

Türkiye ve Dünyada Endemik Guvatr ve İyot Eksikliği Rahatsızlıkları

ENDEMIC GOITER AND IODINE DEFICIENCY DISORDERS IN THE WORLD AND TURKEY

Murat Faik ERDOĞAN*, Gürbüz ERDOĞAN**

* Doç.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İbn-i Sina Hastanesi,

** Prof.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İbn-i Sina Hastanesi, ANKARA

Özet

İyot Eksikliği (İE) ve buna bağlı İyot Eksikliği Rahatsızlıkları (İER) halen tüm Dünya ve Türkiye için önemli halk sağlığı problemleridir. Endemik Guvatr bu rahatsızlıkların en kolay görülebildiği ve muayene edilebildiği için en dikkat çekenidir. Ancak İER arasında düşük, ölü doğum, kretinizm gibi çok daha önemli sağlık sorunları mevcuttur.

Türkiye'nin iyot statüsü halen iyi bilinmemekte ve etkili ve sürekli bir İyot Profilaksisi (İP) yapılmamaktadır. Bu derlemeyi sunmaktaki amacımız İER konusunda yerli ve yabancı literatürü özetlerken konunun Dünya ve Türkiye için önemini belirlemek ve ülkemizin bu acil çözüm bekleyen konusuna dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: İyot Eksikliği, Endemik guvatr

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:106-113

Summary

Iodine Deficiency and related Iodine Deficiency Disorders (IDD) are still important health concerns for the world and Turkey. Enlarged thyroid gland is the most easily recognizable of these disorders due to its visibility and easy physical examination. But more important health problems like abortus, stillbirths and cretinism are present among IDD.

Iodine Status of Turkey is still unknown and iodine prophylaxis is not effective and sustainable. The aim of present review is to emphasize the importance of IDD and attract attention on this vital subject while summarizing the literature in the field.

Key Words: Iodine deficiency, Endemic goiter

T Klin J Med Sci 1999, 19:106-113

İyot insan vücudunda çok az miktarda bulunan bir eser elementtir. Vücuttaki total miktarı 15-20 mg'ı geçmez. Tiroid hormonlarının yapısında önemli yer alır. Tiroksin'in (T₄) ağırlığının %60'ı iyottan oluşur. Günlük iyot ihtiyacı en az tiroid bezi tarafından o gün içinde yıkılan, yenilenen tiroid hormonundaki miktar kadardır ve bu miktar adölesan ve yetişkin için 50-100 µg/gün, gebeler ile laktasyondakiler için 150 µg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 60-100 µg/gün ve 1 yaşın altındakilerde 40 µg/gün civarındadır (1).

Geliş Tarihi: 02.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Murat Faik ERDOĞAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD, İbn-i Sina Hastanesi
10. Kat, D. Blok
06100 Samanpazarı, ANKARA

Bireyin günlük iyot ihtiyaçları karşılanamadığı zaman, İyot Eksikliği Rahatsızlıkları (İER) adı verilen bir seri gelişimsel ve fonksiyonel hastalıklar ortaya çıkabilir (Tablo 1) (2). Bu hastalıkların belki de en az problem yaratıcı guvatr olsa da, büyümüş bir tiroid bezi iyot eksikliğinin en sık ve kolay görünen belirtisi olduğu için, önemli bir halk sağlığı problemi olan bu konu hekimleri yakından ilgilendirmekte ve tartışmasız endemik yörelerde en sık görülen endokrin hastalık olmaktadır.

Dünya'da geniş coğrafi alanlarda günlük iyot alınımı gereksinimin altında olup bireylerde iyot eksikliği (İE) saptanmıştır. Bu alanlar genellikle dağlık bölgelerdir. Çünkü iyot açısından en fakir topraklar, guaterner buzullar altında en uzun süre kalan ve buzullar erirken iyodun derin yer tabakalarına çekildiği alanlardır (3). Günümüzde dünyadaki en ciddi guvatr endemileri Himalayalar ve And dağlarında görülmektedir Afrika içleri gibi

Tablo 1. Yaş guruplarına göre iyot eksikliği rahatsızlıkları

Fetus ve Yeni Doğan	Düşük, Ölü doğum Artmış yeni doğan ve infant mortalitesi Endemik Kretenizm Nörolojik; Mental gerilik, sağır-Mutizm, spastik dipleji, Şaşılık. Miksödemli; hipotiroidizm , mental ve somatik gelişme geriliği. Guvatr, belirgin veya subklinik hipotiroidi.
İnfant ve Çocukluk	Guvatr,
Adolesan.	Juvenil hipotiroidizm, mental ve somatik gelişme geriliği
Yetişkin	Guvatr ve Komplikasyonları, hipotiroidi, mental retardasyon, azalmış fertilitte hızı

Hetzel' den modifiye edilmiştir (2).

denizlerden uzak, düşük rakımlı alanlarda ve daha az belirgin olarak da Avrupa'da da İE bulunduğu bilinmektedir.

