

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HADİM İLÇESİ VE YÖRESİNDE TİROİD BEZİ
HASTALIKLARININ YOĞUNLUĞU**

Melike TAŞCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİMDALI

Danışman

Prof. Dr. Behiç SERPEK

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HADİM İLÇESİ VE YÖRESİNDE TİROİD BEZİ
HASTALIKLARININ YOĞUNLUĞU

Melike TAŞCAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Behiç SERPEK

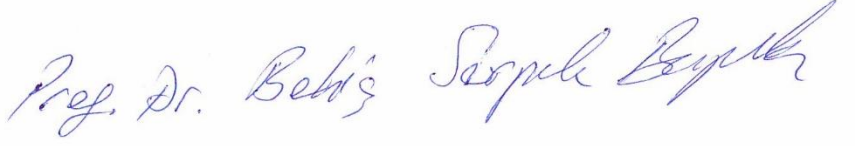
Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 10202040 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA -2014

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Melike TAŞCAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Veterinerlik Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU 

Danışman: Prof. Dr. Behiç Sarpel Bayrak 

Üye: Prof. Dr. Erkan KASKIN 

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih vesayılı kararıyla kabul edilmiştir

ÖNSÖZ

Gıdalar ve su ile insan vücuduna alınması gereken elementlerden olan İyodun yeterli miktarda bulunmadığı bölgelerde önemli bir sağlık sorunu olan guatr hastalığı ortaya çıkar. Özellikle denizlerden uzak dağlık bölgelerde toprakta yeterli miktarda iyot bulunmaması nedeniyle bölgede yaşayan insanların % 10'undan fazlasında hastalığın görülmesine endemik guatr adı verilmektedir. Guatr hastalığı sadece topraktaki yetmezliğe bağlı olmayabilir. Bazı bölgelerde özellikle kış aylarında çok tüketilen, iyodun emilimini ya da beze alınımını sınırlayan gıda maddelerinden de kaynaklanabilmektedir.

Konya iline bağlı Hadim ve Taşkent ilçeleri de Toros dağlarının kuzey eteklerinde 1510 ve 1500 rakımda kurulmuş yerleşim birimleridir ve endemik guatr hastalığının geliştiği bölgelerin tanımına uymaktadır. Bu bölgelerin taranması ve endemik guatr bulunup, bulunmadığının belirlenmesinin halk sağlığı açısından önemli olduğu kanısına varılmış ve Hadim Devlet hastanesine başvuran ve hipotiroid ya da hipertroid tanısı konulan hastalar taranarak değerlendirilmiştir

‘Hadim İçesi ve Yöresinde Troit Bezi Hastalıklarının Yoğunluğu’ konulu tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Danışmanım Sayın Prof. Dr. Behiç SERPEK’e , yüksek lisans eğitimi sırasında emeği geçen hocalarıma, Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Vet.Hek Nagehan ÖZGÖKÇEN’e, Uzman Avni İLİK’e, tez çalışmamda kullandığım verilerin toplanmasında emeği geçen Hadim Devlet Hastanesi çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Tiroit Bezi.....	2
1.1.1.Tiroit Bezinin Tarihçesi	2
1.1.2. Tiroit Bezinin Embryolojisi	3
1.1.3.Tiroit Bezinin (Glandula Thyroidea) Anatomisi.....	5
1.1.4.Tiroid bezinin histolojik yapısı	7
1.1.5.Tiroit Bezinin Damarları	8
1.1.5.1.1. Süperior tiroit arter (STA) (A. thyroidea superior)	8
1.1.5.1.2. İnferior tiroit arter (İTA) (A. thyroidea inferior)	8
1.1.5.1.3. Tiroidea ima arter (A. thyroidea ima).....	9
1.1.6. Tiroit Bezinin Sinirleri	10
1.1.7. Tiroit Bezinde Hormon Üretiminin Kontrolü	12
1.1.8. Tiroit Bezinin Hormonları	16
1.1.9. Tiroit Bezi Hormonlarının Üretimi	18
1.1.10.Tiroit Bezi Hormonlarının Kanda Dağılımı ve Taşınması	22
1.1.10.1.A. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG).....	22
1.1.10.1.B. Transthyretin (TTR)	23

