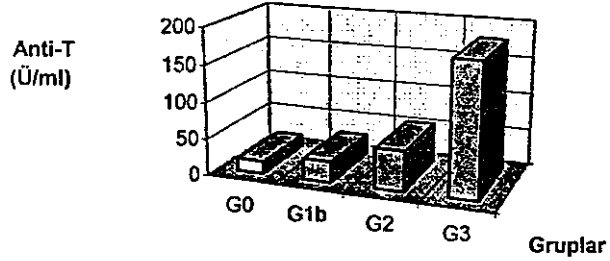
GRAFİK-XVIII Gruplara göre T3/T4x100 oranı



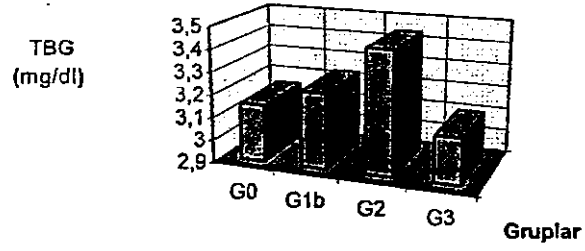
GRAFİK-XIX Gruplara göre hTg değerleri



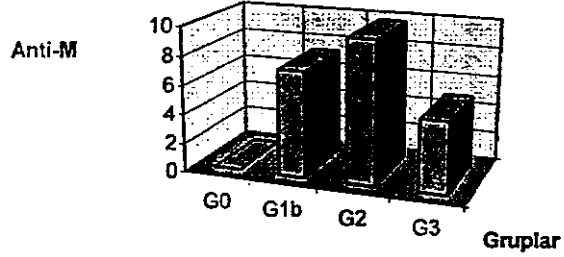
GRAFİK-XX Gruplara göre anti-T değerleri



GRAFİK-XXI Gruplara göre TBG değerleri



GRAFİK-XXII Gruplara göre anti-M değerleri



KORELASYONLAR

Kontrol ve çalışma gruplarında çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız bazı parametreler arasında negatif veya pozitif yönlerde anlamlı korelasyonlar bulundu.(Tablo VIII - XI)

Kontrol (G₀) grubunda; Albumin ile sT₄ arasında ($r= 0,57, P<0.05$), T₄ ile TBG arasında ($r= 0,68, P<0.05$), T₄ ile spot idrar iyotu / spot idrar kreatinini oranı arasında ($r= 0,68, P<0.001$), hTg ile T₃ arasında ($r= 0,52, P<0.05$),TBG ile TSH arasında ($r= 0,65, P<0.001$) ve sT₃ ile T₃ arasında($r= 0,74, P<0.001$) pozitif yönde, fakat anti-T ile T₄ arasında ($r= -0,59, P<0.05$), anti-T ile 24 saatlik idrar iyotu arasında ($r= -0,76, P<0.05$), sT₃ ile sT₄ arasında ($r= -0,50, P<0.05$) ise negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu (Tablo VIII, Grafik XXIII - XXV).

| Gurup | Alb | TBG | hTg | TSH | T ₃ | sT ₃ | T ₄ | sT ₄ | Anti-T | spot.i.iyot /spt.i.krea * | İdr./24 st ** |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| G ₀ (Kontrol) | a 5,0±0,3 (4,4-5,9) | b,g 3,1±0,6 (2,1-4,8) | f 15±12,5 (5,1-48) | g 1,7±1,1 (0,3-3,8) | f,h 187±48 (134-182) | h,i 4±0,8 (3-5,9) | b,c,d 9,6±1,2 (8-11) | a,i 1,44±0,2 (1,0-1,9) | d,e 16,9±29,5 (3,5-93,5) | c 83,5±38,5 (31-143) | e 6,2±1,5 (4,2-10) |

a= Alb-sT₄ ($r=0,57,p<0,05$), b=TBG-T₄($r=0,68,p<0,05$), c =T₄- spot.i.iyot /spt.i.krea ($r=0,68,p<0,001$), d=T₄ -Anti-T($r= - 0,59,p<0,05$),
e=Anti -T -24 saatlik idrar iyotu ($r= -0,76,p<0,05$), f=hTg -T₃($r=0,52,p<0,05$), g =TBG -TSH($r=0,65,p<0,001$),
h=sT₃ -T₃($r=0,74, p<0,001$), i=sT₃ -sT₄($r= - 0,50 p<0,05$) * = spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı. ** =24 saatlik idrar iyotu

Tablo-VIII: Kontrol grubu korelasyon sonuçları

Birinci grup (G_{1b}) hastalarımızda; G_{1b}'de Albumin ile hTg arasında ($r= 0,46, P<0.05$), spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı ile T₃ arasında ($r= 0,53, P<0.05$), T₃ /T₄×100 oranı ile T₃ arasında ($r= 0,67, P<0.05$), sT₃ ile hTg arasında ($r= 0,54, P<0.05$), sT₃ ile sT₄ arasında ($r= 0,55, P<0.05$),T₄ ile sT₃ arasında ($r= 0,54, P<0.05$) ve T₄ ile sT₄ arasında ($r= 0,54, P<0.05$) pozitif yönde, fakat anti-M ile hTg arasında ($r= -0,52, P<0.05$), anti-T ile 24 saatlik idrar iyotu arasında ($r= - 0,48, P<0.05$) ise negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu (Tablo IX, Grafik XXVI -XXVII).

| Grup | Alb | Htg | Anti-M | Anti-T | T3 | sT3 | T4 | sT4 | T ₃ /T ₄ x100 oranı | spt.i.iyt /spt.i.krea a* | İdr.l/24 saat ** |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|--------------------------|----------------------------|
| G _{1b} | a 4,8±0,3 (4,3-5,4) | a,b,f 55±81,5 (2,2-352) | b 3 hastada pozitif | c 28,2±75 (3,4-316) | d,e 179±42 (95-256) | f,g,h 3,6±0,9 (2,2-5,9) | h,i 9±1,7 (6,7-13) | g,i 1,48±0,5 (0,15-2,2) | e 1,96±0,48 (1,24-2,7) | d 61±19 (32-94) | c 5,59±1,0 (3,6-7,0) |

a=Albumin -hTg (r=0,46 , p<0,05), b=Anti-M-hTg (r= - 0,52,p<0,05), c = Anti-T-24 st.idrar iyotu (r=-0,48 , p<0,05)
d= spot.i.iyotu / spot.i.krea -T3 (r= 0,53,p<0,05), e = T3/T4x100 -T3(r= 0,67,p<0,05), f =sT3 -hTg(r=0,54,p<0,05),
g=sT3-sT4 (r=0,55,p<0,05), h=T4 -sT3(r= 0,54,p<0,05), i =T4 -sT4 (r=0,54,p<0,05)
* = spot idrar iyotu/spot idrar kreatini oranı. ** =24 saatlik idrar iyotu

Tablo-IX: Birinci grup hasta korelasyon sonuçları

İkinci grup (G₂) hastalarımızda; T₄ ile sT₄ arasında (r= 0,68, P<0.001), sT₃ ile sT₃/sT₄x100 oranı arasında (r= 0,77, P<0.001),T₃/T₄ x100 oranı ile hTg arasında(r= 0,63, P<0.001), hTg ile sT₃/sT₄x100 oranı arasında (r= 0,59, P<0.001), hTg ile TSH arasında (r= 0,72, P<0.001) ve anti-M ile anti-T arasında (r= 0,45, P<0.05) pozitif yönde, ancak T₄ ile TSH arasında (r= -0,44, P<0.05), sT₃ ile serum iyotu arasında (r= -0,43, P<0.05), sT₄ ile hTg arasında (r= -0,57, P<0.001), sT₄ ile TSH arasında (r= -0,68, P<0.001), T₃/T₄x100 oranı ile T₄ arasında (r= -0,73, P<0.001),T₃/T₄x100 oranı ile anti-T arasında(r= -0,50, P<0.05), hTg ile anti-T arasında (r= -0,73, P<0.001) ve hTg ile anti-M arasında (r= -0,45, P<0.05) negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu (Tablo X, Grafik XXVIII-XXIX).

| Gurup | TSH | hTg | Anti-T | Anti-M | T3/T4 x100 oranı | sT3 | T4 | sT4 | sT3/sT4 x100 oranı | Serum iyotu |
|----------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| G ₂ | a,f,j 2,77±2,73 (0,1-12) | e,i,k,j,l 142±156 (0,90-405) | h,k,m 54±59 (3,40-160) | l,m 4 hasta da pozitif | g,h,i 2,53±1,32 (1,6-4,5) | c,d 187±35 (161-238) | a,b,g 8±2,08 (5,3-10) | b,e,f 1,25±0,5 (0,5-2) | c,l 0,32±0,28 (0,08-0,43) | d 4,39±1,8 (1,4-8,2) |

a= TSH-T4 (r= - 0,44,p<0,05), b=sT4 -T4(r=0,68,p<0,001), c=sT3-sT3/sT4x100 oranı (r=0 ,77,p<0,001),
d=sT3 -Serum iyotu(r=-0,43,p<0,05), e =sT4 -hTg (r= -0,57,p<0,001), f=TSH -sT4 (r= -0,68,p<0,001),
g=T3/T4x100oranı-T4(r=-0,73,p<0,001), h=T3/T4x100oranı-Anti-T(r=-0,50,p<0,05), i =T3/T4x100oranı-hTg(r=0,63,p<0,001)
i=hTg-sT3/sT4x100 oranı (r=0,59,p<0,001) j=hTg-TSH (r=0,72,p<0,001) , k=hTg -Anti-T(r= -0,73,p<0,001),
l=hTg-Anti-M(r= -0,45,p<0,05) m=Anti-M-Anti-T(r=0,45,p<0,05)

Tablo-X: İkinci grup hasta korelasyon sonuçları

Üçüncü grup (G₃) hastalarımızda ise;24 saatlik idrar iyotu ile sT₄ arasında(r= 0,94, P<0.05), spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı ile T₃ arasında (r=1,000,P<0.001),spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı ile sT₃ arasında(r=1,000,P<0.001)ve spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranı ile sT₃/sT₄x100 oranı arasında(r= 1,000,P<0.001)pozitif yönde korelasyon saptanırken, 24 saatlik idrar iyotu ile T₃, sT₃ ve sT₃/sT₄ x100 oranı arasında (r= -0,94, P<0.05); anti-M ile T₃ ve sT₃ arasında (r= -0,94, P<0.05); T₄ ile T₃/T₄x100 oranı arasında (r= -1,000, P<0.001) ve sT₄ ile sT₃/sT₄ x100 oranı arasında (r= -1,000, P<0.001) negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu (Tablo XI, Grafik XXX-XXXI).