Son tahminlere göre dünya'da 1.6 milyar insan halen İE bölgelerinde yaşamakta ve onun sonuçları ile karşı karşıya bulunmaktadır. Nüfus açısından dünyanın en büyük 136 ülkesi dikkate alındığında sadece 13 ünde iyot eksikliğinin bulunmadığı, 24 ülkede hafif, 53 ülkede orta, 29 unda ciddi İE olduğu, onyedisi'nde ise durumun belirlenmediği bildirilmektedir (4). Türkiye için ise halen konuda yeterli uluslararası alanda geçerli veri olmadığı için, bazı kaynaklarda konumu dikkate alınarak Avrupa'nın büyük kesimi gibi orta derecede İE ülkeleri arasında sayılmaktadır (4,5). Ancak iyot

eksikliği için en önemli kanıt olarak kabul edilen idrardaki iyot miktarları Türkiye'de yeterince incelenmemiştir (5,6). Halen İE olan ülkeler, dünya nüfusunun büyük kısmını içermekte ve bunlar arasında Almanya, Fransa, İtalya, Belçika gibi gelişmiş ülkeler yanında bir çok gelişmekte olan ülke de bulunmaktadır (4).

O halde İER halen büyük bir halk sağlığı problemidir. Bunlar teorik olarak iyot profilaksisi (İP) ile tamamen önlenebilen hastalıklar olduğu halde ilerde değinilecek bazı sosyoekonomik, kültürel ve politik sınırlamalardan dolayı halen yeterli profilaksileri sağlanamamıştır.

Epidemioloji

Endemik guvatr halen İER'nin en kolay tanı konabileni ve en fazla dikkat çekeni olduğu için bu konudaki halk sağlığı çalışmalarında öncelikle tiroid glandının muayenesi kullanılmaktadır. Fizik muayene ile değerlendirme yöntemi Pan American Health Organization (PAHO) tarafından standardize edilmiş (6) ve daha sonra da WHO, UNICEF ve ICCIDD-International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders tarafından saha çalışmaları için basitleştirilmiştir (Tablo 2) (7).

Guvatrı değerlendiren bu palpasyona dayanan sınıflandırmalar yıllarca saha çalışmalarında kullanılmış ancak taşınabilir ultrasonografi cihazlarının gelişmesi ile özellikle çocukluk çağındaki küçük boy guvatrlar için klinik değerlendirmelerin yanıltıcı olabildiği ve palpasyon ile Grade 0 ve 1 saptanan bezlerin ultrasonografi ile elde edilen gerçek boyutları ile uyumlu olmayabileceği ve dolayısıyla yöredeki guvatr prevalansının hesaplan-

Tablo 2. Saha çalışmaları için önerilen, guvatr sınıflandırmaları

PAHO*	WHO* / UNICEF*/ ICCIDD*
Grade 0- Palpabl veya gözüken guvatr yok.	Grade 0- Palpabl veya gözüken guvatr yok.
Grade 1a- Sadece palpe edilebilen tam ekstansiyonda dahi görülemeyen guvatr	Grade 1- Boyun normal pozisyonda iken palpe edilebilen ancak görülemeyen guvatrlar
Grade 1b- Hem palpe edilebilen hem de boyun ekstansiyonda iken görülebilen guvatr	Nodül veya nodüler değişiklikler olabilir.
Nodüllü guvatrlar	
Grade 2 - Boyun normal pozisyonda iken görülebilen guvatr.	Grade 2- Boyun normal pozisyonda iken görülebilen ve palpe edilebilen guvatr
Grade 3 -Uzaktan izlenebilen çok büyük guvatr	

*PAHO- Pan American Health Organization, WHO- World Health Organization, UNICEF- United Nations Children's Fund, ICCIDD- International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders

masında yanıltıcı olabildiği gösterilmiştir (8). Bu sebeple günümüzde özellikle Türkiye gibi gözle görülebilen, grade 2, guvatr prevelansının düşük olduğu endemik bölgelerdeki, guvatr taramalarında tiroid volümünün sonografik ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (8,9).

PAHO'ya göre bir yöredeki 6-12 yaş grubu çocukların %10'dan fazlasında guvatr var ise o yörede endemik guvatr vardır. Tüm çevresel nedenler kontrol edilse de bir yörede yüzde %2-3 sıklıkta guvatr görülebileceği bilinmektedir. Ancak guvatr prevalansı %5 ve üzerinde ise, çevresel faktörlerin etkinliği, söz konusudur. Guvatr prevalansında çevresel faktörler söz konusudur ve endemiden bahsedilebilir. Bugün artık WHO, UNICEF, IC-CIDD %10 yerine %5'lik prevalansı endemi sınırı olarak önermektedirler (7). Toplumda guvatr prevalansı yaş ve seks ile değişmekte ve maksimum sıklığa kadında puberte ve doğurgan yaşlarda ulaşılmaktadır.

Etiyoloji

Endemik guvatr gelişiminde en önemli etiyolojik faktör, diyet ile iyot alımının yetersizliğidir. Endemik bölgede İP'ne başlandığında yıllar içinde guvatr insidansı belirgin olarak düşmektedir, eğer insidanda düşme olmuyor ise endemide doğal guvatrojenlerin ilave etkisi düşünülmelidir (10). İE bölgelerinde yetişen yiyeceklerin, içme ve kullanma sularının iyot içeriği çok düşüktür (10-12). Yiyeceklerde iyot içeriğinin araştırılması teknik olarak zordur. Vücut iyot dengesinin incelendiği çalışmalarda fekal kaybın 5 µg/gün gibi ihmal edilebilir düzeylerde olduğu ve beslenme ile alınan iyot miktarının en iyi şekilde, vücut iyot havuzunun da göstergesi olan idrardaki iyot miktarı ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir (12). Endemik guvatr bölgesi olmayan, ve iyodu yeterli yörelerde üriner iyot ekskresyonu 100 µg/günün üzerindedir. Endemik guvatr bölgesi olmayan yörelerde ise bu değer 3-45 µg/gün gibi çok daha düşük düzeylerde. Saha çalışmalarında 24 saatlik idrar toplamanın zorluğuna alternatif olarak fraksiyone idrarda kreatinin ölçerek iyot ekskresyonunu buna göre düzeltilerek kullanılmıştır (13). Ancak eğer her bölgeden randomize 100 civarında idrar alınırsa, istatistiki olarak, kreatinin ekskresyonundaki varyasyonların etkisi de kalktığından sadece µg/dl

veya µg/L olarak spot idrardaki iyot konsantrasyonunun vücut iyot statusünü yansıttığı bugün kabul edilmiş bulunmakta ve saha çalışmalarında bu yöntem kullanılmaktadır (15).