1.1.10.1.C. Albumin	23
1.1.11.Tiroid Bezi Hormonlarının Metabolizma, Büyüme, Başkalaşım ve Kalp Kası Konsantrasyonlarına Etkileri	26
1.1.12. Serum TSH Düzeylerinin Tiroit Bezi Hormonları Hattındaki Fonksiyonlarının Saptanmasındaki Önemi	27
1.1.13.Tiroit Bezi Fonksiyon Bozuklukları	28
1.1.14. Endemik Guatr	30
2.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3. BULGULAR	35
4.TARTIŞMA	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
6. ÖZET.....	47
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AID	: Apical iodide transporter
ATP	: Adenozintrifosfat
cAMP	: Siklik adenoazinmonofosfat
D101	: 5'-deiyodinaz 1
D102	: 5'-deiyodinaz 2
D103	: 5-deiyodinaz 3
FT₃	: Free Triiyodotireonin
FT₄	: Free Tiroksin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
I⁻	: İyodid
IGF-I	: İnsülin Growth Factor-I
EGF	: Epidermal Growth Factor
MCT8	: Monokarboksilat transporter
NADPH	: Nikotinadenindinükleotidfosfat
Na⁺/K⁺-ATPaz	: Sodyum/Potasyum-adenozintrifosfataz
NIS	: Natrium-İodid-Symporter
OATP14	: blood-brain barrier-specific anion transporter 1
OATP1C1	: Organic anion-transporting polypeptide 1c1
rT₃	: Reverz T ₃ (3,3',5'- triiyodotreonin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TDAM	: İyodsuz thyronamin
TETRAC	: Tetrahidroasetik asit
Tg	: Tireoglobulin
TIAM	: Mono iyodothyronamin
TRH	: Tireotropin Releasing Hormon
TRIAC	: Triiodothyroasetik asit,
TSH	: Tiroit Stimüle Edici Hormon
TTR	: Transthyretin
UCPI	: Uncoupling protein 1
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1.10.1.1. Troit Bezi Hormonlarının Taşıyıcı Proteinleri.....	22
Tablo 1.1.14.1. İyot Yetersizliklerinin Sınıflandırılması	31
Tablo 3.1. .Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımlar.....	35
Tablo 3.2. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların İlçelere Göre Dağılımları.....	36
Tablo 3.3. Hipo-ve Hipertiroidli HastalarınYaşGruplarına Göre Dağılımları	38
Tablo 3.4. TSH ve FT ₄ Düzeylerinin Cinsiyete Göre Değişimleri	39
Tablo 3.5. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların TSH ve FT ₄ Düzeyleri	40
Tablo 3.6. Hadim ve Taşkent ilçelerinde Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların TSH ve FT ₄ Düzeyleri.....	41
Tablo 3.7. TSH ve FT ₄ Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1.3.1. Tiroit bezinin yerleşimi.....	5
Şekil 1.1.5.2.1. Tiroit bezinin arterleri, venleri ve sinirleri.....	10
Şekil 1.1.7.1. Tiroit bezi salınımının hipotalamus ve hipofiz kontrolü üzerinden regülasyonu.....	13
Şekil 1.1.7.2.1. Hipofiz bezinde TSH biyosentezi	15
Şekil 1.1.8.1.1. Tiroksin hormonunun (T_4) kimyasal yapısı	17
Şekil 1.1.8.2.1. Triiyodotrionin (T_3) hormonunun kimyasal yapısı	17
Şekil 1.1.9.1.1. Yeterli miktarda iyot alınmasında vücudun iyot metabolizması	18
Şekil 1.1.9.2.1. Tiroit Hormonlarının Biyosentezi.....	19
Şekil 1.1.10.2.1. Tiroit bezi hormonlarının etki mekanizmaları	24
Şekil 1.1.10.2.2. Tiroksine deiyodazların etkileri	25
Şekil 3.1. Hipo- ve hipertiroidli hastaların cinsiyete göre dağılımları.....	36
Şekil 3.2. Hipo- ve hipertiroidli hastaların ilçelere göre dağılımları	37
Şekil 3.3. Hipo- ve hipertiroidli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları	38
Şekil 3.4. TSH ve FT_4 düzeylerinin cinsiyete göre değişimleri.....	39
Şekil 3.5. Hipo- ve hipertiroidli hastaların TSH ve FT_4 düzeyleri.....	40
Şekil 3.6. Hadım ve Taşkent ilçelerinde Hipo- ve hipertiroidli hastaların TSH ve FT_4 düzeyleri	41
Şekil 3.7. TSH ve FT_4 düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımları	42

1.GİRİŞ

Tiroit canlılarda ürettiği hormonlarıyla başta bazal metabolizma olmak üzere birçok vücut fonksiyonlarını etkileyen çok önemli endokrin bir bezdir (Sinan 2006) ve gıda ile alınan iyodu depolayarak tiroit bezi hormonları olan Triiyodotironin (T_3) ve tetraiodyotironin (Troksin T_4) biyosentezinde kullanır (Taşkara 2006).

