

# İKİNCİ BÖLÜM

## Tiroid Bezi Hastalıkları

### Ötiroid Guvatr

*Prof. Dr.SelahattinKOLOĞL U\**

Tiroid bezinin her türlü büyümesine "Guvatr", tiroid fonksiyonlarının genellikle normal hudutlarda bulunduğu, iltihabi reaksiyon veya habis dejenerasyon göstermeyen tiroid bezi büyümelerine de "Ötiroid Guvatr" veya "Toksik Olmayan Guvatr" diyoruz.

Ötiroid guvatr memleketimizde, bazı merkezlerde, halâ "Basit Guvatr" deyimi ile tanımlanmaktadır. Halbuki, bu deyim birçok meslektaş ve hastada, rahatsızlığın önemi hususunda, yanlış bir izlenim uyandırarak, hastalığın küçümsenmesine ve tedavisinde ihmal ve gecikmelere neden olmaktadır. Böylece, medikal tedavi ile düzelmesi mümkün olan "ötiroid difüz guvatr" adenomların veya adenomatöz değişimin gelişmesi ile, cerrahi tedavi sınırına girmekte, gelişen hipoaktif, solid nodüllerin ihmal edilmeyecek bir bölümü habisleşmekte, diğer bir kısım ötiroid nodüller guvatrlar ise toksik noduler guvatra dönüşmekte veya inestetik hacimlere vararak etraf yapıya baskı yapmaktadır. Yani, ötiroid guvatr, "Basit" kelimesiyle bağdaşmayan komplikasyonlara kaynak olabilmektedir. İşte bu sebeplerle, bu tür tiroid hiperplazilerine, hastalığın önemi ile çelişmediği için "ÖTİROİD GUVATR" deyimini önermekteyim.

Türkiye'deki endemik guvatrın en önemli etiolojik faktörü olarak kabul ettiğimiz iyod yetersizliğinin, somatik gelişme ve zekanın gelişmesi üzerindeki negatif etkileri de bilinmektedir.

Bu saptamalar, dünyanın önemli bir bölümünü ilgilendiren "İyod Yetersizliği Guvatrı ve bununla ilişkili koşullarda", yani, "iyod yetersizliği

rahatsızlıklarında tedavi ve profilaksinin ciddiyetle ele alınması gereğini **açıkça** önümüze sermektedir.

### TARİF, TERMİNOLOJİ, SINIFLANDIRMA VE ETİOPATOJENEZ

Klasik Endokrinoloji kitaplarında ötiroid guvatr bölümü iki tür tiroid patolojisini kapsamaktadır. Bunlardan birisi Endemik Guvatr, diğeri Sporadik Guvatr başlıkları altında incelenmektedir. Sporadik guvatr, genel hatları ile konjenital hormonojenez defektleri ve tiroid hormonu etkisizliği ile karakterize koşulları içermektedir. Bu koşullar klinik olarak hemen daima hipotiroidizm bulguları ile karakterize olduğundan, tam ve tedavide **daha** yararlı olacağı için, "hipotiroidizm" bölümünde incelenmeleri daha uygun bulunmuştur.

Bununla beraber, incelemelerimiz ve literatür bulguları ötiroid guvatrın gene 2 grup altında toplanmasını gerektirmektedir. Bunlar, Endemik Guvatr ve konjenital defektlere bağlı sporadik guvatrın dışındaki "Endemik olmayan Guvatr'lar"dır. Bu sonuncular da, genel popülasyon içerisindeki oranları çok küçük olduğundan, "Sporadik Guvatr" deyimini ile anılabilirler.

Endemik **Guvatr**, belirli bir bölge halkının % 10'undan fazlasında görülen ve belirli bir faktörün yetersizliği (ekseriya iyod) veya bir guvatrojen faktörün etkisine bağlı olarak gelişen, tiroid fonksiyonlarının olağan olarak normal sınırlarda bulunduğu tiroid hiperplazisi vakalarıdır. Bunlardan, tiroid fonksiyonlarının yetersiz bulunduğu vakalar "Endemik Hipotiroidizm" olarak isimlendirilmelidir.

\* AİTıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Endokrinoloji ve ~ Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı.

**Tablo 1. Endemik Guvatrın Etiyopatenezinde Muhtelif Memleketlerde Sorumlu Bulunmuş Belli Başlı Faktörler**

- A- İYOD YETERSİZLİĞİ,  
B- DOĞAL GUVATROJENLER:
- I- Sebzeler
1. Cruciferae ailesi bitkiler:  
Guvatrojen faktör içeriği: Thiocyanate, Isothiocyanate (Cheilorin), Thioglycoside (Goitrin), Polysulfide.  
Brassica: — Beyaz başlı lahanası (tohum ve yenen kısmı)  
— Beyaz turp (tohumu)  
— Şalgam (tohumu)  
— İsveç şalgamı (tonumu)  
— Kolza (tohumu)  
— Karalahana (tohumu ve yaprağı)  
— Brüksel lahanası (tohumu)  
— Çin lahanası (tohumu)  
— Broccoli (tohumu)  
— Kohlrabi (tohumu)  
— Kamıbahar (tohumu)  
Raphanus: — Kırmızı turp (tohumu)
  2. Liliaceae ailesi bitkiler:  
Guvatrojen faktör içeriği: Alifatik disülfid  
— Soğan  
— Sarımsak
  3. Euphorbiaceae ailesi:  
Guvatrojen faktör içeriği: Cyanogenic glycoside  
— Cassava (acı ve tatlı)
  4. Şüpheli anti-tiroid etkisi olan bitkiler  
Soya fasulyesi, pancar, havuç, mercimek, marul, bezelye, ıspanak, seftali, armut, çilek, yer fıstığı, dan, deniz yosunu, çam fıstığı vs.
- II- Süt (goitrin, cheilorine, thiocyanate)  
III- Suların anti-tiroid içeriği (satüre ve ansatüre, bir kısım sülfürlü alifatik hidrokarbonlar)
- C- OTOİMMÜNİTE:  
I- TMAb, TPO Ab ve TgAb  
II- TGSİg  
III- TSAb, TBII
- D- MİKROORGANİZMALAR:  
E. coli, paraclostridium grubundaki bakteriler, Clostridium perfringens, yersinia enterocolitica vs.
- E- MİNERALLER:  
Kalsium, fluorvs.
- F- VİTAMİN YETERSİZLİĞİ VS.

Endemi nedeni olmayan faktörlere bağlı olarak gelişen ötiroid hiperplazilerin "Non-endemik" veya "Sporadik" deyimleri ile tanımlanabileceklerini daha evvel arz ettik. Bunlar pratik tababet içerisinde önemli bir yer tutmamakla beraber tiroid fizyopatolojisinin aydınlatılması bakımından önem taşırlar. Endemik guvatr arzedilirken bu tür guvatrlara zaman zaman değinilecektir.

Endemik guvatrın gelişmesine neden olan en önemli etiyolojik faktör iyod yetersizliğidir. Fakat iyod yetersizliği dışında diğer bazı faktörlerin varlığı da bilinmektedir. Bizim araştırmalarımız bu gerçeği belirli bir şekilde meydana çıkarmıştır.

Yaptığımız incelemeler endemik guvatr olarak tanımladığımız tiroid hiperplazilerinde 2 grubun varlığını göstermiştir (25-32,34-36,39,40):

I- Tiroidin 1-31 "uptakc inin yüksek bulunduğu, iyod yetersizliğinin bütün stigmatlarını taşıyan ve endemik guvatr vakalarının % 80'ini kapsayan "iyodyetersizliği guvatrı" grubu.

Bu tür guvatrın gelişmesinde diğer bazı guvatrojen faktörler de iyod yetersizliği ile sinerjetik olarak etki gösterip tiroid hiperplazisine neden olabilirler (Tablo 1).

İyod yetersizliğindeki hiperplaziye neden olan ajan TSH'dır (7,20,21,24,56,77,83).

Türkiye'de iyod yetersizliğine ait bulgularımız Tablo 2'de arz edilmiştir.

II- Fakat, endemik guvatr vakalarının % 20'sinde tiroidin 1-131 uptake'leri düşüktür ve bu grupta iyod yetersizliği stigmatları saptanamamaktadır. Bu tür guvatrda yaptığımız geniş araştırmalar şöyle özetlenebilir (28, 31, 32, 35, 36, 39,40):

— Doğal guvatrojenlerin rolü: Türkiye'nin Doğu Karadeniz endemi bölgesi, lahanası ailesinin bir cinsi olan karalahana (Brassica oleracea acephala) bu bölge halkının beslenmesinde önemli bir yer işgal etmesi ve bazı bölgelerde ineklerin de beslendiği bir besin maddesi olması dolayısı ile, karalahana ve sütün guvatrojen etkisini ve bu bölge endemisinin etiyopatenezindeki rolünü araştırdık:

Karalahana tohumlarında saptanan ve guvatrojen aktivite gösterdiği bilinen VTO (L-5-vinyl-thio-oxazolidone), bu tür lahananın yenen bölümlerinde (yapraklarında) saptanamamıştır.

Karalahana ve sütte tesbit ettiğimiz oranlardaki thiocyanate'ın yalnız basma, vücuda giren besin maddelerindeki miktarlarda tiroid hiperplazisine neden olmamaktadır.

— Bazı sekonder guvatrojen faktörler (aşırı kalsium alınması, A avitaminozu, aşırı fluor) de bu bakımdan araştırılmış, fakat bu tür guvatrın etiolojisinde herhangi bir rolü olmayacağı saptanmıştır.

**Tablo 2. Tiroidin Yüksek 1-131 "uptake"!! İle Karakterize Endemik Guvatr (iyod Yetersizliği Grubu)**

**I- Direkt gözlemlerimiz**

- 1- Su ve besinlerle alınan iyodun yetersizliği (25):
- Endemi bölgesinden **alınan suların** iyod içeriği düşüktür (25).
  - Endemi bölgesinde tüketilen besin maddelerinin iyod içeriği düşüktür (25).
  - Endemi bölgesindeki **popülasyonun** bir günlük iyod "intake"!! **optimal** ihtiyacın **altındadır** (25).
  - Endemi bölgesinden **alınan toprağın** iyod içeriği düşüktür (25).
2. Bu iyod "**intake**"inin yetersizliğine dair direkt biyolojik verilerimiz **şunlardır**
- Plazma inorganik iyod düzeyleri (Pil) düşüktür (26,27).
  - "Exchangeable" organik iyod **birikimleri** ve organik iyodun tiroid dışı dağılım mesafesi normal değerlerin **altındadır** (35,36).

**II- İndirekt gözlemlerimiz (İyod yetersizliğine adaptasyon mekanizmaları):**

- Tiroidin 1-131 "**uptake**"leri ve **I-127**nin tiroidde birikme derecesi **normalin** üstündedir (27,32,35). **İyodlu tuz profilaksisi** ile 1-131 "**uptake**"leri normale döner (41-a).
- İdrarla atılan iyod düşüktür (27).
- Tiroidin** iyod "**turnover**"!! süratlenmiştir
- İyodlu aminoasit yapımı** ve sekresyonu **triiodotironin** ve **moniodotirozin** lehine değişmiştir (34). **İyodlu tuz profilaksisi** ile bu **alterasy m** normale döner (41-a)
- E\*/D\*** (İdrarla atılan **I-131/Hormona!** 1-131 degradasyon derecesi) oranı **I'in** altındadır (32,35) ve tiroid bezinden inorganik iyod "escape" inin mevcut olmadığını gösterir
- İyoddan** fakir beslenmeye tabi tuttuğumuz **hayvanlarda** tesbit ettiğimiz bulgular bu müşahedemizi **doğruladılar** (29,30,36).

-Türkiye'deki endemik guvatr bölgelerinin jeo-morfolojisi incelenmiş ve **bu** bölgelerin **pet-rolojik** karakterleri (volkanik kayalar) ile endemik guvatr arasında anlamlı **bir** korelasyon bulmak **mümkün** olmamıştır.

Hem endemik guvatr vakalarında, hem de **endemik** guvatr dışında gene "sporadik guvatr" deyimi ile tanımlayacağımız ve iyod **yetersizliği** ile ilgili olmayan **non-endemik** tiroid hiperplazisi grubunda, **hiperplaziyi** uyarıcı tiroid dışı faktörler rapor edilmiştir. Bunlardan aşağıda bahsedeceğimiz ve **en** çok üzerinde durulan **faktör** GSI (Growth stimulating **immunoglobulin**'ler, tiroid hiperplazisini uyarıcı **immunoglobulin**'dir (5, 8, 10, 13,65). Bunların **dışında** sporadik vakalarda

guvatrojenez uyarıcı diğer bazı faktörlerin varlığı da rapor edilmiştir (75).

- Otoimmünite ve endemik guvatr ilişkileri birçok araştırmaya konu teşkil etmiştir. Tiroid hastalarının önemli bir bölümünde otoimmün antikorların oluşumuna bağlı patolojik koşullar gelişmektedir. Bu sebeple **ötiroid guvatrm etiopatogenezinde** de immünoglobulinlerin rolünün araştırılması özel bir önem taşımaktadır. **Ötiroid hiperplaziye** neden oldukları bilindiğinden üzerinde en çok durulan otoantikorlar şu 3 grubu oluşturmaktadır (Bak. Bölüm I, immünolojik testler):

- Tiroid anti-mikrozomal (Anti-M), anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) otoantikorları;

- Tiroidi uyarıcı immünoglobulinler = TSI ve TSH bağlanmasını engelleyen immünoglobulinler = TBI (TBII, TBIab, TDI vs.).

- Tiroid hiperplazisini uyarıcı immünoglobulinler (TGI).

1- Anti-M, Anti-TPO ve Anti-Tg otoantikorlarının araştırılması **ötiroid guvatr vakaları** içerisinde yer alan ve otoimmün mekanizma ile gelişmiş olan tiroid hiperplazilerinin saptanmasını sağlar.

Bizim geniş bir seri normal kontrol ve **ötiroid guvatr vakasında** yapmış olduğumuz incelemelerde normal popülasyonda % 2 oranında ve düşük titrajda pozitif Anti-M antikor saptandığı halde (37), **ötiroid guvatr vakalarında** bu oran, hemagglütinasyon yöntemi ile % 1,8, IRMA yöntemi ile % 1,5 oranında ve yüksek düzeylerde pozitif bulunmuştur.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile elde edilen sitolojik bulgular yardımı ile bu vakalarda Hashimoto hastalığı tanısı konmuştur. Hashimoto hastalığı oranı normal 1-131 "**uptake**"li grupta % 8 düzeylerine varmıştır. Ancak, gene **ötiroid guvatr vakaları** arasında hemagglütinasyon yöntemi ile % 2,6, IRMA yöntemi ile % 1,8 oranında, aspirasyon biyopsisi ile doğrulanmayan yüksek titrajda pozitif Anti-M taşıyan **ötiroid guvatr vakaları** saptanmıştır (false positivity). Vakaların % 2,6-3,4'ünde ılımlı, % 20,5-24,5 oranında ise düşük düzeylerde Anti-M pozitifliği meydana çıkarılmıştır. Bu sebeple, **ötiroid guvatr vakalarında** saptanan Anti-M otoantikorlarının değerlendirilmesinde bütün verilerin beraber dikkate alınması gerekmektedir. Ancak bu şekilde sero-negatif Hashimoto hastalığı vakaları da meydana çıkarılabilecektir.

2- Tiroidi uyaran immunoglobulinler TSI ve TSH bağlanmasını engelleyen immunoglobulinler = TBI (TBII, TBIab, TDI vs).

Bu tür immunoglobulinlerin tiroid hormonu intoleransı gözlenen endemik guvatr vakalarında saptanması mümkündür. Smyth ve arkadaşları (65,66,67) bazı ötiroid guvatr vakalarında bu tür immunoglobulinlerin varlığını meydana çıkardı. Tiroid hormonuna intolerans gözlenen endemik guvatr vakalarında da TSI varlığı veya küçük otonom mihrakların varlığı düşünülebilir.