Endemik guvatr etiyolojisinde rol oynayan diğer önemli faktör besinlerle alınan guvatrojenlerdir. Doğal guvatrojenler ilk olarak Brassica (Turpgiller) grubu bitkilerdeki tioglikozidlerde gösterilmiştir. Bunlar emildikten sonra tiyosiyanat (SCN) ve izotiyosiyanat'a (iSCN) dönüşmektedirler. Bu maddeler iyot ile yarışmaya girerek tiroid bezi tarafından tutulmakta ve bu şekilde guvatrojenik etkileri ortaya çıkmaktadır (16,17). Doğal guvatrojenlerden diğer önemli bir grup siyanoglikozidlerdir. Bu grupta tatlı patates, akdarı, manyok otu gibi yer bitkileri vardır. Bu glikozidler de emildikten sonra kuvvetli bir guvatrojen olan SCN'a dönüşen siyanid salarlar (18,19). Cassava'nın (manyok otu veya yuka) Afrika ve Malezya için İE ile birlikte guvatr endemisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (20-22).

Su kaynaklarının gram negatif bakteriler ile ve resorkinol, folat esterleri, disülfidler gibi kimyasal maddeler ile kontaminasyonu da guvatr endemisinden sorumlu tutulmuştur ancak tek başına veya İE ile birlikte endemi sebebi oldukları kesin olarak gösterilememiştir.

Türkiye'de endemik guvatr ile ilgili çalışmalar Atay ve Onat'ın 1948'de guvatrın 3 ilde endemik olduğunu bildirmeleri ile başlamıştır (23). Daha sonra Eser yaptığı otopsi çalışmalarında Karadeniz kıyımızdaki illerde guvatrın endemik olduğunu bildirmiştir (24). 1960'da WHO yayınladığı raporda, belki de konudaki literatürün yetersiz olmasından da etkilenerek yanıltıcı olarak, Türkiye'de endemik guvatrın önemli bir sorun olmadığını bildirmiştir (25). 1960'lı yıllarda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Met. Hast. bilim dalının yaptığı çalışmalarda Koloğlu ve arkadaşları Karadeniz bölgesi besinleri ve içme sularında iyot içeriğinin Vought'un bildirdiği oranlardan düşük olduğunu saptamışlar (26) ve iyot ile doğal guvatrojen maddelerin tavşanlar üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak Kara lahanadaki doğal guvatrojenlerin günlük alınan miktarlarda endemiye neden olmadığını göstermişlerdir (27). Aynı fakülteden Türkan Sungur ve

arkadaşlarının da Türkiye içme sularındaki iyot konsantrasyonlarını yetersiz buldukları araştırmaları yayınlanmıştır (28). Hatemi, Urgancıoğlu değişik yörelerden getirilen içme sularının %19'unda iyot konsantrasyonlarını düşük bulmalarını takiben sahaya çıkarak değişik coğrafi bölgelerden 73750 kişiyi boyun palpasyonu ile taramışlar ve 1987 yılında Türkiye'deki guvatr prevalansını %30.5 olarak bildirmişlerdir (29,30). Aynı grup yıllar sonra İstanbul'daki üniversite öğrencilerinde idrar iyot konsantrasyonlarının yeterli olduğunu bildirmişlerdir (31). Konudaki yeni epidemiyolojik veriler Arslan ve Pekcan'ın 1995 de yürüttükleri projeden, 15 ilde 400'er okul çağı çocuğun yine palpasyon yöntemi ile taranması sonucu gelmiştir. Bu çalışma ile Türkiye için guvatr prevalansı %30.3 olarak hesaplanmış ve Trabzon (%68.5), Malatya (%46.5), Bayburt (%44.3) ve Kastamonu (%35.3) sırası ile guvatrın en sık rastlandığı 4 ilimiz olarak bildirilmiştir (32). Hamulu ve arkadaşları ise İzmir ve Aydın bölgesinde %49 civarında değişik boyutlarda guvatr bildirmişlerdir (33). İdrardaki iyot konsantrasyonlarını ölçerek yaptığımız bir çalışmada Karadeniz bölgesinden gelen guvatrlı hastalarda üriner iyot konsantrasyonlarının İç Anadolu bölgesinden gelen hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bulduk. Ancak bulduğumuz ortalama değerler, ICCIDD'nin İE olan yörelerde bildirdiğinden yüksek idi, bunun kullandığımız iyonometrik yöntemden kaynaklandığı anlaşılmaktadır (34). Bilim dalımızda 1997-1998 yıllarında yürütülen çalışmalarda, iyot statüsü ICCIDD ve WHO'nun kabul ettiği yöntem ve endikatörler ile tam olarak değerlendirilmiş ve Ankara, Kastamonu, Bayburt ve Trabzon yörelerinde taranan 1227 okul çağı çocuğunda, orta ve ciddi derecede iyot eksikliğine işaret eden idrar iyot konsantrasyonları (sırası ile, median, 25.50 µg/L, 30.50 µg/L, 16.00 µg/L, 14.00 µg/L) ve sonografik guvatr prevalansları (sırası ile, %26.7, %40.3, %44.8, %51.3) saptanmıştır (35).

