

Otiroid Guvatr

Memleketimiz İçin Önemi, Etiyopatogenezi
Tedavi ve Profilaksi İçin Öneriler

Selahattin **KOLOĞLU** **

GİRİŞ

Tiroid bezi hastahklan memleketimiz için özel bir önem taşımaktadır. Çünkü, Türkiye'de 3 milyon üzerinde endemik guvatr vakası olduğunu tahmin ediyoruz. Ayrıca, Türkiye'deki endemik guvatr prevalence'si gün geçtikçe yükselmektedir, 1950'li yıllarda memleketimizde tesbit ettiğimiz 4 endemik guvatr bölgesi (Doğu Karadeniz Bölgesi, Boiu - Kastamonu ve civan, İsparta - Burdur - Afyon ve civan, Doğu Anadolu Bölgesi), genel yayılma içerisinde artık yerlerini ve özelliklerini kaybetmişlerdir.

Endemik guvatn bir türü olan nödüler guvatrları hipoaktif ve solid olanlarının % 12,5 - 25,0 oranında habisleştiği veya habis olduğu dikkate alınır, meselenin önemi barizleşmektedir. Diğer taraftan, nodüler guvatrların bir kısmı hiperaktiftir. Gerçekten, tiroid bezi hiperplazisi eskidikçe otonomi eğilimi artmaktadır. Bunların toksik nodüler guvatra dönüşümü daima mümkündür. Memleketimizde başlayan iyod profilaksisi ile, toksik olmayan hiperaktif nodüllerin veya otonomi kazanmış endemik guvatr vakalarının tirotoksikozaya dönüşmesi ihtimali daima mevcuttur.

Türkiye'deki endemik guvatn en önemli etiolojik faktörü olarak kabul ettiğimiz iyod yetersizliğinin, somatik gelişme ve zekanın gelişmesi üzerindeki negatif etkileri bilinmektedir. Memleketimizdeki iyod yetersizliğine bağlı olarak kretinizma vakalarının gün geçtikçe arttığı gözlemlendiği gibi, kretinizma düzeyine varmayan zekâ geriliğinin de saptanabildiği ifade edebiliriz.

Tiroid hastalıklarının memleketimizdeki önemini artıran diğer bir nokta da, teşhis hataları sonunda uygulanan yanlış tedavi meselesidir. Gerçekten, tiroid hiperplazisi olan bir şahısta gözlenen psiko - nevrotik ve nöro - vejetatif sistem düzensizliğine ait belirtiler, klinik tanıda hatalara sebep olmakta, iyod yetersizliğine bağlı olarak husule gelen tiroidin yüksek "I - 131 uptake"i ve son aylarda, yeterli tecrübesi

ve formasyonu olmayan ellerden çıkmaya başlayan serum tiroid hormonları tayinleri ve değerleri, hatalı tanıyı destekleyerek, hatalı tedavinin uygulanmasına yol açmaktadır.

İşte, yalnız birkaçını arzettiğimiz bu gözlemler, Türkiye'de tiroid bezi ve hastalıklarının önemini belirtmek için yeterlidir kanısındayım (27 - a).

A—Terminoloji hususunda birkaç kelime: Türkiye'de kullanılan terminolojinin kritiği ve öneriler :

Tiroid bezinin her türlü büyümesi için "Guvatr", tiroid fonksiyonlarının genellikle normal hudutlarda bulunduğu, iltihabi reaksiyon veya habis dejeneresans göstermeyen tiroid bezi büyümeleri için de "ötiroid Guvatr" veya "Toksik Olmayan Guvatr" deyimlerini kullanılmaktadır.

Ötiroid guvatr, memleketimizde 'Basit Guvatr' deyimini ile tanımlanmaktadır. Ancak, bu isimlendirme, birçok meslektaş ve hastada, rahatsızlığın önemi hususunda, yanlış bir izlenim uyandırarak, hastalığın küçümsenmesine ve tedavisinde ihmal ve gecikmelere sebep olmaktadır. Böylece, medikal tedavi ile düzelmesi mümkün olan ötiroid diffüz guvatr (ÖDG), adenomların veya adenomatöz değişimin husulü ile cerrahi tedavi anırma girmekte, gelişen hipoaktif nodüllerin önemli bir kısmı habisleşmekte, diğer bir kısım ötiroid nodüler guvatrlar (ÖNG) ise toksik nodüler guvatra dönüşmekte veya inestetik hacimlere varmaktadır. Gene, bu "Basit" kelimesi nedeni ile, çocuklarda gelişen tiroid hiperplazisi, puberteyi takiben kaybolabilir ümidi ile tedavi edilmediğinden bir süre sonra nodüller teşekkül etmekte, tedaviye başlamak için hiperplazinin daha büyük hacimlere varması beklenmekte veyahutta, hasta, büyümüş olan tiroid bezi üzerine hiçbir etkisi olmayan Lugol solüsyonuna konarak, ötiroid guvatn cerrahi hacimlere varmasına zemin hazırlamaktadır. Yani, ötiroid guvatr, basit kelimesiyle bağdaşmayan çok önemli komplikasyonlara kaynak olabilmektedir.

* Kısmen, İstanbul Tıp Fakültesi tarafından tertip edilen "Tiroid Bezi Simpozyumu"nda tebliğ edilmiştir (25 -29 Eylül 1983).

**A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi

İşte bu sebeplerle, bu tür tiroid hiperplazileri için, hastalığın önemini daha iyi belirttiğinden dolayı, "ÖTİROİD GUVATR" deyimini önermekteyim.

Belirli bir bölge halkının % 5'inden fazlasında görülen ve muayyen bir faktörün yetersizliği (ekseriya iyod) veya bir guvatrojen faktörün etkisine bağlı olarak husule gelen, tiroid fonksiyonlarının olağan olarak normal sınırlarda bulunduğu tiroid hiperplazisi 'akaları "Endemik Guvatr" deyimini ile tanımlanmaktadır. Bunlardan, tiroid fonksiyonlarının yetersiz bulunduğu vakalar "Endemik Hipotiroidi" olarak isimlendirilmektedir.

Tiroid hormonu biyosentezi ve aktif forma konversiyonundaki defektlere bağlı olarak gelişen tiroid bezi hiperplazisine ise "Sporadik Guvatr" denmektedir (27 -a).

B—Türkiye'de endemik guvatra ait genel etiyolojik bilgiler ;

I— Prevalens ve dağılım : Memleketimizde genel popülasyondaki endemik guvatr oranının % 7 civarında olduğu kabul edilebilir (S. Koloğlu, O. Koksal). Memleketimizin önemli endemik guvatr bölgelerinden bir kısmı dağlık bölgelerde, bir kısmı sahillerde, bir kısmı da büyük nehirlerin civarında yer almaktadır. Bu bölgelerin petrolojik karakterleri ile endemik guvatr bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Bazı araştırmalar (6-9, 32) endemik bölgeleriyle, bu bölgelerdeki sedimenter ve metamorfik kayalar arasında bir ilişkinin mevcudiyetine inanmaktadırlar. Çünkü bu araştırmacılara göre, bu kaya türleri, suların guvatrojen içeriğinden olan süture ve ansatüre alifatik hidrokarbonların kaynağıdır.

Türkiye'de durum tamamiyle değişiktir. Çünkü, bizim endemik bölgelerimizin kayalar daha ziyade volkanik menşelidir.

Fakat, Türkiye'nin jeomorfolojik karakterleri, memleketimizdeki iyod yetersizliğinden sorumludur. Gerçekten, Türkiye'nin sahillerine paralel aradağların mevcudiyeti ve bu dağların senenin büyük bir kısmında taşınmasına sebep olmaktadır. Salı illerimizdeki önemli endemik guvatr bölgelerinden aldığımız örneklerin iyod içeriğinin düşüklüğü bu fikri desteklemektedir.

II— Cins : Çok geniş materyelimizdeki kadınlarda tiroid hiperplazisinin daha sık oluşunun sebepleri kesin olarak bilinmemektedir. Bununla beraber muhtelif fikirler ileri sürülmüştür. Kadınlarda psikonevrotik zeminin daha sık oluşu, emosyonel travmalara daha müsait olmaları, gebelik ve laktasyon periyodlarında iyod

ihtiyacının artması ve bu hadiselerin doğurduğu emosyonel stress'ler, guvatrojen faktörlerle birleşince, kadınlarda tiroid hiperplazisinin daha sık olacağı düşünülebilir.

III- Yaş : Tiroid hiperplazisi, bizim vakalarımızda her iki cinste de bilhassa 20 - 40 yaş arasında siktir. Bu periyod emosyonel faktörlerin en sık olduğu periyoddur.

IV— İstisna ; İki bölümde araştırılmıştır:

a) *Psiko-nevrotik zemini hastalarımızın % 61 'inde ortaya çıkarmak mümkün olmuştur.*

b) *Emosyonel travma, tiroid hiperplazisinden hemen evvel, vakaların % 56 'sında saptanmıştır.*

Emosyonel stress 'lerin anterior hipotalamus yolu ile TSH salgısını artırdığı, ayrıca tali bir etken ile, tiroidin iyodür pompasını nehyettiği ileri sürülmüştür.

V— Gebelik ;laktasyon ve puberte : Hastalarımızda sırasıyla % 12, % 7 ve % 3 oranlarında tiroid hiperplazisinin başlangıcı ile birleşmiştir. Pubertenin düşük nispetlerde endemik guvatr başlangıcı ile birleşmesi, kliniğimizin erişkin hastalarla meşgul olmasına bağlanabilir,

VI— Genetik defekt : Aynı aile fertlerinin ve aynı toplumun bir kısmında tiroid hiperplazisinin tesbiti genetik faktörün rolünün incelenmesini gerektirmektedir. Aynı beslenme şartlarına uyan, aynı emosyonel reaksiyonlara maruz kalan bir çevrede gelişen bir tiroid hiperplazisinde, genetik defekte düşen payı bulmak oldukça güçtür. Bu hususta yapılan incelemeler henüz kesin bir fikir çıkarmaya yeterli değildir.