| Gurup | spot.i.iyot /spt.i.krea * | T3 | T4 | T3/T4 x100 oranı | sT3 | sT4 | sT3/sT4 x100 oranı | Anti-M | İdr.l/24 st ** |
|----------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| G ₃ | e,f,g 44,8±21,47 (21,7-72,3) | a,e,h 191±42 (107-270) | i 7,79±2,57 (2,3-12,7) | i 2,75±1,4 (1,52-7,26) | b,f,s 3,42±0,9 (2,5-4,58) | c,j 1,23±0,4 (0,7-170) | d,g,j 0,28±0,22 (0,27-0,34) | h,i 2 hastada pozitif | a,b,c,d 2,68±0,15 (2,5-2,8) |

a= 24 st idrar iyotu-T3 (r= -0,94,p<0,05),

c= 24 st idrar iyotu-sT4 (r=0,94 ,p<0,05),

e= spot.i.iyot/spot.i.krea -T3 (r= 1,000,p<0,001),

g= spot.i.iyot/spot.i.krea -sT3/sT4x100 oranı (r=1,000, p<0,001),

i=T4-T3/T4x100 oranı (r= -1,000,P<0,001),

* = Spot idrar iyotu/spot idrar kreatini oranı.

b= 24 st idrar iyotu-sT3(r= -0,94, p<0,05),

d= 24 st idrar iyotu-sT3 /sT4x100 oranı (r= - 0,94,p<0,05),

f= spt.i.iyot/spt.i.krea-sT3(r=1,0,p<0,001)

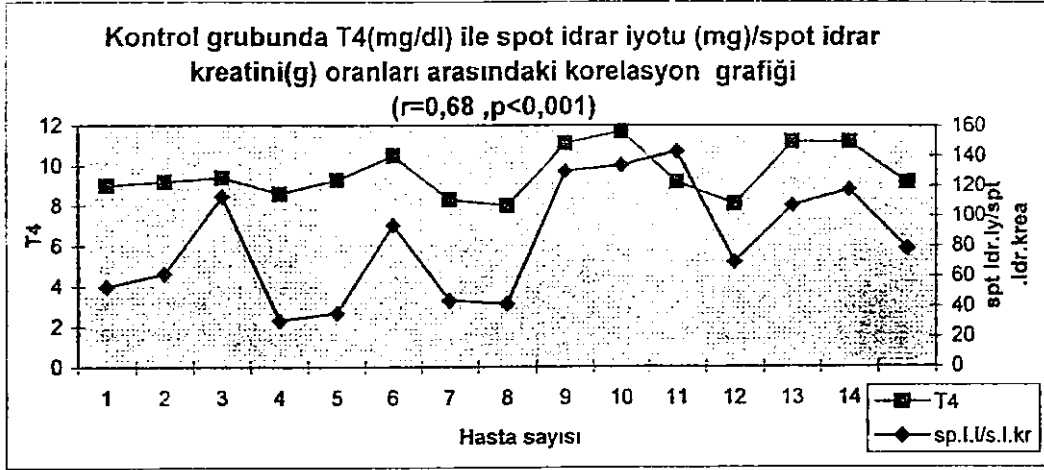
h=Anti-M -T3(r= -0,94, p<0,05),

i=Anti-M-sT3(r= - 0,94,p<0,05)

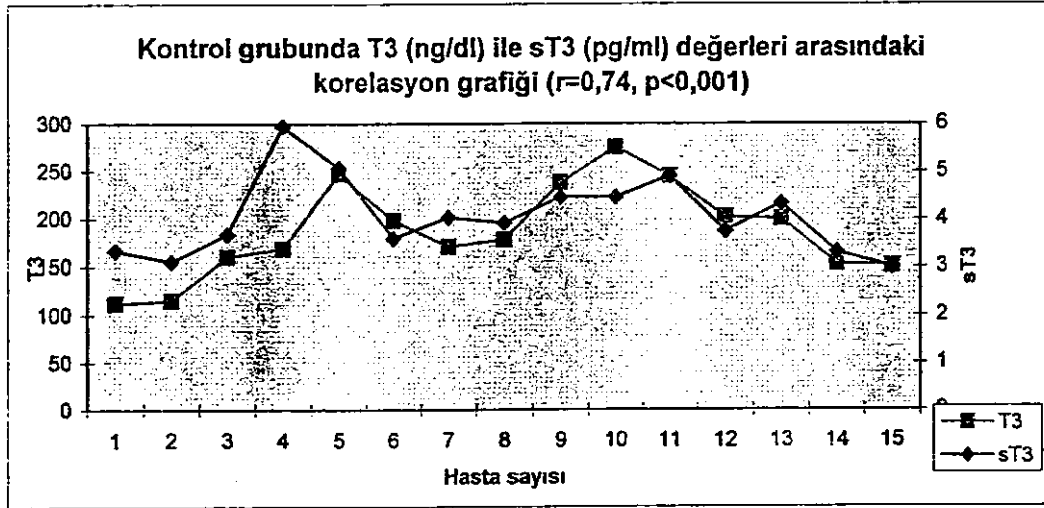
j=sT4-sT3/sT4x100 oranı (r= -1,000,P<0,001)

** =24 saatlik idrar iyotu.

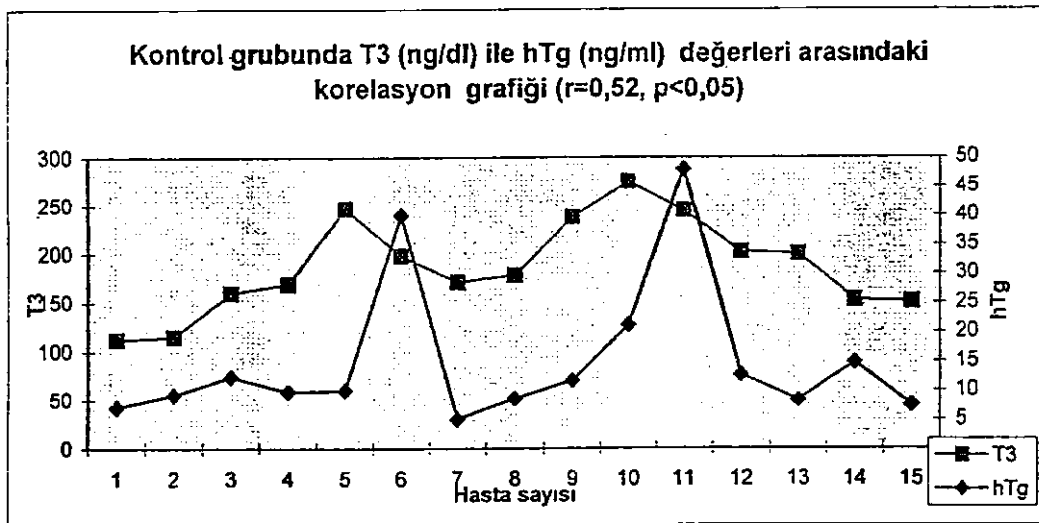
Tablo-XI: Üçüncü grup hasta korelasyon sonuçları