3- Tiroid hiperplazisini stimüle eden immunoglobulinler (TGI):

Bazı endemik guvatr türlerinin supresif dozlarda tiroksin tedavisine rağmen, büyümeye devam etmesi, TSH dışımda tiroid hiperplazisine neden olan bir faktörün varlığını düşündürmüş ve Drexhage ve arkadaşları (10) bir kısım endemik ve sporadik guvatr vakalarında, tiroid fonksiyonlarını uyardıktan, tiroid hiperplazisine neden olan bir **Immunoglobulin** bulduklarını rapor etmişlerdir. Bilahare, diğer bazı araştırmacılar tarafından da doğrulanan bu bulgu ile bir kısım endemik ve sporadik guvatr vakalarında tiroid büyümesinin otoimmün mekanizmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (3,8-10,13,18,22,23,47,50,52,55,61-63, 65-67,69,73,75,78,79). Problemin daha ayrıntılı ve daha geniş boyutlarda incelenmesi gerekmektedir.

- İkincil etiyolojik faktörler: Cins- Ötiroid endemik guvatr vakalarının % 82'si kadındır. Cinsle ilişki bu yüksek oranın kesin sebebi bilinmemektedir.

Heredite, psişizm, gebelik, laktasyon ve pubertenin etiyolojik faktörler arasındaki yeri birçok araştırmaya konu teşkil etmiş, fakat tiroid hiperplazisindeki rolleri kesinlikle belirlenememiştir.

Bazı mikroorganizmaların (E.coli, paracolo-bactrum grubundaki bakteriler, Clostridium perfringens, yersinia enterocolitica vs.) bir kısım tiroid bezi hiperplazilerinden sorumlu olabileceği düşünülmüş, fakat ileri sürülen bulgular kesinlik kazanmamıştır.

Bu mekanizmalarla gelişen tiroid hiperplazi difüzdür ve kompensasyon mekanizmaları ile ötiroiddir. Ancak, kanda yüksek oranlarda tiroidi uyarıcı immunoglobulinler mevcut ise bu hiperplazi ile beraber Graves hastalığı belirir (69,78); hiperplazi fizyolojik uyarıcı, yani TSH'nin

uyarmasına bağlı ise ötiroid difüz guvatr gelişir (73). Diğer bazı araştırmacılar, toksik multinodüler guvatr ile Graves hastalığının aynı tabiatta olduğunu, birincide nodüllerin varlığı, diğerinde ise nodüllerin mevcut olmamasının yegane farkı oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir (47,50). Diğer bazıları, toksik multinodüler guvatrın TSH yolu ile aşırı fizyolojik uyarı, diğerinin ise aşırı yoğunlukta tiroidi uyarıcı antikor ile gelişmesini yegane fark olarak ileri sürmüşlerdir (1n 73).

Nodüler ve multinodüler guvatrın gelişmesinde daha değişik süreçler yer almaktadır:

Dolaşımda küçük miktarlarda uyarıcı faktörler mevcut ise, buna yalnız bu uyarıya hassas ve büyüme ve bölünme kapasitesi yüksek olan hücreler cevap verir; böylece glandın belirli bir veya birkaç bölgesinde yeni folliküller gelişir. Tek nodul genellikle bir tek follikül veya birkaç follikül hücresinden gelişmeye başlayan bir "selim adenom"dur. Değişik hücre gruplarının lokal gelişmesi ise multinodüler guvatrı oluşturur (57,58,72).

Özet olarak, hiperplaziyi uyaran faktör, hangisi olursa olsun (TSH veya GSI veya diğerleri), buna hassas follikül hücreleri nodüler yapılar oluştururlar. Heterojenite dolayısıyla, poliklonal hücreler, hormonojenezdeki kapasitelerine göre, bu nodüllerin aktivitesini de (hiperaktif, hipoaktif nodüller) tayin ederler (58,73). Hiperaktif nodüller, aşırı T<sub>3</sub> salgıları ile TSH'yı baskılayarak otonomi kazanınca bir komplikasyon olarak toksik nodüler veya multinodüler guvatra dönüşürler. Bu nodüller, histolojik olarak mikrofolliküler veya makrofollikülerdir. Bunlardan kistler de gelişebilir.

Difüz guvatr, bahsettiğimiz mekanizma ile nodüllerin gelişmesine neden olan uyarılardan uzun süre yoksun kalırsa, o zaman hiperplazik tiroid glandının içinde gelişen bağ dokusu, parankim hücrelerini ayırarak değişik bir nodülasyon örneği oluşturur. Bu tür, "Adenomatöz Guvatr" deyimini ile gerçek adenom ve multinodüler guvatrdan ayrılır.

Etiyopatogeneze ait bu bilgilere dayanarak ve morfolojik bulguları da dikkate alarak, ötiroid guvatrı şöyle bir sınıflandırmaya tabi tutuyoruz. Bu sınıflandırma tedavide en uygun yolun seçilmesinde yardımcı olmaktadır.

**Tablo 3. İyod Yetersizliği Rahatsızlıkları (38,39,20-a)**

- A- ERİŞKİN ÇAĞDA**
- I- TİROİD HİPERPLAZİSİ VH BUNA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR**  
(kompresyon, kanama, tiroidit, habis dejenere sans vs.)
- II- TİROTOKSİKOZ**  
Toksik nodüller guvatr  
T-3 toksikoz  
İyod ile uyarılmış hipertiroidizm
- III- HİPOTİROİDİZM**
- IV- MENTAL FONKSİYON BOZUKLUĞU (38)**
- B- ÇOCUKLUK VE DELİKANLILIK ÇAĞINDA**
- I- TİROİD HİPERPLAZİSİ VE BUNA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR**
- II- HİPOTİROİDİZM**
- III- SOMATİK GELİŞİM YETERSİZLİĞİ**
- IV- MENTAL FONKSİYON BOZUKLUĞU (38)**
- C- FETUS VE YENİ DOĞMUŞTA**
- I- DÜŞÜK VE ÖLÜ DOĞUM**
- II- DOĞUM ESNASINDA VE ÇOCUKTA MORTALİTE**
- III- KONJENİTAL ANOMALİLER**
- IV- PSİKO-MOTOR DEFEKTLER**
- V- KRETİNİZMA**
- a) Miksedema tipi (hipotiroidizm, mental ve somatik gelişme yetersizliği)
- b) Nörolojik tip (mental gelişme yetersizliği ve spastik dipleji, ağır-dilsizlik ve şaşlıktan ibaret nörolojik sendrom)
- c) Karışık tip (hipotiroidizm, mental ve somatik gelişme yetersizliği ve nörolojik sendrom).

- 1- Ötiroid difüz guvatr
- 2- Ötiroid nodüller guvatr (soliter, selim tiroid adenomu)
- 3- Ötiroid multinodüller guvatr
- Uygulanan inceleme yöntemlerine göre son iki türe, iyod yetersizliğinin gereği olarak, genellikle difüz hiperplazi de eşlik ettiğinden, difüz deyimi ve nodüllerin strüktürlerine ait karakterler eklenebilir.

## KLİNİK VE KOMPLİKASYONLAR

İyod yetersizliğine bağlı rahatsızlıklar,

- a- İyod yetersizliği guvatrı
- b- Tiroid hiperplazisine bağlı komplikasyonlar
- c- İyod eksikliğine bağlı olarak gelişen tiroid hormonu yetersizliğinin neden olduğu koşulları içerir. Bu koşullar Tablo: 3'de ayrıntıları ile arz edilmiştir.

a- İyod yetersizliği guvatrı:

Ötiroid guvatr vakalarında, olağan olarak, tiroid bezi hiperplazisi dışında önemli bir semptomatoloji saptanmaz. Glandın hiperplazisi difüz, nodüller veya multinodüllerdir. Çocuklukta

difüz olan hiperplazi, delikanlılık yaşında ekseriya nodüller, erişkinlerde ise genellikle multinodüller karakter kazanır.

Tiroid bezinin klinik muayenesi ile saptanan hiperplazi derecesi değişik yöntemlerle değerlendirilmektedir:

O = Tiroid bezi normaldir, ne palpasyonla, ne de gözle hiperplazi saptanmamaktadır. Tiroid bezinin normal ağırlığı 15-20 gramdır.

1-A (A) = Tiroid bezi normal ağırlığının iki misline çıkınca, palpasyonla hiperplazi saptanabilir, fakat boyun ekstansiyon durumuna getirildiğinde hiperplazi gözle saptanamamaktadır. Pratik uygulamada bu büyüklük 1 (+) olarak tanımlanır.

1-B (B-1) = Tiroid bezindeki hiperplazi hem palpasyonla saptanabilmekte, hem de boyun ekstansiyon durumuna getirildiğinde görülebilmektedir. Pratik uygulamada bu büyüklük 2 (+) olarak tanımlanır.

2- (B-2) = Tiroid bezi normalin 3 misline varınca, boyun normal durumda iken görülebilmektedir. Pratik uygulamada bu büyüklük 3 (+) olarak tanımlanır (Şekil 1).

3- (B-3) = Tiroid bezi hiperplazisi uzaktan görülebilmektedir. Bu büyüklük pratik uygulamada 4 (+) olarak tanımlanır.

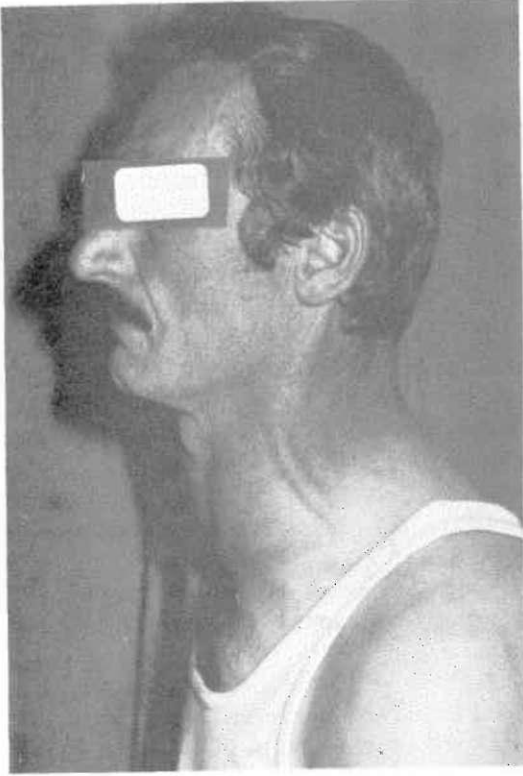
4- C = Dev tiroid büyümeleri 5 (+) olarak tanımlanabilir (Şekil 2 ve 3-a, 3-b).

Tiroid hiperplazisi yutkunma ile hareketlidir. Damarlara baskı yaparsa bir üfürüm duyulabilir. Tiroidin 1 cm'den küçük çaplı nodüllerini palpasyonla saptamak ekseriya mümkün değildir. Hasta, kendisi 2 cm'den küçük nodülleri farketmeyebilir. Nodul, içine kanama olur ve gerilirse, hassasiyet kazanır ve ağrır.

Tiroid bezi ve civarının fizik muayenesi önden ve 2 baş parmakla, arkadan ve son 4 parmak yardımı ile, hasta otururken ve ayakta yapılmalıdır. Ancak bu yol ile substernal difüz ve nodüller oluşumları ve büyümüş lenf ganglionları saptanabilir. Dil kökünün inspeksiyonu ve palpasyonu bir lingual guvatrın mevcut olup olmadığını meydana çıkarır

b- Ötiroid guvatrın komplikasyonları arasında en önemlileri şöyle sıralanabilir:

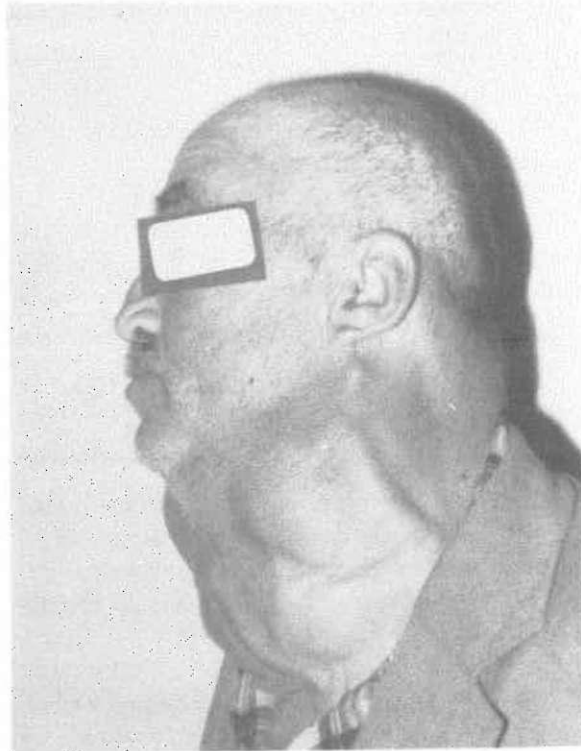
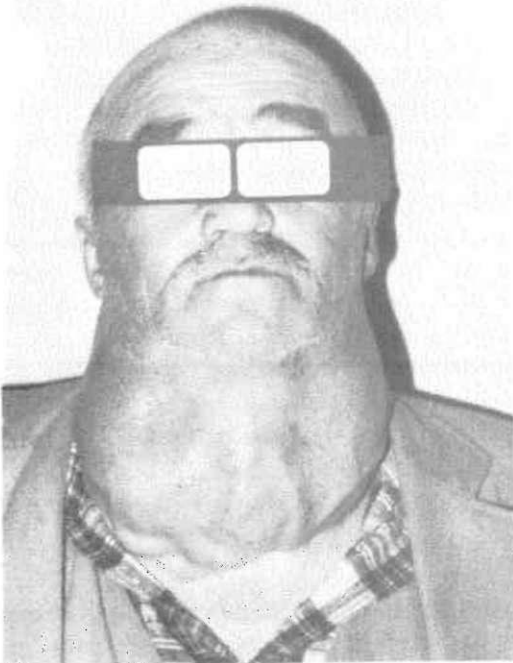
1- Kompresyon: Büyük hacimli, bilhassa nodüller guvatrlar, özofagus, trakea, "recurrent laryngeal" sinirler ve damarlar üzerine baskı yapabilirler. Buna bağlı olarak disfaji, disfoni ve stridor, dispne ve siyanoz gelişebilir. Bu belirtilerin



Şekil 1.: B-2 veya 3 (+) tiroid hiperplazisi.



Şekil 2. C (Dev) veya 5 (+) mültinodüler tiroid hiperplazisi.



Şekil 3a ve 3b. C (Dev) veya 5 (+) Multinodüler tiroid hiperplazisi.

bir kısmı daha ziyade **substernal gelişim** gösteren **tiroid** Mperplazilerinde gözlenir. Dil kökünde gelişen bir ektoptik **tiroid hiperplazisi dispne ve disfajiye** neden olabilir»

2- Habis **dejeneresans**: Soliter **ötiroid nodüler guvatrlardan, sintigrafik** yöntemlerle **inaktif veya hipoaktif**, ultrasonografik yöntemlerle **solid (hiperekoik)** veya mikst (solid ve Mstik) olanlar, klasik istatistiklere göre % 9-35 (17), son yılların istatistiklerine göre % 10-20 civarında, **normaktif** olanlar ise % 5 oranında **habis dejeneresans** gösterirler. **Hiperaktif tiroid** »dillerinin **habisleşmesi** istisnadır. **Kistik nodüllerin** çapı 4 cm'den daha büyük olanlar da **habis dejeneresans** gözlenebilir, **Foliküler** ve **anaplastik** kanserler ve sarkomların **endenik guvatr** bölgelerinde **daha sık**, **papiller** kanserlerin ise **daha seyrek** olduğu rapor edilmiştir. **Iyod profilaksisi** ile bu **agresif tümör** tiplerinin **rölatif** olarak azaldığı kaydedilmiştir (43,53).