Gıdalarla alınan iyot miktarı bölgelerin topraklarındaki iyot miktarına bağlıdır. Denizlerden uzak, dağlık iç bölgelerde topraktaki iyot miktarının yetersizliğine bağlı olarak tiroit bezinde yeterli miktarda iyot depolanamaz ve yeterli miktarda tiroit bezi hormonları sentezlenemez (Hatemi 1999, Gergin 2008).

Kandaki hormon miktarının düşmesine bağlı olarak ta hipotalamustan TRH, hipofizden TSH biyosentezi yükselir ve tiroit bezi hormon üretimi için aşırı uyarıldığından büyümeye başlar, sonuçta tiroit bezinin büyümesiyle karakterize guatr hastalığı oluşur (Yıldırım 2008).

İyottan yetersiz bir bölgede yaşayan insanların % 5-10 arasında guatr görülürse bu tür olaylara endemik guatr adı verilmektedir (Aydın ve Güneydoğu 1997).

Ülkemizin Konya ili de dâhil olmak üzere büyük bir kısmında iyot yetersizliğinin bulunduğu bilinmektedir. Özellikle dağlık bölgelerde buzulların erimesi döneminde iyodun toprağın derin tabakalarına göçmesi sonucu iyot yetersizliği yoğun olarak görülmektedir (Gergin 2008, Bozkurt ve Bektaş 2010).

Bu çalışmada Toros dağları eteklerine kurulmuş iki ilçede hipotiroid ve hipertiroidlerin görülme sıklıklarının belirlenmesi endemik bir guatrın bulunup bulunmadığının ortaya konması amacıyla 1 yıl boyunca Hadim Devlet Hastanesine başvuran hastalarda yürütülmüştür.

1.1.Tiroit Bezi

1.1.1.Tiroit Bezinin Tarihçesi

Tiroit terimi eski Yunancada kalkan şekilli anlamına gelen thyreoides kelimesinden köken alır (Erbil 2005).

Mısır uygarlığının (M. Ö. 4000 yılları) Hiyelograf yazıtlarında, şekillerinde ve tapınak resimlerinde boynun servikal yapıları ayrıntılı bir şekilde verilmiş, özellikle sternokleidomastoid kaslar, krikoid kıkırdak yapıları anatomik olarak resimlere yansımıştır (Karakan 2008).

M.Ö. 1600 yılına kadar eski çağlarda Çinliler, yanmış sünger ve deniz yosununu guatr tedavisinde kullanmışlar (Öner 2008) ve tiroit bezini tıpta ilk M.S. 129-198 yılları arasında yaşayan Galen tanımlamıştır (Abanüz 2005, Karakan 2008).

Celsus'a göre tiroit cerrahisi Albucasis, diğer adı ile Abulqasim Al-Zahravi (963-1013) ile başlamışken (Öner 2008), ilk tiroit cerrahisini de 1171 yılında Roger Frugardi yapmıştır. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen guatrların içinden 2 seton geçirmiş, setonları guatr parçalanıp ayrılana kadar günde 2 defa sıkıştırmış, daha sonra yaraya yakıcı toz dökerek iyileşmeye bırakmış, ancak başarılı olamamıştır (Karakan 2008, Kocalar 2008)

Ancak gerçek anlamda tiroit bezi Rönesans dönemi (15.-16 yy) İtalya'sındaki tıbbi metinlerde kendine yer bulmuştur. Rönesans ressamaları tiroid bezini larenksin her iki yanında, ayrı ayrı loblar halinde çizerken (Karakan 2008), Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larenksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir (Ede 2006, Güzel 2007).

Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına karşın tiroidin fonksiyonları tam olarak tanımlanamamış ve kadınların boyunlarını güzelleştiren bir yapı olduğu düşünülmüştür (Süslü 2005).