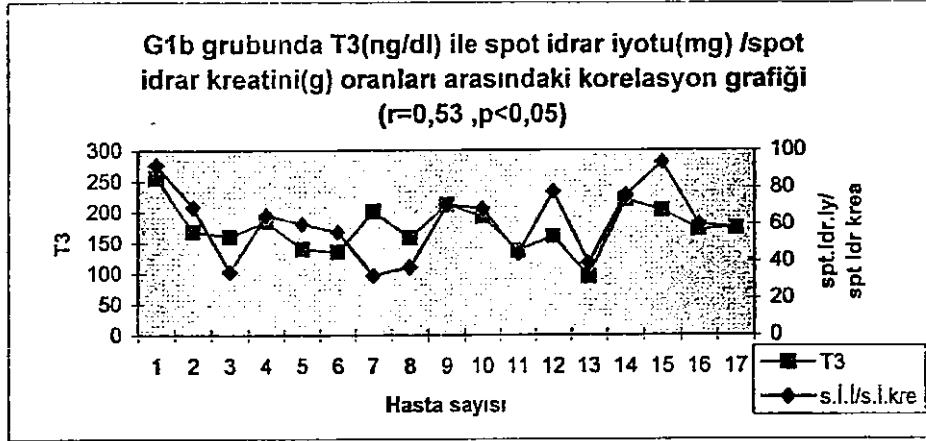
GRAFİK-XXIII



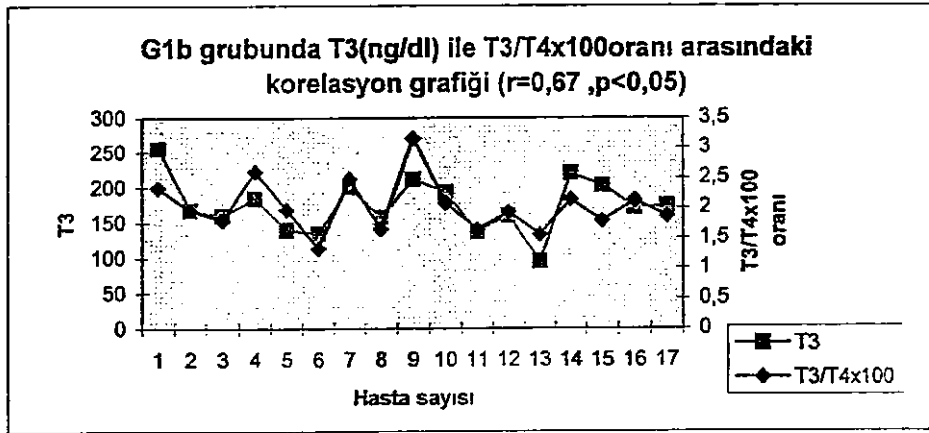
GRAFİK-XXIV



GRAFİK-XXV

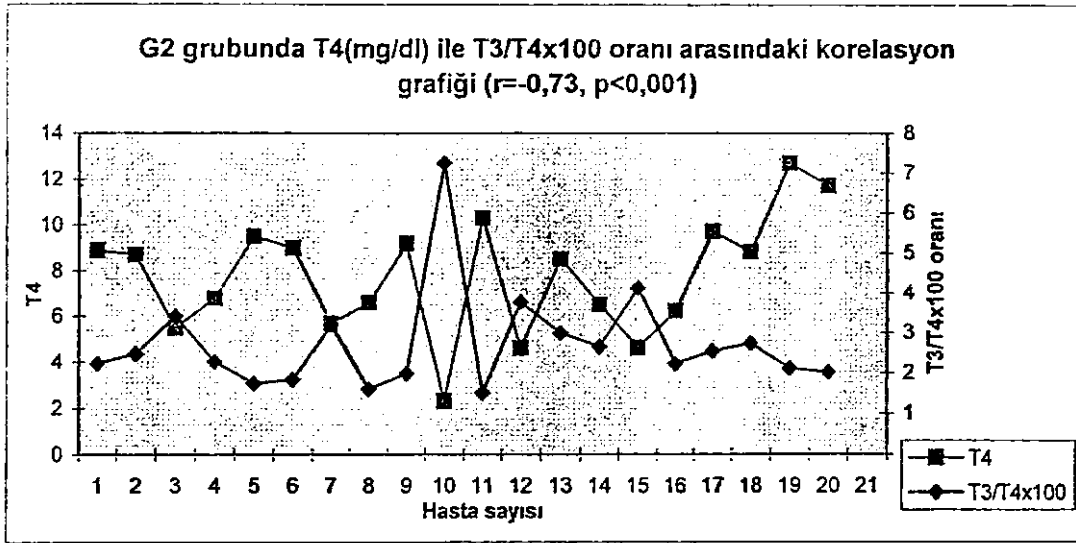


GRAFİK-XXVI

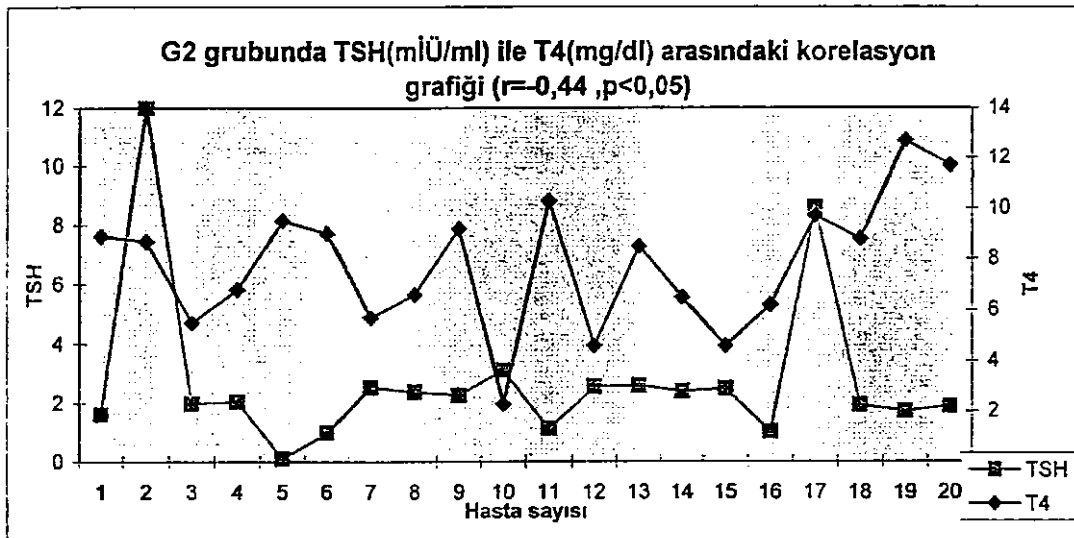


GRAFİK-XXVII

Not:G1b = Birinci grup hastalar.

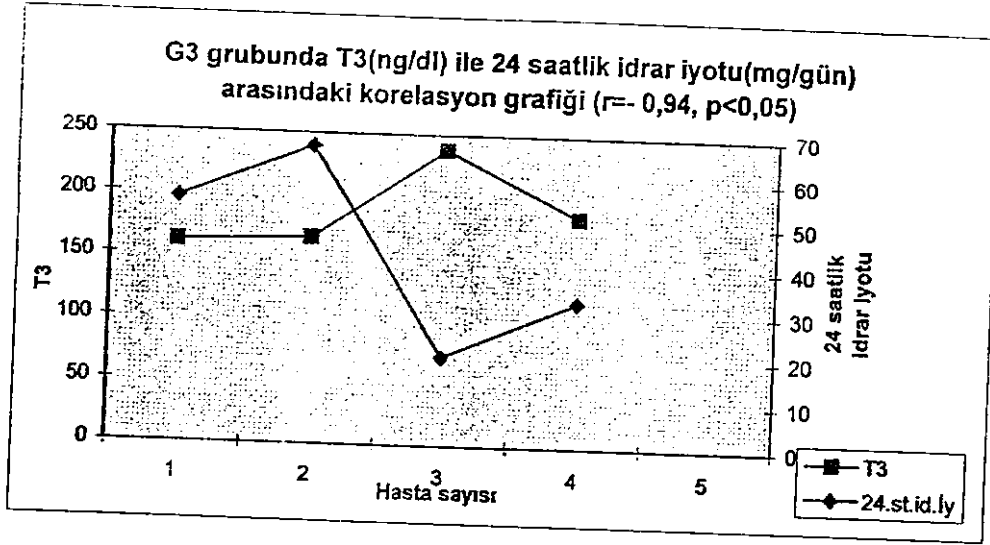


GRAFİK-XXVIII

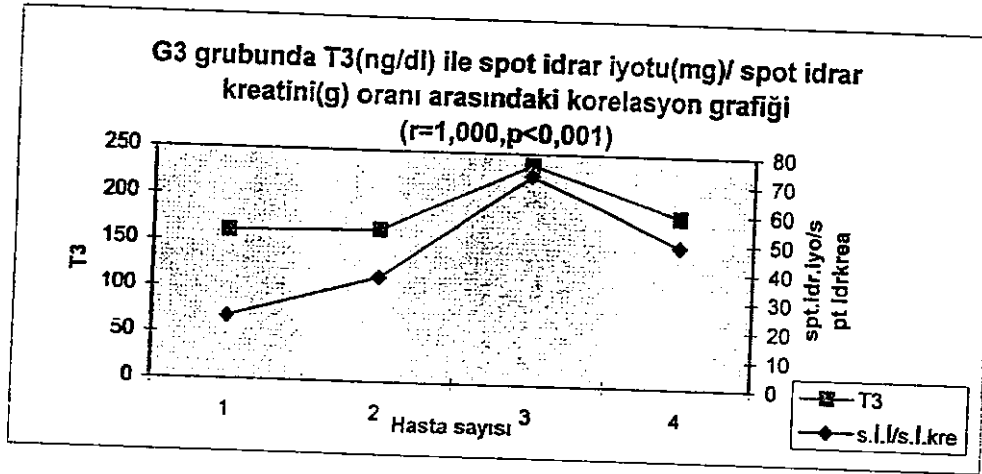


GRAFİK-XXIX

Not:G2 = İkinci grup hastalar



GRAFİK-XXX



GRAFİK-XXXI

Not:G3 = üçüncü grup hastalar

TARTIŞMA

Tiroid dokusunun hacim olarak her türlü büyümesine guatr denir ve nedenleri farklılık gösterir^(1,2). Endemik guatr, gelişmekte olan ülkelerde paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlara göre daha ciddi sağlık sorunları oluşturduğundan oldukça önemlidir. Kompansatuar guatrlar içerisinde sınıflanan endemik guatrın en önemli nedeni iyot eksikliğidir⁽⁶⁾. İyot eksikliğinin başlıca nedeni ise iyot alımının azlığıdır. İyot alımının azlığı ile iyot eksikliği hastalığının ciddi boyutlara ulaşması, iyot ilavesi ile semptomların kaybolması iyodun endemik guatrdaki önemini daha da arttırmaktadır. Dünyada ve ülkemizde endemik guatrın en önemli etyolojik faktörü kabul edilen iyot eksikliğinin somatik gelişme ve zeka gelişimi üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir⁽³⁾.

İyot eksikliğine bağlı endemik guatr, etkili profilaksi sonucu Kuzey Amerika ve bazı gelişmiş ülkelerde erdike edilmiş olmasına karşın, birçok gelişmiş ülkede halen en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir⁽¹¹⁾. Dünyada 800 milyon ile bir milyar kadar insan iyot eksikliği bölgelerinde yaşamakta ve bunların 190 ile 200 milyon kadarında başta guatr olmak üzere iyot eksikliğine bağlı bozukluklar görülmektedir^(7,9). Ülkemizde 3 milyondan fazla endemik guatr vakası vardır ve iyot eksikliğine bağlı guatr vakaları giderek artmaktadır⁽³⁾. 1995 yılında sunulan bir raporda endemik guatr prevalansı Türkiye için % 10-30 (ortalama %15) arasında bildirilmiştir⁽¹²⁾. Bir ülkedeki iyot eksikliğinin varlığını ve ciddiyetini belirlemek için guatr prevelansının saptanması, o ülkedeki suların iyot içeriğinin ve idrar ile atılan iyotun ölçülmesi gereklidir⁽⁸⁾.

Metabolizmadaki iyot eksikliğinin en iyi göstergeleri ise serum iyot düzeyi ($\mu\text{g}/\text{dl}$), 24 saatlik idrar iyotu ($\mu\text{g}/\text{gün}$) ve spot idrar iyotu (μg)/ kreatinin (g) oranında görülen değişikliklerin tesbitidir. İyot, tiroid hormonlarının sentezindeki temel elemanlardan biridir. Yetersiz iyot alınması durumunda serum iyot düzeyinde azalma ile birlikte yetersiz tiroid hormonu sentezi ve guatr gelişimi gözlenir. Ayrıca iyot eksikliğinde idrara atılan iyot düzeylerinde de azalma görülür.

İyodun guatr gelişimindeki rolü ile ilgili birçok çalışma vardır. Gutekunst ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük serum iyot düzeyi ile orantılı olarak guatr derecesinin arttığı, ayrıca iyot eksikliğinin yetersiz T_3 ve T_4 sentezine neden olacağı bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

Bizim çalışmamızda da serum iyot düzeyleri kontrol ve hasta gruplarında normal sınırlar içinde olmasına rağmen artan guatr derecesi ile doğru orantılı olarak azalma gösteriyordu. Çalışmamızda en düşük serum iyot düzeyini guatr derecesinin en fazla olduğu G₃ grubundaki hastalarımızda saptadık (Tablo VI). Serum iyotu açısından kontrol grubu ile G₂ grubu arasında (p<0,001), kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (p<0,001) ve G_{1b} grubu ile G₂ grubu arasında (p<0,05) anlamlı istatistiksel fark vardı (Tablo VI). Çalışmamızda serum iyot düzeylerimizin guatr derecesinin en fazla olduğu G₃ grubunda dahi fazla düşük olmaması ve normal sınırlar içinde kalması vakalarımızdaki guatr derecelerinin hafif ve orta düzeylerde olmasına bağlı olabilirdi.