Bizim ötiroid guvatr iie **habis lezyon ilişkileri üzerinde 2** araştırmamız mevcuttur (43):

— 1971 yılında yaptığımız bir araştırmada **hipoaktif nodüllü** hastalarımızda **papiller** kanser % 65,5, **folliküler** kanser % 27, **mikst** kanserler ise % 6,9 oranında **saptanmıştır**. **Anaplastik** ve **meduller** kanser bu serimizde **saptanmamıştır**. Bu grubun **toplam** **habis tümör oranı** % 12,6 idi.

— 1987 yılındaki serimizde, **papiller** kanser oranı % 60,8, **folliküler** kanser oranı % 21,6, **Hürthle hücreli** kanser % 6,7, **mikst** kanser % 6,7, **anaplastik** kanser % 1,3, **meduller** kanser % 1,3, **habis lenfoma** ise % 1,3 oranında **saptanmıştır**. **Toplam tiroid kanseri oranı**, 632 **hipoaktif nodüllü** hastamızda, **tiroidektomiye** takiben, % 11,7 olarak **saptanmıştır**.

**Görüldüğü** gibi, **agresif kanser tipi**, **bizim serimizde, literatürdeki** verilenin aksine, çok azdır. **Foliküler** kanser **ensidansı**, **iyod profilaksisini** takiben, **hafif bir düşüklük** göstermekle beraber, bu düşme **istatistiki** olarak **anlamli bulunmamıştır**.

3- **Tiroidit: Endemik guvatrda** gelişen **tiroidit** ekseriya **fokal** ve **subakut** tiptedir. Şayet **tiroid hiperplazisi** ile birlikte **hipotiroidizm** belirtileri veya yüksek **anti-mikrozomal** antikor düzeyleri **saptanırsa** Hashimoto **tiroiditi tanısı** konmalıdır. Ancak, **ince iğne aspirasyon** biyopsisi (TIAB) dahil, **hiçbir otoimmün** hastalık işareti göstermeyen **endenik guvatr** vakalarımız arasında **bu tür**

"false positivity" oranı % 2,6 (hemaglutinasyon yöntemi ile) ve 1,8 (IRMA yöntemi ile) bulunmuştur. **Halbuki, daha düşük yoğunluklardaki** pozitiflik oranları daha yüksektir (ılımlı düzeylerde % 2,6-3,4 oranlarında iken, **düşük** titrajda **pozitiflik % 20,5-24,5'e** ulaşmaktadır). **Bizim endemik guvatr vakaları arasındaki** gerçek Hashimoto hastalığı oranları % 1,8 (hemaglutinasyon ile) ve % 1,5 (IRMA ile) olarak **saptanmıştır**. Ancak, bu vakaların % 28'inde **anti-M titraji** düşük bulunmuştur. Bu **sero-negatif** vakalar yalnız **ince iğne aspirasyon biyopsisi** ile teşhis edilebilmektedirler.

4- **Tirotoksikoz: Iyod yetersizliği guvatrının** otonom **tek veya multipl nodüllerin gelişmesine** neden olduğu **daha evvel kaydedilmişti**. Ayrıca, **iyod yetersizliği bölgelerinde T3 tirotoksikozunun** **daha sık olduğunu** araştırmıştık (40).

— **Otonom tek nodüller, iyod profilaksisi için** önerilen **oranlarda da** olsa sağlanan **iyod ile toksik nodüler guvatra** dönüşebilirler (2,14,40,48,64,80). Gerçekten, **tiroid glandında saptanan hafif** otonomi eğilimi, **endemik guvatr vakalarında**, 60 yaşın üzerinde genellikle artmakta ve bunların **bir kısmında** **toksik olmayan hiperaktif nodüller** gelişmektedir. Bu nodüllerin yüksek iyod metabolizması, genetik olarak yüksek **aktivite** hududunda **bulunan** ana **follikül hücrelerinden** kaynaklandığı kabul edilmektedir (71.)

— **Tirotoksikoz multinodüler guvatrda da** gelişebilir (54). Vakaların bir kısmında **sırbklinik** düzeylerde olduğu halde, diğerlerinde aşırı toksik **multinodüler guvatr (TMNG) gelişir** (16). **Subklinik düzeydeki tanısı ancak hassas TSH tayini ile TSH'nın düşük düzeylerde olduğunu** saptanması veya **TRH testi** ile mümkündür. Ayrıca bunlarda **TSH'da supresbi** değildir. **TMNG gelişmesi** gene **iyod alımı ile ilişkilidir** (16,26,48,70,76,80). Çünkü **otonom nodüllerdeki** tiroid hormonu sentezi **TSH'ya** bağımlı olmayıp, **glanda giren iyod miktarına** tabidir. **Feed-back** mekanizması **bu nodüllerde** işlememektedir. Zaten, bu sebeple **iyodlu tuz ile yapılan profilaksi eski ve otonomi eğilimli nodüler guvatrların toksik nodüler guvatra dönüşümünü** **süratlendirmektedir**.

5- **Tiroid içi kanama: Multinodüler guvatrlarda, muhtelif stressleri** takiben **genellikle ani** olarak, **tiroid içi kanama veya nodüllerden birinde infarktüs** gelişebilir. **Ağrılıdır; spontane gerileme** önemi **vasıflanrıdır**. **Bununla beraber bir kısmı**

gerilemeyerek sert bir kist veya nodul halinde kalabilir. Sedimentasyonun normal kalışı subakut tiroiditlerden ayrılmasına yardımcı olur. Kesin tanı ince iğne aspirasyon biopsisi ile konur.

*c- İyod yetersizliğinin neden olduğu tiroid hormonu eksikliği ile gelişen endemik hipotiroidizm, endemik kretinizim, mental ve somatik yetersizlik:*

İleri iyod yetersizliği ile hipotiroidizm ve günlük iyod girdisi 25 ug'm altına düşünce letus ve yeni doğmuşta endemik kretinizim gelişir. Endemik kretinizim 3 klinik tablo oluşturur; bunlar, Tablo 3'de arz edildiği gibi, miksödematöz tip, nörolojik tip ve mikst tiplerdir. Endemik kretinizimde hipotiroidizmle beraber tiroid bezi hiperplazisi mevcut olmayabilir. Tiroid hormonu düzeyleri düşüktür; TRH'ya TSH cevabı yüksektir. Bu vakalarda, tiroidin I-131 uptake'lerinin yüksek bulunması ve tiroid oto-antikorlarının saptanmaması konjenital sporadik hipotiroidizm ve otoimmün hipotiroidizmden ayırdedici işaretlerdir.

İlımlı iyod yetersizliği, hipotiroidizmin gelişmesine neden olmadan, zekânın normal gelişmesine engel olabilir. Gerçekten, iyod yetersizliği bölgesindeki çocuklarda zekâ testleri ile bazı defektlerin meydana çıkarılması mümkündür (38). Çünkü bizzat iyodun, tiroid hormonu oluşmasındaki rolü dışında, santral sinir sisteminin normal gelişmesinde de rolü olduğu ileri sürülmüştür (53). Bu saptama iyod profilaksisinin önemini meydana çıkarmaktadır.

## TANI, AYIRICI TANI, LABORATUVAR VE TEDAVİ

Ötiroid guvatrın tanı ve tedavisi tiroid hiperplazisinin morfolojisi dikkate alınarak arzedilecektir. Yani ötiroid difüz guvatr, ötiroid nodüler guvatr ve ötiroid multinodüler guvatrın tanı ve tedavisi ayrı başlıklar altında verilecektir.

Tedavi ile beraber tanıya ait genel prensipler özetlenecek, fakat her bir form izah edilirken tanıda uygulanan testler ayrıntıları ile arzedilecektir.

### A- Tanıda genel prensipler (Bk. Bölüm I)

Uzun yıllardanberi, iyodlu tuz ile yapılan iyod profilaksisine rağmen, endemik guvatrın tanısında kullanılan testlerin bir kısmı, iyod yetersizliği nedeni ile, memleketimizde hala hatalı sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle Türkiye'de endemik guvatrın tanısında uygulanan testlerin seçilmesinde dikkatli olmak gerekir.

- Tiroid bezinin I-131 "uptake"leri, memleketimizdeki yaygın iyod yetersizliği nedeni ile vakaların önemli bir kısmında hipertiroidi düzeylerinde bulunmakta ve tanı ile tedavi de önemli hata kaynağı olabilmektedirler.

Gecikmiş olmakla beraber, iyodlu tuzun endemik guvatr profilaksisinde etkin oranlarda kullanılmaya başlaması, bu parameter'lerin de ileride kabuledilebilir sınırlar içerisine dönmesini sağlayabilir. Tiroidin I-131 uptake'inden halen yalnız T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> supresyon testlerinde ve düşük I-131 uptake ile karakterize koşulların ayırıcı tanısında yararlanılmaktadır (Bak. Bölüm I, Tablo 7 ve 8).

- Serum total ve serbest triiodotironin (T<sub>3</sub>) ve tiroksin (T<sub>4</sub>) düzeylerinin tayini halen kliniğin en önemli desteğini oluşturmaktadır. Ancak, dolaşımdaki tiroid hormonu değerlendirilmesinde her laboratuvarın kendi normal değerlerini dikkate alması gerekir.

Serum T<sub>4</sub> düzeylerinin düşük bulunduğu vakalarda TSH'nın yüksek bulunması mümkündür. Bizim araştırmalarımızda TSH genellikle normal hudutlarda bulunmaktadır. Çocuklarda TSH'nın yüksek bulunduğunu biliyoruz. Zaten, tiroid hiperplazisi geliştikten sonra TSH uyarısına gerek kalmamaktadır. TSH'nın normal sınırlarda bulunmasının nedeni muhtemelen iyod yetersizliğine bağlı olarak yükselen T<sub>3</sub> düzeylerinin feed-back etkisidir (41). Bu saptamaya rağmen, endemik guvatrda tiroid hormonu düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen, TRH'ya TSH cevabı yüksek bulunabilir (1,51). İyod profilaksisi ile TSH cevabı ekseriya normal düzeylere iner (68).

Endemik hipotiroidizmin tanısında en yararlı bilgiler serum TSH tayini ve TRH uyarı testi ile sağlanır.

Serum Tg düzeyleri, endemik guvatrda yüksektir (41). Tg düzeylerinin yüksekliği büyüyen tiroid bezinde folliküllerin harabiyetine bağlı olabilir veya bir otonom nodulun gelişmekte olduğunu (12,15,73) gösterebilir.

TBG değerleri de endemik guvatr vakalarında yüksek bulunmaktadır (41).

Endemik guvatrın otoimmün tiroid hastalıklarından ayrılmasında kandaki anti-M, anti-TPO ve anti-Tg otoantikorlarının incelenmesi gereklidir. Şüpheli tanı, toksik olmayan vakalarda ince iğne aspirasyon biopsisi ile kesinleşir.



— Tiroidin nodüler veya mültinodüler hiperplazilerinde, habisczyonların tanınması için aşağıdaki 3 yöntemden yararlanılmakta ve bu yönde önemli bilgiler elde edilmektedir:

— Tiroidin sintigrafik incelemeleri, nodüler hiperplazi vakalarında nodulun inaktif, hipoaktif, normaktif veya hiperaktif olduğunu meydana çıkarır. Nodulun bu karakterlerinin saptanması tedavi türünün seçilmesinde yararlı olabilir.

— Ultrasonografik inceleme ile tiroid nodüllerinin kistik, solid veya heterojen (mikst, yani kistik ve solid) olduğunu meydana çıkarır.

— Ötiroid veya ötiroid hale getirilmiş tiroid nodüllerinden yapılan başarılı "ince iğne aspirasyon biopsisi" ile, sitoloji uzmanı bir patalog çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu yöntemin hiçbir risk taşımadığı dünya literatüründeki yayınlar ve kendi uygulamamızla isbatlanmıştır. 50'li yıllarda Vim-Silverman iğnesi ile biopsi bazı yan etkileri dolayısı ile artık terk edilmiştir. Tiroidin açık, yani cerrahi biopsisi ise istisnaen uygulanan bir tanı yöntemi haline gelmiştir.

B- ötiroid guvatrının klinik formuna göre tanı ve tedavi prensipleri:

Endemik guvatrm tanısında medikal ve cerrahi yöntemlerden yararlanılır. Tiroid hiperplazisinin difüz veya nodüler veya mültinodüler oluşu, tedavinin seçilmesinde etkili olduğundan, tedavi yöntemlerinin uygulanmasını, guvatrın anatomik formuna göre arzetmeyi gerekli buluyoruz:

I- ötiroid difüz guvatrın (ÖDG) tanı ve tedavisi:

Bu tür guvatrın tanısında, tiroid hormonlarının kandaki değerlerinin tayini zorunludur. Ancak büyük ve eski difüz tiroid hiperplazilerinde, klinik muayene ile saptanamayan bir nodulun meydana çıkarılması için tiroidin sintigrafik ve

ultrasonografik incelemesi gerekir. Anti-M, Anti-TPO ve Anti-Tg otoantikör tayini ile, ince iğne aspirasyon biopsisi, ancak kronik tiroidit şüphesi olan vakalarda gerekebilir.

Tiroidin difüz hiperplazisinde uygulanacak tedavi, esas itibarıyla, medikal vasıtaları içerir. Medikal tedavide esas prensip hastaya tiroid hormonları vererek, endemik guvatrda tiroid bezi hiperplazisine neden olduğu kabul edilen, TSH salgısını baskılayıp, tiroid glandının istirahatata sevk edilmesini ve fonksiyonel atrofisinin sağlanmasıdır.

Tiroid hormonu kaynağı olarak birçok preparasyon mevcuttur. Bunlar genellikle küçük dozlarda başlayıp, gerekli supresif dozlara kadar, hastanın tolerans şuuruları içerisinde kalmak koşulu ile, tedricen yükseltilir. Tedaviye yüksek dozlarla başlanması bazı yan etkilerin gelişmesine neden olabilir. Bizim kullandığımız dozlar L-T<sub>4</sub> için 150-200 ug/gün'dür. Günlük dozlar bir defada veya ikiye bölünerek, sabah akşam verilebilir. Gastrointestinal absorpsiyonu daha iyi olduğundan, herhangi bir yan etkisi yoksa, dozlar aç karnına verilebilir. Gereğinde L-T<sub>4</sub> dozlarına eşdeğer triiodotironin (25-100 ug/gün, 2 veya 3'e bölünerek) de verilebilir.

Tedavi ajanı olarak biz L-tiroksin'i, L-triiodotironin'e tercih ediyoruz. Çünkü, bu sonunun etki süresi daha kısadır, yani daha sık aralıklarla alınmak zorunluluğu vardır. Ayrıca, yan etkileri biraz daha sık görülmektedir.

Tiroid hormonu ile tedavi süresi alman cevaba göre değişmektedir; birçok vakada hayat boyu kullanma zorunluluğu vardır. Zaten tedavinin kesildiği vakalarda nüks görüldüğü takdirde, tedaviye tekrar başlayıp hayat boyu devam edilmesi gerekmektedir.

Türkiye'de mevcut tiroid hormonu preparatları ve önerilen dozlar Tablo 4'de arz edildi.

Tablo 4. Endemik Guvatr Tedavisinde Kullanılan Tiroid Hormonu Kaynakları

Tiroid Hormonu	Türkiye'de mevcut Preparatlar	Tabletteki miktarlar	Kullanılan Dozlar	Başlangıç Dozları
Kurutulmuş Tiroid Tozu (Thyroidea pulvis)	Thyranon	100 mg	25-200 mg	25 mg
L-Tiroksin	Levotiron Tefor	100 mikrogram 100 mikrogram	25-250 mikrogram 25-250 mikrogram	25-50 mikrogram 25-50 mikrogram
L-Triiodotironin	Tiromel Cynomel	25 mikrogram 25 mikrogram	25-100 mikrogram 25-100 mikrogram	125-25 mikrogram 125-25 mikrogram
Triiodotironinve	Bitiron	L-Triiodotironin: 125 mikrogram	1/4-2 tablet	1/4-1/2 tablet
Tiroksin karışımı		L-Tiroksin: 50 jxg		

Tiroid hormonu tedavisi tıbbi kontrol altında uygulanmalı ve h-TSH, S-T<sub>3</sub> ve T<sub>g</sub> düzeyleri ile izlenmelidir. h-TSH düşük düzeylere kadar baskılanmalı, fakat tam kaybolmamalıdır; yani, tiroid hormonu ile TRH'ya TSH cevabı baskılanmamalıdır. Şayet hasta h-TSH ile izleniyorsa, TRH uyarı testine gerek yoktur. Çünkü h-TSH düzeyleri TRH'ya TSH cevabına eşdeğer bilgi vermektedir. L-T<sub>4</sub> tedavisi altında T<sub>4</sub> normal veya hafifçe yüksek bulunabilir. Fakat T<sub>3</sub> düzeyleri normal sınırlarda tutulmalıdır.