19. yüzyılın ikinci yarısına kadar fonksiyonları tam olarak bilinmeyen solunum organlarının bir bezi olarak görülen tiroit bezi, ilk olarak 1835 yılında Graves, İngilizce

konusulan ülkelerde Graves hastalığı olarak isimlendirilen hastalığın semptomlarını, palpasyon, guatr ve ekzoftalmus olarak tanımlamıştır. Ancak Graves bu semptomların nedeninin bir kalp hastalığı olduğunu düşünmüş, Graves' ten bağımsız olarak Basedow 1840 yılında aynı semptomları tanımlamış ve Merseburger trias olarak isimlendirmiştir. Almanca konuşulan bölgelerde Basedow hastalığı olarak tanımlanan bu hastalıkta da iyot içeren sodalı suların tedavi amacıyla içilebileceğini bildirmiştir. Basedow hastalığının tiroit bezinin bir hastalığı olduğu da ilk kez 1886 yılında Möbius tarafından ortaya konmuştur (Myrtl 1863, Bettendorf 1995, Gerabek et al. 2004).

Murray ilk olarak 1891 yılında koyun tiroit bezinden hazırladığı ekstratı deri altına enjekte ederek miksödemi tedavi etmiş (Bettendorf 1995), 1892 yılında da Fox haftada bir yarım koyun tiroidinin oral yolla alınmasıyla miks ödemin tedavi edilebildiğini saptamıştır (Güzel 2007). 1896 yılında Baumann (1896) tiroit bezindeki tüm iyodu yapısında bulunduran, protein yapısında olmayan ve çözünmeyen bir madde izole etmiş ve iyodothyryn (ya da Thyrioidin) olarak isimlendirilen bu maddenin tiroidin etkili kısmını oluşturan treoglobulini de ilk kez 1899 yılında (Oswald 1899) izole etmiştir.

1.1.2. Tiroit Bezinin Embryolojisi

Tiroit bezinin esas gövdesi, primitif farinksin endoderm tabakasının epitel hücrelerinden köken alır ve tiroit dokusunun foliküler elementlerinin büyük kısmını oluşturan bu hücreler farinks tabanının orta hattında bir divertikül olarak ortaya çıkar. Distal uç piramidal faringeal primordiumun tabanındaki endoderm hücreleri medial tiroit primordiumunu oluşturmak üzere kalınlaşır ve kaudale, boyna doğru göç ederek median tiroit primordiumunu oluşturur. Median tiroit primordiumu tiroidin foliküler hücrelerini oluşturacak olan epitel hücrelerini içerir. İniş esnasında primordium foramen cecum'a epitelle döşeli tiroglossal kanal ile bağlantılıdır. Gebeliğin 5. haftasında 4. brankial poşun nöroektodermal orijinli ultimobranşial cisimlerinden köken alan, tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturan lateral tiroit, primordiuma katılır (Kocalar 2008).

Fötal dönemin 7. haftasında tiroit'in 2 loblu görünümünün ortaya çıktığı, 8. haftadan itibaren trioglobulin sentezinin ve hipotalamustan fetal TRH salgınlamının,

10. haftasında iyot tutulmasıyla, 10-12. haftasında tiroit folikül hücreleri ve kolloid yapıların geliştiği 12. haftadan sonra ise hipofizden TSH salınımı ile tiroit bezinden T_4 ve T_3 biyosentezi ve salınımının başladığı bildirilmektedir (Cinaz 2003, Kılıç 2004, Taşkara 2006, Karakan 2008, Kılıçgün 2009).