Patofizyoloji

1954'de Stanbury ve arkadaşları endemik guvatrın diyetteki yetersiz iyoda ikincil olarak gelişen adaptif bir hastalık olduğunu göstermişlerdir (36). Bu adaptif mekanizmalar bezde artmış iyot yakalanmasının (uptake) artışı ile başlar ve iyodun

tiroid hormon sentezindeki basamaklarında T₃ lehine kayan mekanizmalarla devam eder. Klasik olarak bu adaptasyonun TSH artışı ile sağlandığı ve uzamış TSH stimülasyonunun guvatra neden olduğu bilinir. Ancak çalışmalarda çocukluk çağında, ergen ve yetişkinlerde spot TSH ölçümleri ile tiroid glandı boyutları arasında tam bir korelasyon bulunamamıştır. Bu durum vakadan vakaya, TSH düzeylerinin yüksek kalma süresinin ve glandın belli miktarda TSH'ya cevabının değişkenliği ile açıklanmıştır. Ayrıca guvatr oluşumundan sorumlu olabilecek epidermal ve fibroblastlara ait lokal büyüme faktörlerinin etkileri de bildirilmiştir (37).

Tiroid bezinin iyot eksikliğine adaptasyonunda önemli husus, bezin iyot tuzağının artmasıdır. Böylece ekzojen iyot daha yüksek oranlarda bezde tutulabileceği gibi, tiroid hormon degradasyonu ile ortaya çıkan endojen iyot da daha verimli olarak kullanılır. Bu hem TSH bağımlı iyot pompası stimülasyonu, hem de TSH bağımsız membran tuzağının artması ile oluşur. Yeterli bir adaptasyon da idrarla atılan iyot'un, ekzojen alım seviyelerine düşmesi, tiroide de günde 100 µg kadar iyot toplanarak hormon sentezine girebilmesi ve bu sayede yeterli tiroid hormon sentezi sağlanabilmesi mekanizmasıdır. Günde 100 µg ekzojen iyot alan bir birey ile İE bölgesinde yaşayıp 20 µg iyot alan bir bireydeki iyot metabolizmaları karşılaştırıldığında, ekzojen iyot azaldığında, tiroide iyot uptake'i ve klerensi artırılarak ve renal iyot klerensi azaltılarak, endojen hormon bağlı iyotun daha efektif kullanıldığı görülür. Nitekim Radyoaktif iyot (RAİ) ¹³¹I-uptake'inin artması ve üriner ekskresyonunun azalması, guvatr endemisi sebebinin iyot eksikliği olduğunun iyi bir göstergesidir (38).

Yukarıdaki adaptasyon mekanizmalarının etkisi ile günlük iyot alımı 50 µg altına inmedikçe tiroidin iyot içeriği 10-20 mg gibi normal sınırlarda kalır. Fakat bu kritik limitin altında bezin iyot içeriği normal tutulamaz ve bu durum uzar ise guvatr oluşur. Ancak benzer düşük iyot alımına rağmen guvatr prevalansı yöreden yöreye oldukça değişkendir bu başka etiyolojik veya fizyopatolojik mekanizmaların da guvatr oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir.

Eksperimental koşullarda TSH etkisi ile tiroid içi mekanizmalar stimüle edildiğinde bezde 'iyot

turnover'ı artar. Ancak bu pattern sadece endemik guvatrli çocuk ve adolesanların bazılarında izlenmiş, çoğu vakada ise RAI'un bez içinde çok yavaş bir dağılım şekli gösterdiği ve plazma proteinine bağlı kısmının tamamen normal ve iyot eksikliği olmayan kişilerdeki ile aynı düzeyde olduğu izlenmiştir. Bu büyük glandların ekzojen RAI ile dengede olmayan ve yeni hormon sentezine giren geniş bir endojen iyot kaynağı olması ve bunun RAI'u dilue ederek aslında artmış olan turnover'a endojen işaretsiz iyotun girmesi ile açıklanmaktadır (39). Özellikle ratlarda iyot eksikliği ile bezde, monoiyodotyrosine (MIT) ve Triiyodotironin (T_3) gibi daha az iyodinize komponentlerin arttığı ve aksine diiyodotyronin (DIT) ve T_4 'ün azaldığı saptanmıştır (40). O halde Endemik guvatrda, başlıca intratiroidal adaptasyon mekanizmaları şunlardır;

a) Ekzojen iyot ile dengede olmayan geniş bir intratiroidal iyot havuzu vardır.

b) Kolloid içindeki tiroglobulinde iyodinizasyon azalmıştır.

c) İyodotironinler dengesiz sentezlenirler (MIT ve T_3 lehine).

d) Morfolojik, fonksiyonel ve kimyasal heterojenite sebebi ile sadece az bir miktarda iyot efektif olarak hormon sentezinde kullanılabilen ve bezden sekrete edilen yeni hormon sentezine girmektedir.