T<sub>g</sub> düzeylerinin, tedaviye rağmen yüksek düzeylerde kalması, bir otonom nodulun belirlediğini gösterebilir (12,15).

Tiroid hormonu tedavisi ile tiroidin 24 saatlik 1-131 uptake'inin % 5'in altında tutulması TSH hastalanmasının endireki işaretidir.

Tedavinin etkisi ile tiroid glandında küçülme oranı, tiroid hiperplazisinin yaşma göre değişmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre difüz guvatr vakalarında bir yıllık olanlar % 75.6 oranında herhangi bir şekilde (kaybolma veya küçülme) tedaviye cevap vermişlerdir (33,39). Daha eski guvatrlarda tedaviye cevap veren vaka sayısı bu oranın altında kalmaktadır.

Tiroid hormonu preparatları kullanıldığında gözlenen yan etkiler şunlardır:

1- Allerjik cilt reaksiyonları: Tiroid hormonu preparatının, deri içi hassasiyet testinin sonucuna göre, değiştirilmesini gerektirir.

2- İntolerans belirtileri: Yüksek dozlarda verildiğinde veya tiroid hormonlarına toleransı kısıtlı, hassas hastalarda görülür. Ayrıca, iyi incelenmeden tedaviye başlanmış hastalarda olağan dozlarda da "thyrotoxicosis factitia"yı andıran bir tablonun geliştiği gözlenebilir. Bunlar tiroid bezinde, tiroid hormonu ile baskılanamayan (otonom) odakların varlığına bağlıdır. Non-supressibl olan bu odakların sınırdaki salgılarına ek olarak verilen egzogen tiroid hormonunun etkisi ile gelişen hafif tirotoksikoz intolerans belirtileri ile kendini gösterir. Bu vakalarda, tedaviye başlamadan incelenen serum tiroid hormonu düzeyleri, h-TSH tayini ve

sintigrafik incelemeler problemi ekseriya aydınlatılabilir. Gene de otonom mikro-nodüller gözden kaçabilir. Bu durum bilhassa yaşlı ve koroner yetersizliği olan hastalarda dikkate alınarak, dozlar kısıtlanmalı veya gereğinde, hasta kontrol altında tutularak, tiroid hormonu tedavisi kesilmelidir.

Tiroid hormonuna intolerans gösteren ötiroid guvatr vakalarının bir kısmında "tiroidi uyarıcı immünoglobulinler" saptanmıştır (65).

3- Kalp hastalıkları ve tiroid hormonları: Tiroid hormonlarının sahip olduğu hipermetabolik etkiler dolayısı ile kalp hastalıklarında kullanılmaları özel tıbbi kontrolü gerektirir.

– Koroner kalp hastalığı olan hastalarda tiroid hormonları "angina pectoris'e neden olabilir. Bu sebeple bu hastalarda tiroid hormonları, ancak kesin endikasyon olduğunda, tıbbi kontrol altında ve küçük dozlarda verilmelidir. Tiroid hormonu tedavisine beta blokerier ve koroner vazodilatörleri eklenmelidir.

– Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda, ancak kesin endikasyon varsa, hastanın digitalizasyonundan sonra, tıbbi kontrol altında ve küçük dozlarda tiroid hormonu verilebilir.

Difüz guvatr vakalarında cerrahi tedavi endikasyonu nadirdir. Toksik olmayan difüz guvatr vakalarında habis dejeneresans gözlenmediğinden dolayı, böyle bir endişe ile koruyucu olarak cerrahi tedavi uygulanması gerekmez. Biz yalnız tedaviye cevap vermeyen ve etraf doku ve organlar üzerine kompresyon yapan (örneğin, trakea hümeninin 1/3 daraldığı vakalarda, disfaji ve disfoniye neden olmuş vakalarda vs.), büyük hacimli difüz guvatr vakalarında, ayrıntılı incelemelerden sonra cerrahi tedavi öneriyoruz. Her türlü tiroid bezi hastalığında olduğu gibi, cerrahi tedavi endikasyonu bir endokrinolog veya iç hastalıkları uzmanı tarafından ve hasta ayrıntılı incelemelere tabi tutulduktan sonra konmalıdır. Ancak bu yolla tiroid hastalıklarında gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesi mümkün olabilir.

Hndemik guvatrm iyodla tedavisi üzerinde kesin bir anlaşma yoktur. Bununla beraber, yıllarca

Lugol solüsyonu ile tedavi görmüş hastalarımızda belirli bir etkinin gözlenmemesi oral iyod tedavisinin bu bakımdan etkisiz olduğunu göstermektedir. Bununla beraber endemik guvatr profilaksisi için, bazı memleketlerde kullanılan iyodlu yağ enjeksiyonlarının koruyucu etkisi yanında tiroid hormonu salgısını uyarıp TSH'yi baskılayarak, mevcut tiroid hiperplazisini de küçülttüğü gösterilmiştir (22,49,59,60,68). Bu husus profilaksi bahsinde ele alınacaktır.

1-131 tedavisi ötiroid difü/ guvatr vakalarında olağan olarak kullanılmamaktadır. Ancak, cerrahi endikasyona rağmen, hastanın genel durumu buna müsait değilse, tiroid hiperplazisini küçültmek için 1-131 önerilebilir. Post-operatuar residivlerde, tiroid hormonunun etkisiz kaldığı ve ikinci cerrahi tedavinin gerekli olduğu vakalarda da 1-131 düşünülebilir. Bu hastalarda, 1-131 tedavisinin erken (radyasyon tiroiditi) ye geç (hipotiroidizm, nüks) komplikasyonları tedaviden evvel dikkate alınmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Çünkü etkili dozlar 15.0(1) rad'a kadar yükselmektedir (53).

#### ii - Ötiroid nodüler guvatrın tanı ve tedavisi:

*Tanı ve tedavide etkili özellikler:*

— Ötiroid, soliter nódüllerden sintigrafik olarak hipoaktif veya inaktif, ultrasonografik olarak solid oldukları saptanan nódüllerin, değişik istatistiklere göre habis dejeneresans oranı % 6-21 arasında değişmektedir. Bu oran memleketimizde Koloğlu ve arkadaşları tarafından 2 ayrı seride % 12.6 ve 11.7 (43), Urgancıoğlu ve arkadaşları tarafından % 13 (74), Erdoğan ve arkadaşları tarafından % 14.4 (11) olarak saptanmıştır. Tüm tiroid nódüllerinde habislik oranı 1/1000 (82) olarak rapor edilmiştir. Bizim bir çalışmamızda toplam endemik guvatrlı hastalar arasında % 0.6 oranında tiroid karsinomu saptanmıştır.

— Ultrasonografide kistik oldukları saptanan hipoaktif nódüllerin habis dejeneresansı istisnaidir (ancak büyük hacimli kistik nódüllerde habis dejeneresans ihtimali bahis konusu olabilir).

— Normaktif nódüllerde habis dejeneresans olasılığı düşük ve % 5 civarındadır. Ayrıca,

bunların bir kısmı, glandın derinliklerinde yerleşen ve önündeki normal tiroid dokusu ile hipoaktif karakteri maskelenmiş hipoaktif nódüller olabilir.

— Hiperaktif bir nodulun habis dejeneresans ihtimali istisnaidir. Bu tür modüllerin daha çok toksik noduler guvatra dönüşmesi bahis konusudur.

Şu halle soliter nódüde tedavi esas itibarıyla bu tür guvatrların habisleşme eğilimine göre tayin edilmelidir.

#### *Modüler Guvatrlarda tanı:*

— Son yıllarda geliştirilen yöntemlerle tiroid nódülleri daha iyi incelenilmekte, nodulun histopatolojik yapısı, habisleşme eğilimi veya habis olduğu saptanabilmektedir. Ayrıca bazı klinik kriteriyumlar da nodulun habis karakteri bakımından önemli bilgiler sağlayabilmektedir. Bu yöntem ve kriteriyumların en önemlileri şöyle özetlenebilir:

— Bütün tiroid le/yonlarında olduğu gibi, bir tiroid nodulunun incelenmesinde de ilk adım tiroid hormonlarının tayinidir. Otonom nodulun varlığı şüphelenilen vakada TSH (h-TSH yöntemi ile) tayini ve gereğinde, hTg, TRH uyan ve T3 veya T4 supresyon testleri uygulanmalıdır. Bunlar tedavinin uygunluğu ve başarısı için gereklidir.

— 1-131 veya Technetium-99m (bazı merkezlerde 1-131, 1-125 ve selenometionin kullanılmaktadır) ile tiroid sintigrafisi: • Herhangi bir nodulun habis veya selim olduğunu ayırdetmez. Ancak, habisleşmeye eğilimi olan türleri ayırdeder. Hipoaktif ve inaktif nódüllerin habisleşme eğilim ve oranından daha evvel bahsettik. Ancak, bir nodulun hipoaktif veya inaktif olması asla cerrahi tedavi için kesin bir endikasyon oluşturmaz; daha ayrıntılı incelemelere tabi tutulmasını gerektirir.

Normaktif nódüllerin doku kalınlığı dikkate alınınca, bir kısmının hipoaktif olduğu meydana çıkar. Ayrıca, derin ve santral lokalizasyonlar hipoaktif bir nodul de, üzerindeki normal tiroid dokusu tarafından kamufle edildiğinden, normaktif görünebilir. Bunların oblik pozisyonda incelenmesi gerekir.

Hiperaktif nodüller genellikle otonomdur. TSH'ya bağımlı olmadıklarından, bunlardan, tiroid fonksiyonları normal hudutlarda olmasına rağmen, nodul dışındaki normal tiroid dokusunda supresyona neden oldukları saptananların (sıcak nodüller) tiroid hormonu ile baskılanma olasılığı azdır. Bu sebeple, tiroid hormonu tedavisi ile bazı tirotoksik belirtiler meydana çıkabilir. Halbuki, normal tiroid dokusunda henüz supresyona neden olmamış nodüllerin (ılık nodüller) önemli bir kısmı, herhangi bir yan etkiye neden olmadan tiroid hormonuna cevap vermektedir. Bu sonuçlarda tiroid hormonu ile supresif tedavinin denenmesi yararlı olabilir.

- Tiroidin ultrasonografik incelemeleri (TUS): Tiroidin ultrasonografik incelemesi kistler ile solid nodülleri birbirinden ayırır; fakat, solid nodüllerde selim, habis ayırımını sağlayamaz. Solid nodüllerin % 10-20'sinin habis olabileceği veya malignite potansiyeli taşıyabileceği bilinmektedir.

Heterojen (yani, solid ve kistik veya mikst) nodüllerin değerlendirilmesinde bazı özelliklerin dikkate alınması gerekmektedir. Çünkü, bu tür nodüllerin önemli bir kısmındaki kistik görünüm, lezyonun santral bölümünün iyi beslenmemesine bağlı olarak gelişen nekrotik dokuya, diğer bir kısmında ise (bilhassa eski ve hemorajik kistlerde) yoğunlaşmış kolloid, kan ve fibrine ait olabileceği hatırlanmalıdır. Bunların tanısı ve ayırımı başarılı bir ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılabilir.

Hiperaktif nodüllerin ekserisi solid görünümüldür. Bu bulgu, hiperaktif nodüllerin hiperfonksiyonundan sorumlu yapısal özelliğinin bir ifadesi olabilir. Yani, hiperaktif nodüllerde saptanan bu ekjeniyi bir habislik kriteriyumu olarak kabul etmek mümkün değildir. Zaten hiperaktif nodüllerin habis dejeneresans oranı çok düşüktür. Yalnız, bir kısım folliküler kanserlerin hiperaktif görüntü verdikleri unutulmamalıdır.

Ötiroid sıcak ve ılık nodüller ince iğne aspirasyon biopsisi ile incelemeye tabi tutulmalıdır; toksik olanlar ise ötiroid hale getirildikten sonra ince iğne aspirasyon biopsisi ile incelenmelidir.

Kistik nodüllerin hepsi, bilhassa çapı 4 cm'den daha büyük olanlar (habis lezyon şüphelenilerek) ince iğne aspirasyon biopsisi ile boşaltılarak sitolojik incelemeye tabi tutulmalıdır.

- İnce iğne aspirasyon biopsisi (TIAB): Tiroidin nodüler lezyonlarının sitolojik tanısında son yılların güvenli bir tanı yöntemi ve tehlikesi ol-

mayan, klinisyenin değişik yönleri ile faydalandığı bir rutin uygulama haline gelmiştir. Bütün dünya literatürüne geçen çok sayıda yayın ve kendi deneyimimizin de buna eklenmesiyle bu bilgi doğrulanmış, habis lezyonun cilde ve etraf dokulara yayılacağı, kanama ve cnfiltrasyonlara neden olabileceği iddiaları desteklenmemiştir (44). İnce iğne aspirasyon biopsisinin tekniği, cn-dikasyonları, yararları, komplikasyonları birinci bölümde ayrıntıları ile verildi. Vim-Silverman iğnesi ile yapılan tiroid biopsisi artık istisnai olarak uygulanmaktadır.

İnce iğne aspirasyon biopsisi, glandın habis lezyonlarını selim lezyonlardan ayırdedici kapasitesi ile hastayı gereksiz cerrahi müdahalelerden kurtararak peri ve post-operatuvar komplikasyonlara maruz kalmasını önlemekte, cerrahi tedavinin karşıtı olan "L-tiroksin" ile supresyon tedavisinin önemini meydana çıkarmaktadır.

Bizim 3304 vakalık TIAB uyguladığımız değişik tiroid lezyonu olan hasta grubumuzda 88 olgu (% 2.66) malign veya şüpheli malign olarak değerlendirilmiştir.

TIAB ile incelenerek cerrahi tedaviye tabi tutulan ve post-operatif devrede izlenen 180 olguda, sitolojik inceleme sonuçları, patolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırılmıştır. TIAB'nin malign lezyonları % 98.9 isabetle saptadığı görülmüştür. Hiçbir yalancı pozitif sonucumuz yoktur. Yalancı negatif sonuca ise 2 olguda rastlanmıştır (44).

İnce iğne aspirasyon biopsisi ile kesin tanı için gerekli koşullar birinci bölümde arzedildiği için burada tekrar edilmeyecektir.

- Tiroidin radyolojik incelemeleri: Papiller kanserlerin "Psammom" cisimcikleri olarak tanımlanan ince benek şeklindeki kalsifikasyon odaklarını meydana çıkarır. Eski tiroid içi kanamalara ait yoğun kalsifikasyon odaklarının tanınmasını sağlar.

- Tiroid nodüllerinin tanısında bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans yöntemi nadiren uygulanır (Bk. Bölüm 1).

- Hashimoto'lu hastalarda saptanan yüksek anti-M antikor titresinin önemli bir oranda düşmesi, serum protein elektroforezinde monoklonal M komponentinin yüksekliği veya immunoelektroforezde gamopati saptanması, tiroid içi lenfoma gelişmesi lehinde bir işaret olarak kabul

edilmelidir. Kandaki tiroglobulin düzeylerinin tayini, tiroidin follikül epitelinden kaynaklanan kanserlerinde nükslerin veya metastazların meydana çıkarılmasında yararlı olmaktadır. Tirokalsitonin düzeylerinin yüksekliği tiroidin meduller kanserlerinde tanı lehinde önemli bir işarettir.