Bununla beraber, bazı nodüler guvatrlarda, nodül dışı dokunun tamamiyle normal karakterini muhafaza edebilmesi, bir kısım nodülün hiperaktif, bir kısmının ise hipoaktif nodüler guvatr olarak gelişebilmesi, tiroid hiperplazisine sebep olan faktörler arasında genetik karakterlerin de rolünü düşündürmektedir (43). Bu tür hiperplazilerde, guvatrojen bir faktörün etkisinden ziyade, follikül hücrelerinin iyodinasyon fonksiyonundaki genetik eğiliminin rolünü kabul etmek zorunludur. Gerçekten, bazı vakalarda enzim aktivitesinin transmissibl olduğu gösterilebilmiştir (5, 30, 31, 43). Ayrıca bir soğuk nodüldeki iyod metabolizmasının tedricen kaybı da primer, tiroid içi guvatrojen eğiliminin ifadesidir (42).

Endemik guvatr vakalarında saptanan "metabolik desintegrasyon" veya metabolik fonksiyonlar arasındaki sinerjizmin kaybı, guvatrojenez esnasında sekonder olarak husule geldiğinden, bunları genetik defekt olarak düşünmek mümkün değildir. Fakat, bazı tiroid hücrelerinde genetik bir defekt olarak

beliren organifikasyon yetersizliği hipoaktif nödüllerin teşekkülünde etkili olabilir (43).

C- Türkiye'de endemik guvatitn etiyojisi üe ilgili guvatröjety faktörler :

Endemik guvatn» patojenezi bakımından değişik memleketlerde, değişik faktörler sorumlu tutulmuştur. Bu konuda üzerinde durulan faktörler Tablo 1'-de arzedilmiştir.

Klasik iyod yetersizliğinin yanında, bazı guvat rojen sebzele, guvatrojen maddeleri havi otlarla beslenen ineklerin sütü, suların antitiroid madde içeriği, su ve besinlerle vücuda aşın miktarlarda kalsiyum girmesi, A. vitamini yetersi; içi ve fluor'dan zengin suların tiroid hiperplazisine sebep olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, süt üe husule gelmiş ve pratik önemi haiz birkaç örnek mevcuttur.

1956 ydındanberi, Türkiye'de endemik guvatn etiyojenezini üzerindeki araştırmaları sürdürmekteyiz. Bu yazımızda, şimdiye kadar yapmış olduğumuz araştırmalarımızın bir özeti arz edilecektir. Her bir araştırmaya ait -nateriyel ve metodları verilen referanslarda bulmak mümkündür.

Türkiye'de mevcut endemik guvatn iki fonksiyonel grup altında toplamak mümkündür:

/-- *Tiroidin yüksek I-131 "uptake" i ile karakterize grup, endemik guvatr vakalarının takriben % 80'ini teşkil etmektedir.*

II - Tiroidin normal I-131 "uptake" i ile karakterize grup, vakaların geriye kalan kısmını, yani % 20'sini ihtiva etmektedir.

Bu bariz gruplaşma dolayısıyla, her iki türün etiyojenezinde methaidar olması muhtemel faktörleri ayrı ayrı incelemek zorunluğunu hissettik.

I- Yüksek i - 131 "uptake" i ile karakterize endemik guvatr (iyod yetersizliği gurubu) ;

Bu gurubun esas karakteri, etiyojenezinde iyod yetersizliğinin en önemli yeri işgal etmesidir. Bu fikir lehinde direkt ve endirekt bulgularımız Tablo ; 2' de arzedilmiştir.

Doğu Karadeniz Bölgesinde, muhtelif şehir ve kasabalardan alınmış 72 adet su örneğinin iyod muhteviyatı (Tablo : 3), 5 bölgenin susarı (Dereli - Giresun, Yomra - Trabzon v.s.) dikkate alınmaz ise, litrede 0 ile 2,5 mikrogram arasında değişmektedir. Halbuki kontrol olarak İstanbul'dan alınan 5 su örneğinin ortalama iyod muhteviyatı 11,0 u *gl* litredir. Bu farkın ileri derecede anlamlı olduğu barizdir.

Bu bulgular, bilahare Türkan Sungur (44) ve Urgancıoğlu - Hatemi gurupları tarafından yapılan (45) incelemelerle doğrulanmıştır.

Tablo - 1

Endemik Guvatn Etiyojenezinde Muhtelif Memleketlerde Sorumlu Bulunmuş Belli Başlı Faktörler

A. İYOD YETERSİZLİğİ

B. DOğAL GUVAT'ROJENLER

1. Sebzeler

I. Cruciferae ailesi nebatlar :

Guvatrojen faktör muhteviyatı: Thiocyanate. Iso-thiocyanate (Chaloria), Thioglycoside (Goitrin), Polysjlfide

- Brassica - Beyaz başlı lahanası (tohum ve yeneni kısmı)
- Beyaz turp (tohumu)
- Şalgam (tohumu)
- İsveç şalgamı (tohumu)
- Kolza (tohumu)
- Karalahana (tohumu ve yapraęı)
- Brüksel lahanası (tohumu)
- Çin lahanası (tohumu)
- Broccoli (tohumu)
- Kohlrabi (tohumu)
- Karnabahar (tohumu)

Raphanus - Kırmızı turp (tohumu)

2. Liliaceae ailesi nebatlar ;

Guvatrojen faktör muhteviyatı : Alifatik disülfid

- Soğan
- Sarımsak

3. Euphorbiaceae ailesi :

Guvatrojen faktör muhteviyatı: Cyanogenik gıy r i si de

- Cassava (acı ve tatlı)

4 Şüheli mt'tircid eih-si olan nebatlar:

Soya fasulyesi, Pancar, Havuç, Mercimek, Marul, Bezelye, Ispanak, Şeftali, Armut, Çilek, Yer fıstığı

II, Süt (Goitrin, Chrilorine, Thiocyanate)

III. Sülan antitiroid muhteviyatı (satüre ve aasatüre, bir kısmı sülfürü alifatik hidrokarbonlar) ve mikro-organizmalar (E.coli)

C. AŞIRI KALSİYUM

D. AŞIRI PLÖUR

E. A VİTAMİNOZU v j.

Doğu Karadeniz bölgesindeki halkın besin maddelerinin iyod içeriği ve bir dış memlekette alınmış besin iyod değerleri Tablo : 4'de verilmiştir. Bu iki değer karşılaştırıldığında, deniz mahsulleri hariç,

bütün besinlerimizin iyod içeriğinin, Vought'un ABD'de saptadığı (48) besin iyod değerlerinden anlamlı olarak düşük bulunduğu meydana çıkmaktadır.

Arzetmiş olduğumuz su ve besin örnekleri Doğu Karadeniz endemi bölgesindeki halkın beslenme tarzına göre 10 tip halinde tanzim edilerek her bir münü tipinin iyod muhteviyatı hesaplanmıştır. Mönü tiplerinden Tablo : 5'de arzettiğimiz ilk 4'ü popülasyonun % 80'inin beslenmesine tekabül etmektedir ve organizmaya günde 55 - 75 y g iyod sağlamaktadır. Ancak, bu besinlerin bir kısmı sellülözden zengin olduğundan, vücuda giren iyodun % 10'unun barsaklardan kaybına sebep olmaktadır. Şu halde, bu beslenme ile vücuda giren iyodu 50 - 65,5]i g/gün olarak kabul etmek daha makul olacaktır.

Tablo-, 2

Tiroidin yüksek I-¹³¹ "Uptake" ile karakterize endemik guvatr (İyodyetersizliği grubu) :

I. Direkt gözlemlerimiz :

1. Su ve besinlerle alınan iyodun yetersizliği (15) :

- Endemi bölgesinden alınan suların iyod muhteviyatı düşüktür (15)
- Endemi bölgesinde tüketilen besin maddelerinin iyod muhteviyatı düşüktür (15).
- Endemi bölgesindeki popülasyonun bir günlük iyod "intake"i optimal ihtiyacın altındadır (15)
- Endemi bölgesinden alınan toprağın iyod muhteviyatı düşüktür (15)

2. Bu iyod "intake"inin yetersizliğine dair direkt biyolojik verilerimiz şunlardır :

- Plazma inorganik iyod seviyeleri (Pil) düşüktür (16,17)
- "Exchangeable" organik iyod birikimleri ve organik iyodun tiroid dışı dağılım mesafesi normal değerlerin altındadır (15).

II. İndirekt gözlemlerimiz

(İyod yetersizliğine adaptasyon mekanizmaları):

- Tiroidin I - 131 "uptake"leri ve I - 127 hin tiroide birikme derecesi normalin üstündedir (17, 21, 25)
- İdrarla atılan iyod düşüktür (17)
- Tiroidin iyod "turnover"i süratlenmiştir
- Iyodlu aminoasit istihali ve sekresyonu triiodotironin ve monoiodotirozin lehine değişmiştir (23)
- E⁺/D⁻ (idrarla atılan I-131 / hormonal I - 131 degradasyon derecesi oranı) l'in altındadır (21, 25) ve tiroid bezinden inorganik iyod "escape"inin mevcut olmadığını gösterir.
- tyoddan fakir beslenmeye tabi tuttuğumuz hayvanlar da tesbit ettiğimiz bulgular bu müşahedelerimizi doğruladılar(19,20).

Besin ve su ile vücuda bir günde giren iyod miktarını gene Vought'un (48) verileri ile karşılaştırınca ve tam emilmek koşulu ile, vücuda girmesi zorunlu iyod miktarı günde 150 yg. civarında olması gerektiği hatırlanınca, yukarıda arzedilen değerlerin yetersizliği daha barizleşmektedir. İyod içeriği düşük sebze ve tahıldan zengin beslenme memleketimizde yaygın olduğundan, vücuda giren total iyod miktar düşük seviyede kalmaktadır.