Çeşitli çalışmalarda guatr derecesiyle idrardaki günlük iyot atılımı arasındaki ilişkiye değinilmiş ve guatr derecesinin artışına paralel olarak idrarla atılan günlük iyot miktarında da azalma olacağı belirtilmiştir. Fenzi ve arkadaşları endemik guatr bölgesinde yaşayan 488 olguda idrarla iyot atılımının orta derecede iyot eksikliğini (43,7±1,4 µg/24 st) gösteren düzeyde olduğunu saptadılar⁽⁴³⁾. Aynı çalışmada guatr hacmi ile idrar iyot atılımı arasında bir korelasyon olmadığını bu nedenle guatr oluşumunda iyot atılımı yanında başka faktörlerin de rol oynayabileceğini belirtmişlerdir⁽⁴³⁾. Lima ve arkadaşları Brezilya'da kronik iyot eksikliği olan bir bölgede 23 endemik guatrlı vakayı incelemiş ve idrarla günlük atılan iyotun 40 µg/gün'den az olduğunu bulmuşlardır⁽⁵¹⁾. Chouki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ağır iyot eksikliği bulunan bölgelerde, idrar iyot düzeylerinde azalma (0,127µmol/l=21µg/l) ile birlikte, guatr prevalansında artma (%53,1) saptanmıştır⁽⁴⁾. Çalışmamızda da bu araştırmalarda bulunan sonuçlara benzer olarak guatrlı hasta guruplarımızın tümünde 24 saatlik idrar iyot düzeylerinin normal sınırların altında olduğunu saptadık. Günlük idrar iyot düzeylerindeki azalma guatr derecesinin artışı ile paralellik gösteriyordu. İdrar iyotu kontrol grubunda 59,56±18,12 µg/l/gün ,G_{1b} grubundaki hastalarda; 48,5±22,7 µg/l/gün ,G₂ grubunda; 30,80±12,0 µg/l/gün ve G₃ grubu hastalarda 39,4±21,4 µg/l/gün olarak saptandı (Tablo VI). En düşük idrar iyot düzeyini ise en büyük guatr derecesinin olduğu G₃ grubunda saptadık. Ayrıca idrar iyot düzeyleri kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (p<0,001),G_{1b} grubu ile G₂ grubu arasında (p<0,001) ve G_{1b} grubu ile G₃ grubu arasında (p<0,001) istatistiksel

olarak anlamlı fark gösteriyordu (Tablo VI). Kontrol grubunda da 24 saatlik idrarda iyot atılımının normal sınırların altında olması muhtemelen bölgemizin iyot eksikliği bölgesi olmasından kaynaklanıyordu. Ancak hasta gruplarımızda literatür ile uyumlu olarak guatr derecesinin artışına paralel olarak idrar iyot atılımının azalması kontrol grubunda hafif, G₂ ve G₃ gruplarında ise orta derecede iyot eksikliği olduğunu doğrulamaktaydı. Bu sonuç guatr derecesi arttıkça idrarla iyot atılımı azalır şeklindeki klasik bilgilerimizi bir kez daha doğrulamaktaydı.

Endemik guatrın tanısında kullanılan önemli kriterlerden bir diğeri de spot idrar iyotu (μg)/ İdrar kreatinini (g) oranıdır. İdrar iyot/ kreatinin oranı endemik guatr tanısı yanında guatrın ciddiyetini gösteren parametrelerdendir. Buna göre hafif iyot eksikliğinde idrarla atılan iyot; 50-100 $\mu\text{g}/\text{gr}$ kreatinin, orta derece iyot eksikliğinde idrarla atılan iyot; 25-50 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin ve ağır iyot eksikliğinde ise idrarla atılan iyotun; 25 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatininden az olduğu bildirilmiştir^(4,9,14,49,51). Ayrıca bazı çalışmalarda idrar İyot/kreatinin oranındaki bu azalmanın genel nutrisyonel bozuklukların olduğu bölgelerde daha fazla olabileceği bildirilmiştir^(9,14,49,51). Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok Avrupa ve Asya ülkesinde İdrar İyotu(μg) / İdrar kreatinin (g) oranı;100 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin'in altındadır⁽¹²⁾. Örneğin; Asya ve Avrupa'nın değişik bölgelerinde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Fenzi ve arkadaşlarının İtalya'nın Tuskany bölgesinde yaptıkları bir çalışmada, idrar ile iyot atılımı, guatrı olan grupta kontrol gurubuna göre düşük bulunmuştur (guatrlı grupta; 39 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatin, kontrol grubunda; 88 \pm 15 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatin)⁽²⁾. Lima ve arkadaşlarının çalışmasında ise kronik iyot eksikliği olan endemik guatrlı (grade III ve IV) ve tümü ötiroidik 44 hastada idrar iyot / kreatinin oranı; < 40 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin olarak bulunmuştur⁽⁵⁶⁾.

Eltom ve arkadaşlarının iki endemik guatr bölgesinde 7-15 yaşları arasındaki 7134 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada vakaların % 23.9'unda evre II ve III düzeyinde guatr olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾. Aynı çalışmada ortalama idrar iyot atılımı ise 45.3 μg I/g kreatinin olarak bulunmuştur⁽⁵⁾. Roti ve arkadaşlarının çalışmasında orta derecede iyot eksikliğinin olduğu bir bölgede 6-14 yaş arası 1218 okul çocuğu incelenmiş, idrar iyot/kreatinin oranı; 59 \pm 3 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin olarak bulunmuştur⁽²¹⁾.

Ancak diğerk çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, İdrar iyot/kreatinin oranının guatr derecesi ile değişmediği belirtilmiş ve olguların tamamı ötiroidik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda guatrlı hastalarda spot idrar iyotu/spot idrar kreatinini oranları ile guatr derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Kontrol ve hasta gruplarında, endemik guatr sınırı için önceden bildirilmiş olan 100 µgI/g kreatinin değerinin altında sonuçlar elde edildi. Spot idrar iyotu/spot idrar kreatinin oranını kontrol grubunda, 83,54±38,57 µgI/g kreatinin olarak bulduk. Hasta gruplarında ise bu oran guatr derecesi arttıka azalıyordu. Kontrol grubunda; 60,82±18,91 µgI/g kreatinin , G₂ grubu hastalarda; 51,04±15,18 µgI/g kreatinin ve G₃ grubu hastalarda ise ; 44,82±21,47 µgI/g kreatinin olarak saptandı. Çalışmamızdaki bu oranlar ile guatr derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, kontrol grubu ile G₂ grubu arasında (p<0,001) ve kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu görüldü. Sonuç olarak, en düşük spot idrar iyotu/ spot idrar kreatinin oranı guatr derecesinin en yüksek olduğu G₃ grubundaki hastalarda saptandı. Spot idrar iyotu /spot idrar kreatinin oranları guatr büyüklüğü ile korele olarak azalmıştı. Bu da gösteriyor ki guatr derecesi arttıka idrar iyot/kreatinin oranı iyot atılımındaki azalma ile orantılı olarak azalmaktadır. Bu sonuç ise günlük idrar iyot atılımı ile korele olarak saptandı. Bu nedenle guatrlı hastalarda idrarda iyot düzeyi gibi tanıda oldukça önemli olan bu parametre için spot idrar örneklerinde iyot ve kreatinin tayini yapılması daha pratik olur kanısındayız. Ayrıca günlük iyodun toplanması sırasında yetersiz toplanma ve uygunsuz koşullarda saklanması gibi sonucu etkileyebilecek olumsuzluklar da engellenmiş olur düşüncesindeyiz.

Tiroid hormonlarının sentezindeki esas elemanlar iyot ve tirozin aminoasididir. Fötal gelişim dahil hayatın her kademesinde ve birçok sistemde etkileri vardır. Doku büyüme ve farklılaşması ile karbonhidrat, protein, lipid metabolizması ve bazal metabolik hızın kontrolünde rol oynarlar. Literatürde endemik guatrdaki tiroid hormon düzeylerindeki değişme ile ilgili çok sayıda çalışma olup, farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarında endemik guatrdaki tiroid hormonlarının arttığı ve hatta bazılarında bu artışla birlikte tirotoksikozis bulgularının

olduğu kaydedilmiştir^(40,51). Endemik guatrın olduğu birçok bölgede yapılan çalışmalarda total T_3 değeri yüksek^(21,42,48,51,56-58), bazı bölgelerde normal^(2,42-45,59), bazılarında ise normalin altında⁽⁴⁰⁾ saptanmıştır. Bir kaç çalışmada ise endemik guatrda sT_3 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir^(25,44). Endemik guatrlılarda total T_3 'ün yüksekliği, tiroid bezinin T_4 sentezi yerine T_3 sentez ve sekresyonunu artırması şeklinde bir adaptif mekanizma kullanmasına bağlanmıştır⁽²¹⁾. Bir başka çalışmada, endemik guatrda T_3 'ün yükselmesinin ötiroidiyi sürdürmek için gelişen adaptif bir mekanizmadan dolayı olduğu yorumu yapılmıştır⁽⁴⁴⁾. Roti ve arkadaşları'nın çalışmasında ise T_3 düzeyindeki yükselme bezde otonom olarak çalışan folliküllere ve bunlardan salınan tiroid hormonlarının feed-back etkisine bağlanmıştır⁽²¹⁾.

Endemik guatr ile ilgili çalışmalarda guatr derecesi ile tiroid hormonları arasında ve tiroid hormonlarının kendi aralarında değişik korelasyonlar oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında guatr derecesi ile T_3 arasında pozitif yönde^(21,42,51,56), T_3 ile TSH arasında pozitif yönde ve T_3 ile $T_3/T_4 \times 100$ oranı arasında yine pozitif yönde anlamlı korelasyonlar olduğu belirtilmiştir^(28,44). Yine endemik guatrın olduğu bir çok bölgede yapılan çalışmalarda T_4 düzeylerinde de farklı sonuçların olabileceği bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki çalışmalardan bazılarında T_4 düzeyi yüksek^(48,51,56), bazılarında normal^(2,42,43,45) ve bazılarında ise azalmış olarak bulunmuştur^(21,28,44,59). Endemik guatrlı hastalarda sT_4 düzeyinin de düşük olduğu^(25,48) ve sT_4 ile guatr derecesi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu da bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Endemik guatrlı hastalarda total T_3 ve T_4 düzeylerinde görülen artışlar sT_4 düzeyinde azalma ile sonuçlanır⁽²⁷⁾.

Bazı çalışmalarda ise $T_3/T_4 \times 100$ ve $sT_3/sT_4 \times 100$ oranlarına bakılmış ve bu oranların guatr derecesine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmalardan birkaçında $T_3/T_4 \times 100$ oranının arttığı^(28,44,48,56), bazılarında $T_3/T_4 \times 100$ oranının azaldığı^(57,58), bir çalışmada da bu oranın değişmediği⁽⁴⁸⁾ bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada, $T_3/T_4 \times 100$ oranı ile T_4 arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu⁽²⁸⁾, bir başkasında ise $T_3/T_4 \times 100$ oranı ile guatr derecesi arasında pozitif

yönde anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁾. Endemik guatrli hastalarda guatr derecesi ile $sT_3/sT_4 \times 100$ oranı arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir^(25,48).