– Nodüler lezyonların ayırıcı tanısında bazı klinik kriteriyumlar da yardımcı olabilirler: Ailede tiroid kanseri hikayesinin bulunması meduller kaseri düşündürülebilir. Çocukluğunda radyasyona maruz kalma anamnezi olan hastalarda malignité ihtimali yüksektir. Büyük, sert, tek, süratle büyüyen ve çevre dokulara yapışıklık gösteren, lenf metastazları olan, vokal kord paralizisi gibi kompresyon belirtilerine neden olan tiroid kitleleri kuvvetle malign bir tümörü düşündürür. 4 cm'den daha küçük kistlerde malignité istisnaidir.

Arzedilen bu yöntemlerle, bilhassa, sintigrafik, ultrasonografik incelemeler, tiroidin ince iğne aspirasyon biopsisi ve klinik tabloya göre nodüler lezyonların tanı ve ayırıcı tanısının çok büyük bir dikkatle yapılması doğru tedavi yönteminin belirlenmesi bakımından çok önemlidir.

#### *Nodüler guvatrda tedavi:*

Arzedilen incelemelerle ötiroid ve selim olduğu saptanan nodüllerde cerrahi tedavi endikasyonu artık istisnai olarak konmaktadır. Selim ve ötiroid nodüllerin tedavi prensipleri dikkate alınırken, cerrahi endikasyonu belirlemede, peri ve post-operatuar komplikasyonlar ve yüksek residiv oranı dikkate alınmalı ve tedavi türünün iyi seçilmesi için bütün olanaklardan yararlanılmalıdır. Aksi halde, önemli bir bölümü dahili tedavi ile şifa bulacak olan pek çok selim nodüler hiperplazi vakası gereksiz cerrahi tedaviye tabi tutulmuş olacaktır.

Tiroidin nodüler lezyonlarında a) ya tıbbi kontrol altında tiroid hormonu ile supresyon tedavisi, b) veya, gerekli koşullarda cerrahi tedavi önerilir. Bu iki tedavi yöntemi arasında seleksiyon, bilhassa, sintigrafik, ultrasonografik incelemeler ve tiroidin ince iğne aspirasyon biopsisi ile elde edilen sonuçlara göre yapılır.

1- Selim nodüler guvatrın L-tiroksinin ile supresif tedavisi:

Tiroid nodüllerinin tanı ve izlenmesinde çok büyük yararları olan modern tanı yöntemlerinin

(özellikle tiroid sintigrafisi, ultrasonografi ve TİAB), yaygın ve rutin olarak uygulanması, cerrahi tedavinin komplikasyonları ve L-tiroksinin De yapılan supresif tedavi ile elde edilen iyi sonuçlar, bu tür nodüllerin cerrahi tedavisine karşın medikal tedavisine üstünlük sağlamıştır (45).

ince iğne aspirasyon biopsisinin selim ve habis lezyonları ayırdedici kapasitesinden daha evvel bahsedildi.

Bizim, tiroid operasyonuna verilen 1182 vakanın komplikasyonlarının değerlendirilmesinde geç dönemde tesbit edilen en önemli komplikasyon oranları şöyledir (46): Hipotiroidi % 26.9, hipoparatiroidi % 5, nervus recurrence paralizisi % 6.9, nüks % 26 (Şekil 4).

Daha evvel bahsedilen risk faktörlerinin araştırılması ile ve ayrıntılı incelemelerle, bilhassa ince iğne aspirasyon biopsisi ile malignite lehinde hiç bir biyolojik belirti saptanmayan ötiroid nodüllerde cerrahi tedavi uygulaması hastayı bu komplikasyonlara maruz bırakacağı gibi, zaten post-operatif, profilaktik L-T4 tedavisinin zorunluluğu (42), cerrahi tedavinin herhangi bir avantajı olmadığını ve gereksizliğini meydana çıkarmaktadır.

a- Sintigrafik olarak hipoaktif, inaktif ve normaktif, ultrasonografik olarak solid veya heterogen olan ötiroid, selim nodüllerde tedavi (45).

Ayrıntılı incelemelerden sonra cerrahi tedavinin gereksizliği belirlenen ötiroid ve selim nodüler guvatr vakalarında bugün tedavide tercih edilen yöntem tiroid hormonu, özellikle L-tiroksinin (L-T4) ile kontrollü supresif tedavidir.

L-T4 yeterli dozlarda (günde 150-200 ug) ve uzun süre (ekseriya hayat boyu) verilmelidir. L-T4'un kullanım şekli difüz guvatra ait tedavi bölümünde arzedildi. Tedavi tıbbi kontrol altında uygulanmalı ve hasta başlangıçta 3 ayda bir, başarılı cevap alındıktan sonra 3-6 ayda bir ultrasonografik (TUS) olarak izlenmelidir. Çünkü ultrasonografi ile nodüler lezyonun eko entansitesindeki ve boyutlarındaki değişiklikler ayrıntıları ile izlenebilmektedir. Ayrıca, gerektiğinde, ince iğne aspirasyon biopsisi de tekrarlanmalıdır.

Supresif tedavi ile nodüllerin tam kaybolması gibi, küçülmesi veya değişmemesi de başarılı cevap olarak kabul edilmelidir. L-T4 ile supresif tedavide elde edilecek cevap, nodulun TSH'a bağımlılık

derecesine göre değişmektedir. Ancak, supresif tedaviye başarısız cevabın maligı hastalık için spesifik olmadığı da unutulmamalıdır.

Biz izlemede ultrasonografik olarak üç kriteriyumu dikkate alıyoruz: a) Nodulun kaybolması, b) küçülmesi veya c) değişmemesi tedavide başarı kriteriyumlarını oluşturmaktadır. Halbuki a) nodulun tedavi altında büyümesi, b) Nodulun evvela küçülüp sonra büyümesi veya c) tedavi altında yeni bir nodulun belirmesi tedavinin başarısızlığına işaretler. Bu sonucu gruba cerrahi tedavi önerilmektedir. Bununla beraber, L-T4 ile supresyem tedavisine başarısız cevap alarak cerrahiye verdiğimiz hastalarımızdan hiçbirinde malignite saptanmadığını da burada işaret etmek isterim. Bu, hastalarımıza uyguladığımız inceleme ve tedavi yöntemlerinin başarısını kanıtlar.

L-T4 ile supresif tedavi uyguladığımız nodüler guvatr vakalarımızda elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir (Şekil 5a,b,c,d):

Üç başarı kriteriyumu dikkate alındığında (nodulun kaybolması, küçülmesi ve değişmemesi) başarı oranımız % 80.3'dür. Residiv tek nodüllerde ise başarı oranımız % 92.2'yi bulmaktadır.

İki başarı kriteriyumu dikkate alındığında (nodulun kaybolması ve küçülmesi) başarı oranımız % 65.5'dir. Residiv tek nodüllerde ise bu oran % 64'dür.

Tek kriteriyum dikkate alındığında, başarı oranı, nodulun kaybolması ile % 37.7, nodulun küçülmesi ile % 27.8'dir (45).

TUS ile izlemede, başarı örneğinin saptanabilmesi yöntemin bir avantajıdır; gerçekten,

— Tedavi öncesinde azalmış veya artmış eko örneği saptanmış alanlarda giderek izoekoik yapının gözlenmesi,

-- Nodulun sınırlarının kaybolması ile kistik yapılarda semisolid eko örneğinin belirmesi,

— Nodulun boyutlarının küçülmesi tedavinin etkisi lehinde önemli işaretlerdir.

L-T4 ile supresif tedaviye karsinomalarda da cevap alınabildiği unutulmamalıdır. Bu sebeple, tedavi öncesinde klinik bulgular ve ayrıntılı incelemelere dayanarak doğru karar verilmesinin önemi büyüktür.

Bir kısım toksik nodüler guvatr vakamızda da, ötiroidi sağlandıktan sonra, antitiroid tedaviye düşük doz L-T4 eklenmesiyle başarılı sonuç elde ettik. Bu kombine tedavi ile bu hastalar da gereksiz

cerrahiden korunmuşlardır. Nodüllü Hashimoto hastalarımızın önemli bir kısmında, nodüler lezyon ayrıntılı incelemelere tabi tutulduktan sonra, L-T4; tedavisi ile başarılı cevaplar elde ettik.

Tedavi uyguladığımız hastalarımızın hiç birinde ilaca ait herhangi bir önemli yan etki gözlemedik.

b- Sintigrafik olarak hipoaktif, inaktif veya normaktif, ultrasonografik olarak kistik olan ötiroid selim nodüllerin tedavisi:

Kistik nodüllerin, ince iğne ile boşaltılarak elde edilen sıvının santrifugasyonu ve sedimentin sitolojik incelemeye tabi tutulması sonucunda lezyonun selim olduğunun belirlenmesi, klinik ve fizyolojik kriteriyumların da bu bulguyu desteklemesi ile, tıbbi kontrol altında, tiroid hormonu ile supresif tedaviye tabi tutulması önerilir. Sitolojik inceleme habis veya şüpheli ise cerrahi tedavi zorunludur. Cerrahi girişimi takiben hasta profilaktik tiroid hormonu tedavisine konulmalıdır.

Supresif tedavi altında bulunan kistik nodulun nüksedişinde, tekrar boşaltılıp, sıvı incelendikten sonra supresif tedavinin devamına veya cerrahi



Şekli 4. Post-tiroidektomik multinodüler residiv.

TIME=345799 VIEW=ANT SCA=0400000



WHITE &gt; 000 GRF1Y = 1 16 BL FICK = 115

**Teknik:**

Verilen madde ve miktarı: 5 Mci (185 MBq) Tc99 perteknatate i.v.

Kullanılan kollimatör ve takribi görüntü oranı: Pinhole 6 mm 1/1

Görüntünün elde edildiği pozisyonlar: Ön

Görüntüye ilave işaretler: Sternal çentik, nodul ipretli

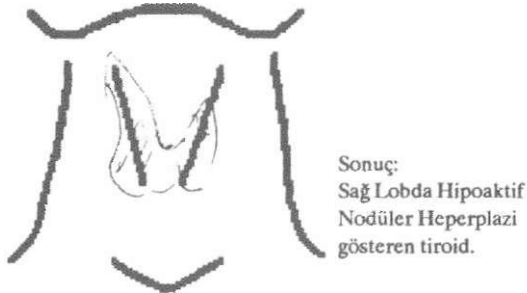
**BULGULAR:**

TC uptake değerleri: Azalmış

Morfoloji ve aktivite dağılımı: Sağ fob asimetrik hiperplazik boyunda palpe edilen kitle sağ lobun orta üst dış kesiminde hipoaktif izlenmektedir. Sol lob homojendir.

Tiroid dışı aktivite birikimi: Görülmedi

2



Şekil 5a. Ş.Ş.: Tc 99 perteknatat ile tiroid sintigramı. Sağ fobunda hipoaktif nodüler hiperplazi gösteren tiroid giandı (Nodul işaretlenmiştir).

tedaviye, bütün veriler gözden geçirilerek, karar verilir.

c- Toksik olmayan hiperaktif nodüllerin tedavisi:

Bu tür nodüller, etrafındaki tiroid dokusunu baskılayan (sıcak) ve baskılamayan, fakat etraf

dokudan daha aktif (ılık) ötiroid (non-toxic) nodüllerdür.

Bunlarda tedavi şu üç kriteriyuma göre seçilir:

— Habis dejeneresans bu nodüllerde istisnai olmasa rağmen, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile selim oldukları doğrulanmalıdır.

— Otonom olup olmadıkları, h-TSH yöntemi (veya TRH uyarı testinde TSH cevabının alınmaması; kısa süreli supresif tedaviyi takiben yapılan supresyon sintigrafisinde nodulun kaybolmaması) ile tayin edilmelidir.

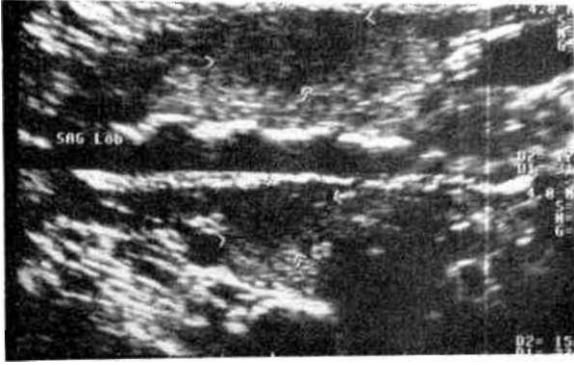
— Ultrasonografik inceleme ile yegane tiroid dokusunun bir nodülden ibaret olup olmadığının araştırılması gerekir.

Toksik olmayan sıcak nodüllerde de, düzenli olarak izlendikleri takdirde, cerrahi tedavi zorunlu değildir. Çünkü, bu vakaların önemli bir kısmı aynen kalabilir, hatta spontane regresyon gösterebilirler (2,19) (doğal olarak, sitolojik inceleme sonucu habis lezyon şüphesi uyandıyorsa cerrahi tedavi uygulanır). Yafandan izlenen bu nodüllerde (tiroid hormonları, h-TSH, sintigrafi, ultrasonogram, gereğinde ve ötiroid periyotta TİAB) toksik gelişimin saptanması ile, uygun endikasyona göre 1-131 tedavisi veya antitiroid ajanla ötiroid hale getirilen hastada cerrahi tedavi uygulanır.

Yaşlı ve kardiyak patolojisi olan hastalarda sıcak nodüllerin 1-131 tedavisine tabi tutulması önerilir. Böylece, hasta ileride toksik dönüşümle gelişecek belirtilere maruz bırakılmamış olur. Bunlarda post-1-131 hipotiroidizm nadirdir (baskılanmış normal doku 1-131 tutmaz). Ancak, hiperaktif nodülle beraber bulunan bir hipoaktif nodulun tedaviden etkilenmediğini hatırlamak lâzımdır (73).

Otonom olmayan hiperaktif selim nodüllerde tiroid hormonu tedavisi, yan etkiye ve toksik belirtilere neden olmadığı koşullarda, uygulanabilir. Otonom olanlarda, baskılanamayan endojen tiroid hormonuna eklenen eksojen tiroid hormonu intolerans belirtilerine veya geçici tirotoksikozu neden olabilir. Bu sebeple kullanılması yararlı olmamaktadır.

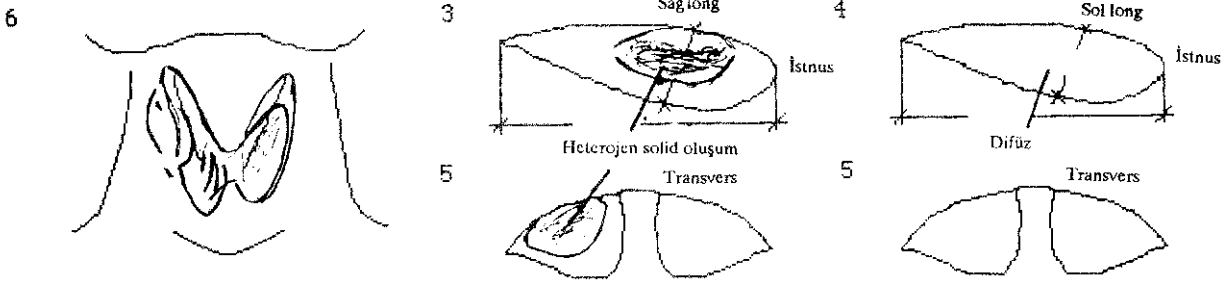
Ötiroid ve selim karakterli Lingual tiroid dokusunun büyümesini engellemek için tiroid hormonu tedavisinden yararlanılabilir.



Teknik: Tiroid sonografisi 4 mi İz sector prob ile doku eşdeğeri yastık altında yapılmış, elde edilen morfolojik ölçüler ve görüntülerin düzlemleri şematik olarak verilmiştir.

	Sağ Lob	Sol Lob
Boyutlar:	6.4x2.4x2.1 cm	4.1 x 1.8 x 1.3 cm
Morfoloji ve Eko yapısı.	Asimetrik hiperplazik. Nonhomojen, orta ön yüzde takriben 3.1x2.3x1.7 cm boyutta ekopenik solid nodüler oluşum izlenmiştir.	Normal morfolojide. Diffüz, nodule ait sınırlı farklı eko alanı izlenmedi,

Yorum: Sağ lob da solid ekoda nodüler hiperplazi gösteren asimetrik hiperplazik tiroid.