Bu noktada hakiki sebebe dönmek mecburiyeti vardır. Gerçekten, esas iyod eksikliğini toprakta aramak icabeder. Nitekim bir guvatr bölgesinin toprağının iyodu ile (Rize : 166 ± 14 y g/100 gm.l, İstanbul toprağının iyodu (250 ± 18 y g/100 gm) arasında saptanan fark ileri derecede anlamlıdır (P < 0,001). Şu halde, yağmurlarla iyoddan arıtılmış böyle bir toprakta yetişen bitkiler iyoddan fakir olacağı gibi, bunlarla beslenen hayvanların etinin de iyoddan fakir olacağı muhakkaktır.

Tablo - 3

Türkiye'de Doğu Karadeniz Endemi Bölgesinden Alınan Su Örneklerinin İyod Muhteviyatı •*

örneğin aındığı yer	örnek adedi	Ortalama iyod y g/L
ORDU	2	2.0
	2	2.0
	8	2.5
GİRESUN	2	1.5
	Eynesil	0.0
	1	6.0
	Görelle	5.0
	1	0.0
TRABZON	1	0.0
	3	11.5
RİZE	1	0.0
	Araklı	2.0
	1	5.0
	Of	0.0
	Vakfı-Kebir	0.0
ARTVİN	1	2.0
	6	2.3
	7	0.4
İSTANBUL	Borçka	0.7
	Kemalpaşa	0.0
İSTANBUL	5	11.0

* İyod tayarları A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinolojiye Metabolizma Hastalıkları Kursüsü laboratuvarında yapılmıştır.

Tablo - 4

Türkiye 'de Dağıt Karadeniz Endemi Bölgesinde Tesbit Ettiğimiz Besin İyod Değerleriyle Bir Dış Memlekette Alman Besin İyod Değerlerinin (Vought) Karşılaştırılması

GIDA ÇEŞİDİ	VOUGHT	KOLOĞLU
	İyod jg/Kg gıda ortalama + SE	İyod y g/Kg gıda ortalama + SE
Deniz mahsülleri	660 + 180	515.0 +126.0
Sebzeler	320 +100	22.3 + 4.1
Etler	260 + 70	32.7 + 6.0
Yumurta	260+ 80	78.0 + 13.6
Süt ve süt mahsülleri	130+ 10	66.6 + 25.5
Ekmek ve hububat	100 + 20	47.0 + 9.8
Meyveler	40 + 20	13.3 + 1.6

Tablo - 5

Türkiye'de Doğu Karadeniz Endemi Bölgesi Halkının Yemek Tiplerinde Saptadığımız İyod Muhteviyatı ile, Bir Dış Memlekette Alınan Değerlerin (Vought) Karşılaştırılması

Yemek	Vought	K O L O Ğ L U					
		Tip I	Tip II	Tip III	Tip IV	Tip IX	Tip X
Kahvaltı	2.7	1.33	IX.7	17.0	13.1	71.1	21.2
Öğle yemeği	90	21.0	24.7	29.0	22.0	37.5	174.2
Akşam yemeği	89	21.0	24.7	29.0	22.0	37.5	174.2
Totijf Günlük İyod	200 fi	58.5	68.1	71.0	77.1	122.6	379.6

Bu gözlem ve bulgulara ek olarak iyoddan fakir besinin tiroid fonksiyonları ve anatomisi üzerindeki etkileri tavşanlarda incelenmiş ve endemik guatr saptanan bulgulara muadil bulgular elde edilmiştir (19, 20). Bu hususta ayrıntılı bilgi isteyenlerin verilen referanslara müracaatı rica olunur.

İncelemelerimizle vücuda bir günde girdiğini saptadığımız iyod miktarının, iyod metabolizmasının normal fonksiyonu için gerekli optimal veya asgari miktarın altında bulunduğunu doğrulayan iki önemli gözlem vardır :

— Gerçekten, endemik guatr vakalarımızın plazma inorganik iyod seviyeleri 0.12 ± 0.02 y g/100 cc. dir. Aynı bölgeden alınan puvatsız şahıslarda ise PİL seviyesi 0.16 ± 0.02 y g/100 cc.dir. Fark anlamlı değildir. (P > 0.10). Halbuki iyod yetersizliğine maruz kalmamış bir bölgeden alınan kontrol gurubu ile

kıyaslandığında (örneğin 0.30 ± 0.08 y g/100 cc) (28), fark ileri derecede anlamlı bulunmaktadır (P < 0.001). Bu bulgular bir gerçeği aydınlatan ilk kriteriyumdur. Endemik guatr bölgesinde yaşayan, fakat tiroid hiperplazisi tesbit edilmeyen bir şahısta da, iyod yetersizliğine ait işaretler tesbit edilebilmektedir.

— Ayrıca, vücuttaki mübadele edilebilir inorganik iyod birikimleri ve tiroid dışı dağılım mesafesi üzerinde yaptığımız araştırmalarda, bu parametrelerin ortalama değerlerinin anlamlı olarak düşük bulunduğunu saptadık (21, 25).

Kanımızca bu bulgular bir günde alınan iyodun yetersizliğini belirten önemli müşahedelerdir.

Böyle bir incelemede daha inandırıcı bilgiler, iyod yetersizliğine bağlı olarak husule gelen indirekt bulgular ile ve mevcut iyod yetersizliğinin, adaptasyon mekanizmalarının faaliyete geçirip geçirmediğini meydana çıkarmakla elde edilebilir.

Yaptığımız incelemeler, iyod yetersizliğine ait bütün mekanizmaların faaliyete geçtiğini doğrular niteliktedir :

Gerçekten, endemik guatrda tiroidin iyod yakalama kapasitesi, I - 127'nin tiroide birikme derecesi ve tiroidin kam iyoddan arındırma hızı artmıştır (17,21,25).

Endemik guatrda, 24 saatte idrarla atılan iyod miktarları normalin altında bulunmuştur. Ayrıca iyod yetersizliği olmayan bir bölgeden alınan idrar iyodu değerleri ile bizim guatrda kontrol gurubumuzun idrar iyodu değerleri arasında da anlamlı fark saptanmıştır. Bu gözlem, guatrda kontrolümüzde da iyod yetersizliğinden müteessir olduklarını göstermesi bakımından ilginçtir (17).

İyod yetersizliği, tiroid hormonlarının istihsalinde yeni bir düzenin kurulmasına sebep olmaktadır. Bizim de saptadığımız gibi, endemik guatr vakalarında tiroidin biyolojik olarak aktif olan hormonu, yani triiodotironin istihsalini, endemik guatr vakalarında artmıştır (22, 23). (Tablo: 6) da görüldüğü gibi Türkiye dışından alınan serum total T-3 ve T-4 düzeyleri memleketimizdeki verilerle kıyaslandığında bizim total T-3 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek, T-4 değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük bulunduğu meydana çıkmaktadır.

Kanaatımızca ar/edilen veriler, endemik guatr bölgelerimizde vücuda bir günde giren iyodun, iyod metabolizmasının icaplarını karşılayamadığını kesinlikle meydana çıkarmıştır. Bu, hem adaptasyon mekanizmalarının faaliyete geçirilmesi, hem de iyod yetersizliğine ait biyolojik etkilerin belirmesi sonuçlanmaktadır. (Bu hususta ayrıntılı bilgi isteyenlerin referanslara müracaatı rica olunur).

Tablo — 6

Türkiye ve Amerika Birleşik Devletlerinde Sarmal Kontratlarda Ti, T_f, T_j/Oranı ve TSU Seviyelerinin Mukayesesi

	T _i	T _f	T _j /Oranı	TSU
Türkiye	1,76±0.06»	11,11 ±0.278	2.7	0.92 ± 0.30
A B D	1.25	8.40	15 ±0.4	2.70 ± 1.2
t	7.35S	7318		
P	< 0.001	< 0,001		

II— Normal 1-131 "Uptake"li endemik guvatr vakalarının etiyojenizini üzerindeki araştırmalar (21, 22, 25) = B tipi endemik guvatr ;

Normal I - 131 uptake'li endemik guvatr gurubu ise vakaların takriben.%20 sini teşkil etmektedir. Memleketimizde tesbit ettiğimiz iyod yetersizliğine rağmen bu vakalarda, tiroid glandında, iyod açlığı kriteriyle tesbit edilememektedir.

Bu verilere dayanarak diyebiliriz ki, tiroidin 1-131 uptake'inin normal bulunduğu endemik guvatr vakalarında tiroid bezindeki hiperplazinin esas sebebi iyod yetersizliği olmayabilir. Bunun yanında başka bir faktörün de mevcudiyeti gerekmektedir. Muhtemelen bu faktör, ancak iyod yetersizliği (permisif faktör olarak) muvacehesinde müessir olmakta veya aktivasyon kazanmaktadır.

Tiroidin I - 131 uptake'inin yüksek bulunduğu vakaların etiyojenizinde, iyod yetersizliği en önemli rolü oynadığı halde, tiroidin I - 131 uptake"-inin normal bulunduğu vakaların patojenezinde rol oynayan en önemli faktörler adaptasyon mekanizmalarının bazılarının işlememesidir. İyod yetersizliğinin yanında, iyodür pompasını yavaşlatan, T-3 sentezini aksatan veya, T-4'ün T-3'e konversiyon'unu önleyen, T-4 sentezinde kantitatif yetersizlik husule getiren ve henüz kesinlikle tesbit edemediğimiz faktör veya faktörlerin mevcudiyetini düşünmek icabeder kanısındayız.

Bu alterasyonların husulünde tabii guvatrojenlerin bir rolü olup olmadığını meydana çıkarmak için yaptığımız incelemeler çok kısa olarak arz edilebilir;

Türkiye'nin Doğu Karadeniz endemi bölgesi, lahana 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 dolayısıyla, karalahana ve sütün guvatrojen etkisinin ve bu bölge

endemisinin etiyojenizindeki rolünün incelenmesi için çok uygun bir vasat teşkil etmektedir.