Çalışmamızda T_3 , T_4 , sT_3 , sT_4 düzeyleri ile $T_3/T_4 \times 100$ oranı ve $sT_3/sT_4 \times 100$ oranlarına baktık. Çalışmaya dahil ettiğimiz parametrelerden T_4 ve sT_4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artan guatr derecesi ile orantılı bir şekilde azalma gösteriyordu. Ancak, T_3 düzeyi, $T_3/T_4 \times 100$ ve $sT_3/sT_4 \times 100$ oranları guatr derecesi ile orantılı olarak artış gösteriyordu. sT_3 düzeyi ise guatr derecesi ile değişme göstermiyordu (Tablo VII). $T_3/T_4 \times 100$ oranı guatr derecesi ile orantılı olarak artıyordu ve guatr derecesi en büyük olan G_3 grubundaki hastalarımızda en yüksekti. Ayrıca kontrol grubu ile G_2 grubu arasında ($p < 0,05$), G_{1b} ile G_3 grubu arasında ($p < 0,05$) ve kontrol grubu ile G_3 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğunu izlendik. Klasik literatür bilgisi ile uyumlu olarak sonuçlarımızın da gösterdiği gibi endemik guatrda tiroid hormonlarının yapımı azaldığından TSH düzeyi ve iyot alımı artmakta, T_4 'ün T_3 'e dönüşümü arttığından T_3 düzeyi ile birlikte $T_3/T_4 \times 100$ ve $sT_3/sT_4 \times 100$ oranlarının artışı beklenmektedir^(21,44).

Bilindiği gibi tiroid hormonlarının sentez depolanma ve salınımı gibi bütün kademeleri TSH'nun kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının azalması TSH salgısını arttırırken, ortamda T_3 'ün artışı TSH salgısını negatif feed-back etki ile azaltır. Literatürde serum TSH düzeyi ile guatr derecesi arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalarda endemik guatrda serum TSH düzeyleri normal sınırlarda veya hafif yüksek bulunmuş ve bunun muhtemelen endemik guatr için bir adaptasyon mekanizmasından kaynaklandığı belirtilmiştir^(29,38,39,42,45). Bazılarında ise hafif iyot eksikliğinin olduğu endemik guatr bölgelerindeki olgularda guatr derecesi arttıkça serum TSH düzeyinin düştüğü, bu düşüklüğün evre IV guatrlarda en fazla olduğu gösterilmiştir^(21,43). Serum TSH düzeylerinde görülen bu azalmanın, bezde otonom olarak gelişen fonksiyonel folliküllerden salgılanan T_3 düzeylerine bağlı olduğu bildirilmiştir^(21,29,31,43,60-62). Fakat ağır iyot eksikliği bulunan bölgelerdeki endemik guatrli ve guatrsız tüm bireylerde tiroid hormon

sentezinin azalmasına paralel olarak serum TSH düzeyinin genellikle arttığı bildirilmiştir (21,29,38,42,44,45,48).

Bazı çalışmalarda ise öncekilerden farklı olarak guatr büyüklüğü ile serum TSH arasında herhangi bir korelasyon bulunamamış ve tiroid bezinin büyük oranda TSH stimülasyonundan bağımsız olarak büyüdüğü yorumu yapılmıştır^(2,29,42,43,55). Bir çalışmada TSH düzeyi artmadan guatrın oluşum mekanizması için, antitiroid antikorların tiroid follikül hücrelerinde TSH'nun mitotik etkisini artırarak bezde büyümeye neden olduğu şeklinde ifade edilmiştir⁽⁴⁵⁾. TSH ile serum Tg, TSH ile T₃, TSH ile T₄ ve TSH ile idrar iyotu arasındaki ilişki araştırıldığında değişik korelasyon sonuçlarının olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda TSH ile serum Tg arasında⁽⁴²⁾, TSH ile T₄ arasında^(42,43) ve TSH ile idrar iyotu arasında⁽⁴⁾ anlamlı negatif korelasyonların olduğu, TSH ile T₃ arasında^(28,44) ise anlamlı pozitif korelasyonların olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda TSH sonuçlarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen TSH'nun guatr derecesi ile korele olarak arttığını saptadık. TSH değerleri kontrol grubunda; 1,73±1,10 µİÜ/ml, G_{1b} grubunda; 2,01±0,9 µİÜ/ml, G₂ grubunda; 2,77±2,73 µİÜ/ml ve G₃ grubunda ise 0,93±1,09 µİÜ/ml idi. G₃ grubundaki TSH'nun düşük saptanmasının nedeni muhtemelen bu gruptaki hasta sayısının azlığından kaynaklanıyordu. Belkide bu grup hastalarımızın tiroid bezlerinden salınan artmış T₃'ün negatif feed-back etkisine bağlı olarak, TSH düzeyi guatrı en büyük olmasına rağmen bu grupta düşük bulundu.

Tiroid hormon düzeylerinin birbiriyle ve idrardaki iyot atılımı ile ilişkisini araştırdığımızda kontrol grubunda; spot idrar iyotu/spot idrar kreatini oranı ile T₄ arasında (r=0,68,p<0,001), T₃ ile sT₃ arasında (r= 0,74,p<0,001) ve T₃ ile Tg arasında (r= 0,52, p<0,05) pozitif yönde korelasyonlar olduğunu saptadık.

Hasta gruplarında ise; G_{1b} de; T₄ ile sT₄ arasında (r= 0,54, P<0.05) ve T₃ ile T₃ /T₄x100 oranı arasında (r= 0,67, P<0.05) ve T₃ ile spot idrar iyotu/spot idrar kreatini oranı arasında (r= 0,53, p<0,05) pozitif yönde, istatistiksel olarak da anlamlı korelasyonlar mevcuttu. G₂'de ; T₄ ile sT₄ arasında pozitif yönde (r= 0,68, P<0.001) fakat T₄ ile T₃/T₄x100 oranı arasında (r= -0,73, P<0.001)

ve T_4 ile TSH arasında ($r = -0,44$, $p < 0,05$) negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğunu gördük. G_3 grubunda ise 24 saatlik idrar iyotu ile sT_4 arasında pozitif yönde ($r = 0,94$, $P < 0,05$) ancak, 24 saatlik idrar iyotu ile T_3 arasında ($r = -0,94$, $P < 0,05$) ve 24 saatlik idrar iyotu ile $sT_3/sT_4 \times 100$ oranı arasında ($r = -0,94$, $P < 0,05$) ise negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğunu tespit ettik. Yine G_3 grubunda spot idrar iyotu/spot idrar kreatini oranı ile T_3 arasında ($r = 1,000$, $P < 0,001$) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı anlamlı korelasyon olduğunu fakat aynı grupta gurupda T_4 ile $T_3/T_4 \times 100$ oranı arasında ($r = -1,000$, $P < 0,001$) negatif yönde istatistiksel olarak da anlamlı korelasyon olduğunu saptadık.

Özet olarak sonuçlarımıza göre 24 saatlik idrar iyotu azaldıkça hastalarımızda guatr derecesi ve serum tiroid hormonlarından, T_3 , sT_3 düzeyleri ve $T_3/T_4 \times 100$ ile $sT_3/sT_4 \times 100$ oranları artmakta, sT_4 düzeyi ise azalmaktaydı. Bu sonuçlar endemik guatrda iyot alım azlığına bağlı olarak, idrarla iyot atılımının azaldığını, kompensatuar mekanizma ile T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün arttığını, dolayısı ile T_3 artarken T_4 düzeyinin azalmaya başladığını gösteren literatürdeki çalışma sonuçlarıyla uyumluydu ^(21,33,44).

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid dokusuna karşı üç cins antijen-antikor kompleksi tanımlanmıştır. Bunlar; tiroglobulin, kolloid doku ve mikrozomlara karşı gelişen antikorlardır. Tiroglobuline karşı gelişen antikora anti-tiroglobulin antikor(anti-T)denir. Follikül hücresi mikrozomlarına karşı gelişen antikora ise tiroid peroksidazı (TPO) veya antimikrozomal antikor (anti-M) denir⁽³⁹⁾. Tiroid otoantikorlarının ölçülmesi ile otoimmün tiroid hastalıklarına olan ailesel yatkınlık riski saptanabilir. Endemik guatrda tiroid antikorlarının durumunda incelenmiş olup, bir çalışmada TSH düzeyi normal iken anti-M düzeyinin artması bazı tiroid hücrelerinin TSH'na olan duyarlılığının artmasına bağlanmıştır⁽³⁹⁾. Hayvan çalışmalarında iyot eksikliği olan ratlarda tiroid bezinin TSH'na hassas hale geldiği gösterilmiştir⁽³⁹⁾.

Bir çalışmada endemik guatr bölgesindeki hastaların %9'unda anti-M düzeylerinin pozitif (1/400 ve üzeri) olduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁾. Farklı bir diğer çalışmada ise, önceki çalışmaya benzer olarak anti-M düzeylerinin pozitif olduğu bildirilmiş fakat bu çalışmada anti-M ve anti-T'nin

birlikte pozitifliğinin daha çok evre II olgularda ve %8,9 oranında pozitif olduğu bildirilmiştir⁽²¹⁾. Diğer bir çalışmada ise çalışmaya dahil edilen 9 hastanın 6'sında anti-M düzeyinin pozitifliği ile birlikte bezde hassasiyet olduğu belirtilmiştir⁽³⁹⁾. Ancak antitiroid antikorların pozitif olmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Diğer bir çalışmada ise endemik ve ötiroidik guatrı olan kızlarda tiroid antikorlarının (anti-T ve anti-M) müspetliğine rastlanmadığı bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Burgi ve arkadaşlarının çalışmasında da endemik guatrılı 22 olgudan hiç birinde anti-T pozitifliği saptanmamıştır⁽⁴²⁾. Benmiloud ve arkadaşlarının çalışmasında ise endemik guatrılı 40 hastanın hiçbirinde anti-M pozitifliğine rastlanmadığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Çalışmamızda, kontrol ve hasta gruplarında anti-M ve anti-T düzeylerini araştırdık. Anti-M düzeylerini kontrol grubundaki bireylerin tümünde (%100) negatif olarak, hasta grubunda ise toplam 41 hastanın 9'unda (%21,95) pozitif olarak saptadık. Bu pozitifliği 1. grup hastalarımızda; %7,3, 2. grup hastalarımızda; %9,75 ve 3. grup hastalarımızda ise %4,87 olarak saptadık. Diğer tiroid otoantikoru olan anti-T düzeylerini ise kontrol grubunda ve hastalarımızın 1. Ve 2. gruplarında normal sınırlarda olduğunu fakat 3. gruptaki hastalarımızda anti-T düzeyinin normal değerinin yaklaşık iki katına ($178,85 \pm 176,89$ Ü/ml) ulaştığını saptadık. Kontrol grubu ile G_{1b} grubu arasında ($p < 0,05$) ve kontrol grubu ile G₂ grubu arasında ($p < 0,05$), kontrol grubu ile G₃ grubu arasında ($p < 0,001$) anti-T açısından anlamlı istatistiksel farklılıklar saptandı (Tablo VII). Bu sonuçlar anti-M düzeyinin guatr derecesi ile arttığını göstermektedir. Ancak G₃ grubunda gözlediğimiz bu düşük pozitifliğin, G₃ grubundaki hasta popülasyonumuzun sayıca azlığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Anti-T'ye ait sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde ise 3. Grup hastalardaki en yüksek anti-T değerinin guatr büyüklüğü ile doğru orantılı artış gösterdiğini saptadık.