Ciddi İE olan yörelerde yetişkinlerdeki tiroid hormonları ve TSH profili düşük T_4 , normalin üst sınırında veya artmış T_3 ve artmış TSH şeklindedir. Bu profilin sebebi çok belirgin olmasa da yukarıda anlatılan sentez patterni ile uyumlu sekresyon ile açıklanabilmektedir. Ancak çok ciddi mikso-demli kretenizm ile giden endemilerde T_3 ve T_4 birlikte düşük TSH ise ciddi olarak artmış bulunur. Unutmamak gerekir ki yetişkinde endemik guvatr süregelen bir adaptasyon mekanizmasının son durağıdır. Delange büyüme sırasındaki profili saptamak için Zaire'nin Idjwi adasındaki guvatröz ve non-guvatröz çocukları 3 yaşından 22 yaşına kadar takip etmiştir. RAI uptake piklerine hayatın ilk yıllarında ulaşıldığını ve daha sonra yetişkinliğe doğru düşmeye başladığını, ancak guvatrli bireylerde guvatrı olmayanlara göre sistematik olarak yüksek kaldığını bildirmiştir (41).

Bebeklerde de serum TSH seviyeleri, serum T_4 düzeylerinden ilişkisiz olarak yüksek bulunmuştur. Bu çağlarda ilginç olarak T_4 seviyeleri de maksimumdur. 4-15 yaş gurubunda belli bir T_4 düzeyi için TSH 16-20 yaş gurubundan 2 kat yüksek bulunmuştur (42). Bunun sebebi halen bilinmemektedir.

Yenidoğan (YD) için önemli bir çalışma yine Delange tarafından Zaire'de yapılmıştır (43). Bu ülkede hem iyot eksikliği hem de intrauterin yüksek SCN düzeylerine maruziyet söz konusudur. YD'ların %14'ünde hem TSH 100 $\mu\text{u/ml}$ 'nin üzerinde hemde T_4 3 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altında bulunmuştur. Bu düzeyler batı toplumları YD ları için ciddi konjenital hipotiroidizm anlamına gelse de yörede gerçek klinik konjenital hipotiroidi ensidansı sadece yüz binde 25'dir. YD'ların %14'ünde saptanan bu ilginç biyoşimik hipotiroidi annelerde gebelik ve laktasyon sırasında yeterli iyot profilaksisi ile engellenebilmektedir.

Klinik ve Komplikasyonlar

Bu bölümde iyi bilinen endemik guvatr kliniği ve komplikasyonları yerine İER'nin iyi bilinmeyenlerinden bahsetmek istiyoruz. Endemik Guvatr kliniği ile ilgili geniş bilgi klasik kitapların ilgili bölümlerinde bulunabilir (44,45). Endemik Kreatinizm ve Endemik Mental Retardasyon ciddi iyot eksikliğinin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Etiyopatogenezi halen açıklanamamıştır. Tanısında PAHO aşağıdaki kriterleri koymuştur.

a) Endemik guvatr ve/veya ciddi iyot eksikliği ile birliktelik.

b) Mental gerilik; ciddi bir nörolojik sendrom içerisinde (nörolojik kretenizm) veya hipotiroidizm ve gelişme geriliği ön planda olabilir (mikso-demli kretenizm) veya her iki formun bazı özelliklerinin bulunduğu karışık formlar.

c) İE'nin yeterli profilaksisi ile tablonun önlenilebilir olması.

Tablo 3'de nörolojik ve mikso-demli kretenizmin önemli klinik belirti ve bulguları bildirilmiştir. De Long nörolojik bulguların özellikle bazal ganglionlar ve putamen ve globus pallidus gibi ekstrapiramidal sisteme ait olduğunu bildirmiştir (46). Hastaların bilgisayarlı beyin tomografi-

Tablo 3. Kretenizmin başlıca klinik belirti ve bulguları

Nörolojik Kretenizm	Miksödemli Kretenizm
Ekstrem mental retardasyon Sağırılık* ve Dilsizlik	Orta derecede mental retardasyon
Piramidal Bulgular	Derin hipotiroidi Bulguları
Spastik parazi veya paralizisi	Dwarfizm
Ekstensör plantar cevap	Kuru deri ve saçlar
Hipertoni ve Klonus	Seksüel gelişme geriliği
Nadir Ekstrapiramidal Bulgular	Nadir piramidal bulgular
Ataksia	Epifizyel disgenezis
Strabismus	Sintigrafilerle zor saptanan küçük tiroidler
Guvatr pevelansı yöre ile aynı	Guvatr genellikle yok
Normal tiroid fonksiyonları	Çok düşük T ₃ , T ₄ , çok artmış TSH

* Sağırılığın tek başına bir kretenizma bulgusu olabileceği bildirilmiştir (47)

lerinde korteks ve subkortikal oluşumlarda yaygın atrofi bildirilmiştir. Halen konunun etiopatogenezi aydınlatılamamıştır. Değişik bölgelerde değişik tipteki kretenizmlerin özelliklerinin iç içe girdiği karışık kretenizm tipleri de söz konusudur. Ciddi mental retardasyon dışında da İE nin, değişik derecelerde, özellikle entellektüel fonksiyonları, etkileyebileceği bildirilmiştir (47).

Tedavi ve Profilaksi

Uzun süreli tiroid hormonu kullanımı ile diffüz tiroid glandları önemli ölçüde küçültülebilir veya bası yapan büyük guvatrılar cerrahi olarak küçültülebilir. Kretenizmin tanı konduğu anda efektif bir tedavisi yoktur. Kretenlerde iyot statüsünü düzeltmek veya tiroid hormonu vermek nörolojik bulguları geri döndürmez. O halde konunun epidemiyolojik boyutu da göz önüne alınca tek ve mantıklı yaklaşım iyot profilaksisidir.