Şekil 5b. Ş.Ş.: Tiroid ultrasonogramı. Sağ lobunda solid ekoda nodüler hiperplazi gösteren tiroid glandı.

Tiroidin lokalize hiperplazisi ve piramidal lob hiperplazisi gibi izokoik ve selim hiperplaziler, tiroid hormonu tedavisine çok iyi cevap verirler. Bunlarda cerrahi tedavi gereksizdir.

Bütün tiroid dokusunun bir öliroid selim nodüler strüktürden oluştuğu saptanan vakalarda tiroid hormonu ile dokunun hiperplazisi önlenabilir.

#### 2- Selim nodüler guvatrın cerrahi tedavisi:

L-T4 ile uygulanan supresif tedavi sayesinde cerrahi tedavi önerilen hasta adedi çok azalmıştır (44,45).

Ayrıntılı incelemeleri takiben, bizim cerrahi tedavi endikasyonu koyduğumuz vaka grubu şu koşulları kapsamaktadır:

— Hikâye ve fizik muayenesinde risk faktörleri saptanan, sintigrafi ile hipoaktif, ultrasonografi ile solid oldukları saptanan nodüllerin bir kısmının "Malign" olma ihtimali nedeni ile, bunlarda ve tiroidin ötiroid diğer lezyonlarında TİAB ile habis veya şüpheli lezyon saptananlarda (tekrar edilen aspirasyon biyopsisine rağmen, tatminkâr örnek ve materyel elde edilmemişse, fakat klinik izlenim habis lezyon şüphesi uyandırıyor),

— Kontrol altında uygulanan supresif tedavi süresince büyümeye devam eden nodüllerle, tedavi altında beliren yeni nodüllerde (mikrokistler cerrahi gerektirmezler, tedavinin sürdürülmesi ile tekrar kaybolurlar),

— 4 cm'den büyük kistlerde veya sitolojik inceleme sonucu habis lezyon şüphesi uyandırıyor),

— Tekrarlayan hemorajik kistlerde,

— Hipersellüler folliküler neoplazmlar ve Hürthle hücreli adenomlarda (ancak, kesin olarak selim oldukları saptanan folliküler adenomlar yakın kontrol altında supresif tedaviye tabi tutabilirler),

— Kompresyon yapan veya büyük ve inestetik nodüler guvatrlarda, cerrahi tedaviyi öneriyoruz.

Cerrahi tedaviye ait komplikasyonlar daha evvel arzedildi (46). Post-operatuar residivleri önlemek için cerrahi tedaviyi takiben tiroid hormonu ile profilaktik tedavi memleketimizdeki iyod yetersizliği dolayısıyla, zorunludur (42). Gerçekten incelediğimiz 237 post-operatuar residiv vakasında ameliyatı takiben uzun süre ve düzenli olarak tiroid hormonu alanların toplam residiv grubu içerisindeki oram sadece % 9.7 olduğu halde





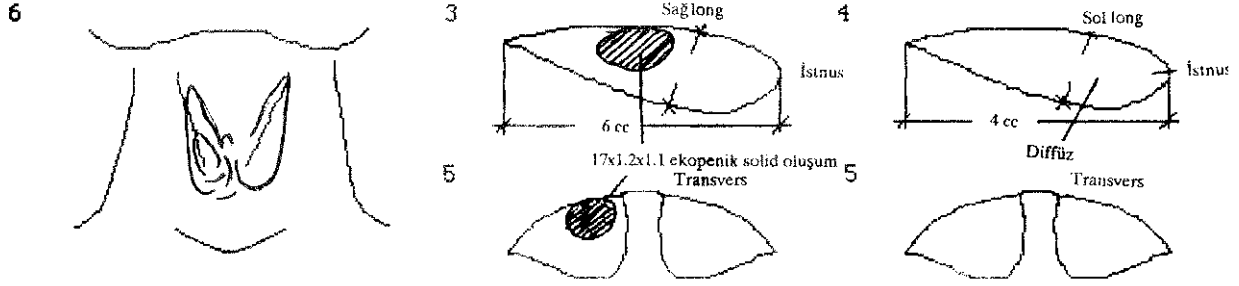
Teknik; Tiroid sonografisi 4 mHzsector prob ile doku eşdeğeri yastık altında yapılmış, elde edilen morfolojik ölçüler ve görüntülerin düzlemleri şematik olarak verilmiştir.

Sağ Lob Sol Lob

Boyutlar	6.0 x 2.3 x 2.0 cm	4.0x1.8x1.3 cm
Morfoloji ve Eko yapısı.	Asimetrik hiperplazik. Nonhomojen, orta üst ön yüzde takriben 1.7x1.2x1.1 cm boyutta ekopcnik solid nodüler oluşum izlenmektedir.	Normal morfolojide. Diffüz.

Yorum: Sağ lobda solid ekoda nodüler hiperplazi gösteren asimetrik hiperplazik tiroid.

Not: 6.6.1989 tarihli sonografi ile mukayeseli değerlendirildiğinde; sağ lobdaki solid nodüler oluşumunun belirgin olarak küçüldüğü gözlenmiştir.



Şekil 5c. Ş.Ş.: Tiroid ultrasonogramı. Tiroid sağ lobundaki nodüler hiperplazi. L-tiroksin ile süpresif tedavi altında nodulun boyutları belirli olarak küçülmüştür.

(bu hastaları 8'i yetersiz dozlarda L-T4 almışlardı; bir vakada Riedel Struması saptanmıştı. Şu halde, yeterli süre ve yeterli dozda tiroid hormonu kullanan hastaların toplam residiv vakalarımız içindeki gerçek oranı % 6 olarak kabuledilebilir), süpresif tedaviyi uygulamayanlarda residiv oranının % 75'i bulunduğunu saptadık. Tedaviyi bir süre uygulayıp kesenlerde de bu oranı % 15.2 olarak bulduk.

Bu sonuçlar, post-operatif L-T4 supresyon tedavisinin memleketimizde ve iyod yetersizliğinin saptandığı memleketlerde residivleri önlemede yararlı ve gerekli olduğunu göstermektedir.

Cerrahi yöntem ve cihazların gelişmesi tiroid cerrahisine bağlı mortaliteyi çok azaltmıştır. İkinci cerrahinin neden olduğu komplikasyonlar daha sık ve ciddidir. Cerrahi tedaviye bağli komplikasyonların önemli bir kısmının tekrar düzeltilmesi mümkün değildir. Bir kısmı da hayat boyu tedaviyi gerektirmektedir. Diğer bir kısmı için bazı tedaviler önerilebilir:

— Tek taraflı nervus laryngeus inferior paralizisi, sağlam kalan kord tarafından kompanse

edilmezse, "teflon paste" zerklerinden faydalanılabilir. Çift taraflı parali, solunum güçlüğüne neden oluyorsa, kalıcı trakeostomi veya aritenoidektomi gerektirir.

—Hipoparatiroidizm, bazı vakalarda olduğu gibi geçici değilse, hayat boyu Calcium (per os), D3 vitamini (veya alfa calcidol veyahutta calcitriol) tedavisini gerektirir. Aksi halde, kronik hipoparatiroidizme ait komplikasyonların önlenmesi mümkün değildir.

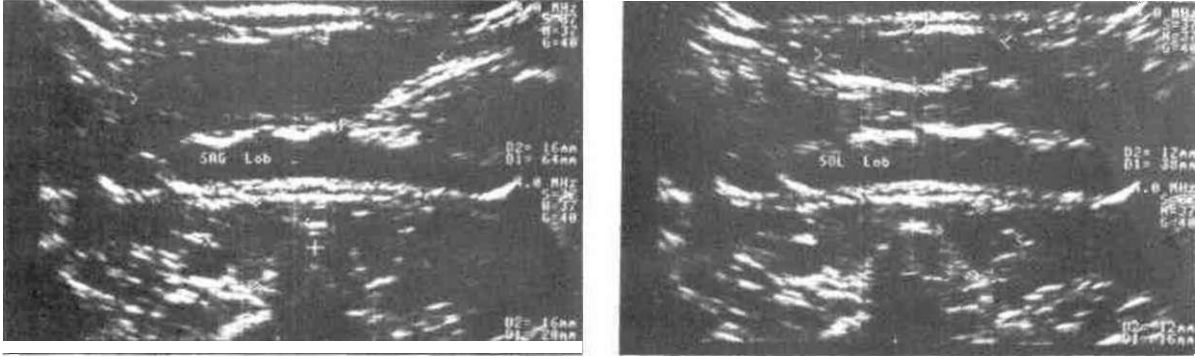
—Hipotiroidizm, hayat boyu tiroid hormonu tedavisini gerektirir.

III-ötiroid mültinoduler guvatnn (ÖMNG) tanı ve tedavisi:

Özellikleri:

—En önemli komplikasyonlarından biri toksik mültinoduler guvatrdır. Bu hastalarda egzojen iyod ile tirotoksikoz uyarılmaktadır. Mültinoduler guvatrh hastanın bu yönden periodik incelemelere tabi tutulması gerekir.

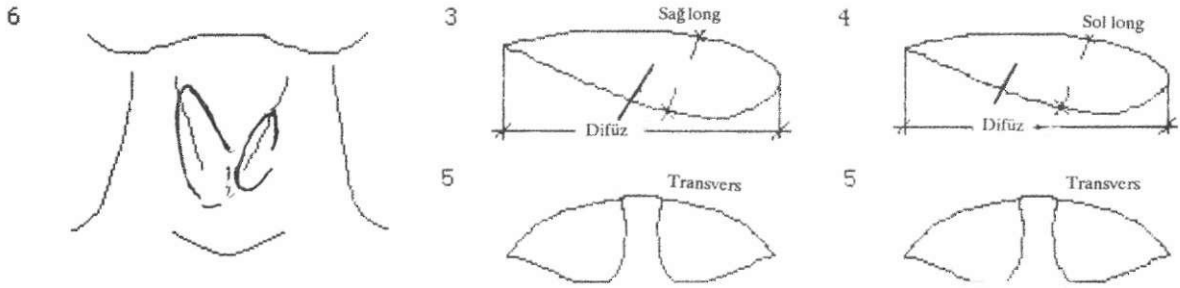
—Mültinoduler guvatrda habis dejeneresans oranı % 10 civarındadır (6).



Teknik: Tiroid sonografisi 4 mlz sector prob ile doku eşdeğeri yastık altında yapılmış, elde edilen morfolojik ölçüler ve görüntülerin düzlemleri şematik olarak verilmiştir.

	Sağ Lob	Sol Lob
Boyutlar:	64 x 2.0 x 1.6 cm	3.8 x 1.6 x 1.2 cm
Morfoloji ve	Hiperplazik	Normal boyutta
Eko yapısı:	Diffüz, nodule ait sınırlı farklı eko alanı izlenmedi.	Diffüz, nodüle ait sınırlı farklı eko alanı izlenmedi.

Yorum: Diffüz ekoda sağ lobda hiperplazi gösteren tiroid.



Şekil 5d. Ş.Ş. Tiroid Ultrasonogramı. L-Tkoksine ile süpresif tedavi altında tiroid sağ lobunda solid nodül kaybolmuştur.

#### ÖMNG'datını:

ÖMNG'in incelenmesi nodüler guvatra yararlı olan parametrelerin araştırılması ile mümkündür. Tiroid hormonları düzeyleri yakından izlenerek otonomi ve hudut tirotoksikozun varlığı meydana çıkarılmalıdır.

#### ÖMNG'da tedavi:

— Büyük hipoaktif solid nodül içerenler tek nodüllerdeki benzerlerine ait inceleme ve tedavi programına tabi tutulurlar.

-Mevcut nodüller arasında son aylarda önemli boyutlara varan hipoaktif lezyon yoksa, habis lezyon lehinde bir klinik ve biyolojik kriteriyum saptanmıyorsa, hasta kontrol altında L-tiroksine ile süpresif tedaviye alınır. Tedavinin

ayrıntıları ve izlenmesi daha evvelki bölümde arz edildi.

L-tiroksine altında büyümeye devam eden nodüler guvatra vakalarında, bilhassa habis lezyon lehinde klinik ve biyolojik kriteriyumlar saptanırsa cerrahi tedavi önerilir.

Ötiroid, selim multinodüler guvatra vakalarında L-T4 ile süpresif tedavi uyguladığımız vakalarda nodüler guvatra bölümünde arz edilen başarı ve başarısız tedavi kriteriyumları dikkate alınarak, elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

a- Üç başarı kriteriyumunun (nodüllerin kaybolması, küçülmesi veya değişmemesi) dikkate alınması ile elde edilen başarı oranı % 72.4'dür.

b- İki başarı kriteriyumu (tam kaybolma ve küçülme oranları ve bunların diğer kriteriyumlarla

kombinasyonu) beraber dikkate alınırsa başarı oranı % 53.5'i buluyordu (45).

Otonom nodüllerin varlığı ile karakterize ötiroid (non-toxic) multinodular guvatr vakalarında tiroid hormonu ile tedavi geçici tirotoksik belirtilerinin meydana çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumun koroner yetersizliği olan hastalarda dikkate alınması ve bu koşulda tiroid hormonunun kullanılmaması gerekir.

— Cerrahi tedavi endikasyonları nodüler guvatrlardaki gibidir. Bilhassa supresif tedavi altında büyümeye devam eden nodüller yakından gözlenmeli ve klinik veya biyolojik kriteriyumlar saptanmasa bile, bu hastalarda cerrahi tedavi önerilmelidir. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda post-operatuvar L-T4 profilaksisi asla ihmal edilmemelidir.

-- Hiperaktif nodüller içeren multinodüler guvatrlarda 1-131 tedavisi önerilir. Bazı araştırmacılar ötiroid multinodular guvatr vakalarında da 1-131 önermektedirler. Fakat, 1-131 tedavisinin hipoaktif nodülleri etkilemediği bilindiğinden böyle bir tedavinin yararlı olması mümkün değildir.

— Ötiroid nodüler ve multinodular guvatr vakalarında per os iyod tedavisinin yararı yoktur. Aksine, per os iyod kullanılması otonom nodüllerin toksik nodüler guvatrdaki dönüşmesine, Hashimoto tiroiditi vakalarında ise erken hipotiroidizme, tiroid glandının sertleşmesine ve klinik tanıda bazı hatalara neden olmaktadır.

Sonuç olarak, aşağıdaki hususların önemini bir kez daha hatırlatmak istiyoruz:

1. Nodüler guvatr vakalarında doğru tedavi yönteminin tesbit edilebilmesi için, hastalar ayrıntılı bir şekilde ve titizlikle incelenmelidirler.

2. Klinik tablo ile birlikte TIAB, TUS ve Sinliografik uygulamalarla nodüler guvatrlar incelenmeli ve sonuçlar özellikle bir Endokrinolog veya Dahiliye uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

3. Mutlak endikasyonun dışında, cerrahinin komplikasyonları dikkate alınarak vakaların gereksiz cerrahiye verilmesine izin verilmemelidir.

4. Bu çalışmadaki ve literatürdeki pek çok yayındaki sonuçlar, L-T4 ile supresif tedavinin başarısını göstermektedir.

5. Tedavinin takibi kontrollü olmalıdır. Özellikle TUS ve TIAB'nin bu konuda kesin yaran

bütün dünyada kanıtlanmıştır. TUS ile takip, klinik kriterlerden daha üstün ve objektif olmaktadır.

6. Neoplazik dokuda da L-T4 supresif tedavisine cevap alınabileceği unutulmamalı, bu nedenle tedavi öncesi özellikle TIAB ile lezyonun selim veya habisliği kesin olarak saptanmalıdır.

7. En usta ellerin bile nodul olarak değerlendirilebileceği fokal diffüz yapıların ayırıcı tanıda dikkate alınarak TUS ve şüpheli koşullarda TIAB ile değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

8. L-T4 ile supresif tedavide başarılı cevabın sadece nodulun kaybolması olmayıp, küçülme ve değişiklik olmaması, stabil kalması şeklinde de olduğu bilinmelidir. Ayrıca, başarılı cevapta TUS ile eko entansitesindeki değişikliklerin tesbitinin düzelme örneğinin kanıtı olduğu bilinmelidir.