Bizim günde 100 - 400 gm. karalahana yiyen gurupla, yemeyen gurupta yaptığımız guvatr prevalensi incelemesi her iki gurup arasında guvatr husulünden anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir (Tablo : 7).

Tablo - 7

Günde 100 - 400 gr Kara Lahana Tüketen Gurupla, Lahana Yemeyen Kişilerde Tiroid Bezi Hiperplazisi İnsidansı

Guruplar	Vaka adedi	Guvatr insidan %	Erkek /Kadın oranı	Yaş
Kara lahana yiyenler	1189	34.4	1/3,5	• 65
Kara lahana yemeyenler	663	36.4*	1/23	7-60

* Fark anlamlı değildir.

Bizim incelemelerimizin önemli bir bölümü, thioglycoside'ler, bilhassa deney hayvanlarında guvatrojen aktivite gösterdiği bildirilen lahana ve sürün L-5-vinylthiooxazolidone (VTO) üzerinde toplanmıştır. Yaptığımız araştırmalarda kara lahananın beslenmede tüketilmeyen tohumlarında VTO'nun mebzul miktarda bulunduğu, fakat tüketilen kısımlarında (yapraklar) bulunmadığını meydana çıkarmıştır. Deneme, değişik metodlarla tekrar edilmiş, fakat eser miktarlarda dahi VTO'nun karalahana yapraklarında bulunmadığı tesbit edilmiştir. Beyaz lahana yapraklarında ise eser miktarlarda tesbit edilebilmiştir.

Sütün zaman zaman tiroid hiperplazisme sebebiyet veren antitiroid aktivitesi birçok araştırmaya konu teşkil etmiştir (10, 18, 20, 44). Bu incelemelerden esinlenerek, bizde de karalahana ile ve diğer tabii bitkilerle beslenen ineklerin sütlerinde thioglycoside'leri araştırdık; ve, karalahananın tüketilen kısmında olduğu gibi, sütte de VTO ve benzerlerini tesbit edemedik.

Doğal guvatrojenlerin thiocyanate muhteviyatı da birçok araştırmaya konu teşkil etmiştir. Bizim araştırmamızda (20), karalahana ve sütte tesbit ettiğimiz oranlardaki thiocyanate'in yalnız başına, vücuda giren besin maddelerindeki miktarlarda, tiroid hiperplazisine sebep olup olmayacağı iki şekilde incelenmiştir:

a) Kandaki thiocyanate seviyesi il 5 mg.ın üzerine yükseldiği zaman tiroidin I - 131 uptake'i inhibisyona uğramaktadır. Bu kan thiocyanate kesa-

fetine, günde ancak 1.6 gm. potasyum thiocyanate almakla erişilebilmektedir. Halbuki bir finde tüketilen lahana ile ancak 11.0 - 44.0 mg., süt mahsûlleri ile de günde 7.0 mg. thiocyanate vücuda girdiğine göre, bunun yalnız başına, tiroid histolojisi ve anatomisinde herhangi bir değişiklik yapması beklenemez.

b) Problemi aydınlatmak için yaptığımız hayvan denemelerinde, tiroid hiperplazisi, kg. başına 16,5 mg. thiocyanate'a tekabül eden lahana tüketildiği zaman husule gelmekte idi. 60 kg.lık bir insanda thiocyanate m guvatrojen miktan 990 mg.a erişmektedir ki, bu seviyeye ancak günde 9 kg. lahana tüketmekle ulaşma imkanı vardır. Günde yarım kg. lahana tüketen bir kimsede, doğrudan doğruya thiocyanate'a atfen bu etkinin beklenmeyeceği barizdir (20).

İncelemelerimizde tesbit ettiğimiz thiocyanate miktarının, normal uptakeli gurubun tiroid hiperplazisinden de, yalnız basma sorumlu olamayacağını arzetmiştik. Bu sebeple guvatrojen faktörlerin kombine etkilerini de, hayvan denemeleri ile inceleme lüzumunu hissettik (19), Thiocyanatların ancak iyod yetersizliği mevcut olduğu takdirde müessir olduğunu biliyoruz. Şu halde, değişik miktarlarda karalahana, iyoddan fakir bir beslenmeye ilave edilerek, tiroid fonksiyonlarına müdahale eden asgari müessir karalahana miktarları hakkında bir fikir edinmek mümkündür. Bunun için tertip ettiğimiz hayvan denemelerinde elde ettiğimiz sonuçlar, tiroid bezi fonksiyonlarını değiştirerek tiroid bezi hiperplazisi husule getirebilecek miktarların saptanması için, iyod yetersizliği diyetine 225 gün süre ile eklenen karalahananın, endemik bölgelerindeki populasyonun tükettiği miktarların çok üstünde olduğunu göstermiştir (ayrıntılı bilgi için verilen referanslara müracaat rica olunur).

Bahsedilen iki önemli gurubun yanında, bazı incelemelere konu teşkil etmiş, fakat etkileri teyid edilmemiş bazı sekonder guvatrojen faktörler de vardır. Bunlar arasında kalsiyum, A avitaminozu ve flu or zikredilebilir.

III— İtmunite ve endemik guvatr ilişkileri:

Bazı endemik guvatr türlerinin, supresif dozlarda tiroksin tedaisine rağmen, büyümeye devam etmesi, TSH dışında tiroid hiperplazisi ne sebep olan bir faktörün mevcudiyetini düşündürmüş ve Drovhage ve arkadaşları (4) bazı guvatr vakalarında tiroid hiperplazisini uyaran bir immunoglobulin fraksiyonu bulduklarını rapor etmişlerdir.

Araştırmalarımızda, böyle bir fraksiyonun mevcudiyetini doğrulayabilirse, memleketimizdeki iyod yetersizliği sđgmatlarını içermeyen guvatr türünün oluş mekanizması aydınlatılmış olacaktır kanısındayız.

Antitiroid otoantikorları üzerinde yapmış olduğumuz bir araştırmada, kontrol grubumuzda aritimik-

rozomal otoantikorları % 2, antitiroglobulin otantikorları % 1 oranında müsbet bulduğumuz halde, difüz ve nodüler endemik guvatr vakalarında otoantikor mevcudiyeti, aynı sıra ile % 11.8 (difüz guvatrda % 11.2, nodüler guvatrda 12.2) ve % 3.6 (difüz guvatrda % 3.5, nodüler guvatrda % 3.7) oranında müsbet bulunmuştur. Ancak, bu tür antikorlar tiroid hiperplazisine neden olmadıklarından, endemik guvatrın oluş mekanizması ile ilgili bulunmamıştır. Gerçekten bunlar endemik guvatrda sekonder olarak husule gelen antikorlardır (27).

IV— Tiroid hiperplazisini oluşturan mekanizmadır:

a) Endemik guvatrın oluş mekanizması üzerinde değişik fikirler ileri sürülmüştür. Hıms-öan "Feedback" yolu ile ve TRH ile TSH salınımına öncelik veren teori, süreci iyod yetersizliği ile düşen tiroid hormonu salınımının TRH ve TSH salgısını uyarak tiroid bezinin büyümesi esasına bağlanmaktadır. Ancak, bizim erişkinde yaptığımız araştırmalarda, TSH düzeyleri vakaların ancak % 15'inde normalin üzerinde bulunmuş, bir kısım vakada ise, normal sınırların altında bulunmuştur. Bu müşahademizi, tiroid bezi hiperplazisi geliştikten sonra TSH'nun yüksek kalmasına gerek kalmadığı ve kompensatuvar T-3 yüksekliği ile TSH'nın düşük düzeylere inmesinin de mümkün olabileceği şeklinde izah etmekteyiz. Gerçekten, genç nesilde yapılan incelemelerde, TSH'nın endemik guvatr bölgelerinde anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca, TSH salgısı epizodiktir; salgı epizodlarını saptamak her zaman mümkün olmayabilir (49). TSH tayinlerinde uygulanan yöntemlerin çok hassas olmaması da küçük fakat aktif TSH değişikliklerini saptamayabilir (14).

İyod yetersizliğinin saptanmadığı guvatr türlerinde ve supresif dozlarda tiroid hormonu ile tedavi altında büyüeyebilen guvatr vakalarında hiperplazinin oluş mekanizmasını iyod yetersizliği ile gelişen hormonal yetersizlik ve TSH uyarısına bağlamak mümkün değildir. Bu inr guvatrın gelişmesini izahata iki değişik mekanizma ileri sürülmüştür:

b) Drexhage ve arkadaşlarının saptadığı "tiroid hiperplazisini tahrik eden immunoglobulinler" (A) in mevcudiyetini bizim vakalarımızda henüz doğrulayanı adı k.

c) Diğer mekanizma ise, foikül hücrelerinde yer alan hormonobtoenez evrelerinde saptanan genetik, primer veya sekonder defektlere bağlı olarak gelişen hormona! yetersizliğin TSH salgısını uyarması ihtimalidir. Gerçekten endemik guvatrda, follikül hücrelerinde, değişik, primer metaboik defektlerin gözlendiği rapor edilmiştir. Daha başka deyimle, endemik guvatrda, hücre çoğalması, tiroglobulin sentezi, kolloid endositozu, iyod transport'u ve

organifikasyonu gibi follikül hücresi fonksiyonları arasındaki entegrasyonun bozulduğu saptanmıştır. TSH uyarısına adenilat siklaz ve C-AMP cevabı, adenilat siklaz ile tiroglobulinin depolanması ve iyodlanması arasındaki ilişkiler bozulmuştur (39). Hücre çoğalması, tiroglobulin sentezi ve iyodlanması normal kaldığı halde, kolloid endositozunun bozukluğu, kolloid guvatriann gelişmesine, aksine, hücre çoğalması, endositoz ve iyodlama normal kaldığı halde, protein sentezindeki yetersizlik, kolloidden fakir mikrofolliküler guvatriann gelişmesine sebep olabilecektir (52, 53).