Profilaksi

Seksen yılı aşkın bir süredir iyotlu tuz dünyada profilaksinin en ucuz ve etkin yolu olarak kullanılmaktadır. İyot sofraya tuzuna potasyum iyodür veya nemli bölgeler için daha stabil olan formu olan Potasyum iyodat şeklinde eklenmektedir. İE olan bir yörede satılan tuzların %90 veya daha fazlasının iyotlanması ile etkili ve sürekli bir profilaksi elde edilebilir. Bu yöntemle ilk profilaksiye 1917 yılında ABD’de başlanmış ve yıllar sonra 1980 yılında başarılı sonuçları yayınlanmıştır (49). İsviçre, Hindistan, Meksika, Guatemala, Yunanistan, Finlandiya gibi ülkelerde geçen onyıllar

içersinde tuzların iyotlanması ile guvatr prevalansı çok anlamlı olarak azalmış ve artık endemik kretenizme rastlanmaz olmuştur. ABD’de 10000 partikül tuza 1 partikül iyodür eklenirken diğer ülkelerde bu oran 1: 100 000’e kadar düşebilmektedir. Günde 5 g tuz tüketildiği varsayılır ise, bu yöntem ile 50 ila 500 µg/gün arasında ilave iyot alımı sağlanacaktır. Hollanda’da eklemek iyotlanmıştır ancak tüketim bireyden bireye çok farklı olduğu için bu yöntem önerilmemektedir (50). Suların iyotlanması da kullanılmış ancak sadece içme suyunun iyotlanması yeterli olmamış ve kullanma suyunun da iyotlanması ile Çin’de başarılı sonuçlar alınmıştır (51).

Ticari bölgelere uzak, izole, geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde veya sofraya tuzu kullanmayan veya daha sonra değinilecek çeşitli sebeplerle tuzların iyotlanmadığı yörelerde büyük miktarlarda oral veya parenteral yağlı iyot verilmesi de etkili bir profilaksi yöntemidir. Bu yöntem ile iyodun bölgedeki 45 yaş altındaki tüm kadınlara (fertil çağ) ve 20 yaş altındaki tüm erkeklere verilmesi gerekir (52).

İyot profilaksisinin en önemli yan etkisi geçici ve hafif tirotoksikozdur Ancak bu husus profilaksiye engel teşkil etmez ve unutmamak gerekir ki etkili bir profilaksi ile uzun vadede yörede hipertiroidi de azalacaktır (53).

Maddi Kayıplar ve Profilaksiyi Engelleyen Sebepler

Konunun tıbbi yönü dışında toplumlarda İE sebebi ile önemli soyoekonomik kayıplar meydana

gelmektedir. Bir metaanaliz İE olan çocukların yaşlıtlarına göre Intelligency Quotient (IQ) larının ortalama 13 puan düşük olduğunu göstermiştir (54). İE olan toplumlarda iş verimi ve kişi başına gelir düşüktür. İE bölgesinde çiftlik hayvanları dahi etkilenir ve daha az süt yumurta ve yün verirler. Şu anda hafif iyot eksikliği olan Almanya'da dahi tiroid hastalıkları, iyodu yeterli ABD'ye göre fazladır. Almanya'nın iyot eksikliği sebebi ile ortaya çıkan tiroid hastalıklarının tedavisindeki direk ve indirek maliyetleri yılda 1 milyar dolardır (55).

Bütün bunlardan sonra akla haklı olarak 'profilaksisi belli olan İE niçin halen devam ediyor' sorusu gelmektedir. Aslında David Marine 70 yıl önce durumun farkında olsa gerek ki 'Endemik guvatr toplum karar verdiğinde insan hastalıklarından engellemesi en kolay olanıdır' demiştir. Aslında konuda az yol da alınmamıştır. 1990 yılında 'World Summit for Children' isimli toplantıda 2000 yılına kadar iyot eksikliğinin dünyadan elimine edilmesi kararı alınmıştır. Dunn'un göre yeterli profilaksiye engel olan ve 'Öldüren günah' ismini verdiği 7 faktör şunlardır (56).

1) İER ve iyot statüsünün yetersiz değerlendirilmesi. Konuda en önemli endikatörler, idrar iyodu, YD'da TSH ve sonografik tiroid volümleridir. Değişik araştırmacıların standart olmayan yöntemlerle yaptığı taramalar endemilerin iyi değerlendirilmesine sebep olmaktadır.

2) Endemiye göre profilaksi yönteminin yanlış seçilmesi veya seçilen yöntem ile profilaksinin yetersiz uygulanması.

3) Profilakside çok önemli olan tuz üreticileri, tüccar, tüketici, sağlık personelinin konu dışı bırakılması. Bu kesimler bilgilendirilmeden veya onların görüş ve önerileri alınmadan profilaksi programlarının uygulanmaya çalışılması.

4) Konudaki yetersiz eğitim ve bilgilendirme. İER ları sadece endemik guvatr ile sınırlı olsa dahi İP'si toplumlara büyük tıbbi ve ekonomik yarar sağlayacaktır. Kaldı ki endemik guvatr İER'larının sadece en dikkat çekenidir. Toplum bu konuda bilgilendirilmelidir.

5) Yetersiz monitörizasyon. Profilaksi sürecinde uygun endikatörler ile belli zaman aralıklarında profilaksi monitörize edilmeli ve yönlendirilmelidir.

6) Maliyete önem vermemek. Artan tuz maliyetini genellikle tüketici karşılar ancak bunu devlet subvanse edebilir veya yavaş yavaş fiatlara yansıtabilir. Markette rekabete giren alternatif, ucuz iyotsuz tuz olmamalıdır.