Bazı kaynaklarda ise hipofizden TSH salınımının fetal yaşamın 10. haftasında, tiroit bezi hormonlarının üretimine 12. haftasından itibaren başladığı, gebeliğin başlangıcında, özellikle ilk çeyreğinde fötüs' ün gereksinimi olan tiroit bezi hormonlarının anneden fötüs' e plasenta yolu ile geçen T_4 ile karşılandığı, fötüs' a geçen T_4 ün hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda yüksek düzeydeki iodo-tronin deiyodaz enziminin T_3 'e dönüştürüldüğü verilmektedir (Ede 2006). 20. haftadan sonra tam olarak çalışmaya başlayan hipotalamus-hipofiz-tiroit hattı aracılığıyla, TSH salınımının, tiroit bezi iyot seviyeleri ile tiroit bezinin folliküler hücre fonksiyonlarının düzenlendiği bildirilmektedir (Cinaz 2003).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda hipofiz bezi ve serumda tiroit stimulan hormon (TSH) varlığı ve buna bağlı olarak tiroit folliküllerinin geliştiği gözlenmiş, on ikinci haftanın sonunda da tiroit bezinin iyot tutarak ve kolloid üretmeye başladığı, on sekizinci haftadan sonraysa TSH artışına paralel olarak yükseldiği, en üst düzeyine ulaşmasını izleyerek T_4 üretiminin başladığı bildirilmiştir (Ede 2006).

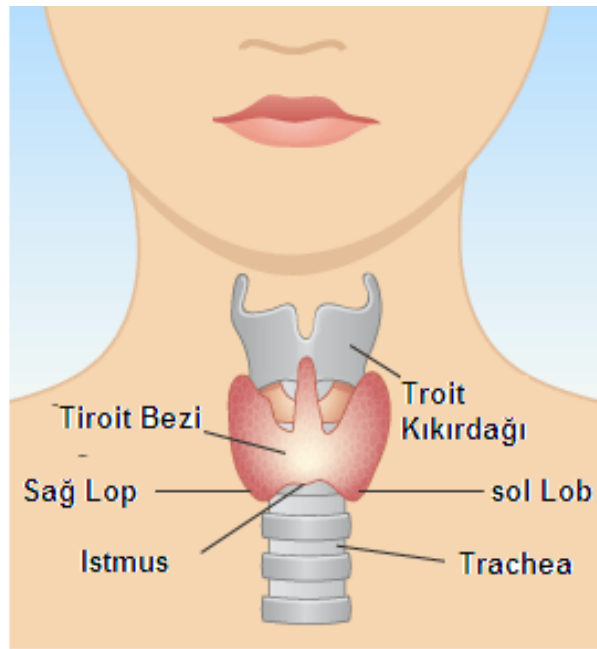
20. haftadan sonra hipotalamus-hipofiz-tiroit aksı tam çalışmaya başlar. Tiroit folliküler hücre fonksiyonu TSH ve iyot seviyeleri ile regüle edilir. İntrauterin dönemde özellikle ilk trimesterde bebeğin ihtiyacı olan tiroit hormonu anneden plasenta yolu ile geçen tiroksin ile karşılanır. T_4 (tiroksin) fetusta iodo-tronin deiyodinaz enzimi ile T_3 'e (triiodotironin) dönüşür. Fetal hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda enzim aktivitesi yüksektir (Cinaz 2003).

35. haftadaysa hipotalamus-hipofiz-tiroit bezi hattının tam olgunluğa ulaştığı bildirilmiş ve TSH, T_3 , T_4 düzeylerinin doğumdan sonraki birkaç hafta içinde yetişkinlerin düzeylerine ulaştığı vurgulanmıştır (Ede 2006). Karakan'a göre (2008) Fisher ve ark. fetal tiroit fonksiyonlarının maternal fonksiyonlardan bağımsız olduğunu, büyük miktarlarda maternal TSH'nın anneden fötüsa geçebildiğini ve fötüsün tiroit bezinin gelişimini uyardığını öne sürmektedirler.

1.1.3.Tiroit Bezinin (Glandula Thyroidea) Anatomisi

Yeni doğanlarda ortalama 1,5 gram ağırlığında olan tiroit bezinin erişkinlerde ortalama 17- 20 gram ağırlığına ulaştığı (Emir 2008), zayıf insanlarda krikoid kıkırdağın (cartilago cricoidea) 1-1,5 cm altında palpe edilebilen tiroit bezinin iki lateral lob (lobus dexter et sinister) ile bunları birleştiren istmustan (isthmus glandula thyroidea) oluşurken, insanların %50-80'inde istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın bir kalıntısı olan piramidal lobunda (lobus pyramidalis) bulunabildiği bildirilmektedir (San 1989).

Abanüz (2005) her bir lobun boyunun 4-5 cm, eninin 2-3 cm, kalınlığının 2-4 cm olduğunu, krikoid kıkırdağın ortası ile 6.trakeal halka (cartilago trechealis VI) arasında uzandığını ve genelde 1 ile 4. trakeal halkalar arasına yerleşim gösteren sağ ve sol loblarının trakeayı önden kısmen çevrelediğini bildirmektedir (Şekil 1.1.3.1.).