Diğer taraftan iyod yetersizliğinin TSH a bağlı adenilat siklaz aktivitesini artırdığı da gösterilebilmiştir (37, 38, 40, 41, 54). Gerçekten, iyod hem tiroid hormonlarının önemli bir fraksiyonu, hem de TSH etkisinin modülatörüdür. İyod yetersizliği TSH'ın trofik ve endositoz üzerine olan etkisini artırmaktadır.

Bu fonksiyon bozukluklarından bir kısmının guvatrojenез esnasında husule gelen sekonder hadiseler olduğu kabul edilmektedir. Ancak, bir kısmının da, genetik bölümünde arzedildiği gibi, primer tiroid rahatsızlığı olduğu muhakkaktır (42). Örneğin, tiroid folliküllerinin önemli bir kısmında iyod turnover'inin tedrici olarak kaybolması, endemik guvatrn gelişmesinden sorumlu primer, tiroid içi disfonksiyonlarından biridir.

Dokularda mevcudiyeti kabul edilen ve büyümeyi ayarlayan lokal faktörlerin de, tiroid hiperplazisinin gelişmesinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (43).

Aynı endemik guvatr bölgesinde yaşayan kimse-lerden, tiroid hormonu statikleri ve TSH aynı paralelde olduğu halde, neden bazılarında tiroid hiperplazi husule gelip, diğerlerinde husule gelmediği hususunda ileri süren fikirlerin en önemlileri, yüksek TSH'nın etki süresi, follikül hücrelerinde!i hétérogénéité, yani parankim hücrelerin TSH'ya cevap kapasitesindeki genetik değişikliklerdir (43). TSH, tiroid hiperplazisinin teşekkülü için gerekli, fakat idamesi için zorunlu gözükmemektedir.

D—Triiodotironin - Tirotoksikoz ile Endemik Guvatr İlişkileri (26):

T - 3 yalnız başına, TDG vakalanmızın % 20.6 sında, TNG vakalanmızın ise % 19.5 unda yüksek bulunmuştur. T - 4 tin normal hudutlarda kaldığı bu vakalar T - 3/Tirotoksikoz olarak sınıflandırılmıştır. Bu vakalarda tiroidin 24 saatlik I - 131 uptake'i T - 3 veya T - 4 ile süprime edilememektedir. TRH ile de TSH salgısı stimüle edilememektedir. T - 3 TDG vakalanrn % 7Tinde, T - 3/TNG vakalarının ise % 50'sinde PBI - 131 normalin üstünde bulunmuştur.

TBG, T - 3/tirotoksikoz vakalannda anlamlı bir özellik göstermemiştir. T - 3/tirotoksikoz vakalarımızın bir kısmında, bilahare T - 4 de yükselerek klasik tirotoksikozu ait biyolojik tablo teşekkül etmiştir.

Hipertiroid hastalar arasında T - 3/tirotoksikoz sıklığı, Amerika Birleşik Devletlerinde % 4, Silide ise % 12.5 arasında saptanmıştır (12). Bizim, genel tirotoksikoz ensidana içerisindeki T - 3/tirotoksikoz oranı % 20'yi bulmaktadır. Bu sonuç, dünyanın iyod yetersizliği bulunan bölgelerinde, T - 3/tirotoksikoz oranının daha yüksek olduğunu teyid etmektedir.

Normal tiroid glandmda saptanan hafif otonomi eğilimi, endemik guvatr vakalannda, 40 yaşın üzerinde genellikle artmakta ve bunların bir kısmında toksik olmayan hiperaktif nodüller oluşmaktadır. Bu nodüllerin, iyod metabolizması genetik olarak yüksek aktivite hududunda bulunan ana follikül hücrelerinden kaynaklandığı kabul edilmektedir (43). Bizim, tiroid 1«ustalıkları materyelimiz arasında saptadığımız toksik olmayan sıcak nodul ensidansımız (Tablo : 8) de arzedilmiştir.

E— Gebelik ve Endemik Guvatr İlişkileri :

Memleketimizdeki iyod yetersizliği, gebelik sırasında incelenen tiroid parameterlerinde bazı alterasyonlara sebep olmaktadır. Rutin klinik çalışmalarda ve tiroid glandını ilgilendiren araştırmalarda faydalı olabileceği düşüncesiyle endemik guvatrlı gebede elde ettiğimiz verilere kısaca değinmek istiyorum:

Normal gebelikte, TBG'nin yükselmesine bağlı olarak bilhassa T-4, kısmen de T - 3 değerleri normal sınırların üzerine taşmaktadır. Total T - 4'deki bu yükseldik, Türkiye dışından alman örneklerde, vakaların % 60'mda saptandığı halde, bizim hastalarımızda normal sını aşan total T - 4 oran % 20 - 25 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 sını aşmaktadır. Bu bulgunun izahında bizim reverse T - 3 ile ilgili verilerimizden faydalanmamız mümkündür. Gerçekten r - T3 gebelik vakalarının önemli bir kısmında, normalin üstünde bulunmaktadır. Bu gözlem, bize gebelikte T - 4'ün T - 3'e dönüşümünün kısıtlandığını düşündürmektedir. Gerçekten T - 4'ün bioktif T - 3'e dönüşümünü kısıtlayarak, organizma, bol miktarda mevcut olan bağlı tiroid hormonlarının bioaktif orna dönüşümünü önlemekte ve bu yolla dokuları hipermetabolik etkilerden korumaya muvaffak olmaktadır.

Tablo-8

Endemik guvatr ve tirotoksikoz ilişkileri

	%
Tiroid hastahklan arasında tirotoksikoz insidansı	10,2
Toksik difiiz guvatr	67,0
Toksik nodüler guvatr	33,0
Tiroid hastahklan arasında toksik nodüler guvatr insidansı	3,4
Troid hastahkları arasında toksik olmayan otonom nodul insidansı	2,9
Kadın	90,4
E.G. bölgesinde oturanlar	88,4
1 yıldan daha eski nödüller	75,0
En yüksek yaş insidansı ; 40 yaşın üstünde	61,0

Tablo - 9

Endemik guvatr ve tiroid kanseri ilişkileri

	%
Endemik guvatrli hastalar arasında tiroid kanseri insidansı	0,6
Nodüler guvatrli hastalar arasında tiroid kanseri insidansı	8,8
Hipoaküf ve inaktif nodüler guvatrli hastalar arasında tiroid kanseri insidansı	12,68
Endemik guvatr bölgesinde yalayan tiroid kanserli hastalar	89,0
Endemik guvatrli hastada tiroid kanseri saptanması :	
3 yıldan eski endemik guvatrli hastalarda	82,0
6 yıldan eski endemik guvatrli hastalarda	75,0
Histopatolojik tiplerin oranı:	
Papiller kanser	65,6
Foliküler kanser	25,4
Diğer tipler	9,0
En yüksek tiroid kanseri insidansı	20-40 yaş arası

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

Serbest T - 3 ve serbest T - 4 değerleri gebelikte, genellikle normal hudutlarda kalmaktadır. Halbuki endemik guvatr vakalarında hem serbest T - 4, hem de serbest T - 3 değerlerinin önemli bir kısmı, Türkiye dışı memleketler için önerilen düzeylerin üzerinde bulunmuştur. İyod yetersizliğine bağlı olarak serbest T - 3'ün yükselebileceği, ve yeterli T - 3 temini için de serbest T - 4/Total T - 4 oranında nisbi bir artma olabileceği düşünülebilir. Bu veriler, Türkiye'de geçerli olan serbest T - 3 ve serbest T - 4 üst hudutlarının tekrar tayinini gerektirmektedir.

Endemik guvatrli gebede serbest T - 3 ve serbest T - 4 normal hudutlarda kalmakta, hatta önerilen düzeltmeler yapılnca, gebeliğin sonuna doğru normalin alt sınırına yaklaşmaktadır. Bu düşüş TBG'nin gebelik boyunca artışı ile izah edilmek istenmektedir. Halbuki, bu bulgumuzu T - 4 un T - 3 yerine reverse T - 3'e dönüşümü ile izah etmek mümkündür. Zaten bizim normal gebelik ve endemik guvatrli gebelik vakalarımızda TBG değerlerinde, diğer incelemelerin aksine, aşın bir yükselme kaydedilmemiştir.

Normal gebelikte ve endemik guvatrli gebede, TSH değerlerimizin ekserisi normal hudutlarda, bir kısmı ise normalin altında bulunmuştur. Endemik guvatr vakalarımızda ise ancak birkaç vakada TSH normalin üzerinde, fakat çoğunla normal sınırlarda veya normalin altında bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi endemik guvatrda, serbest T - 3'ün kompenstatuar yüksekliğine bağlı olarak TSH'nin inhibisyonudur. Bu bulgulardan anlaşılıyor ki, TSH yüksekliği muhtemelen iyod yetersizliği guvatanının gelişmesi için gerekli, fakat idamesi için gerekli değildir.

F-Endemik guvatr ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiler (24) :

Bizim cerrahi müdahaleye tabi tuttuğumuz materyetimizdeki hipoaküf ve inaktif nodüllerin % 12 - 68'inde tiroid kanseri saptanmıştır. Bunların % 89'u endemik guvatr bölgelerinde yaşamakta idi ve % 82'si 3 yıldanberi, % 75'i ise 6 yıldanberi tiroid hiperplazisi göstermekte idi (Tablo : 9). Endemik guvatrli hastaların en sık görüldüğü 20 - 40 yaş sınıın, tiroid kanseri için de ensidansın en yüksek bulunduğu sınırı oluşturmaktadır. Bu bulgular endemik guvatr ile tiroid kanseri arasındaki ilişkiye işaret etmekte ve endemik guvatr profilaksisinin önemini meydana çıkarmaktadır.