7) Profilakside Süreçliliğin sağlanamaması. Unutulmamalıdır ki dünyanın İE olan yörelerinde tabiatta iyot azdır ve dünyanın bu bölgelerinde yaşandığı sürece eksik olan iyot yerine konmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Delange F. Requirements of Iodine in Humans. In: Delange F, Dun JT, Glinoe D, eds. Iodine Deficiency in Europe. A continuing Concern. Plenum Press, New York, 1993: 5-16.
2. Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 1126-29.
3. Koutras DA, Matovinovic J, Vought R. The Ecology of Iodine. In: Stanbury JB, Hetzel BS, 8eds) Endemic Goiter, endemic Cretenism. John Villey, New York, 1980: 185-95.
4. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid 1993; 4;1; 107-28.
5. Erdoğan MF, Erdoğan G. Endemic Goiter in Turkey. Is Iodine Really Deficient? IDD Newsletter 1998 Feb; 18.
6. Delange F, Bastani S, Benmiloud M, Meaeayer E, Isayama MG, Kautras D, Muzzo S, Niepomniscze H, Pandav CS, Riccobana G. Definitions of Endemic Goiter and Cretenism, Classification of Goiter size and severity of Endemias, and Survey techniques. In: Dunn JT, Pretell E, Daza CH, Viteri FE(EDS8 Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretenism. Pan American Health Organization, Washington, PAHO Sci Publ, 1986: 502: 373-6.
7. WHO, UNICEF, ICCIDD. 1993 Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. Geneva. WHO.
8. Gutekunst R, Smolorek H, Hasepupusch V, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, Scriba PJ, Goiter Epidemiology, Thyroid Volume, Iodine Excretion, thyrogloblin and Thyrotrophyn in Germany and Sweden. Acta Endocrinol (Kbh) 1986; 112: 494-501.
9. Gutengust R, Martin Teichart H. Requirements for Goiter Surveys and the determination of Goiter Size. In: Delange F, Dunn JT., Glinoe D. eds. Iodine Deficiency in Europe. A continuing Concern, Plenum Press, New York, 1993: 109-18.
10. Gaitan E. Enviromental Goitrogenesis. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:1.
11. Koutras DA, Papapetrou PD, Yatagnas X, Malmos B. Dietary sources of iodine in areas with or without iodine-deficiency goiter . Am J Clin Nutr 1970; 23:870.
12. Wayne EJ, Koutras DA, Alexander WD. Clinical Aspects of Iodine Metabolism. Oxford, Blackwell, 1964:1.
13. Malamos B, Koutras DA, Marketos SG. Endemic Goiter in Greece: An Iodine Balance Study in the Field. J Clin Endocrinol Metab 1967; 27:1372.
14. Follis RH, Patterns of Urinary Iodine excretion in Goitrous and Nongoitrous Areas. Am J Clin Nutr 1964; 14:253.
15. Bourdoux P, Thilly C, Delange F, Ermans AM. A New Look at Old Concepts in Laboratory Evaluation of Endemic Goiter. In: Dunn JT, Pretell E, Daza CH, Viteri FE, eds Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretenism, Iodine Deficiency. PAHO Sc. Publ no. 502. Washington DC: PAHO: 1986:115.