Sonuçlarımız literatür bilgileriyle de uyumlu olarak, iyot eksikliğinde artış mekanizması tam olarak bilinmese de antitiroid antikorların artabildiğini göstermektedir⁽⁴⁵⁾. Guatrda artan antikorların tiroid hücrelerinde DNA sentezini artırıp, replikasyonu provake ederek tiroid hücrelerinde ve dolayısı ile tiroid bezinde büyümeyi sağladığı bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Bilindiği üzere serum proteinleri ve TBG düzeyleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında direkt bir ilişki vardır. TBG tiroid hormonlarının %90'nunu (T_4 'ün %75'ini, T_3 'ün %60'm) bağlar. Albumin ise serumdaki T_3 'ün %30'nu T_4 'ün ise %10'nunu bağlar. Plazma proteinlerinde ve TBG düzeyinde farklı nedenlerle (malnütrisyon, nefrotik sendromda idrar ile kayıp ve konjenital TBG eksikliği gibi) meydana gelen değişiklikler tiroid hormonlarının düzeylerine yansır. Endemik guatrda iyot eksikliği ile birlikte malnütrisyon da olabilir. Bu durum serum protein düzeyleri ile serum TBG düzeylerinde ve dolaylı olarak da serum T_3 ile T_4 düzeylerinde belirgin değişikliklerle kendini gösterir. Yani total protein ve albumin ile TBG düzeyinde meydana gelen değişiklikler tiroid hormon düzeylerine de yansır⁽⁵⁰⁾. Serum albumin ve TBG düzeyinin artışı total T_3 ve T_4 düzeyinde artmaya, sT_3 ve sT_4 düzeylerinde ise azalmaya, serum TBG düzeyinin azalması ise sT_3 ve sT_4 'ün artışına neden olur⁽²⁷⁾. Ötiroidik bireylerde total T_3 ve T_4 düzeyleri artar TBG ise buna paralel olarak düşer.

Çalışmamızda kontrol grubunda ve hasta gruplarında total protein, albumin ve TBG düzeylerine baktık. Total protein kontrol grubu ve hasta gruplarında guatr derecesinin artışına paralel olarak çok küçük oranlarda da olsa azalma gösteriyordu. Ancak total protein düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($P>0,05$).

Albumin kontrol grubu dahil bütün gruplarda normal sınırlarda bulundu. Buna rağmen, guatr derecesinin artışı ile orantılı olarak ve normal sınırlar içinde kalarak çok küçük miktarlarda azalma gösteriyordu. Albumin açısından kontrol grubu ile G_2 grubu arasında ($p<0,05$) ve kontrol grubu ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$) anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü. Serum TBG düzeyleri ise kontrol grubu ve hasta gruplarında istatistiksel olarak fark göstermiyordu ($P>0,05$) (Tablo VII).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre normal sınırlar içinde olsa da total protein ve albumin düzeylerinin guatr derecesi artışına paralel olarak biraz azaldığını fakat TBG düzeyinin bundan etkilenmediğini gördük. Ancak serum proteinleri ve TBG düzeylerinde görülen çok

küçük miktarlardaki azalmaların bile %90'nını bağladıkları T₄ düzeyindeki azalma ile birlikte diğer tiroid hormonları arasındaki değişikliklerin de bir nedeni olabileceği fikrindeyiz.

Tiroglobulin, glikoprotein yapısında tiroid dokusuna spesifik, kompleks bir iyodoproteindir. İntrauterin 8. haftada sentezi başlar ve tiroid bezinin varlığını gösteren kimyasal bir parametredir. Tiroglobulin T₃ ve T₄'ün kolloid içindeki depo formudur. Tiroglobulin'in hidrolizi ile T₃, T₄, MIT ve DIT açığa çıkar^(26,27,42). Tiroglobulin sentezi, TSH sentezinin artması ya da azalması ile doğrudan ilgilidir. Tiroglobulin sentezi ve sentezden sonra havuzda depolanması, ihtiyaç halinde hücreye endositozu basamaklarında da TSH rol oynar. Tiroglobulin düzeyi birçok klinik tabloda değişiklikler gösterir⁽²⁷⁾. Tiroglobulin endemik guatr, Graves hastalığı ve yenidoğanlarda yüksektir. Endemik guatrda serum Tg düzeyinin guatr derecesi ile korele olarak arttığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle guatrın takibinde serum Tg düzeylerinin monitörizasyonu önemlidir. Tg'in eksikliği azalmış TSH ve artmış T₄ ile kendini gösterir^(35,42).

Literatürde endemik guatr ile serum Tg arasındaki ilişkiyi açıklayan çok sayıda çalışma vardır^(2,21,28,42). Örneğin; Pang ve arkadaşları endemik guatrın olduğu bir bölgede yaptıkları çalışmada guatrlı olgularda serum Tg düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve bunun guatr derecesi ile doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir⁽⁴⁸⁾. Miβler ve arkadaşlarının Zimbabwe'de iyot eksikliği bölgesinde yaptıkları çalışmada ise 340 çocuktan 213'ünde tiroid bezi belirgin derecede büyük bulunmuş, bunların 182'sinde serum Tg düzeyi yüksek saptanmış ve endemik guatrda serum Tg düzeyinin ölçülmesinin önemli olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁵⁾. Lima'nın çalışmasında da guatr kitlesi arttıkça serum tiroglobulinin de arttığı ve en yüksek serum Tg değerlerinin, evre III ile evre IV guatrlı olgularda olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁶⁾. Roti ve arkadaşlarının iyot eksikliğinin olduğu bir bölgede yaptıkları çalışmada, serum Tg düzeyinin guatr derecesi ile birlikte progresif olarak arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ortalama serum Tg değerleri guatrlı olmayan grupta 121±8.7 ng/ml iken, evre IV guatrlı olan olgularda ise 1237±241 ng/ml gibi yüksek bulunmuştur⁽²¹⁾. Bu çalışmaların ortak sonucu endemik guatr bölgesinde serum Tg düzeyindeki artışın tiroid bezi büyüklüğü (yani guatr derecesi) ile doğru orantılı olduğudur.

Endemik guatrli hastalarda serum Tg düzeyindeki bu yükseklik folliküllerden Tg sızmasına bağlanmıştır.

Çalışmaların bir kısmında serum Tg'i ile TSH ve serum Tg'i ile İdrar iyotu arasındaki ilişki de araştırılmış olup serum Tg ile TSH ve serum Tg ile idrar iyotu arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır^(21,42,43,61,63). Endemik guatrli bu hastalarda serum Tg düzeylerinde görülen artışın TSH artışından bağımsız olduğu ve serum Tg'indeki bu artışın otonom tiroid fonksiyonlarına bağlı olabileceği de belirtilmiştir⁽²⁾.

Çalışmamızda; serum Tg değerleri kontrol grubunda; 15,07-12,5 ng/ml ,G_{1b} grubunda;54,65-12,5 ng/ml, G₂ grubunda;142,2-156 ng/ml ve G₃ grubunda; 174,194,5 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda serum Tg düzeyi normal değerinin (<50 ng/ml) altındaydı. Ancak hasta guruplarında G_{1b}'den itibaren normalin üstü değerlere ulaşan serum Tg'in, guatr derecesiyle doğru orantılı olarak artış gösterdiğini ve G₃ grubunda en yüksek değerine ulaştığını saptadık. Ayrıca kontrol grubu ile G_{1b} grubu arasında (p<0,05), kontrol grubu ile G₂ grubu arasında (p<0,05) ve kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (p<0,05) anlamlı istatistiksel fark olduğunu gördük. Hasta guruplarından G₂'de Tg ile T₃/T₄x100 oranı arasında pozitif yönde (r= 0,63, P<0.001), Tg ile sT₃/sT₄ arasında pozitif yönde (r= 0,59, P<0.001) ve Tg ile TSH arasında yine pozitif yönde (r= 0,72, P<0.001) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu ancak aynı grupta Tg ile sT₄ arasında (r=-0,57, P<0.001) ise negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptandı.

Sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi guatr derecesi arttıkça serum Tg düzeyi artmakta, buna paralel olarak TSH ve T₃ düzeyleri ile T₃/T₄x100 oranı da artmakta, sT₄ düzeyi ise azalmaktaydı. Bu durum literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi endemik guatrli hastalarda serum Tg düzeyindeki bu yükseklik nedeni folliküllerden Tiroglobulin sızmasına ve bunun lenfatikler yoluyla dolaşıma geçmesine bağlanmıştır⁽⁴²⁾. Bazı çalışmalarda ise endemik guatrli hastalarda serum Tg düzeyinde saptanan artışın otonom tiroid fonksiyonlarına bağlı olduğu⁽²⁾ veya direk olarak folliküler dejenerasyon sonucu dolaşıma geçen Tg'den kaynaklandığı bildirilmiştir⁽⁴³⁾.

Özetle, literatürdeki çalışmalarda da ortak sonuç olarak da belirtildiği gibi, endemik guatr bölgesinde serum Tg düzeyinde görülen artış guatr derecesi ile koreledir.

Bizim sonuçlarımız literatürdeki bu sonuçlarla uyumluydu ve Tg artışı için farklı birçok mekanizmanın olabileceği görüşündeyiz.

Ağır iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde görülen endemik guatr vakalarında somatik gelişme de etkilenmektedir. Literatürde endemik guatr bölgesindeki hafif vakalarda boy, ağırlık gibi parametreler ve pubertenin etkilenmediği, ancak ağır vakalarda bu parametrelerin etkilendiği bildirilmiştir⁽²⁾. Ağırlık, boy ve boy yaşı açısından hasta grupları arasında ve kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunamadı ($P>0,05$, Tablo V). Bunun nedeni muhtemelen olgularımızda hafif ve orta derecede iyot eksikliğinin olmasından dolayı henüz somatik gelişmenin etkilenmemesiydi. Kadın populasyonun erkeklere göre guatrdan daha fazla etkilendiğini bildiren çalışmalar da vardır⁽³⁾. Bizim populasyonumuzda da özel olarak seçilmiş olmamasına rağmen kız çocukları ağırlıktaydı.