G— Endemik guvatr prevalensinin giderek artış sebepleri :

Türkiye'yi endemik guvatr bakımından ilgilen-diren diğer bir mesele de bu tür guvatr prevalensinin giderek artmasıdır. Bunu aşağıda özetlediğimiz fak-törlerle izah etmek mümkündür:

a) Bundan evvelki bahiste arzettiğimiz gibi, sahillerimize paralel ve senenin büyük bir kısmında yağmurla yıkanan sıra dağların mevcudiyeti önemli faktörlerden birini teşkil etmektedir.

b) Şehir ve kasaba sularının muhtelif tür boru-lar içerisinde nakledilerek, suyun toprakla olan iliş-kisinin kesilmesi. Böylece, iyoddan fakir dağlık bölge suyunu şehirlere taşıırken topraktan suda eriyen iyod bileşikleriyle zenginleşmemesi diğer bir sebebi oluş-turabilir. Bazı tür boruların suların zaten düşük olan iyod içeriğinden bir kısmı absurbe etmesi de tali bir faktör olarak ileriye sürülebilir.

c) Rafine besinlerin dalıa sık yenmesi ve hal-kım Em balık tüketiminin yeterli ve düzenli olmaması da bu hususta bir neden olarak kabul edilebilir. Çünkü, iyod birikimleri vücutta uzun zaman depo edilememektedir, organizma vücuda giren ve çıkan iyodu daima dengede tutmaktadır, yani, vücuda gi-ren iyod miktarı yeterli veya ihtiyacın üzerinde ise, dengenin muhafazası için vücuda giren miktar kadar iyodürün vücuda idrar ve feçes yolu ile terketmesi denge mekanizmasının işleyen prensibidir. Şu halde, ayda, hatta haftada bir defa yenen balığın iyod içeri-ğinin vücutta depo edilerek uzun süre iyod ihtiyacını karşılaması mümkün değildir.

iyod profiaksisi probleminde çare arandığı zaman bu faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir.

H—Sporadik guvatrını etiopatogenezi :

Tiroid fizyolojisinin aydınlatılmasından yararlar-na mukabil prevalensinin düşüklüğü dolayısıyla, sporadik guvatrın pratik tababetteki yeri sınırlıdır. Bu sebeple, genellikle konjenital defektlerle husule gelen ve tiroidin iyodu yakalama, hormonogenez, tirogiobulin (TG) formasyonu, TSH sentez ve stimü-lasyonu defektleri ve periferik dokuların tiroid hor-monuna cevap yetersizliği ile karakterize anomali-lere bağlı olarak gelişen sporadik tiroid bezi hiper-plazileri ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

1 Ötiroid guvatn komplikasyonlan :

ötiroid guvatrını komplikasyonlan arasında en önemlileri şöyle sıralanabilir :

/— *KOMPRESYON* : Orta ve büyük hacimli.

bilhassa nodüler guvatrlar, özofagus, trakea, recurrens sinirler ve damarlar üzerine baskı yapabilirler. Buna bağlı olarak disfaji, disfoni ve stridor, dispne ve siya-noz gelişebilir. Bazı belirtiler en ziyade substernal gelişim gösteren tiroid hiperplazilerinde gözlenir. Dil kökünde gelişen bir ektopik tiroid hiperplazisi dispne ve disfaiye sebep olabilir.

2- *HABİS DEJENERESANS* : Soliter 3 ti-roid nodüler guvatrlardan sintigrafik yöntemlerle inaktif veya hipoaktif, ultrasonografik yöntemlerle solid (ekojenik) veya mikst (solid ve kistik) olanlar, muhtelif istatistiklere göre % 12,5 - 25,0, nornoaktif olanlar ise % 5 oranında habis dejeneresans gösterir-ler. Hiperaktif tiroid nodüllerinin habisleşmesi istis-naidir. Kistik nodüllerden, çapı 3 - 4 cm. den daha büyük olanlarında da habis lezyon şüphesi mevcuttur.

3- *TİROİDİT*

4-...*TİROİD İÇİ KANAMA* : Muhtelif stress'leri takiben ve genellikle ani olarak gelişir; ağrılıdır; spontane gerileme önemli vasıfıdır. Bununla beraber bir Kısmı gerilemeyerek sert bir kist veya nodul halinde kalabilir. Sedimentasyonun normal kalışı subakut tiroidillerden ayrılmasına yardımcı olur.

6— *ENDEMİK HİPOTİROİDİZM* : I - 131 uptake'lerinin yüksek bulunuşu ve tiroid otoantikor-lanm saptanmaması ile primer hipotiroidizmden ay-rılır. Bu vakaların bir kısmında sağırılık ve dilsizlik, metitai ve somatik yetersizlik, spastisite ve motor disfonksiyonu gelişmektedir.

6- *TOKSİK MODÜLER GUVATR* / Hiperaktif nodüller ve multinodüler guvatrlar, ılık, sıcak ve tok-sik nodüler guvatra doğru bir gelişme gösterebilirler, iyodlu tuz ile yapılan profllaksinin, eski ve otonomi eğilimli nodüler guvatrlann toksik nodüler gır/afra dönüşümünü süratlendirdiği bilinmektedir.

iyod yetersizliğinin çok önemli bulunduğu böl-gelerde T3 -Tirotoksikoz prevalensinin. daha yüksek olduğunu arz etmiş tik.

J **Pratik** uygulamada önerdiğimiz testler (27-a) ;

Endemik guvatrın tanısında ve ayırıcı tanısında memleketimizdeki pratik uygulama dikkate alınarak, önerdiğimiz testleri şöyle özetleyebiliriz:

a) Tiroid hormonlanm kandaki total ve ser-best fraksiyonlarının tayini, dikkatle ve tecrübeli kimseler tarafından yapılmak ve daha evvel arz edilen özellikler dikkate alınmak koşulu ile, en yararlı bil-

giyi sağlayabilen incelemeyi teşkil eder. Memleketimiz için önerilen sınırlar dikkate alınmak şartı ile, normal hudutlarda bulunur. Tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde, hem T3, hem de T₄ düzeyleri beraber incelenmektedir. Aksi halde T3 -tirotoksikoz ve T4 -tirotoksikoz tanıların konması mümkün olmaz.

b) Tiroid fonksiyonlarının aşikar ve latent yetersizliğinde TSH genellikle yüksek bulunur.

c) Plazmanın proteine bağlı radyo -iyod oranları, endemik guvatrın tanısında faydalı olmamakla beraber, tiroid hormonları değerleri ile beraber tefsir edilmek ve hataları dikkate alınmak şartıyla, vakaların % 90'ında tirotoksikoz'dan ayırımında faydalı olabilir.

d) Tiroid hormonlarının kandaki serbest fraksiyonları ve TMSI gebelikte endemik guvatrın tirotoksikozdan ayırımında faydalanılan en önemli parametrelerdir (27 - a).

e) Şüpheli vakalarda, TRH stimülasyon ve T3 süpresyon testleri, endemik guvatrın tirotoksikozdan ayrılmasını sağlar.

f) Anti - mikrozomal antikörlerin tayini, şüpheli vakalarda, endemik guvatrın Hashimoto hastalığından ayırabilen önemli testlerden biridir.

g) Tiroidin sintigrafik ve ultrasonografik incelemeleri, nodüler guvatriarın hem aktivitesini, hem de sonografik özelliklerini tayin eden testlerdir. Nodüler guvatriarın tedavisinde bu inceleme yöntemlerinin sağladığı bilgiler, tedavi türünün tayininde etkili olabilmektedir.

Tiroidin radyo-nukleidlerle yapılan incelemeleri, gebelerde ve gebelik şüphesi olanlarda ve küçük çocuklarda yapılmamalıdır. Çocuklarda zorunlu endikasyon bulunduğu takdirde, Technetium -99 m tercih edilmelidir. Gebelik şüphesi olan kadınlarda ancak menstruel kanamaların belirmesini takiben radyo - nukleidlerle incelemeler yapılabilir.

İyod allerjisi olan şahıslarda radyo - iyod ile yapılması planlanan incelemeler hastaya, adele içerisinde, 40 mg prednisolon ve 1 ampul antihistaminik zerkiauen ve ııaı yolla antihisi-aminik tedavi başladıktan 6 saat sonra uygulanmalıdır.

h) Habis tiroid lezyonu şüphelenilen vakalarda, Klinik ve biyolojik bulgular, tiroid lezyonunun tedavisi bakımından yeterli bilgi sağlamadığı koşullarda, tiroidin cerrahi biyopsisi gereklidir.

i) Ancak istisnai durumlar, tiroid bölgesinin, bilgisayarlı tomografi (CT), nükleer manyetik rezonans (NMR) gibi yöntemlerle incelenmesini gerektirir.

j) Sporadik guvatrda tanı, defektin yer ve

türüne göre uygulanan testlerle konabilir. Örneğin, iyodür transport defetti, tiroidin - - 131 uptake'lerinin düşüklüğü ile, organifikasyonu iefekti, perklorat boşaltma testi ile, enzim defektleri, spesifik enzimlerin araştırılmasıyla, T - 4 ün T - 3'e dönüşümü defekti, bizim önerdiğimiz T - 4 yükleme testi (27 - a) ile, Tg ve TSH defektleri, bu bileşiklerin tayini ile meydana çıkabilir.

Hormon sentezinde ki genetik defektlerin önemli bir kısmında, tiroidin I -131 uptake'leri normal bulunduğu halde, tiroid hormonu düzeyleri, bilhassa T - 4 düzeyleri düşüktür.

Bazı sporadik guvatr vakalarındaki organifikasyon defektini meydana çıkaran perchlorate boşaltma testinde, hastaya, tiroid bezinin I - 131 uptake i tayin edildikten sonra, potasyum perchlorate verilir ve gene muayyen bir süre sonra tiroidin I - 131 uptake'i tayin edilir, Tiroid bezindeki aktivitenin, perchlorate'ı takiben, anlamlı bir şekilde düşmesi, glandda inorganik iyodun aşım miktarlarında bulunduğuna, başka bir deyimle, inorganik iyodun, organik iyoda dönüşmediğine işaret eder. Çünkü, perchlorate, tiroid bezinden organik iyodun atılmasına sebep olmaktadır.