9. Unutulmamalıdır ki, bir Endemik Guvatr Ülkesi olan Türkiye'de, tiroidin ötiroid nodüllerinde doğru tedavi kararının verilmesi toplum sağlığı açısından çok önemlidir.

## GEBELİK, SÜT VERME VE ENDEMİK GUVATR

Memleketimizdeki iyod yetersizliği, gebelik seyrinde incelenen tiroid parametrelerinde bazı alterasyonlara neden olmaktadır. Rutin klinik çalışmalarda ve tiroid glandını ilgilendiren araştırmalarda faydalı olabileceği düşüncesi ile endemik guvatrlı gebede elde ettiğimiz verilere kısaca değinmek istiyorum (41):

Normal gebelikte, TBG'nin yükselmesine bağlı olarak bilhassa T-4, kısmen de T-3 değerleri normal sınırların üzerine taşmaktadır. Total T-4'deki bu yükseklik, Türkiye dışından alınan örneklerde, vakaların % 57-67'sinde saptandığı halde, bizim incelememize dahil guvatrsız gebe kadınlarda normal sınırı aşan total T-4 oranı % 28-30 civarında kalmaktadır. Bunun muhtemel sebebi, iyod yetersizliğine bağlı olarak total T-4 düzeylerinde husule gelen düşmedir.

Normal gebelik materyelimizde total T-3 değerlerinin önemli bir kısmı normal hudutlarda kalmakta, pek az bir kısmı üst sınırı aşmaktadır. Bu bulgunun izahında bizim reverse-T3 ile ilgili verilerimizden faydalanmamız mümkündür. Gerçekten r-Tj gebelikte vakaların önemli bir kısmında, normalin üstünde bulunmaktadır. Bu gözlem, bize gebelikte T-4'ün T-3'e dönüşümünü

kısıtlayarak, organizma, bol miktarda mevcut olan bağlı tiroid hormonlarının biyoaktif forma dönüşümünü önlemekte ve bu yolla dokuları hiper metabolik etkilerden korumaya muvaffak olmaktadır. Ancak, iyodlu tuz tüketen guvatsız gebe kadında TT<sub>3</sub> değerlerinden önemli bir bölümü normal sınırın üstüne çıktığına göre, bu bulgunun izahında iyod yetersizliğinin de rolü olduğuna işaret etmektedir.

Endemik guvatrlı gebede gözlediğimiz total T-4 değerleri, normal gebelikteki bulgularımıza uymaktadır. Halbuki total T-3 değerleri normal gebelikte saptadığımız oranların üzerindeki düzeylerde normal üst sınırın aşmıştır (normal gebelikte % 3.4, endemik guvatrlı gebede % 12). Bu bulgu gene iyod yetersizliğinin gerektirdiği yüksek T-3 ile izah edilebilir.

Serbest-T<sub>3</sub> ve serbest-T<sub>4</sub> değerlerinin normal gebelikte, genellikle normal hudutlarda kaldığı kabul edilmektedir.

Bizim memleketimizde de, hem guvatsız, hem de guvatrlı gebe kadında, bir kısım vakada saptanan düşük değerler hariç, FT<sub>4</sub> değerleri normal şuurlarda bulunmaktadır. FT<sub>3</sub> değerleri ise, her iki grupta da normal sınırlar içerisinde bulunmaktadır.

Normal gebelikte ve endemik guvatrlı gebede, TSH değerlerimizin ekserisi normal hudutlarda, bir kısmı ise normalin üzerinde, fakat çoğunlukla normal şuurlarda veya normalin altında bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi endemik guvatrlı, serbest-T<sub>3</sub>'ün kompensatuvar yükseldiğine bağ olarak TSH'nin inhibisyonudur. Bu bulgulardan anlaşılıyor ki, TSH yükseldiği muhtemelen iyod yetersizliği guvatrlının gelişmesi için gerekli, fakat idamesi için gerekli değildir (39). Belki daha önemlisi, adenohipofizde TV<sub>3</sub>'ün T<sub>3</sub>'e lokal dönüşümünün, iyod yetersizliğine bağ olarak süratlenmesi ve TSH'nin bu lokal T<sub>3</sub> ile süpresyonu, TSH'nin serum değerlerinin normal düzeylerde kalmasını sağlamaktadır.

Endemik guvatrlı olan gebede tiroid hormonu tedavisinin bazı özellikleri vardır. Memleketimizdeki bazı yanlış uygulamalar dolayısı ile konuya ait ayrıntılı bilgi vermek istiyorum (4,39).

Gebelik esnasında tiroid hormonu kullanmanın önemli bir sakıncası yoktur. Çünkü tiroid hormonları yalnız çok yüksek dozlarda placenta bariyerini kısmen aşabilmektedirler (4,39,40).

Gerçekten, annenin endojen veya oral yolla aldığı tiroksin, placenta'daki monodeiyodinaz enzim sistemi aracılığı ile biyo-inaktif "reverse-T<sub>3</sub>"e dönüştürülerek amnios sıvısına atılmaktadır.

Ancak, bazı meslektaşlar, verilen dozların yeterli veya aşırı olup olmadığının izlenmesinde güçlük olabileceği, veyahutta hastanın yakın kontrolü imkânlarının memleketimizde kısıtlı olabileceği düşüncesiyle, bazı meslektaşlarımız da yukarıda arzettiğimiz "fetus'u koruyucu mekanizma" ve vakaların önemli bir kısmında, tiroid hormonunun kesilmesinin sakıncaları konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıklarından, tiroid hormonu tedavisinin, hiçbir ayrıcalık tanımadan, gebelik esnasında kesilmesini ve doğumu takiben tekrar başlanmasını önerirler.

Hemen ifade edelim ki, böyle bir eğdim endemik guvatrlı gebe kadınların önemli bir kısmında zararlı koşulların gelişmesine neden olabilir; örneğin, posttiroidektomik profilaktik tiroid hormonu tedavisi gören bir hastada tiroid hiperplazisinin nüksetmesine veya supresif tedavi altında nodüler lezyon kaybolmuş, küçülmüş veya stabilize olmuş bir hastada tiroid hormonunun kesilmesi, nodulun tekrar belirmesine, eski haline dönmesine, veyahutta, gebelikteki renal iyod kaybı dolayısıyla, daha büyük hacimlere varmasına yol açacaktır. Daha tehlikelisi, post-tiroidektomik hipotiroidi dolayısıyla yerine koyma tedavisi gören bir hastanın tiroid hormonunun kesilmesi, hipotiroidizmin anne ve fetus'da oluşturabileceği bütün rahatsızlıklara yol açacaktır. Diğer taraftan, uzun zaman tiroid hormonu tedavisi gören bir hastada (örneğin, profilaktik tedavi gören tiroidektomik hasta, supresif tedavi gören tiroid nodüllü hasta, hatta, uzun süre tiroid hormonu almış bir difüz guvatrlı hastada), tedavinin ani kesilmesi, TSH'nin kısa zamanda uyanlamaması, tiroid glandının fonksiyonlarının yavaşlamasına neden olabileceğinden, anne ve fetus'un zarar görebileceği unutulmamalıdır.

Şu halde, endemik guvatrlı gebede tiroid hormonu tedavisi şu plana göre yönlendirilmelidir:

1- Herhangi bir mekanizma ile gelişmiş bir hipotiroidizmde (post-tiroidektomik veya her türlü spontanc hipotiroidizmlı hastada) tiroid hormonu tedavisinin kesilmesi önemli bir tıbbi hatadır; fetus'un kaybına veya çocukta zekâ geriliğine neden

olabilir. Bu hastaların tiroid hormonları (serbest fraksiyonlar) ve bilhassa TSH düzeyleri hassas TSH yöntemi ile yatandan izlenerek, gebeliğin gerektirdiği tiroid hormonu dozları sağlanmalıdır.

2- Uzun süre tiroid hormonu tedavisine tabi tutulmuş ötiroid bir hastada, tedavinin ani kesilmesi, TSH'nın uzun süre baskılanması.a bağlı olarak kısa zamanda uyanlamaması nedeniyle, genellikle geçici bîr hipoliroidi/me neden olabileceğinden, tiroid hormonu kesilmesi zorunlu olan koşullarda, mümkünse tiroid hormonunun tedricen kesilmesi ve tiroid fonksiyonlarının yakından izlenmesi uygun olur.

3- Post-tiroidektomik profilaktik tiroid hormonu tedavisindeki bir hastada ve tiroid hormonu ile supresif tedaviye tabi tutulmuş nodüler guvratlı hastalarda, tiroid hormonu için kesin kontrindikasyon yoksa, tedaviye kontrol altında ve yeterli dozlarda devam edilmelidir.

4- Ötiroid difüz guvratlı hastada, tiroid glandı 3 veya 4 (+) büyüklüğünde ve tedavi uzun zamandanberi devam etmekte ise tiroid hormonu kesilmesi için bir neden yoktur. Bu hastaların serum tiroid hormonları ve serum TSH düzeyleri de izlenerek tiroid hormonu dozlarının ayarlanması gerekir.

5- Tiroid hormonu tedavisindeki 1 ve 2 (+) hacimdeki guvratı olan bir gebe kadın, tedaviden dolayı ciddi endişe ifade ediyorsa, tiroid hormonu tedavisi, hasta yakın kontrol altında tutularak, tedricen kesilebilir. Bu hastalarda tiroid fonksiyonları yakından izlenmeli ve gereğinde tiroid hormonu tedavisine tekrar başlanmalıdır. Aksi halde doğumu takiben tedavi planlanmalıdır.

6- Tedavi görmeyen endemik guvratlı gebe kadının tiroid fonksiyonları (total ve serbest fraksiyonlar ve hassas-TSH tayini ile) izlenmeli ve tiroid bezinde önemli büyüme veya tiroid hormonları yetersizliğine ait kritcryumlar saptandığında tiroid hormonu ile tedavinin başlaması gerekir. Bu kadınların aynı kritcryumlarla izlenerek, yetersiz veya aşırı hormonal tedavinin etkisinden hastayı korumak için, tiroid hormonu dozlarının iyi ayarlanması gerekir (39).

Süt veren endemik guvratlı kadında tiroksin süte çok düşük oranlarda geçmektedir (4). Bu miktar tiroid hormonlarının plazma düzeylerine veya hipofiz-tiroid mihveri üzerine herhangi bir etki yapabilecek düzeylerde değildir. Şu halde, tiroid

hormonu tedavisindeki bir annenin çocuğunu emzirmesinde herhangi bir sakınca yoktur.

Tiroid hormonu ile tedavi gören bir gebe kadın veya süt veren anneye, verilen tedavinin kontrol altında tutulması ve dozlarının iyi ayarlanması koşulu ile, fetus'a zarar vermeyeceği izah edilmektedir. Aksine, hipotiroidizmin gelişmesi halinde fetus'un zarar göreceği bildirilmelidir (4,39).

## ENDEMİK GUVATRDA PROFİLAKSİ (39)

İyod yetersizliği memleketimizin en önemli tıbbi ve doğal olarak, beslenme sorunları arasında yer almaktadır. İyodun organizmadaki en önemli fonksiyonu tiroid hormonu yapımındaki yeridir. Tiroid glandına ancak yeterli iyod sığıldığı koşullarda tiroid hormonu ihtiyacı karşılayacak düzeylerde sentez edilebilir.

İyod yetersizliği ılımlı ise, organizmada faaliyete geçen kompensasyon mekanizmaları aracılığı ile, tiroid büyümesi dışındaki iyod yetersizliğine ait patolojik koşullar önlenmektedir. Fakat, ağır bir iyod yetersizliğinin telafisi için kompensasyon mekanizmaları yeterli değildir. Her iki koşulda da gelişen iyod yetersizliği rahatsızlıkları Tablo 3'de arzedilmiştir.

İyod profilaksisi ile iyod yetersizliği rahatsızlıklarının önemli bir oranda önleneceği meydandadır. Belki daha önemlisi, endemik guvatr prevalensi ile korelasyon gösteren hipoaktif tiroid nodüllerinin azalması ve bunlarla ilişkili habisleşme cnsidansınm azalması ihtimalidir.

İyod metabolizmasının normal işlemesi için organizmaya gerekli inorganik iyod miktarı, yani optimum iyod ihtiyacı 150 µg/gün, minimum değer ise 100 µg/gündür (39). Bu bulgunun üzerinde önemle durulması gerekir. Çünkü, yetersiz iyod tüketimi gibi, aşın iyodun da bir takım rahatsızlıklara neden olduğunu ileride göreceğiz.

Memleketimizde saptadığımız iyod yetersizliğinin profilaksisi 2 yöntemle yapılabilir:

1- Doğal yol, memleketimizde iyoddan zengin besinlerin (örneğin deniz mahsulleri) tüketiminin yaygınlaştırılmasıdır. Ancak, inorganik iyod vücutta depolanmadığına göre, aralıklı olarak tüketilen deniz mahsullerinin koruyucu değerleri sınırlıdır. Yani, deniz mahsullerinin tüketimi düzenli olduğu koşullarda faydalı olabilecektir. Bu

yolu bugünkü ekonomik koşullarda uygulama imkanlarımız kısıtlıdır.

2- İyod profilaksisi yöntemleri: Dünyadaki endemik bölgelerin pek çoğunda tuz, su ve ekmeğin iyodlanması veya iyodlu yağ zerkleri ile iyod profilaksisi yapılmaktadır.

a- İyodlu tuz: Memleketimiz açısından en pratik yol olarak gözükmektedir. NaCl/KI oranları, 15000/1 (1 kg. tuza yaklaşık 66 mg. KI eklenerek) olunca, 1 gm. tuz organizmaya yaklaşık 50 ug, 30000/1 (1 kg. tuza yaklaşık 33 mg. KI eklenerek) olunca 25 ug iyod sağlanmaktadır. 1 günde tüketilen tuz miktarı, istisnai koşullar hariç, 3-6 gr. olarak kabul edilirse, iyodlu tuzun hazırlanışı, nakli, depo edilmesi ve pişirme esnasında % 30 oranındaki bir kayıp da dikkate alınırsa, birinci karışım ile vücutta günde 105-210 u.g, ikinci karışım ile 52.5-105 u.g iyod girecektir. İyod vücutta depo edilemediğine göre, önerilen minimum 100 u.g/gün veya 150 u.g/gün iyodun düzenli ve hergün alınması gereği bilinmelidir.

İyodlu tuz profilaksisi ile iyod yetersizliğine bağh olarak gelişmiş olan biyolojik alterasyonlar, örneğin, tiroid glandı radyoiod "uptake"i ve iyodlu aminoasit yapım ve salgılanmasındaki kompensatuvar değişiklikler normale döner (41-a).

İyod profilaksisinin husule getirdiği en önemli yan etki "iyodla gelişen tirotoksikozdur". Endemik guvatr vakalarında otonomi kazanmış fokuslarda regulatuvar mekanizma alman iyoda bağlıdır. Şu halde aşırı iyod alımını, toksik nodüler guvatrın gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Bu ihtimal guvatrın yaşma paralel olarak artmakta ve bilhassa 40 yaşm üstündeki endemik guvatrlı şahıslarda gözlenmektedir. İşte, bu nedenle, 40 yaşın üstündeki endemik guvatrlı şahıslarda, iyodlu tuz tüketiminin düşük tutulması gerekmektedir.

İyodlu tuzun tiroid hiperplazisi üzerine etkili olmadığı ve koruyucu vasfı hastalara izah edilmelidir. Aksine, iyodlu tuz alan guvatrlılarda tiroid bezinin sertleşebileceği hatırlatılmalıdır.