Şekil 1.1.3.1. Tiroit bezinin yerleşimi

Tiroit bezinin lateralinde karotis kılıfı (vagina carotidea) ve sternokleidomastoid kası (m. sternocleidomastoideus) yer alırken, bezin ön tarafında yüzeyden derine doğru; deri, süperfisiyal fasya (facia superficialis colli), derin boyun fasyasının (fascia profundus colli) yüzeyel tabakası (lamina pretrachealis) ve bu

tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslarının (strap kaslar) yerleştiği, arka medialinin ösafagus ve trakea tarafından sınırlandırıldığı ve tiroitin normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrımlanabildiği, posterior süspansuar ligament (lig. suspensorium posterior) (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapıştığı, lobların lateral kenarlarında posterosüperior yerleşimli üst paratiroid (gll. paratyroidea superiores) bezleri ile posteroinferior yerleşimli alt paratiroid bezlerinin (gll. paratyroidea inferiores) bulunduğu saptanmıştır (Erbil 2005, Kocalar 2008).

Bezi saran ve organın stromasını yapan septalar oluşturan, bağ dokusundan yapılmış, tiroitin gerçek kapsülü adı verilen kapsül yanı sıra pretrakeal fasyanın devamı olan yalancı veya cerrahi kapsül adı verilen ikinci bir kapsül daha vardır ve tiroidektomi’de diseksiyon bu iki kapsül arasından yapılır (Erbil 2005, Kocalar 2008, Karakan 2008).

Madenci (2006) canlı ağırlık arttıkça tiroit büyüklüğünün de arttığını, keza boy ile tiroit bezinin büyüklüğü arasında doğrusal bir ilişki bulunduğunu ve erkeklerde daha büyük olan bezin yumuşak kıvamda, açık şarap rengindeki dokusunu saran ve bezin içine septalar halinde uzanan, gerçek bağ dokusundan oluşan ince kapsülün tiroidi örten boyun fasyası ile karıştırılmaması gerektiğini bildirmektedir.

Tiroit hormonlarının yapımının yanı sıra hormonların depolama yeri olarak da görev yapan tiroit bezi (Ergin 2005), boyunda trakea’nın önünde yerleşmiş kelebek şeklinde bir organ olup insandaki en büyük endokrin bez olma özelliğine sahiptir (Taşkara 2006).

Alt ön boyun bölgesinde, tiroit kartilajının (cartilago thyroidea’nın) alt tarafı ile 3. veya 4. trakeal kartilajın (cartilagine tracheales) arasına yerleşmiş büyük bir endokrin organ olan tiroit bezinin (Arık 2008), her bir lobu trakea lateralinde yer alıp; superiorunda tiroit kartilajı (cartilago cricoidea), lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (m. sternothyroideus ve m. sternohyoideus) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroit, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı), aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal

halkalara sıkıca yapışık ve rekurren laringeal sinirin (n. laryngealis recurrens) en çok hasara uğradığı bölge olma özelliği vardır (Ede 2006).

1.1.4.Tiroid bezinin histolojik yapısı

Tiroid, larinkse asılı ve trakeaya tutunmuş şekilde bulunan, yutkunma sırasında larinkse birlikte hareket eden, iki loptan oluşmuş bir organdır (Ede 2006). Düzensiz sıkı bağ dokusundan bir kapsülle sarılı olan bez, bol kan damarlı bağ dokusu septumlarıyla, 20-30 milyon kadar folikülleri içeren, düzensiz biçim almış, farklı büyüklükte lopçuklara ayrılmıştır (Erbil 2005, Kocalar 2008, Karakan2008). Tiroit bezinin yapısal üniteleri olan foliküllerin çapları değişkendir (30-500 µm), hücreleri ise yassıdan prizmatikçe kadar değişmektedir. Her folikülün lümeni kolloid adı verilen folikül epitel hücrelerinin salgılarından oluşan jel benzeri bir madde ile doludur (Güzel 2007, Karakan 2008). İnaktif tiroit bezindeki foliküllerde epitel hücreleri yassılaştırmış olduğu halde, sekresyonun aktif olduğu foliküllerde yüksek prizmatiktir. Tiroit epitel hücrelerini hormon üretimi ve salınımı TSH kontrolü altındadır. (Erbil 2005, Abanüz 2005, Kocalar 2008). Asidofilik sitoplazmalı olan folikül epitel hücrelerinin lümene bakan yüzeyleri düzgün olmayan mikrovilluslarla kaplıdır, mitokondrium, lizozom, granüler endoplazmik retikulum, ribozom ve polizomlardan zengindir (Gartner ve Hiatt 2001, Aytekin ve Solakoğlu 2003, Öner 2008).