Çalışmamızdaki, gruplar kemik yaşı açısından karşılaştırıldığında kemik yaşı G_3 grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek bulundu. Ayrıca kemik yaşı açısından kontrol grubu ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$), G_{1b} grubu ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$) ve G_2 grubu ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$) anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu görüldü. Fakat bu farklı sonucun üçüncü gruptaki hasta sayımızın azlığından ve yaşca büyük olmalarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

- 1- Çalışma iyot eksikliğinin olduğu Malatya ilimiz ve civarından gelen guatrlı 41 hasta ile aynı bölgeden kontrol grubu olarak seçilen 15 sağlıklı bireyde yapıldı.
- 2- Kontrol ve hasta gruplarında özel olarak seçilmemiş olmasına rağmen kızların sayısı daha fazlaydı. Kontrol grubunda (%46,7), hasta gruplarından G_{1b} 'de (%82,36), G_2 'de (%90) ve G_3 'de ise %100'ü kız idi.
- 3- Ağılık, boy,boy yaşı ve kemik yaşı gibi demografik verilerden sadece kemik yaşı açısından G_0 ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$), G_{1b} ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$) ve G_2 ile G_3 grubu arasında ($p<0,05$) istatistiksel farklılık saptandı .
- 4- Laboratuar verilerini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı olmasada T_3 , TSH ve TBG düzeyleri ile $sT_3/sT_4 \times 100$ oranının guatr derecesi ile orantılı olarak arttığını fakat T_4 , sT_4 ve sT_3 düzeylerinin ise guatr derecesi ile orantılı olarak azaldığını saptadık ($p>0,05$).
- 5- Serum Tiroglobulin düzeyi ($p<0,05$) ve anti-T ($p<0,001$) düzeyi ile $T_3/T_4 \times 100$ oranının ($p<0,05$) guatr derecesi artışı ile aynı yönde ve istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde artma gösterdiği saptandı.
- 6- Albumin düzeylerinin normal sınırlar içerisinde kalmak şartıyla, guatr derecesi ile orantılı olarak azalma gösterdiğini saptadık. Ayrıca kontrol ile G_2 grupları arasında ($p<0,05$) ve G_0 ile G_3 grupları arasında ($p<0,05$) albumin sonuçları açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark olduğunu saptadık.
- 7- Serum iyotu ($\mu\text{g}/\text{dl}$), 24 saatlik idrar iyotu ($\mu\text{g}/\text{gün}$) ve spot idrar iyotu(μg) / spot idrar kreatinini (g) oranının istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde guatr derecesinin artışı ile orantılı olarak azaldığını saptadık.
- 8- İyot düzeylerinin (Serum iyotu ($\mu\text{g}/\text{dl}$), 24 saatlik idrar iyotu ($\mu\text{g}/\text{gün}$) ve spot idrar iyotu (μg) /spot idrar kreatinini (g) oranının kontrol grubunda dahi endemik guatr için bildirilen sınırların altındaki değerlerde olduğunu saptadık. Her üç iyot değerini de en düşük olarak evre III guatrlı bulunan grupta saptadık.

9- Bölgemizden seçtiğimiz hastalarımızın bir kısmında hafif, bir kısmında ise orta derecede iyot eksikliği olduğunu ve bu bölgenin iyot eksikliği için riskli olduğu sonucuna ulaştık.

ÖZET

Endemik guatrın başta gelen ve en önemli nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği evrensel ve nutrisyonel bir problemdir. Dünyanın pek çok yerinde iyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatr mevcuttur. Dünyada 800 milyon ile bir milyar kadar insanın iyot eksikliği bölgelerinde yaşadıkları ve bundan dolayı risk altında oldukları ve bu popülasyonun 190-200 milyon kadarında başta guatr olmak üzere iyot eksikliğine bağlı bozuklukların geliştiği bilinmektedir.

Ülkemizde de iyot eksikliğine bağlı endemik guatr vakaları günden güne artmaktadır. Bölgelere göre değişmekle birlikte genel nüfustaki endemik guatr oranı ülkemiz için %7 civarında bildirilmiştir. Ülkemizde iyot eksikliğine bağlı guatr prevalansı en yüksek olan bölge sıralamasında başta Karadeniz bölgesi gelmekte olup bunu Doğu Anadolu bölgesi takip etmektedir. İller sıralamasında ise Bolu, Kastamonu, Rize ile Malatya illerinin sıralamasının başında geldiği bildirilmiştir. İyot eksikliğinin varlığını ve ciddiyetini belirlemek için sıklıkla guatr prevalansı, idrarla atılan iyot miktarı ve sulardaki iyot miktarının ölçülmesi esas alınmaktadır.

Bizde guatr açısından riskli illerimizden olan Malatya'da ocak 1996 ile mart 1997 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 41 guatrlı hastayı inceledik. Kontrol grubunu da aynı bölgede yaşayan ve guatrı olmayan 15 kişiden oluşturduk. Hastaları DSÖ'nün modifiye kriterlerine göre, "tiroid bezi büyüklüklerini dikkate alarak, küçükten büyüğe doğru G_{1b}, G₂ ve G₃ olarak" üç gruba ayırarak inceledik. Birinci gruptaki hasta sayısı; 17, 2. grupta; 20 ve 3. grupta ise 4 idi. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde tam kan sayımı (CBC), rutin biyokimyasal testler ve kreatinin ile tiroid hormonları (T₃, T₄, sT₃, sT₄), TSH, TGB, Tg ve anti-T ile anti-M antikörlere baktık. Ayrıca spot ve 24 saatlik idrar örnekleri ile serumda iyot değerlerini ölçtük. Kontrol grubu ile hasta grupları arasında özellikle serum ve idrar iyotları olmak üzere bütün laboratuvar verileri açısından farklılık olup olmadığını değerlendirdik.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara baktığımızda ağırlık, boy, boy yaşı gibi demografik değerlerin kontrol ve hasta gruplarında farklı olmadığını ancak kemik yaşının guatr derecesi en fazla olan G₃ grubunda en yüksek olduğunu saptadık (p<0,05). Ayrıca laboratuvar verilerini

değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da T_3 , TSH ve TBG düzeyleri ile sT_3/sT_4 x100 oranının guatr derecesi ile orantılı olarak arttığını ($p>0,05$) ancak T_4 , sT_4 ve sT_3 düzeylerinin ise guatr derecesi ile orantılı olarak azaldığını ($p>0,05$) saptadık. Bunlardan farklı olarak serum iyotu($\mu\text{g/dl}$), 24 saatlik idrar iyotu($\mu\text{g/gün}$) ve spot idrar iyotu (μg) / spot idrar kreatinini (g) oranı ile albumin düzeyleri guatr derecesi ile orantılı olarak azalma gösteriyordu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$). Ancak serum tiroglobulin ve anti-T düzeyleri ile T_3/T_4 x100 oranı ise guatr derecesi artışına paralel olarak ve istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde artma gösteriyordu ($p<0,05$). Anti-M düzeyleri ise kontrol grubundaki bireylerin tümünde (%100) negatif iken hasta grubundaki toplam 41 hastanın 9'unda (%21,95) (G_{1b} 'de %7,3, G_2 'de %9,75 ve G_3 'de %4,87) pozitif idi. Bütün bu sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde vakalarımızda hafif ve orta derecede iyot eksikliği olduğunu, kontrol grubumuzda bile endemik guatr için önceden bildirilmiş olan sınırların altında iyot değerlerinin bulunduğunu saptadık. Kontrol ve hasta gruplarımızdaki bu sonuçlar bölgemizin iyot eksikliği bölgesi olduğunu bir kez daha göstermekteydi. Bu nedenle bölgemizde guatr profilaksisi için öncelikle kitle iletişim araçları ile halkımız bilgilendirilmeli, iyotlu tuz ve gereğinde iyot tabletlerinin, hatta parenteral iyodun etkin bir şekilde kullanımı sağlanmalıdır.

Ayrıca çalışma metodlarımızı ve bulgularımızı birlikte değerlendirdiğimizde guatr derecesinin saptanması için 24 saatlik idrarda iyot bakılması yerine spot idrarda iyot bakılmasının daha pratik olacağı sonucuna ulaştık.

ÖNERİLER

1-Guatr tanısı için öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri birlikte değerlendirilmelidir.

2-Diyetteki guatrojen maddelere dikkat edilmeli ve iyot içeren besin maddeleri yeterince alınmalıdır.

3-Yirmidört saatlik idrarda iyot bakılması halinde iyodun toplanması ve saklanması ile ilgili problemler olabileceği için 24 saatlik idrarda iyot bakılması yerine spot idrar örneklerinde iyot ve kreatinin bakılması, iyot/ kreatinin oranının hesaplanması daha kolay bir yöntemdir. Bu nedenle iyot eksikliğine bağlı guatrın tanısı ve guatr derecesinin saptanması için spot idrarda iyot bakılması daha uygundur.

4-Bölgemizde mutlaka iyot profilaksisi yapılmalıdır. Profilakside iyotlu tuz kullanımı veya gıdaların (ekmek gibi) iyotlanması iyi gibi görünse de, ülkemizin ve bölgemizin genel gelişmişlik düzeyi de dikkate alındığında bu uygulamalar pek gerçekçi değildir. Bu nedenle iyotlu tuz yerine iyot tabletleri veya parenteral iyot kullanılmalıdır. Ancak iyot tabletlerinin alınması daha uygundur.

5-İyot eksikliği önemli halk sağlığı sorunu olduğundan kitle iletişim araçları kullanılarak halkın bu konuda eğitilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1-Demaeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CH. The control of endemic goitre. *Eur J Clin Invest*, Geneva 1979:201-204
- 2-Fenzi GF, Giusti LF, Lombardi FA, et al. Neuropsychological assesment in school children from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1990;13:427-431
- 3-Koloğlu S. Türkiye’de Endemik Guatr. Elif Matbaacılık, Ankara 1984:1-64
- 4-Chaaouki ML, Maoui R, Benmiloud M. Comperative study of neurological and myxoedematous cretenism associated with severe iodine deficiency. *Clinical Endocrinology* 1988;28:399-408
- 5-Eltom M, Hofvander Y, Torelm I. Endemic goitre in the Darfur region (Sudan). *Acta Med Scand* 1984;215: 467-75
- 6-Lamberg BA. Endemic goitre-iodine deficiency disorders. *Ann Med* 1991;23:376-372
- 7-Pharoah POD. Endemik guatrın etyolojisi. Tiroid hastalıkları sempozyumu bildiri özetleri. İstanbul Tıp Fakültesi Yayını, İstanbul 1983: 7-11
- 8-Budak N. İyot yetersizliği hastalıkları ve kontrolü. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1995;4:49-50
- 9-Laamberg BA. Iodine deficiency disorders and endemic guatr. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47:1-8
- 10-Invited commentary. İodine deficiency disorders. *Acta Endocrinologica* 1993;129:487-8
- 11-Hetzel BS. İodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983;12:1126-29
- 12-Report of the subcommittee for the study of endemic goitre and iodine deficiency of the European Thyroid Association. Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet* 1985;8:1289-93
- 13-Invited commentary: İodine deficiency disorders. *Acta End* 1983;129:487
- 14-Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, Teichert HM, Wood GW and Dunn JT. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: Optimal dosing and outcome indicator selection. *J Clin Endoc* 1994;79:20-24
- 15-Koloğlu S, Koloğlu B. Türkiyede endemik guatrın etiyolojisi, özellikleri ve dağılımı. Tiroid Hastalıkları Simpozyumu Bildiri Özetleri. İstanbul Tıp Fakültesi yayını. İstanbul 1983:13-27