Endemi bölgelerindeki guvatrsız gebelerde de iyod profilaksisinin düzenli olarak yapılması gerekmektedir. Endemik guvatrlı gebelerde ise, tiroid fonksiyonlarının yakından izlenmesi ve gereğinde tiroid hormonu tedavisine başlanması önerilir.

b- Ekmek ununa balık ununun karıştırılması: Tahılın çok tüketildiği toplumumuz için bir diğer koruyucu yolun, ekmeğin iyod içeriğinin balık unu ile zenginleştirilmesidir. Böylece, yağmurlarla denizlere taşınan doğal iyod bileşiklerinin tekrar vücuda çevrilmesi mümkün olabilir.

c- Suların iyodlanması: Büyük topluluklar için uygulama imkansızlığına rağmen içme suyu, belirli kaynaklardan sağlanan küçük topluluklarda yararlı olabilir. Bu yöntemle yapılan iyod profilaksisi ile iyoda bağlı tirotoksikoz da islisnacn gelişmektedir.

d- İyodlu yağlar: Soya fasulyesi, ceviz veya haşhaş sıvı yağları içeriği yağ asitlerinin iyodlanmış etilesterleri de iyod profilaksisinde kullanılmaktadır. Bunların iyod içeriği yaklaşık 500 mg/ce'dir. Hem oral, hem de adale içi zerkleri halinde kullanılmaktadır. Erişkinde 0.5-2.0 ce'lik adale içi zerkleri önerilmektedir. 1 cc.'lik zerk 3 yıl, 2 cc.'lik zerk ise 3,5-5 yıl süre ile hastayı koruyabilmektedir.

İyodlu yağ zerkleri ile anormal tiroid hormonu düzeyleri normal değerlere yükselmekte, TSH düzeyleri normal sınırlara inmekte ve mevcut ise, tiroid bezi hiperplazisi ekseriya küçülmektedir. Bu uygulama ile endemik guvatr insidansı düşmekte, gebelikten evvel başlamışsa, çocukta diğer iyod yetersizliği rahatsızlıkları önlenmektedir. İyodlu yağ zerkine bağlı tirotoksikoz gelişmesi istisnaidir ve ekseriya 40 yaşm üstündeki kimselerde gözlenmektedir (59).

## KAYNAKLAR

1. Bachtarzi H, Benmiloin M: TSH-regulation and goitrogenesis in severe iodine deficiency. Acta Endoc. (Copenhagen), 103:21,1983.
2. Blum M. et al: The autonomous nodule of the thyroid. Correlation of patient age, nodule size, and functional size. AJ Med Sci, 269:43,1975.
3. Boukis MA et al: Thyroid hormones and immunological studies in endemic goiter. JCEM, 57:859,1983.
4. Briggs GG, Freman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and taction. Williams and Wilkins, 1986,243.
5. Brown RS et al: Do thyroid stimulating immunoglobulins cause non-toxic and toxic multi-nodular goiter? Lancet, 1: 904,1978.
6. Cole WH et al: Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. JAMA, 9:1007,1949.
7. Delange F et al: Relationship between the TSH levels, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism. JCEM 33,261,1971.

8. Doniach D et al: The implications of thyroid growth-immunoglobulins (TGI) for the understanding of sporadic non-toxic nodular goiter. *Semin Immunopathol*, 5: 433,1982.
9. Dowiach D: Les immunoglobulines stimulatants de croissance (TGI) peuventelles explequer certains goitres sporadiques euthyroidieus. *Ann. Endocrinol (Paris)*, 43: 534,1982.
10. Drexhage HA: Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease. *Lancet*, 2: 287,1980.
11. Erdoğan G, Koloğlu S: 328 trioid Ca vakasının takip ve tedavi sonuçları. *Ankara Cerrahi Derneği Cerrahi Günleri*, 14 Nisan 1989.
12. Feldt-Rasmussen U et al: Relationship between thyroid volume and serum Tg during long-term suppression with T3 in patients with diffuse non-Toxic goiter. *Acta Endocrinol (Copenhagen)*, 105:184,1984.
13. Fisher DA et al: Autoimmun thyroid disease; An expanding spectrum. *Pediatr. CI North Amer*, 34: 907,1987.
14. Fradkin JE, Wolf J: Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine*, 62:1,1983.
15. Gebel F et al: The site of leakage of intrafollicular Tg into the blood stream in simple human goiter. *JCEM*, 57: 915, 1983.
16. Gensjager G et al: Preclinic hyperthyroidism in multinodular goiter. *JCEM*, 43: 810,1976.
17. Gobien RP: Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule. *Radiologic Clinics of North America*, 17 (3): 543, 1979.
18. Halpern A, Medeiros-Neto GA: TGI in endemic goiter in Medeiros-Neto G (Ed.) *Iodine Deficiency Disorders and Congenital Hypothyroidism*. Sao-Paulo, Ache, 1986.
19. Hamburger JI: Solitary autonomously functioning thyroid lesions. *AJ of Med* 58:740,1975.
20. Hershman JM et al: Endemic goiter in Vietnam. *JCEM*, 57: 243,1983.
- 20-a. Hetzel BS; Dunn JT, Stanbury JB: The prevention and control of iodine deficiency Elsevier, Amsterdam, 1987, s. 7ve35.
21. Ibbertson HK: Endemic goiter and cretinism. *Clin. Endocrinol Metab*. 8:97,1979.
22. Knobel M, Medeiros-Neto G: Iodized oil treatment for endemic goiter does not induce the surge of positive serum concentration of Anti-Tg or Anti-Mab *J of Endocr Invest*, 9: 321,1986.
23. Knobel M, Medeiros-Neto G: TSH-binding inhibiting immunoglobulins in endemic goiter. *IRCS Med Sci*, 14: 366, 1986.
24. Kochupillai N et al: Pituitary-thyroid axis in Himalaya endemic goiter. *Lancet*, 1:1021,1973.
25. Koloğlu S, Koloğlu LB: Su ve gıda maddeleri ile vücuda giren günlük iyod miktarı. *A.Ü.Tıp Fak. Mec.* 19/3: 572, 1966.
26. Koloğlu S, Koloğlu LB, Candan İ: Endemik guvatr ve tirotoksikozda Pl. inorganik iyodu üzerinde mukayeseli inceleme. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 19/4:811,1966.
27. Koloğlu S, Koloğlu LB: İyod yetersizliğinin iyod metabolizması üzerindeki etkileri. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 20/2: 242,1967.
28. Koloğlu S, Koloğlu LB: Doğu karadeniz bölgesi guvatr endemisindeki tabii guvatrojenlerin rolü üzerinde inceleme. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 21/2:420,1968.
29. Koloğlu S, Koloğlu LB, Erdoğan G: İyod yetersizliği ve tabii guvatrojen maddelerin tavşanların tiroid fonksiyonları üzerindeki tesirleri. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 21/3: 703,1968.
30. Koloğlu S, Koloğlu LB, Bulay O: Değişik beslenme çeşitlerinin tavşanlarda tiroid anatomik ve histolojik yapısı üzerindeki tesirleri ve besinin "thiocyanate" muhteviyatının bu husustaki rolü. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 21/3: 719,1968.
31. Koloğlu S: Radioisotope studies on non-toxic endemic goiter in Turkey. IAEA Res. Contract. Technical Reports series No. 105, IAEA-Vienna, 1970, pp: 129.
32. Koloğlu S, Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guvatrda I-131, I-127 ve organik iyod kinetikleri. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 23/6: 1709,1970.
33. Koloğlu S ve ark.: Endemik guvatrn dahili tedavisi. *Tiroid Bezi ve Hastalıklan Sempozyumu*. Diyarbakır Tıp Fak. Yayın No: 4,1971.
34. Koloğlu S, Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guvatrda tiroid bezinin iodoaminoasit muhteviyatı ve I-131'in bu iodoaminoasitler arasındaki dağılımı üzerinde araştırma. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 24/6:1074,1971.
35. Koloğlu S, Koloğlu LB: Iodine metabolism in endemic goiter in Turkey. I. The kinetics of I-131 and organic iodine. *Biomedicine (Express)*, 19/3:94,1973.
36. Koloğlu S, Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guvatrn etiopatogenezi. *Istanbul Tıp Kurultayı Tutanaklarla (Tiroid Hastalıklan Sempozyumu) İst. 1977*, s: 63.
37. Koloğlu S ve ark.: Türkiye'de değişik tiroid hastalıklarında anti-M ve anti-Tg antikorları bulunma ensidansı üzerinde araştırma. *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* 31/2:1050,1978.
38. Koloğlu S ve ark.: Türkiye'deki iyod yetersizliğinin mental ve somatik gelişme üzerindeki etkileri. *Türk Endokrinoloji Yıllığı*, 1979-1980, s: 144.
39. Koloğlu S: Türkiye'de endemik guvatr. *Elif Matbaacılık 1984* Ankara. Hacettepe Taş Kitabevi, Ankara.
40. Koloğlu S: Ötiroid guvatr Türkiye'de Klinikleri, 4/4: 299, 1984.
41. Koloğlu S, Koloğlu LB, Başkal N, Koloğlu M, Bayçu T: The norms concerning thyroid hormones and compounds related to thyroid gland in pregnancy and in pregnant women with endemic goiter in Turkey. *Tıp Bil.Araşt.Dergisi*, 2/1:13,1984.
41. -a Koloğlu S, Koloğlu LB, Koloğlu M: Effects of ten year iodine prophylaxis on thyroid biology and the place of serum TT3, TT4, FT3, FT4 and TSH in the diagnosis of various thyroid disease in Turkey (a comparative investigation). *Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism*, Vol. I, 1986, 269. Ankara Üniversitesi Basımevi.

42. Koloğlu S ve ark: **Posttiroidektomik residivin önlenmesinde ameliyatı takiben uygulanan tiroid hormonu supresyon tedavisinin önemi.** A.Tıp Bülteni, 10; 467,1988.
43. Koloğlu S, Uysal AR. 1971 ve 1987 yıllarındaki 2 ayrı serimizde **tiroid kanserleri ve ryod profilaksisi** ile tiroid kanseri arasındaki ilişki. Optimal Tıp Dergisi, 1/1: 5,1988.
44. Koloğlu S. ve art: **Tiroidin ince iğne aspirasyon biyopsisinin (ITAB) tanı ve tedavideki önemi ve yararları.** Türkiye Klinikleri, 9/5: 387,1989.
45. Koloğlu S ve ark: **Selim nodular guvatrın L, Tiroksin (L-Tf) ile supresyon tedavisinin, ultrasonografik takip ile değerlendirilmesi.** Türkiye Minikleri, 9/6:464,1989.
46. Koloğlu S ve ark: **1224 olguklık serimizde tiroidektomi komplikasyonları.** Türkiye Klinikleri (Baskıda).
47. Lamberg BA et al: **LATS in TNG toxic adenoma and Graves disease.** Acta Endocrinol, 62: 199,1969.
48. LIMAN, Medeiros-Neto GA: **Transient thyrotoxicosis in endemic goiter patients following exposure to a normal iodine intake.** Clin. Endocrinol. (Oxford), 21: 631,1984.
49. Maberly G et al.: **Effects of iodination of a village water supply on goiter size and thyroid functions.** Lancet, 2: 1270, 1981.
50. Mckenzie JM, Zakanja M: **Hyperthyroidism in Endocrinology** Ed DeGroot, 1989, 646.
51. Medeiros-Neto GA et al.: **The effect of iodized oil on the TSH responses to TRH in endemic goiter patients.** JCEM, 41:504,1975.
52. Medeiros-Neto GA: **Thyroid growth immunoglobulins (TGI) in large multi-nodular endemic goiter. Effect of iodized oil.** JCEM, 63:644,1986.
53. Medeiros-Neto GA: **Endemic goiter and endemic cretinism.** In **Endocrinology.** Ed DeGroot Saunders, 1989, pp: 746.
54. Miller JM et al.: **The autonomous functioning thyroid nodule in the evolution of nodular goiter.** JCEM, 27: 1264, 1967.
55. Moto NGS et al.: **Tumoral and cell mediated immunity in large non-toxic multinodular goiter.** Clin. Endocrine!, (Oxford), 13:173,1980.
56. Patel YC et al.: **Serum T<sub>4</sub> and TSH in endemic goiter (A comparison of goitrous and non-goitrous subjects in New Guinea).** JCEM, 37:783,1973.
57. Peter IJ et al.: **The pathogenesis of hot and cold follicles in multi-nodular goiters.** JCEM, 55:941, 1982.
58. Peter HJ et al.: **The pathogenesis of heterogeneity in human multi-nodular goiter.** JC invest., 76:1992,1985.
59. Pharoah POD et al.: **Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy.** Lancet, 1:308,1971.
60. Pretell E et al.: **Prophylaxis and treatment of endemic goiter in Peru with iodized oil.** JCEM, 29:1586,1969.
61. Rotella CM et al.: **Thyroid cell growth factors in the sera of patients with goiters (abstracts).** New York, Sixtieth Meeting of the Amer. Thyroid Ass., 1984.
62. Schatz H et al.: **Radiossay for thyroid growth (TGI) with cultivated porcine thyroid follicles.** Horm. Meta. Res., 15: 627,1983.
63. Schatz H et al.: **Assay for thyroid growth stimulating immunoglobulins: Stimulation of (3H) thymidine incorporation into isolated thyroid follicles by TSH, EGF and IG from goitrous patients in an iodine deficient region.** Acta Endocrinol, 112: 253,1986.
64. Sirverstein GE et al: **The natural history of the autonomous nodule.** Ann. Intern. Med., 67:539,1967.
65. Smyth PPA et al: **The prevalence of thyroid-stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical section bioassay.** JCEM, 54/2:357,1982.
66. Smyth PPA et al.: **Association of ISI and TSH releasing hormone responsiveness in women with euthyroid goiter.** JCEM, 57:1001-1006,1983.
67. Smyth PPA et al: **TGSI in goitrous disease relationship to TSI.** Acta Endocrinol., 111: 321,1986.
68. Squairito S et al.: **Prevention and treatment of endemic iodine deficiency goiter by iodination of a municipal water supply.** JCEM, 63: 368, 1986.
69. Strakosch CR et al: **Immunology of auto-immun thyroid disease.** New Eng. J of Med., 307:1499,1982.
70. Studer H et al.: **A transient rise of hormone secretion: A response of the stimulated rat thyroid gland to small increments of iodide supply.** Acta Endocrinol. (Copenhagen), 81:507,1976.
71. Studer H, Ramelli P: **Simple goiter and its variants: Euthyroid and hyperthyroid Multinodular goiters.** Endocrine Review, 3/1: 40,1982.
72. Studer H: **A fresh look of an old thyroid disease. Euthyroid and hyperthyroid nodular goiter.** JC Invest., 5: 57,1982.
73. Studer H et al.: **Multinodular goiter in Endocrinology,** Ed. DeGroot, Saunders, 1989 pp: 722.
74. Urgancıoğlu İ ve ark: **"Tiroid nódüllerinin klinik önemi ve istatistik sonuçları.** Cerrahpaşa Tıp.Fak.Der., 12: 163, 1981.
75. Vadelgux PA, Winand RJ: **Thyroid growth modulating factor\* in the sera of patients with simple non-toxic goiter.** Acta Endocrinol. (Copenhagen), 112:502,1986.
76. Vagenakix AG et al.: **Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston.** New Eng. J Med., 287:523,1972.
77. Vagenakt\* AG et al.: **Studies of serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in endemic goiter in Greece.** JCEM, 37:485,1973.
78. Valeme WA et al: **Antibodies that promote thyroid growth: A distinct population of TSab.** New Eng. J. Med., 309:1028,1983.
79. Van Der Gaag RD et al: **Further studies on thyroid growth stimulating immunoglobulins in euthyroid non-endemic goiter.** JCEM, 60:972,1985.
80. Vidor CI et al: **Pathogenesis of iodine induced thyrotoxicosis studies in Northern Tasmania.** JCEM, 37: 901,1973.
81. Vought RL, London WJ: **Iodine content of nutrition.** J of Clin. Nutr., 14:186, 1964.
82. Weber CA, Clarck OH: **Surgery for thyroid disease.** Med. Clin, of North Amer., 69; 1097,1985.
83. Young RD et al.: **Thyroid stimulating hormone levels in iodopaththe euthyroid goiter.** JCEM, 41:21,1975.