Tiroit bezi uyarıldığında folikül epitel hücreleri kübik ya da prizmatik şekil alır ve kolloid boşalırken; baskılandığında ise folikül epitel hücreleri basıklaşır ve lümende kolloid artar. Kolloidi oluşturan başlıca madde olan tiroglobulin, 660.000 mol ağırlığında bir glikoprotein olup, granüler endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde glikolizasyonu takiben salgı granülleri halinde apikal hücre membranından lümene ekzositozla boşaltılır. Her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir ve bu aminoasitler iyotla birleşerek tiroid hormonlarını oluştururlar (Aytekin ve Solakoğlu 2003, Kılıç 2004)

Tiroit bezindeki ikinci bir hücre tipi parafoliküler hücreler ya da C hücreleridir. Foliküllerin bazal laminası ile folikül epitel hücreleri arasında tek tek bulunabildikleri gibi foliküllerin arasında ayrılmış hücre grupları halinde de bulunurlar. Bu hücreler

Kalsitonin hormonunun sentez ve salıverilmesinden sorumludurlar (Gartner ve Hitt 2001, Erbil 2005, Abanüz 2005, Kocalar 2008).

1.1.5.Tiroit Bezinin Damarları

Boyutları dikkate alındığında, vücudun kanlanması en zengin organlarından biri olan (Kocalar 2008) ve damarlanmanın oldukça yüksek olduğu tiroitteki kan akım hızı dakikada 5 ml/g'dır. Genel olarak superior ve inferior tiroid arterler (a. thyroidea superior et inferior) tarafından beslenirken tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü bir arter olarak tiroit ima arteri de (a. thyroidea ima) görülmektedir. Gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alan tüm vasküler yapılar tiroit parenkimi içinde birbirleri ile anastomozlar yaparlar (Süslü 2005).

1.1.5.1. Tiroit bezinin arterleri

1.1.5.1.1. Süperior tiroit arter (STA) (A. thyroidea superior)

Sağ ve sol taraftarda bulunmak üzere iki adettir (Karakan 2008). Çoğunlukla, karotis arter bifurkasyonu seviyesinde, eksternal karotis arterin (a. carotis externa) ilk dalı olarak başlar. Karotis kominis arterin (a. carotis communis) en üst kısmından kaynaklanabilir. Tiroit lobunun üst ucuna doğru 'inferior faringeal konstrüktör' kasın medialinden inferiora doğru inerken, 'süperior larengeal sinirin eksternal dalı ile yakın komşuluk içindedir (Kocalar 2008) ve ramus glandularis anterior ve ramus glandularis posterior olarak iki dala ayrılır.

1.1.5.1.2. İnförior tiroit arter (İTA) (A. thyroidea inferior)

Sağ ve sol taraftarda bulunmak üzere iki adettir, ancak insanların % 0.2-6'sında tek taraflı olarak görülebilir (Karakan 2008). Genelde truncus thyrocervicalis'inden, % 15 oranında da direkt olarak a. subclavia'dan kaynaklanır. A. carotis communis ile vena jugularis arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden beze girer. Anterior dal tiroit bezinin ön yüzüne dağılmadan önce, süperior tiroit arterden inferiora doğru inen bir dalla anastomoz