- 16-Sungur T, Karapars R, Atakurt Y. Halk sağlığı y6n6nden T6rkiye i7me sularında iyot ve flour d6zeyinin saptanması. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi-88 Bildiri 6zetleri. TTB Merkez Konseyi ve Antalya Tabip Odası Yayını, Antalya 1988:43
- 17-Urgancıoğlu İ, Hatemi H. İodine determination in drinking water samples of Turkey, İstanbul 6niversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak6ltesi N6kleer Tıp Merkezi, Yayın No:3, İstanbul 1982
- 18-Urgancıoğlu İ, Hatemi H. T6rkiye’de endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fak6ltesi N6kleer Tıp ABD Yayını, Yayın No.14, İstanbul 1988
- 19-Theodore LB, Eugene H, Lemoy JR. Chemistry. The Central Science 2nd ed. 1981; 633-36
- 20-Bilginturan N. Guatr. Ped endokrinoloji kitapcığı. Ankara 1994: 117-124
- 21-Roti.E, Gardini.E, Damato.L, et al. Goiter size an thyroid function in an endemic giter aea in Northern İtaly. J Clin Endoc Met. 1986;63:558-63
- 22-Koloğlu S. 6tiroid Guatr.T6rkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;10:375-396
- 23-Report of the subcommittee for the study of goitre and iodine deficiency of the Europan Thyroid Association.From endemic goitre to iodine deficiency disordes.Lancet 1983;12:1121-22
- 24-Pharoah POD. İodine supplementation trials. Am J Clin Nutr Suppl. 1993;57:2765-95
- 25-Lozarus J H, Parkes A B, John R, et al. Endemic goitre in Senegal-Thyroid function etioloical factors and treatment with orol iodized oil. Acta Endocrinol 1992;126:149-154
- 26-Nelson Di, Bearge MA, Lafranchi S. Disorders of the thyroid gland In: Behrman RF, Kliegman RM, Arrin AM ed(s) Textbook of pediatrics: 15thed. Phladelphia: WB Saunders 1996:1587-1604
- 27-Fernandez UM, Maxon HR. In: Kaplan LA, Pesce AJ ed(s) Clinical Chemistry: 2thed. Baltimore: Mosby 1989:620-38
- 28-Glinoer D, Delange F, Laboureur I, et al. Maternal and neonatol thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. J Clin Endoc Met 1992;75:800-805
- 29-Gutekunts R, Smolarek H, Hasen PU et al. Goitre epidemiology; Thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany. Acta Endoc1986;112:494-500

- 16-Sungur T, Karapars R, Atakurt Y. Halk sağlığı yönünden Türkiye içme sularında iyot ve flour düzeyinin saptanması. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi-88 Bildiri zetleri. TTB Merkez Konseyi ve Antalya Tabip Odası Yayını, Antalya 1988:43
- 17-Urgancıoğlu İ, Hatemi H. İodine determination in drinking water samples of Turkey, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Merkezi, Yayın No:3, İstanbul 1982
- 18-Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye’de endemik guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Yayını, Yayın No.14, İstanbul 1988
- 19-Theodore LB, Eugene H, Lemoy JR. Chemistry. The Central Science 2nd ed. 1981; 633-36
- 20-Bilginturan N. Guatr. Ped endokrinoloji kitapcığı. Ankara 1994: 117-124
- 21-Roti.E, Gardini.E, Damato.L, et al. Goiter size an thyroid function in an endemic giter aea in Northern İtaly. J Clin Endoc Met. 1986;63:558-63
- 22-Koloğlu S. tiroid Guatr.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;10:375-396
- 23-Report of the subcommittee for the study of goitre and iodine deficiency of the Europoan Thyroid Association.From endemic goitre to iodine deficiency disordes.Lancet 1983;12:1121-22
- 24-Pharoah POD. İodine supplementation trials. Am J Clin Nutr Suppl. 1993;57:2765-95
- 25-Lozarus J H, Parkes A B, John R, et al. Endemic goitre in Senegal-Thyroid function etiological factors and treatment with orol iodized oil. Acta Endocrinol 1992;126:149-154
- 26-Nelson Di, Bearge MA, Lafranchi S. Disorders of the thyroid gland In: Behrman RF, Kliegman RM, Arrin AM ed(s) Textbook of pediatrics: 15thed. Phladelphia: WB Saunders 1996:1587-1604
- 27-Fernandez UM, Maxon HR. In: Kaplan LA, Pesce AJ ed(s) Clinical Chemistry: 2thed. Baltimore: Mosby 1989:620-38
- 28-Glinoer D, Delange F, Laboureur I, et al. Maternal and neonatol thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. J Clin Endoc Met 1992;75:800-805
- 29-Gutekunts R, Smolarek H, Hasen PU et al. Goitre epidemiology; Thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany. Acta Endoc1986;112:494-500

- 30-Üstdal M, Paşaoğlu H, Muhtaroglu S. *Biyokimya, su ve elementler*, Erciyes Üniversitesi yayınları. No:16, Kayseri 1991;100-104
- 31-Silva J.E. Effects of iodine and iodine containing compounds on thyroid function. *Med. Clin North Am.* 1985;69:881-89
- 32-Dillmann WH. Mechanizm of action of thyroid hormones. *Med Clin North Am.*1985;69:849-857
- 33-Fisher DA. The thyroid gland. In: Brook GD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2th ed. London. Blackwell. 1989;309-33.
- 34-Orten JM, Nevhaus OW. Thyroid hormones in; Orten JM, Newhaus OW (eds). *Human Biochemistry* (10th ed) London Mosby 1982;610-615
- 35-Editorial: Thyroglobulin-A new cyclic adenosine monophosphate -dependent protein kinase . *Endocrinology* 1995;8: 3177-78
- 36-Kaplan MM. Clinical and laboratory assessment of thyroid abnormalities. *Med Clin North Am* 1985;69:863-879
- 37-Vigneri R. Studies on the goiter endemia in Sicily. *J Clin End Met* 1988;11:831-843
- 38-Claude HT, Beatrice S, Pierre B et al. The epidemiology of iodine deficiency disorders in relation to goitrogenic factors and thyroid-stimulating hormone regulation. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993;57:267-70
- 39-Sugawara M, Summer CN, Kobayashi A et al. Thyroid peroksidase in endemik goiter tissue. *J Endocrinol Invest* 1990;13:893-99
- 40-Alter CA and Moshang T. Tiroit diagnostic dilemma. *Ped Clin North Am* 1991;38:567-577
- 41-Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. *Ped Clin North Am* 1987;34: 891-905
- 42-Burgi.U, Scazziga BR, Rosselet PO, et al. Can serum thyroglobulin predict the effect of thyroid hormone therapy on goitre growth? *Acta Endoc* 1988;119:118-124
- 43-Fenzi GF, Ceccarelli C, Macchia E et al. Reciprocal changes of serum thyroglobulin and TSH in residents of a moderate endemic goitre area. *Clinical Endocrinology* 1985;23;115-122

- 44-Chopra IJ, Hershman JM, Hornabrook RW. Serum thyroid hormone and thyrotropin levels in subjects from endemic goiter regions of New Guinea. *J Clin Endoc Meta* 1992;75:326-333
- 45-Steven CB, Andre M, Glen FM, et al. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol* 1989;31:453-65
- 46-Gotlin RV, Chase HP, Klingensmith GJ. Endocrine disorders. In: Hathaway WE, Hay WW, Greethuis JR, Paisley JW ed(s) *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 15th ed. London: Appleton and Lange 1991:847-54
- 47-Aeschiman S, Buergi U, Wagner HE, Kaempf J, Lauber K. Low intrathyroidal iodine concentration in non endemic human goitres: a consequence rather than a cause of autonomous goitre growth. *J Endocrinol* 1994;140:155-164
- 48-Pang XP Ouyang A, Su TS, et al. Thyroid function of subjects with goitre and cretinism in an endemic goitre area of rural Chine after use of iodized salt. *Acta Endoc* 1988;118:444-8
- 49-Ema EM, Eltom M, Karlsson FA, et al. Water goitrogens and endemic goitre in the Sudan. *Trop Geogr Med* 1986;38:180-82
- 50-Centanni M, Scaccini C, Maiani G et al. Pattern of thyroid hormones in mildly protein- deficient women in area endemic for goiter. *Nutrition* 1991;7:417-420
- 51-Lima N, Neto MG. Transient thyrotoxicosis in endemic goitre patients following exposure to a normal iodine intake. *Clin Endocrinol* 1984;21:631-37
- 52-Demirel N, Yiğit İ, Gözenman F ve ark. Sağlık mevzuatımız. Filiz Kitabevi, İstanbul 1969;209-211
- 53-Alvino CG, Angela M, Acquaviva M, et al. Evidence that thyroglobulin has an associated protein kinase activity correlated with the presence of an adenosine triphosphate binding site. *Endocrinology* 1995;8:3179-80
- 54-Editorial comments. İodine deficiency and other nutrition factors in endemic goiter epidemiology. *Nutrition* 1992;8:55-56

- Gutekunst R, Wood WG. Thyroglobulin is a more sensitive indicator of iodine deficiency. *Eur J Clin Chem* 1994;3:137-143
- Knobel M, Neto GM. Long-term effect of iodized oil on serum thyroglobulin levels in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol* 1986;24:635-641
- Camus M, Ermans AM. Circulating thyroid hormones in endemic goitre. *J Clin Endocrinol* 1972;34:891
- Camus M, Silva E, Pineda G. Thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3): effects of iodine on the concentration and disposal rates in subjects from all endemic goiter areas. *J Clin Endocrinol* 1973;3:390
- Chatterjee N, Karmakar MG, Weightman D, Hall R, Deo MG, McKendrick M et al. The thyroid axis in Himalayan endemic goitre. *Lancet* 1973;2:1021
- Camus M, Utiger RD, Salvaneschi JP, Altschuler N, De Groot LJ. Serum TSH and thyroglobulin in goitrous subjects in Argentina. *J Clin Endoc Met* 1970;30:680
- Camus M, Vigneri R, Squatrito S, Filetti S, Camus M, Poiosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endoc Met* 1978;46:653
- Chatterjee AG, Kautras DA, Burger A, Malamos B, Ingbar SH, Braverman LE. Studies of triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. *J Clin Endoc Met* 1973;37:485
- Chatterjee AJ, Chopra IJ, Hershman JM, Hornabrook RW. Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. *J Clin Endoc Met* 1976;43:512