TEDAVİ (27-a)

Endemik guvatnın tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemlerden faydalanılır. Tiroid hiperplazisinin difüz veya nodüler oluşu, tedavinin seçilmesinde etkili olduğundan, tedavi yöntemlerinin uygulanmasını, guvatnın anatomik formuna göre takdim etmeyi gerekli buluyoruz.

I— Ötiroid diiz guvatrın İÖDG) tedavisi :

Tiroidin difüz hiperplazisinde uygulanacak tedavi, esas itibariyle, medikal vasıtaları içerir.

Medikal tedavide esas prensip, hastaya tiroid hormonları vererek, endemik şuvatrda tiroid bezi hiperplazisine sebep olduğu kabul edilen, TSH salgısını baskılayıp, tiroid glandının istirahat sevk edilmesidir. Gelişmiş bir tiroid bezi hiperplazisi üzerine iyodun etkisi yoktur. Aksine, iyod, eskimiş ve otonomi kazanmış nodüler guvatr vakalarının, toksik nodüler guvatra dönüşmesine sebep olabilmektedir, Bu sebeple toksik olmayan tiroid bezi hiperplazisinde iyod kullanmıyoruz.

Tiroid hormonu kaynağı olarak birçok preparasyon mevcuttur. Bunlar genellikle küçük dozlarla başlanıp, gerekli supresif dozlara kadar, hastanın tolerans hudutları içerisinde kalmak koşulu ile, ted-

ricen yükseltilir. Yüksek dozlarla başlarTMası bazı yan etkilere sebep olur. Günlük dozlar bir veya iki defada verilebilir. Tiroid hormonlarının yemekten evvel verildiğinde, barsaklardan % 70 oranında, yemekten sonra verildiğinde ise % 50 oranında emildiği bilinmektedir. Ancak aç kamına alındıklarında allerjik reaksiyonların daha sık olduğunu müşahade ettik (27 - a).

Gebelik esnasında tiroid hormonu kullanmanın önemli bir mahzuru yoktur. Çünkü, tiroid hormonları yalnız çok yüksek dozlarda placenta baryerini kısmen aşabilmektedirler. Gerçekten, annenin endojen veya oral yolla aldığı tiroksin, placentadaki monodeiyodinaz enzim sistemi aracılığı ile biyoaktif reverse - T₃e dönüşünülerek amnios sıvısına atılmaktadır. Ancak, verilen dozların yeterli olup olmadığının izlenmesindeki güçlükler ve hastanın yakın kontrolü imkanlarının genellikle kısıtlı olması dolayısıyla, tiroid hormonunun gebelik esnasında kesilmesi ve doğumu takiben tekrar başlanması gelenek haline almıştır. Bununla beraber endemik guvatrli gebenin total T - 3, total T - 4, serbest T - 3, serbest T - 4 ve TMSI ile izlenmesi ve tiroid bezinde önemli büyüme veya tiroid hormonlarının yetersizliğine ait kriteriyumlar saptandığında tiroid hormonu ile tedavinin başlanması gerekir. Bu hastaların aynı kriteriyumlarla izlenerek, tiroid hormonu dozlarının ayarlanması tabiidir. Tiroid hormonu ile tedavi gören gebeye, verilen tedavinin, kontrol altında tutulması ve dozlarının iyi ayarlanması koşulu ile fetus'a zarar vermeyeceği izah edilmelidir. Aksine, hipotiroidizm'in gelişmesi halinde, fetusun zarar göreceği bildirilmelidir (27 - a).

Difüz guvatr vakalarında cerrahi endikasyonu nadirdir. Ötiroid 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, büyük hacimli difüz guvatr vakalarında cerrahi tedaviyi öneriyoruz.

Tiroid hormonu preparatları kullanıldığında gözlenen etkiler arasında, allerjik cilt reaksiyonları ve intolerans belirtileri ön sırayı alır.

Tiroid hormonlarının sahip olduğu hipermetabolik etkiler dolayısıyla kalp hastalıklarında kullanılmaları özel tıbbi kontrol ve önlemleri gerektirir (27-a).

II Otiroid nodüler guvatrm (ÖNG) tedavisi :

Bu tür guvatrların tedavisi muhtelif sebeplerden dolayı, bazı güçlükler arz etmektedir. Gerçekten,

1. Soliter nodüllerin bir gu mbunda, yani, ul-

trasonografı ile solid (veya mikst, yani solid ve kistik), sintigrafik incelemelerle de hipoaktif veya inaktif olan soliter tiroid nodüllerinde habis dejeneresans ensldansı yüksektir (Değişik istatistiklere göre % 12,5 - 25,0 arasında).

2. Halbuki ultrasonografide kistik oldu klan saptanan hipoaktif nodüllerin habis dejeneresansı istisnaidir (ancak büyük hacimli kistik nodüllerde habis dejeneresans ihtimali bahis konusudur).

3. Normoaktif nodüllerde habis dejeneresans ihtimali düşük ve % 5 civarındadır (hakikatte, bu tür nodüllerin doku kalınlığı dikkate alınır, bir kısmında relatif hipoaktivitenin farkına varılabilir). Ayrıca, derin ve hipoaktif bir nodul de, üzerindeki normal tiroid dokusu tarafından kamufle edildiğinden, normoaktif görülebilir,

4. Hiperaktif bir nodulun habis dejeneresans ihtimali ancak istisnai olduğu halde, bunların toksik nodüler guvatra dönüşmesi oranı yüksektir.

Şu halde, soliter nodülde tedavi esas itibarıyla, bu tür guvatrm habisleşme eğilimine göre tayin edilmelidir.

Bir soliter nodulun habisleşme eğilimini meydana çıkarmak için çeşitli kriteriyum ve yöntemlerden faydalanılabilir.

1. I - 131 ile yapılan tiroid sintigrafisinde saptanan hipoaktif nodüllerin % 12,5 — 25,0'inde habis lezyonlar saptanmakta veya malignité potansiyeli öngörülmektedir.

2. Tiroidin ultrasonografik incelemelerinde saptanan solid ve mikst (solid ve kistik) lezyonların %20' sinin habis olduğu veya malignité potansiyeli taşıdığı bilinmektedir.

3. Kistik kvyonlardan, çapı 3-4 cm.den daha büyük olanlarında habis lezyon şüphesi mevcuttur.

4. Son yıllarda tiroidin habis lezyonlarının tanısında aspirasyon biyopsisinin tefsirindeki güçlükler, aspire edilen örneğin habis lezyona isabet etmemesi ve bilhassa bu yöntem ile toiiiküler tümörlerin tanısında saptanması gerekli olan kapsül ve damar invazyonunun meydana çıkılmaması, lezyonun tabiatı bakımından hatalı tam ve tedaviye sebebiyet vermektedir. Aspirasyon biyopsisinin tefsirinde bu bilgilerin dikkate alınması gereklidir.

5. Tiroid kanseri ensidansının, 40 yaşından gençlerde, erkeklerde ve çocukluğunda tiroid glandı bölgesi X ışımına manız kalmış kimselerde yüksek olduğu bilinmeli ve hastanın tedavi yöntemi seçilirken bu faktörler üzerinde durulmalıdır.

6. Klinik kriteriyumlar kesin olmamakla beraber, sert ve yapışık tek nodüllerde habislik şüphesinin

yüksek olduğu hatırlanmalı, servikal adenopati veya kompresyon belirtilerinin (örneğin, vokal kord paralizi) tiroid Kanserinin geç devrelerine ait işaretler olabileceği unutulmamalıdır.

7. Subakut tiroidit semptom ve belirtilerini (ağrı, yüксеle sedimantasyon ve düşük I - 131 uptake'i) gösteren bir vakada steroidlerle herhangi bir dikelme saptanmazsa, hapis psödotiroidit düşünölmeli ve tiroid biyopsisi ile mikroskopik inceleme yapılmalıdır.

Yukanda sıralanan kriteriyumlara uyan söüter nodul vakalarında cerrahi tedavi düşünölmeli, habis lezyon şüphesi olan vakalarda, ayrıntılı incelemeler yapmadan, uzun süreli supresif tedavilere yönehrtemelidir,

ENDEMİK. GUVATRDA PROFİLAKSİ

İyodun organizmadaki en önemli fonksiyonu tiroid hormonu istihsalindeki yeridir. Tiroid glandma, ancak yeterli iyod sağlandığı koşullarda tiroid hormonu, ihtiyacı karşılayacak düzeylerde sentez edilebilir.

Araştırmaların, memleketimizde bir günde vücuda girmesi gereken iyod miktarının 150 µg, olduğunu meydana çıkarmıştır. Gerçekten vücuda bu düzeylerde giren iyod, aynı miktarda iyodun idrar ve feçes ile kaybına yol açarak, metabolik dengeyi sağlayabilmektedir (27 - a).

Bizim önerdiğimiz NaCl/KI oranı 15000/1'dir. Bu oranla, 1 gm. tuz 50 y g. civarında iyod sağlamaktadır. Yaptığımız incelemeler, bazı istisnalar hariç, bir şahsın günde ekseriya 2 - 3 gm. civarında tuz tükettiğini göstermektedir. Bu miktardaki iyodlu tuz ile vücuda sağlanan iyod, günlük iyod "intake"ini optimum seviyelere rahatça çıkarabilmektedir. Ayrıca, bu miktar iyodun, "iyod profilaksisi yan etkileri"ne de istisnaen sebep olacağı kanısındayız.

İyod vücutta depo edilemediğine göre, önerilen miktardaki iyodun düzenli ve hergün alınması gereği bilinmektedir.