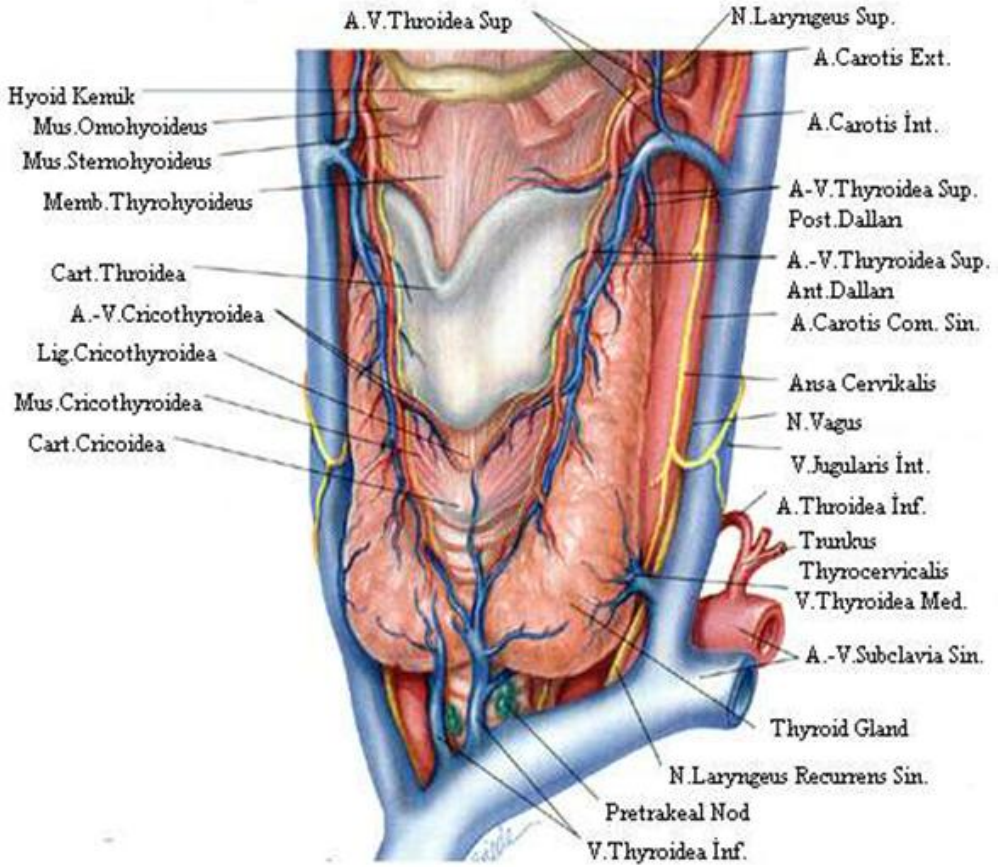
yapar. Posterior dal ise, her iki paratiroid beze (gl. parathyroidea) giden ince bir paratiroid arter verir (Kocalar 2008, Karakan 2008).

1.1.5.1.3. Tiroidea ima arter (A. thyroidea ima)

Olguların % 1.5-12.2' sinde bulunur. Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta olmak üzere, trakeanın önündedir. Çoğunlukla turunkus brakiosefalikus, sağ karotis komunis (a. carotis communis dexter) ya da aortik hattan (arcus aorta) direkt olarak kaynaklanır. Trakeayı ön taraftan geçtikten sonra, genellikle istmusun alt kısmından ya da seyrek olarak sağ lobun alt kutbundan tiroid bezine girer. Pozisyonu itibarıyla, trakeostomi işlemi sırasında büyük öneme sahiptir (Karakan 2008, Kocalar 2008).

1.1.5.2. Tiroit bezinin venleri

Tiroit bezinin venleri tiroit yüzeyinde bir venöz pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroit venlerine dökülür (Karakan 2008). Tiroit kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü her iki yanda, üstte superior tiroit venleri (vv. thyroidea superior) ve bezin lateralinde median tiroit venleriyle (vv. thyroidea medius) aracılığıyla internal juguler venlere (v. jugularis interna) olurken, İnferior tiroit venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene (v. brachiocephalicus) dökülürler (Ede 2006).



Şekil 1.1.5.2.1. Tiroit bezinin arterleri, venleri ve sinirleri (Abanüz 2005)

Tiroidin venöz drenajı arteriyel kan akımından daha karmaşıktır. Kapsüler venlerin boyutları birbirinden çok farklıdır ve patolojik bezlerde çok büyüktür. Bunlar ince duvarlı yapılardır, aralarında karakteristik kapsüler bir ağ vardır. Tiroit bezinin içindeki damarlar daha küçüktür. Tiroit bezi kapsülü altında zengin bir venöz pleksus vardır. Superior tiroit ven, superior tiroit artere komşu seyrederek. