

Türkiye'nin Değişik Coğrafi Bölgelerinden Gelen Hastalarda Ötiroid Guatr Etiyolojisinde İyot Eksikliğinin Önemi

THE IMPORTANCE OF IODINE DEFICIENCY IN THE ETIOLOGY OF EUTHYROID GOITER IN PATIENTS FROM DIFFERENT GEOGRAPHICAL PARTS OF TURKEY

Murat Faik ERDOĞAN*, Nuri KAMEL**

* Uzm.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,

** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, ANKARA

ÖZET

Endemik guatr etiyo-patojeninde iyot eksikliği halen ma-jör sebep olarak bilinmektedir. Guatr iyot eksikliğinin önde gelen klinik bulgusu olmakla beraber, iyot eksikliğinin çok daha önem-li klinik sonuçları mevcuttur.

Bir endemik guatr bölgesinde iyot eksikliğinin de-ğerlendirilmesi için örnek bir grupta vücut iyot havuzunu yansıtan üriner iyot ekskresyonunun hesaplanması güvenilir bir metod olarak bildirilmiş ve kullanıma girmiştir.

Bu çalışma Türkiye'de endemik guatr bölgesi olan Doğu ve Batı Karadeniz bölgeleri ile İç Anadolu bölgesinden gelen guatr-lı hastalarda iyot eksikliğinin yerini saptayabilmek için yapılmıştır.

Hastaların idrarlarında iyot konsantrasyonları, tiroid bezinin ¹³¹I uptake'leri ve tiroid fonksiyon testleri (TFT) de-ğerlendirilmiştir. TFT açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grupları arasında Doğu Karadeniz Bölgesi için idrardaki iyot miktarı diğer gruplar-dan belirgin olarak düşük bulunmuş, İç Anadolu ve Batı Karadeniz Bölgeleri arasında bu açıdan anlamlı fark bulun-mamış, her üç bölgeden gelen hastaların da idrarındaki iyot mik-tarı guatrsız kontrol grubunun idrarındaki iyot miktarından an-lamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tiroid ¹³¹I uptake'leri hastalarımızın %76'sında yüksek, %24'ünde ise normal bulunmuştur. Bu bulgular, beklenildiği gibi hastaların idrarlarındaki iyot miktarları ile ters olarak ilişkilidir.

Çalışmamız yurdumuz için iyot eksikliğinin ötiroid guatr etyopatogenezinde halen majör sebep olduğunu ve seçilen gua-trlı bireylerde idrardaki iyot miktarlarının ölçümü ile bunun kolay-ca ortaya konabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ötiroid guatr, İyot eksikliği

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:364-369

Tiroid bezinin fonksiyonu normal iken, inflamatuvar yahut neoplazik bir sebebe bağlı olmaksızın büyümesi durumunda "basit guatr"dan bir başka ifade ile "ötiroid guatr"dan bahsedilir (1). Ülkemiz için ortalama tiroid bezi

Geliş Tarihi: 30.10.1995

Yazışma Adresi: Dr.Murat Faik ERDOĞAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Yenişehir, ANKARA

SUMMARY

Iodine deficiency is still considered to be the major etio-logical factor for endemic goiter. Although goiter has been the most significant clinical finding in iodine deficiency, a number of more important disorders have also been identified.

For the assessment of iodine deficiency in an endemic re-gion, the detection of urinary iodine excretion in a sample group has been considered as a reliable method and has widely been used.

The aim of this study was to demonstrate the significance of iodine deficiency for endemic goitre in patients from different regions of Turkey.

Sixty patients and 20 controls were assased via thyroid function tests (TFT), urinary iodine concentrations and ¹³¹I up-take of thyroid glands. While TFT s were smilar in both groups, urinary iodine concentrations were significantly lower in patients' group showing the lowest values in patients from the Eastern Blacksea region.

Seventy-six percent of our patients was found to have high ¹³¹I uptakes showing an inversely proportional relation with the urinary iodine concentrations, as would be expected.

In conclusion; iodine deficiency is still the major etiopatog-enetic factor for endemic goiter in Turkey and this can easily be detected by urinary iodine measurements.

Key Words: Euthyroid goiter, Iodine deficiency

T Klin J Med Sci 1996, 16:364-369

ağırlığı 25 gr, hacmi ise 20 ml olarak belirlendiğine göre (2,3) bu rakamların taşılması halinde guatr, büyüme, in-flamasyon ya da neoplazik bir sebebe bağlı değilken, tiroid fonksiyonları normal iken, gerçekleşmiş ise basit guatrdan söz etmek gerekir.

Endemik guatr bazılarında göre belli bir coğrafi bölge için guatr prevalansının yetişkin popülasyonda %5'in (4), Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ise 6-15 yaş grubu çocuklar arasında %10'un üzerine çıkmasıdır (5).

Endemik bölgelerde guatr prevalansının %10'un ü-zerine çıkmasındaki majör etiyolojik faktör iyot eksikliğidir

(6). Ancak diğer bazı guatrojenik faktörlerin bulunması halinde de guatr görülebilmekte ve bunlarda iyot eksikliği guatrojeniz için permisif bir rol oynamaktadır. Bu durumda vakalar iyot eksikliğinin tüm belirti ve bulgularını taşımamakta, prevelans %10'un altında kalmakta ve "sporadik guatr"dan bahsedilmektedir (7).

İyot eksikliği ile çoğu tabii olan guatrojenlerin bir arada bulunduğu endemik guatr bölgeleri de vardır (Doğu Karadeniz Bölgesi) (8).

Guatr etyopatenezinden Tablo 1'deki sebepler sorumlu tutulmuştur; ancak daha ileride bahsedileceği gibi bu konu halen tam aydınlatılmamıştır.

Diğer taraftan guatr iyot eksikliğinin önde gelen klinik bulgusu olmakla beraber iyot eksikliğinin değişik yaş grupları için çok daha önemli klinik sonuçları da mevcuttur. Bunlar 1983'de İyot Eksikliği Rahatsızlıkları (İER) olarak bildirilmiştir (9). İER'ı toplu halde Tablo 2'de verilmiştir. 1953 yılında WHO'dan bir grup günde 100-150µg iyot alımının, bu rahatsızlıkları önlemek için yeterli olduğunu göstermişlerdir (5).

Bir endemik guatr bölgesinde endeminin sebebini araştırırken öncelikle iyot eksikliği üzerinde durulması gerekmektedir. Bu amaçla bölgedeki su ve yiyeceklerin içerdiği ve bir insanın bunlarla beslenerek aldığı iyodu



Şekil 1. Türkiye'de ikinci derece guatr prevelansı (%) Urgancıoğlu, Hatemi ve arkadaşları, 1987 (19)

saptamak mümkündür. Bu konuda ülkemizde de çalışmalar yapılmıştır (4,10,11). Ancak bu yöntem ile her bir bireyin aldığı iyot miktarı konusunda kesin bilgi edinmek mümkün değildir. Kaldı ki ulaşım olanaklarının artarak yiyecek ve içeceklerin bölgeler arasında sıklıkla yer değiştirdiği ve iyotlu tuzun bilinçsiz olarak kullanıldığı günümüzde bu yöntemin en azından ülkemiz için tartışılması gereklidir. Halbuki bir bölgede iyot eksikliğinin belirlenmesi için örnek bir grupta üriner iyot ekskresyonunun hesaplanması ve bunun kreatinin ile düzeltilmesi hem bireysel hem de yöresel düzeyde güvenilir bir metod olarak bildirilmiş (12,13) ve 1963'de yöntemin tarifinden (14,15) sonra kullanılmamıştır.

İyot eksikliği bulunanlarda bu eksikliğin kompensasyonu için tiroid glandının iyot yakalama kapasitesi artmaktadır. O halde bunların I¹³¹ ile iyot yakalama kapasitelerini (uptake) ölçmek iyot eksikliğini kanıtlayan bir başka veri olacaktır (16-18).

Dünyada pekçok bölge, bu arada ülkemizin pekçok yöreleri iyot eksikliği ve endemik guatr bölgesi olarak bilinmektedir (19) (Şekil 1).

Bu çalışma yukarıdaki bilgiler ışığında belirgin iyot eksikliği ve endemik guatr bölgesi olarak bilinen Doğu ve Batı Karadeniz Bölgeleri ile İç Anadolu Bölgesinden gelen guatrlı hastalarda iyot eksikliğinin yerini saptayabilmek amacı ile yapılmıştır (19).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 1994-Ocak 1995 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniklerine başvuran, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgelerinin değişik yerleşim birimlerinden gelen ve ötiroid diffüz ve nodüler guatr tanısı alan 60 kadın hasta dahil edildi. İç Anadolu bölgesinden 20 sağlıklı, guatrsız birey kontrol grubunu oluşturdu. Vakalar geldikleri yörelere göre ayrılaraq; A-İç Anadolu (20 hasta), B-Batı Karadeniz (20 hasta), C-Doğu Karadeniz (20 hasta) ve 0-Sağlıklı kontrol-İç Anadolu (20 kişi) olmak üzere 3 hasta ve 1 kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrollerin tümü grupların daha homojen olması açısından kadın seksten seçildi. Hastalarda aranan diğer kriterler en az 5 yıldır geldikleri bölgede yaşamaları,

Tablo 1. Guatr oluşumundan sorumlu faktörler (9)

A.	İyot eksikliği
B.	Tiroid hormonların sentez ve salınımını bozan maddeler. Tiosiyanat, tioksazolidon, flavonoidler, disülfidler, fenoller, fitatlar, bifeniller, lityum, iyot fazlalığı
C.	Tiroid hormon metabolizmasını bozan bileşikler.
D.	Dishomonogenez Kongenital enzim defektleri
E.	Tiroid büyümesini stimüle eden antikörler (Ak), otoimmünite Tiroid mikrozomal Ak, Tiroid peroksidaz Ak, Tiroglobulin Ak, "Thyroid Growth Stimulating Immunglobulin", "Thyroid Stimulating Antibody", "Thyroid Binding inhibiting Antibody", TSH reseptör Ak
F.	Tiroid hormonlarına periferik rezistans
G.	Bazı mikroorganizmalar, mineraller, vitamin A yetersizliği "E.Coli", "paracolibactrum", "clostridium perfringens", "yersinia enterocolitica", kalsiyum, rubidyum, Kobalt, selenyum