- 16.Ermans AM, Bordoux P. Antithyroid Sulfurated Compounds. In: Gaitan E, ed. Environmental Goitrogenesis. CRC Press, Boca Raton, 1989: 15-34.
- 17.Gmelin R, Virtanem Al. The Enzymatic Formation of thio-cyanate from a precursor(s) in Brassica Species . Acta Chem Scand 1960; 14:507-10.
- 18.Wolff J, Transport of Iodide and Other Anions in the Thyroid Gland. Physiol Rev 1964; 44: 45-90.
- 19.Wollman SH. Inhibition of accumulation of Radioiodide by Thyroid Gland. Am J Physiol 1962; 23:517-24.
- 20.Delange F Cassava and the Thyroid. In: Gaitan E, ed. Environmental Goitrogenesis. CRC Press, Boca Raton, 1989: 173-94.
- 21.Delange F, Ermans AM. Role of dietary goitrogens in the etiology endemic Goiter in Idjwi Island. Am J Clin Nutr 1971; 24: 1324-60.
- 22.Maberly GF, Eastman CJ, Waite KW et al. The Role of Cassava in Endemic Goiter in Sarawak, Malaysia. In: Toruzika K, Nagataki S, Miyai K, eds. Current Problems in Thyroid Research. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983: 341-4.
- 23.Onat AR. X. Milli Türk Tıp Kongresi Ankara, Kader Basımevi İstanbul 1948 (10 th National Congress of Medicine, Ankara, 1948).
- 24.Eser S. Yurdumuzda Guvatr İstanbul Tıp Fak Mec 1956; 19:129.
- 25.Kelly FC, Snedden WW. Prevalance and geographical distribution of endemic goiter; In: Endemic Goiter. WHO-Geneve, 1960: 27-333.
- 26.Koloğlu S, Koloğlu LB. Türkiye' de endemik guvatr'ın etyopatogenezi İstanbul Tıp Kurultayı Tutanakları İstanbul, 1977: 63.
- 27.Koloğlu S, Koloğlu LB, Erdoğan G. İyot yetersizliği ve tabii guvatrogen maddelerin tavşanların tiroid fonksiyonları üzerine etkileri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1968; 21:3:703.
- 28.Sungur T, Karapars R, Paya D. Toplum sağlığı yönünden Türkiye içme sularında iyod ve flor konsantrasyonlarının saptanması, Doğa Bilim Dergisi 1981; 5:91.
- 29.Urgancıoğlu İ, Hatemi H, Uslu İ et al. Endemik Guvatr Taramalarının değerlendirilmesi Klinik Gelişim 1987; 36-8.
- 30.Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye'de endemik guvatr. Cerrahpaşa Tıp Fak Nükleer Tıp Bilim Dalı, İstanbul, 1989: 14.
- 31.19.Ulusal Endokrinoloji Kongresi, İstanbul, 1995.
- 32.Arslan P, Pekcan G, Dervişoğlu AA et al. 15 il'de beslenme eğitimi ve araştırma projesi, 1995, Ankara, 1996.
- 33.Hamulu F, Karabulut B, Özgen G, Saydam G, Yılmaz C, Tüzün M, Kabalak T. Goiter incidence in the Aegean region and the role of drinking water and hereditary factors in goiter development. Turkish J of Endocrinology and Metabolism 1998; 2:59-61.
- 34.Erdoğan MF, Kamel N, Türkiye'nin değişik coğrafi bölgelerinden gelen hastalarda ötiroid guvatr etyolojisinde iyot eksikliğinin önemi. T Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1996; 16:5; 364-9.
- 35.Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Güllü S, Kamel N. Türkiye'de endmik guvatr etiyolojisinin araştırılması; Ankara, Kastamonu, Bayburt ve Trabzon illerinde iyot durumu. XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, İstanbul, 1998: 25.
- 36.Stanbury JB, Brownell GL, Riggs DS et al. Endemic Goiter. The adaptation of Men to Iodine Deficiency. Cambridge: Harvard University Press, 1954:1.
- 37.Dumont JE, Lamy F, Roger P et al. Physiological and Pathological Regulation of Cell Proliferation and Differentiation by Thyrotropin and Other factors. Physiol Rev 1992; 72: 667.
- 38.Kabalak T. İyot Metabolizması. Aktuel Tıp Dergisi 1997; 2(5): 328-30.
- 39.Ermans AM, Etiopathogenesis of Endemic Goiter. In: Stanbury JB, Hetzel BS, eds. Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Nnew York: John Willey & Sons 1983: 287.
- 40.Abrams GM, Larsen PR. Triiodothyronine and Thyroxine in the Serum and Thyroid Glands of Iodine Defficient Rats. J Clin Invest 1973; 52: 2522.
- 41.Delange F. Endemic Goiter and Thyroid Function in Central Africa. Monographs in Pediatrics. S. Karger Publ, Basel, 1974: 2: 1-171.
- 42.Delange F. Adaptation to Iodine Deficiency during Growth: Etiopathogenesis of Endemic Goiter and Cretinism. In: Delange F, Fisher D, Malvoux P, eds. Pediatric Thyroidology. S.Karger Basel, 1985: 295-326.
- 43.Delange F, Thilly CH, Camus M et al. Evidence for Fetal Hypothyroidism in Severe Endemic Goiter. In: Robbins C, Braverman LE, eds. Thyroid Research. Excerpta Medica, Amseterdam, 1976: 493-6.
- 44.Koloğlu S. Ötiroid Guvatr. In: Koloğlu S, ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik Medical Network, Ankara, 1996: 201-30.
- 45.Erdoğan G. Basit (ötiroid) Diffüz Guvatr In: Klinik Endokrinoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp AŞ Yayınları. 67-74.
- 46.De Long GR. Obsrevations on the Neurology of Endemic Cretinism. In: De Long GR, Robbins C, Condliffe PJ, eds. Iodine and the Brain. Plenum Press, 231-8.
- 47.De Long GR, Robbins J, Condlife PG. 1989 Iodine and the Brain. Plenum Press, New York.
- 48.Ibertson HK, Tait JM, Pearl M et al. Himalayan Cretinism In: Stanbury JB, Kroc RL eds. Human Development and the Thyroid Gland, Reletion to Endemic Cretinism. Plenum Press New York, 1972: 341-4.
- 49.Matrovinoviç J. Recent Results in Goiter Proflaxis. In: Stanbury JB, Hetzel BS, eds. Endemic Goiter and Endemic Cretinism. New York John Willey & Sons, 1980: 589.
- 50.Stanbury JB, Ermans AM, Hetzel BS et al. Endemic Goiter and Cretinism: Public Health significance and prevention. WHO Chronicle 1974; 28:220.
- 51.Cao XY, Jiang XM, Kareem A, et al. Iodination of irrigation Water as a method of Supply Iodine to a Severely Iodine Deficient Population in Xinjiang, China, Lancet 1994; 344:107
- 52.Delange M, Ermans AM. Iodine Deficiency In: Braverman LE and Utiger R, eds. The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text, 7th ed. Lipincott Raven Publ, Philadelphia, 1996: 296-316.
- 53.Baltisberger BL, Minder CE, Burgi H. Decrease of Incidence of Toxic Nodular Goiter in a region of Switzerland after Full Correction of Iodine Deficiency. Eur J of Endocrinol 1995; 132: 546.
- 54.Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of Research on İodine and Its Relationship to Cognitive Development. In: Stanbury JB, ed The Damaged Brain of Iodine Deficiency. New York Cognizant Communication Corp. 1994: 195-200.
- 55.Gutengust R, Iodine Deficiency Costs Germany over one Billion Dolars per Year. IDDNewsletter 9:29-31.
- 56.Dunn JT. Seven Deadly Sins in Confronting Endemic Iodine Deficiency, and How to Avoid them. J Clin Endoc Metabolism 1996; 81:1332-35.