Tali bir faktör gibi görünmekle beraber, tahılın çok tüketildiği toplumumuz, için bir diijer koruyucu yolun, ekmeğin iyod içeriğinin balık unu ile zenginleştirilmesidir. Böylece yağmurlarla denizlere taşman tabii iyod bileşiklerinin tekrar vücuda çevrilmesi yollan aranmalıdır.

İyod profilaksisinin husule getirdiği en önemli yan etki "iyodla husule gelmiş tirotoksikoz"dur. Buna "Jod Basedow" dendiğini biliyoruz. Ancak, iyod profilaksisi ile husule gelen tirotoksikoz daha çok "Plummer Hastalığı" tipinde olduğuna göre,

"Jod Basedow" deyimini kullanmanın pek yerinde olmadığı kanısındayız.

İyod profilaksisinin yeni başlatıldığı bir memleket olarak bahis konusu yan etkilerin gelişmesini önlemek için, genel hatlarıyla şu önerilerde bulunacağız;

1. İyod ile yapılan endemik guvatr profilaksisinde, iyoda ait yan etkilere meydan vermemek için, tuza eklenen KI oranlarını düşük tutmak lazımdır. Kanımızca, bizim memleketimiz için, önerdiğimiz oranlarda iyodlu tuz (15000/1, NaCl/KI oranı), genellikle bir günlük optimal iyod ihtiyacını karşılayan en uygun oranı teşkil etmektedir. Bu oranda hazırlanmış tuz, günde 3 gm.'ı aşmadıkça, genellikle herhangi bir potansiyel risk taşımaz. Ancak, 40 yaşının üstünde ve eski nodüler guvatr kimselerde, iyodlu tuz tüketimi, bilhassa bu miktarların üzerine çıktığında, iyoda bağlı tirotoksikozu tahrik bakanından bir risk faktörü haline dönüşebilir. Teşekkül etmiş tiroid hiperplazisinin iyod profilaksisinden, istisnai vakalar hariç, faydalanamayacağını bilerek ve iyoda bağlı tirotoksikozun bilhassa bu guvatr kimselerde (genellikle eski nodüler guvatr olanlarda) husule geldiği dikkate alınarak, potansiyel risk teşkil eden yaş gurubu (en ziyade 40 yaşından sonra) ve guvatr tipi belirtilerek, profilaksi yapılan endemi bölgeleri popülasyonunun eğitilmesi icabeder. Kısaca, iyod profilaksisinin bilinçli olarak yapılması elzemdir.

2. Endemik guvatr ile ilgili bilhassa endemi bölgelerinde görevli meslekdaşlarımız da iyod profilaksisi bakımından aşağıdaki hususlara dikkatlerini çekmek isterim.

a) Lugol solüsyonunun tedavi ve koruyucu maksatlarla kullanılışı, aşın iyoda bağlı tirotoksikoz'a sebep olabilmektedir.

b) İyod, genel olarak, endemik guvatrın olağan bir tedavi yöntemi olmayıp, ancak optimal miktarlarda verildiği takdirde, bir endemi bölgesindeki genç ve guvatrsız nesli tiroid hiperplazisinden korumaktadır ve iyod profilaksisi yalnız bu maksatla yapılmaktadır.

c) Teessüs etmiş tiroid hiperplazisinde, istisnai vakalar hariç, iyod tedavisi faydasız olduğu gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Yaş ilerledikçe bir kısım otonom nodüller, profilaktik dozlardaki iyodla dahi toksik nodüler guvatra dönüşebilmektedir.

d) Endemi bölgesi popülasyonunun iyod profilaksisi yönünden bilinçlendirilmesi, bilhassa bu bölgelerde görevli meslekdaşlarımız tarafından yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1» Arstila, A. ve arkadaşları ; Acta End., 60 : 612, 1969.
2. Clements, F.W., Wishart, J.W. ; Meta., 5 : 623, 1956.
3. Clements, K.W. ; Brit. Med. Bull., 16 : 153, 1960.
4. Drexhage, H.A. ve arkadaşları : Lancet, 2 : 287, 1980.
5. Feder, N. ; Nature, 263 :67, 1976.
6. Gaitan, E.ve arkadaşları ; J. Clin, endocr. and Meta., 28 ;17SO, 1968.
7. Gaitan, F. ve arkadaşları : Trans Ass. Amer. Physicians, 82 : 141,1968.
8. Gaitan, E. ve arkadaşları i Endocrinology (Ed, R. Scow), Proc. of the 4th International Congress of Endocr. Washington 1972, pp : 1143.
9. Gaitan, E. ; Endocrinology, Proc. of the V* International Congress of Endocr. Excerpta Medica (Ed.VJH. J.James), 1977,pp :362.
10. Gibsori, H.B. ve arkadaşları, i Med. j. Aust., 1 ; 875, 1960.
11. Green, R., Ferrow, H. ; j. of Endocr., 17 : 272, 1958.
12. Hüllender, C.S. : Lancet, 1/7751 : 609, 1972.
13. Kılpatrick, R. ve arkadaşları : Adv. in Thyroid Res. (Ed, R. Pitt Rivers), Pergamon Press. 1961, pp : 273.
14. Kohler, H. ; Clin. Endocr. Oxf., 2 : 327, 1973.
15. Koloğlu S., Koloğlu, I.3. : A.C. Tıp Fak. Mec, XIX/ III ;372, 1966.
16. Koloğlu, S., Koloğlu, I.3. Candan, İ. : A. O. Tıp Fak. Mec, XIX/4 : 811, 1966.
17. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXI/ 2 :242, 1967.
18. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXI/ 2:420, 1968,
19. Koloğlu, S., Koloğlu, E.3., Erdoğan, G. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXI/3 : 703, 1968.
20. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B., Bulay, O. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXI/3 : 719, 1968.
21. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXIII/ 36 : 1709, 1970,
22. Koloğlu, S.: IAEA Research Contracts Technical Report SeriesNo. 105,Vienna, 1970.
23. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B. : A.C. Tıp Fak. Mec, XXIV/6 : 1074, 1971.
24. Koloğlu, S. ve arkadaşları : Tiroid bezi ve hastalıkları simpozyumu - Diyarbakır Tıp Fak. Yayın No: 4, 1971, s. 122 • 129.
25. Koloğlu, S., Koloğlu, L.B. i Biomedicine (Express), 19/3 :94, 1973.
26. Kelçeli, S. ve arkadaşları : RIA ve Türkiye'de Tiroid Hastalıklarının Tanısında ve Tedavilerinin izlenmesinde RIA ile yapıları tiroid fonksiyon testlerinin önemi, A.C. Tıp Fak. Endok. ve Meta. Hast. Kürsüsü yayım. No. 1, 1977, S : 62
27. a) Koloğlu, S. : Türkiye'de Endemik Guvatr. Elif Matbaası (Ankara) 1984, 73 sayfa
27. b) Koloğlu ve arkadaşları ; A.C. Tıp Fak. Mec, XXXI/2 : 1050, 1978.
28. Koutras, D.A., Alexander, W.I). : Lancet, 7154 : 784, 1960,
29. Kreula, M., Kiesvaara, M. : Acta Chem. Scand., 13 : 137 5,1959.
30. Under, D., Gartler, SİM. : Science, 150 : 67, 1965.
31. Majeska, R. J. ve arkadaşları : Endocr., 107 : 1494, 1980.
32. Malamos, P. ve arkadaşları : j, of Clin. Endocr. and Meta., 32 : 130, 197 1.
33. Peltola, F., Knısius, I. E. : Acta Endocr., 33 : 603. 1960.
34. Peltola, P., Knısius, I. E. : Acta Endocr., 34 : 12i, 1960.
35. Peltola, P. ; Adv. in Thyroid Res. (Ed. R. Pitt Rivers), Pergamon Press, 1961 s : 10
36. Peltola, P. ; Current Topics on Thyroid Res., Academic Press, N.Y. 1965, s: 872.
37. Pisarev, M.A. ve arkadaşları» :J, Endocr., Invest., 3 : 317 , 1980,
38. Raport, B. ve arkadaşları : j. Clin, Invent., 56 : 516, 1975.
39. Rentsch, H.P. ve arkadaşları :J. of Clin. Endocr. and Meta., 53 ; 514, 1981.
40. Saddock, C.ve arkadaşları :Acta Endocrinol. (Copenh.) 88 ;517, 1978.
41. Sherwin, J. R., Tong, W. : Biochem. Biophys. Acta, 404 • 30, 1975.
42. Studer, H. ve arkadaşları : Endocrinology, 102 : 1576, 1978.
43. Studer, H. Kameili, F. : Endocrine Reviews, 3/1 : 40, 1982.
44. Sungur, İd Karapars, R., Paya, D. : Doğa Bilimleri Dergisi (TIP), 5 :92, 1981.
45. Irgancıoğlu, I., Hatemi, İI. ve arkadaşları : İ.G, Cerrahpaşa Tıp Fak, Nükleer Tıp Enst. yayın No : 1, İstanbul, 1982.
46. Virtanen, A. j . , Kreula, M. : Acta Chem. Scand., 12: 580, 1958.
47. Virtanen, A. J., Kreula, M. :Acta Chem. Scand., 13: 1043, 1959.
48. Vought, R. A., London, W.J. : Amer j. of Clin. Nutr., 14 : 186, 1964.
49. Weeke, J., Gundersen, HJ.G. : Acta Endocrinol (Copenh.), 89 : 659, 1978,
50. Wnght, H. : Nature, 181 : 1602, 1958.
31. Witght, E., Sinclair, D.E. , N, Z. J. Agr. Res., 1 : 477, 1958.
52. Wright, E. : N. Z. J. Agr. Res., 2 : 903, 1959.
53. Wright, E., Sinclair, D.P. : X. Z. J. Agr. Res., 2 : 933, 1959.
54. Zakarija, M. ve arkadaşları : Endocrinology, 92 : 1.349. 1973.