Tablo 2. İyot eksikliği rahatsızlıkları (6)

Fetus ve Yeni Doğan	Düşük, ölü doğum, kongenital anomaliler, artmış perinatal mortalite, artmış yeni doğan ölümü. Nörolojik kretenizm: mental gerilik, sağır-mutizm, spastik diplajji, şaşılık. Miksdöemli kretenizm: hipotiroidizm, mental ve somatik gelişme geriliği. Karışık tip kretenizm
Çocukluk ve Adolesan Yetişkin	Guatr, hipotiroidizm, somatik ve mental gelişme geriliği Guatr ve komplikasyonları, hipotiroidizm, mental fonksiyon bozuklukları, iyot Basedow'u

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü guatr sınıflandırması

Evre 0	Guatr yok.
Evre 1a	Sadece palpe edilebilen boyun ekstansiyonda iken dahi görülemeyen guatr.
Evre 1-b	Sadece boyun ekstansiyonda iken görülebilen guatr, diffüz büyüme olmasa da nodüler büyüme bu evreye girer.
Evre 2	Boyun normal pozisyonunda iken de görülebilen guatr.
Evre 3	Uzaktan görülebilen çok büyük guatr.

guatrın bu bölgelerde yaşadıkları sırada oluşmuş olması, vücut iyot havuzunu değiştirebildiği bilinen iyotlu tuz, L-Tiroksin (L-T₄) veya iyot içeren başka herhangi bir madde ya da radyokontrast almamış olmaları idi. Ayrıca hastalarda tiroid hormon statüsünü değiştirebilecek sistemik bir hastalık olmamasına dikkat edildi. Tüm hastaların antimikrozomal (anti-M), antitroglobulin (anti-T), TSH reseptör antikor (TSH res Ak) düzeyleri ölçüldü ve yüksek bulunanlar grup dışı bırakıldı. Nodüler guatrı olan 15 vakaya Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biopsisi (TİAB) uygulandı ve hiçbir vakada neoplastik veya otoimmün oluşum düşündürcek sitolojik bulguya rastlanmadı.

Hastaların guatr derecelendirilmesi WHO guatr sınıflandırması ile yapıldı. Bu sınıflandırma Tablo 3'de verilmiştir.

Serum serbest triiyodotironin (ST₃) Amersem Comp. (Amerlex-M) (RIA); serbest tetraiyodotironin (ST₄) Incstar Corporat. (Gamma Coat) (iki kademeli RIA); sensitif (sTSH) Medgenix TSH (IRMA), anti-M: Biocode s.a. (IRMA); anti-T: Biocode s.a. (IRMA) ve TSH reseptör ak: Kodak (RIA) tayinleri RIA yöntemi ile Endokrinoloji laboratuvarında yapılmıştır.

İdrarda iyot tayini: Hastaların sabah ilk idrarlarından 20 ml alınıp 100 µl sodyum azid (bakteriostatik) ilave edilmiş plastik şişelerde, -20°C'da saklanmıştır. İdrarda iyot tayini, iyot-selektif iyon elektrod metodu kullanılarak ölçülmüştür (12,13). İdrar numunelerindeki iyot konsantrasyonları "precision MP 8100 ionometer" ve aynı firmanın ürettiği iyot selektif elektrod kullanılarak ölçülmüştür. Referans solüsyon olarak, stokdan dilüsyon ile elde edilen ve 47,8 ila 6120 µg/L iyot içeren 8 ayrı konsantrasyondaki solüsyonlar kullanılmıştır. Stabilizatör olarak her 10 ml idrar numunesi veya referans solüsyon için, 5 ml 5M sodyumnitrat (NaNO₃) eklenmiştir.

Standartların potansiyellerinin okunması için elde edilen eğriden yararlanarak idrar numunelerindeki iyot konsantrasyonları saptanmıştır.

İdrar örneklerindeki kreatinin miktarları "Beckman Synchron Clinical System CX-3 autoanalyzer" kullanılarak ölçülmüştür.

Fraksiyone idrarlardan 24 saatlik idrardaki iyot miktarları için düzeltmeler "Vought Formülü" ile yapıp (14) sonuçlar µg/L/gr kreatinin olarak belirlenmiştir.

$$\text{İdrar iyodu/gün} = \frac{\text{iyot (mg/L)}}{\text{kreatinin (gr/L)}} \times \begin{matrix} 1.0 \text{ (kadın için)} \\ 1.7 \text{ (erkek için)} \end{matrix}$$

¹³¹I uptakaları AÜTF Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda ölçülmüştür. "Scheffe", "Levene", "Duncan" testleri ve korelasyon analizi kullanılarak fakültemiz Biostatistik Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızdaki grupların bazı parametreler için ortalama değerleri, kontrol grubu ile hasta gruplarının tamamının karşılaştırmaları (P₁) ve hasta gruplarının kendi aralarında karşılaştırmaları (P₂,P₃,P₄) ile elde edilen p değerleri Tablo 4'de toplu halde sunulmuştur (Tablo 4).

Yukarıdaki tablodan da izlenebileceği gibi hasta grupları (A,B,C) (n=60) ve kontrol grubu (0) (n=20) arasında, ayrıca hasta gruplarının kendi içinde yaş, ST₃, ST₄, sTSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak her bir hasta grubu için idrardaki iyot

Tablo 4. Çalışma gruplarının değerlendirilmesi

	0 (kontrol)	grup A	grup B	grup C	P ₁	P ₂ P ₃ P ₄
Yaş (yıl)	34±10	29±10	30±11	28±10	0.890	>0.05
ST ₃ (pmol/L)	5.25	6.36	6.34	6.63	0.103	>0.05
ST ₄ (pmol/L)	16.43	17.45	16.20	14.33	0.345	>0.05
sTSH (mIU/L)	1.43	1.305	1.130	1.605	0.348	>0.05
İd.İyot(mg/L)	570	236	240	152	0.0001	*<0.05 **>0.05

0:İç Anadolu (kontrol),A:İç Anadolu,B:Batı Karadeniz,

C:Düğü Karadeniz

*:C grubunun idrardaki iyot miktarlarının A ve B grubu ile karşılaştırması

**A ve B grubunun kendi aralarında idrardaki iyot miktarı açısından karşılaştırması

Tablo 5. Grupların korelasyon analizleri

	Hormonlar			Uptake'ler		İdrarda iyot	Guatr Derecesi	Doğum Sayısı
	ST ₃	ST ₄	sTSH	4.Saat	24.Saat			
ST ₃	1.0	+0,135	+0,140	-0,709	-0,154	-0,267	x	
	n=60	n=60	n=60	n=60	n=60	n=60	p=0,30	
ST ₄		1,0	-0,375	-0,120	-0,191	+0,163	x	
		n=60	n=60	n=60	n=60	n=60	p=0,17	
sTSH			1,0	+0,255	+0,292	+0,261	x	
			n=60	n=60	n=60	n=60	p=0,54	
4. Saat				1,0	+0,809	-0,390	x	
				n=60	n=80	n=80	p=0,16	
24. Saat					1,0	-0,410	x	
					n=60	n=80	p=0,31	
Guatr Derecesi						xx	1	+0,739
								n=60
Yaş								+0,080
								n=60
								+0,586
								n=60
								0,5410
								0,0001

x işaretli parametreler arasındaki karşılaştırmalar varyans analizi ile yapılmış ve 0,05 seviyesi ile değerlendirilmiştir.

xx "Scheefe testi" ile anlamlı fark bulunamamıştır.

p < 0,05 ilişkiler koyu renk ile yazılarak belirtilmiştir.

miktari, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grupları arasında da C bölgesi (Doğu Karadeniz) için idrardaki iyot miktarı diğer gruplardan belirgin olarak düşük bulunmuştur, A ve B bölgeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5'de ise hasta gruplarının (n=60) "Spearman" korelasyon analizi ile karşılaştırmalardaki doğru veya ters ilişkiler (+,-), korelasyon katsayıları ve p değerleri izlenmektedir. Bazı karşılaştırmalar hasta ve kontrol grubu için birlikte değerlendirilmiştir (n=80) (Tablo 5).

Bu tablodan da izlenebileceği gibi hasta gruplarının tümü için TSH ile I^{131} uptake'leri arasında doğru ($p<0.05$), idrardaki iyot konsantrasyonları ile I^{131} uptake'leri arasında ters ve önemli derecede anlamlı ($p<0.001$) ilişkiler saptanmıştır. Bu ilişkiler dışında guatr büyüklüğü ile ST_3 , ST_4 , sTSH, I^{131} uptake'leri ve doğum sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yaş ile guatr büyüklüğü arasında da anlamlı ilişki yoktur.

TARTIŞMA

Son dekatlarda yapılan ve yapılmakta olan iyot profilaksilerine rağmen 1986'da dünyada tahminen 800 milyon kişinin iyot eksikliği riskinde olduğu, 190 milyon kişinin İER'ndan bir veya birden fazlasına sahip olduğu ve 3 milyon kreten'in bulunduğu bildirilmiştir (20). Bu bilgilerden dünya nüfusunun %15'inin riskte, %4-5'inin ise İER'ndan bir veya daha fazlasına sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Türkiye'de guatr epidemiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalar 1935'de Kemal Atay (21) ve 1948'de A.Rasim Onat'ın (22) hazırladığı iki raporla başlamıştır. Bu raporlar aynı yıl Ankara'da yapılan 10.Millî Tıp kongresinde tebliğ edilmiş ve Kastamonu-Ilgaz dağlarını içine alan, Batı Karadeniz bölgesinin bir kısmı ile Afyon, Aydın, İzmir, Isparta illerini de kapsayan bir bölge endemik guatr bölgesi olarak bildirilmiştir. 1950'li yıllarda Satı Eser'in otopsi materyali ile yaptığı incelemeler guatrın en çok Isparta-Burdur, Kastamonu-Bolu-Zonguldak ve Rize-Giresun bölgelerinden gelen kadavralarda bulunduğunu göstermiştir (2,3).

1960 yılında Dünya Sağlık Örgütü 10.Ulusal Tıp Kongresindeki bilgileri kaynak göstererek, genel olarak, Türkiye'de guatrın ciddi bir sorun olmadığını bildirmiştir (23). Gerçeği yansıtmayan bu bilgi o yıllarda henüz Türkiye'de bu konuda, yeterli araştırmanın yapılmamış olmasından kaynaklanmaktadır.

1960'lı yıllardan itibaren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Selahattin Koloğlu ve arkadaşları guatr epidemiyolojisi ve etiyopatenezini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapmışlardır (4,7,8,10,11,24,25-27). Aynı fakülteden Türkan Sungur ve arkadaşlarının iyot konusundaki araştırmaları da bu yıllarda yayınlanmıştır (28). Bu dönemde Türkiye'de konunun önemi anlaşılmış ve bazı ticari kuruluşlar üretilen tuzların bir kısmını iyotlamaya başlamışlardır. Ülkemizde konudaki epidemiyolojik çalışmaların en geniş İrfan Urgancıoğlu, Hüseyin Hatemi ve arkadaşları tarafından yapılmış ve sonuçları 1987'de yayınlanmıştır (19). Çalışmaya göre Türkiye'nin coğrafi

bölgeleri, 2.derece endemik guatr prevalansı bakımından, en yüksekten düşüğe doğru; Karadeniz (%8), Doğu Anadolu (%6), Güneydoğu Anadolu (%4.2), Akdeniz (%4.2), İç Anadolu (%3.5), Ege (%3.3), Marmara (%3) bölgeleri olarak sıralanmıştır. Çalışmada prevalans 2.derece guatr için %4.3, üçüncü derece guatr için %1.85, 4.derece guatr için %0.54 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada taranan 115 yerleşim bölgesinin 26'sında çocuklar arasında %10'dan fazla 2.derece guatr bulunmuştur (Şekil 1).

Türkiye'de endemik guatr Koloğlu ve arkadaşları tarafından vakaların %80'ini oluşturan, I^{131} uptake'lerinin yüksek olduğu iyot yetersizliği bulgularının tümünü taşıyan grup ile vakaların sadece %20'sini oluşturan, I^{131} uptake'lerinin normal olduğu ve iyot yetersizliğinin tüm bulgularını taşımayan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Bu son grup "sporadik guatr" olarak adlandırılmıştır.

Biz bu çalışmamızda hastalarımızın %76'sının yüksek, %24'ünün ise normal uptake gösterdiği iki ayrı grup oluşturduğunu belirledik, yüksek uptake'li grubun idrarla atılan iyot miktarı düşük uptake'li gruptan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Bkz Tablo 4).

Bu veriler birinci gruptaki vakalarda klasik iyot eksikliği bulunduğunu göstermektedir.

İyot eksikliğine bağlı guatr gelişmesinin patojenezinde TSH suçlanmaktadır (29-32). İyot yetersizliği sebebiyle yetersiz tiroid hormon sentezi TRH ve TSH salınımını artırmakta ve tiroid bezinin uzun süre TSH etkisinde kalmasının morfolojik sonucu olarak guatr gelişmektedir (33). Tiroid glandına yeterli iyot ulaşmadığında gerekli tiroid hormon sentezi tiroid glandının aktivitesindeki modifikasyonlarla sağlanabilmektedir. Burada iki önemli adaptif cevap söz konusudur. Bunlardan birincisi T_3 sentez ve salınımının tercih edilmesidir. İkincisi ise glandın iyot yakalama yeteneğini artırması ve bez içinde iyodun metabolizma basamaklarını güçlendirmesidir. Bunlar bezin otoregülasyonundan başka artan TSH'un da etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Endemik guatrdaki intratiroidal iyot mekanizması oldukça karmaşıktır. Erken dönemde iyot eksikliği sonucu ortaya çıkan TSH stimülasyonu intratiroidal iyot mekanizmasındaki tüm basamakları hızlandırarak, daha hızlı bir iyot dönüşümüne sebep olur. Ancak bu patojenetik örnek sadece çocuk ve adolesanda izlenebilmektedir. Birçok endemik bölgede 15 yaşın altındakilerin o bölgedeki yetişkinlere göre sTSH ve ST_3 değerlerinde çok daha belirgin artışlar gözlenmektedir (6). Aynı bölgelerde ST_4 değerlerindeki düşüklük 15 yaşın altındaki guatröz bireylerde 16-25 yaş arası bireylere göre çok daha belirgindir (6). Nitekim bizim yetişkin yaş grubundaki vakalarımızın tümünde serum sTSH, ST_3 ve ST_4 normal sınırlar içinde bulunmuştur, bununla birlikte hem kontrol hem de hasta gruplarımız için TSH düzeyleri ile I^{131} uptake'leri arasında anlamlı ($p<0.05$) (Bkz. Tablo 5), doğru ilişki sürmektedir. Bu durum iyot eksikliği koşullarında tiroid bezinin zaman içinde kendi otoregülasyon mekanizmalarını geliştirerek, TSH'a karşı tiroisitlerin daha duyarlı hale gelmesi ile açıklanabilir. Burada intrensek olarak büyüme hızı yüksek tiroid hücrelerinin iyot eksik-

liğinden selektif olarak etkilenmesi ve lokal büyüme faktörlerinin etkileri de olabilir (34). O halde bizim konumuz olan yetişkin grup için "basit guatr" veya "ötiroid guatr" tanımına uyan hastaların çoğunda T₃, T₄ ve TSH normal sınırlar içinde bulunmaktadır. T₃, T₄'ün normal ve TSH'un yüksek bulunduğu vakalar arasında, bilinen başka tiroid hastalıkları sebebi ile primer kompanse hipotiroidi geliştirmiş vakaların da bulunabileceği ve otoantikör tayini ve TİAB ile bu vakaların mümkün olduğunca ekarte edilmesi gereği açıktır. Esasen bu vakaların tümü "nontoksik guatr" ana başlığı altında toparlanabilir.

Endemik guatrda tiroid büyümesinin TSH dışında bazı mekanizmalarla da olabileceği öne sürülmüştür. Bazı endemik guatr vakalarında supresif doz L-Tiroksin (LT4) tedavisine rağmen bez büyümeye devam eder. Bundan tiroid glandı fonksiyonunu stimüle etmeden hiperplaziyi uyaran tiroid dışı bir takım faktörler sorumlu tutulmuştur (35-37). Bunlar GSI (Growth Stimulating Immunglobulins) olarak adlandırılmışlardır. Bir çok araştırmacı iyot eksikliği ile direk ilişkisi gösterilememiş olan bir kısım endemik ve sporadik guatr vakasında tiroid büyümesinin immün mekanizmaya bağlı olabileceği fikrinde birleşmişlerdir. Otoimmün mekanizma ile gelişmiş tiroid hiperplazileri için çok önemli bir yeri olan anti-M, anti-T, TSH reseptör otoantikörlerinin araştırılması ile ötiroid guatr vakaları içerisinde otoimmün etyoloji ile gelişenler ayrılabilir. Biz de kontrol ve hasta gruplarımıza anti-T, anti-M ve TSH reseptör antikörleri normal değerlerin üzerindeki vakaları almadık. Ayrıca nodülü olan az sayıda (n=15) vakamızda TİAB uyguladık ve hiçbirinde otoimmün veya malign oluşum düşündürecektir sitolojik bulguları saptamadık.

Endemik guatrda follikül hücrelerinde değişik metabolik defektler gözlenmektedir. Bunlar hücre çoğalması tiroglobulin sentezi, kolloid endositozu, iyot transportu ve organifikasyonu gibi follikül hücresi fonksiyonları arasındaki entegrasyon bozukluklarıdır. Folliküllerin önemli kısmında iyot dönüşümü bozulmuştur. İzlenen bu fonksiyon bozukluklarının bir kısmı iyot eksikliğine adaptif olarak geliştirilen guatrojenез sırasında oluşan sekonder defektler bir kısmı da tiroide bağlı primer genetik hatalardır (38). Hafif formunda yetişkin çağa asemptomatik olarak ulaşan enzim eksiklikleri de ÖDG şeklinde prezente olabilmektedir.

Endemik guatr bölgesinde yaşayan kişilerden bazılarında guatr gelişirken, bazılarında gelişmemektedir. Bu konuda bireyler arasında iyot gereksinimi açısından farklar, iyodun absorpsiyonundaki farklılıklar, yüksek TSH'a maruz kalma süresi, daha önce de bahsedilen follikül hücrelerindeki heterojenite yani parankim hücrelerinin TSH'a cevaplarındaki genetik farklılıklar sorumlu tutulabilir. Ayrıca bu aşamada patojenezde etkin diğer bazı doğal guatrojen maddelerin etkisi de düşünülebilir.

Koloğlu'nun vakalarının %20'sinde bizim vakalarımızın ise %24'ünde I¹³¹ uptakeleri normaldir. Bu vakalarda doğal guatrojenlerin rolü düşünülebilir. Özellikle Doğu Karadeniz Bölgesi için karalahana (Brassica oleracea acephala) halen insan ve ineklerin beslenmesinde önemli yer işgal etmektedir. Ancak bu bitkinin tohumlarında sap-

tanan ve guatrojen olduğu bilinen "L-5-Vinil-tiyooksazolidone VTO)", lahananın yenilen kısmı olan yapraklarında önemli düzeylerde saptanmıştır (10). Yine bölgede karalahana ve sütte saptanan bir başka guatrojen tirosiyanat da besin ile alınan miktarlarda, tiroid hiperplazisinin etyopatogenezinde etkili olmaktan uzaktır (26).

Fazla kalsiyum alımı, A vitaminozu ve aşırı florür de sekonder guatrojen faktörler olarak araştırılmış, ancak bu çeşit guatrın etyopatogenezinde etkili bulunmamıştır (7). Türkiye için henüz araştırılmamış fakat guatrojenik olduğu belirtilen diğer maddeler flavonoidler, fenoller ve resorsinollerdir (39).

İER her ne kadar iyot profilaksisi ile büyük ölçüde önenebilse de aslında multifaktöryel kaynaklı hastalıklar olup selenyum gibi metabolizmadaki rolleri çok da iyi bilinmeyen ve önemsenmeyen iz elemanlarla ilgisi de olabilir (40).

Ülkemiz için yukarıda belirttiğimiz etyolojik sebeplerin herbiri sporadik vakalar veya endemik guatrlı vakaların bir kısmı için geçerli olabilirse de, çalışmamız iyot eksikliğinin halen majör sebep olduğunu göstermektedir. Çünkü guatröz bireylerin vücut iyot havuzlarını gösteren, idrardaki iyot miktarları, çalışmamızdaki hasta grupları arasında Doğu Karadeniz Bölgesi için, hem diğer gruplardan hem de kontrol grubundan belirgin olarak düşük bulunmuş, İç Anadolu ve Batı Karadeniz Bölgeleri arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Her üç bölgeden gelen hastaların da idrarındaki iyot guatrsız kontrol grubunun idrarlarındaki iyoddan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bulduğumuz ortalama iyot değerleri WHO'nun belirttiği değerlerden bir miktar yüksektir. Bu "Sessiz Profilaksi" denilen günümüzün gelişen ulaşım olanakları ile eksiklik bölgesine iyot içeriği yüksek gıda maddelerinin girerek tüketilmesi, ülkemizde bilinçsizce programsız olarak yapılan iyot profilaksisi ve kullandığımız yöntemin idrardaki çok düşük iyot konsantrasyonları için yeterince sensitif olmaması ile açıklanabilir. Aynı yöntem kullanılarak Japonya'da yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (12,13).

Endemik bölgede iyot eksikliğinin saptanması için sulara, gıdalarda iyot miktarının ölçümü kullanılabilirse de, kanımızca seçilen guatrlı bireylerin idrarlarında iyot miktarlarının ölçümü çok daha kolay ve doğrudan bir yöntemdir.

İER'nin tedavisinde en önemli yaklaşım prevansiyondur. Dünya'nın değişik bölgelerinde son 4 dekatta uygulanan profilaksiler tüm İER'ni etkin olarak azaltmıştır (6).

Profilakside tüm popülasyonu ve spesifik hedef gruplarını ilgilendiren yöntemler kullanılmaktadır. Tüm popülasyonu ilgilendiren ekmeğin, sütlerin ve özellikle tuzların iyotlanması en sık kullanılan yöntemlerdir. İyodun tuz iinde volatil olması ve tuzun fiyatının artması sebebi ile bu yöntemin başarısız olduğu bölgeler mevcuttur (6). Ayrıca çalışmamız sırasında Türkiye'de halen kaya tuzlarını, yakındaki göllerden elde ettikleri tuzları rafine edilmeden kullanan kişiler saptanmıştır. O halde bu yöntemin özellikle reproduktif kadın ve puberteden önceki çocuklar gibi risk grubunda yağlı iyot enjeksiyonları ile

desteklenmesi ülkemiz için gerekli olabilir. Bu son yöntem ayrıca endemik guatr tedavisi için de kullanılmış ve LT4'e benzer sonuçlar vermiştir (41,42). Profilaksinin en önemli yan etkisi olan iyoda bağlı gelişen tirotoksikoz (Jod Basedow) özellikle 40 yaş üzeri bireylerde tehlikeli olarak bildirilse de birçok kaynakça profeksiye engel teşkil etmemesi gerektiği bildirilmektedir (6,23).

Bu çalışmadan endemik guatr bölgelerinde iyot eksikliğinin belirlenmesinde idrardaki iyot miktarı ve tiroid glandının ¹³¹ yakalama kapasitesi ölçümü yöntemleri ile iyot eksikliği bulunduğunun kolayca gösterilebileceği anlaşılmaktadır. Bölgelerimizin temsil edebilecek vaka sayıları ile değerlendirilmesi ve iyot eksikliği belirlenen yörelerde bilinçli iyot profeksi uygulamalarına başlanması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Larsen PR, Ingbar HS, The thyroid gland. Williams in: Textbook of Endocrinology, 8th ed. Saunders, 1993:357-487.
- Eser S, Yurdumuzda gutar. İstanbul Üniv Tıp Fak Mec 1956; 19:114.
- Eser S, Velicengil S. Isparta'da guatr. İstanbul Üni Tıp Fak Mec 1956; 19:129.
- Koloğlu S. Türkiye'de endemik guatr. Ankara: Elif Matbaacılık. Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi, 1984.
- Study Group on Endemic Goiter, Final Report. Bull WHO, 1953.
- Hetzel BS, Potter BJ, Dulberg EM. The Iodine Deficiency Disorders: Nature, Pathogenesis and Epidemiology. World Rev Nutr Diet 1990; 62:59.
- Koloğlu S, Koloğlu LB. Türkiye'de endemik guatr etyopatogenezi. İstanbul Tıp Kurultayı tutanakları (Tiroid Hastalıkları Sempozyumu) İstanbul, 1977:63.
- Koloğlu S, Koloğlu LB, Erdoğan G. İyod yetersizliği ve tabii guatrojen maddelerin tavşanların tiroid fonksiyonları üzerindeki tesirleri. A Ü Tıp Fak Mec 1968; 21:703.
- Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 12:1126.
- Koloğlu S, Koloğlu LB. Doğu Karadeniz Bölgesi guatr endemisindeki tabii guatrojenlerin rolü üzerinde inceleme. A Ü Tıp Fak Mec 1968; 21(2):421.
- Koloğlu S, Koloğlu LB. Su ve gıda maddeleri ile vücuda giren günlük iyod miktarı. A Ü Tıp Fak Mec 1966; 19(3):372.
- Yabu Y, Miyai K, Endo Y, et al. Urinary iodide excretion measured with an iodide-selective ion electrode: studies on normal subjects of varying ages and patients with thyroid diseases. Endocrinol Japon 1988; 35:391.
- Yabu Y, Miyai K, Hayashizati S, et al. Measurement of iodide in urine using the iodide-selective ion electrode. Endocrinol Japon 1986; 33:905.
- Vought RL, London WT, Lutwak L. Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from simple casual specimens, JCEM 1963; 23:1218.
- Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD. Clinical aspects of iodine metabolism. Oxford: Blackwell Scientific Pub 1964.
- Delange F, Camus M, Ermans AM. Circulating thyroid hormones in endemic goitre. JCEM 1972; 34:891.
- Riggs DS. Quantitative aspects of iodine metabolism in man. Pharmacol Rev 1952; 4:284.
- Riggs DS. Quantitative aspects of iodine metabolism in man. Pharmacol Rev 1952; 4:284.
- Hatemi H, Urgancıoğlu İ, Yenici O, Uslu H ve ark. Türkiye Endemik Guatr. İstanbul: Emel Matbaacılık, 1988:38.
- Delange F, Bastani S, Benmiloud M, et al. In: Pe JT, Dunn Daza CH, Viteri FE, eds. Towards the eradication of endemic goitre, cretinism and iodine deficiency. Pan American Health Organization, Washington DC, 1986:373-6.
- Atay K. 3.Ulusal Cerrahi Kurultayı'na Rapor, 1935.
- Onat AR. X.Milli Türk Tıp Kongresi. Ankara, Rapor: Thyroidea. İstanbul: Kader Basımevi, 1948.
- Kelly FC, Snedden WW. Prevalence and geographical distribution of endemic goitre; in Endemic Goitre, WHO-Geneve, 1960:27-333.
- Koloğlu S, Koloğlu LB, Candan İ. Endemik guatr ve tirotoksikozda pl. inorganik iyodu üzerinde mukayeseli inceleme. A Ü Tıp Fak Mec 1966; 19(4):811.
- Koloğlu S, Koloğlu LB. İyod yetersizliğinin iyod metabolizması üzerindeki etkileri. A Ü Tıp Fak Mec 1967; 20(2):242.
- Koloğlu S, Koloğlu LB, Bulay O. Değişik beslenme çeşitlerinin tavşanlarda tiroidin anatomik ve histolojik yapısı üzerindeki tesirleri ve besinin "tiyosinat" muhteviyatının bu husustaki rolü. A Ü Tıp Fak Mec 1968; 21(3):719.
- Koloğlu S, Koloğlu LB. Türkiye'de endemik guatda I-131, I-127 ve organik iyod kinetikleri. A Ü Tıp Fak Mec 1970; 21(6):1709.
- Sungur T, Karapars R, Paya D. Toplum sağlığı yönünden Türkiye içme sularında iyod ve flor konsantrasyonlarının saptanması. Doğa Bilim Dergisi 1981; 5:91.
- Delange F. Relationship between the TSH levels, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1971; 33:261.
- Kochupillai N, et al. Pituitary-thyroid axis in Himalaya endemic goiter. Lancet 1973; 1:1021.
- Patel YC, et al. Serum T3, T4 and TSH in endemic goiter (A comparison of goitrous and non-goitrous subjects in New Guinea). J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:783.
- Young RD, et al. Thyroid stimulating hormone levels in idiopathic euthyroid goiter. JCEM 1975; 41:21.
- Delange F. Pediatric and Adolescent Endocrinology. In: Karger, ed. Basel, 1985; 14:295-326.
- Studer H, Gerber H. Histomorphological and immunohistochemical evidence that nodular goiters grow by episodic replication of multiple clusters of thyroid follicular cells. J Clin Endocrinol and Metabol 1992; 74:1151-8.
- Brown R. Do thyroid stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multinodular goitre? Lancet 1978; 1:904.
- Doniach D. The implications of thyroid growth stimulating immunoglobulins for the understanding (TGI) for the understanding of sporadic non-toxic nodular goiter. Semin Immunopathol 1982; 5:433.
- Vadalgux PA, Winand RJ. Thyroid growth modulating factors in the sera of patients with simple non-toxic goiter. Acta Endocrinol (Copenhagen), 1986;112:502.
- Studer H, Kohler H, Buergi H. Iodine deficiency in thyroid: Handbook of Physiology 7(3):303-28.
- Thilly JBV, Bebe N. Iodine and Selenium deficiency association with cretinism in North Zaire, Selenium and the thyroid: how the relationship was established. Am J Clin Nutr 1990; 52(6):1087.
- Corvillan BC, Logome BA. Am J Clin Nutr Supply, 1993; 57:244.
- Hintze G, Emrich D, Köbberling J. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest, 1989; 19:527.
- Hintze G, Köbberling J. Iodine vs. thyroxine. A changing concept of therapy in endemic goiter? Klin Wschr, 1987; 65:583.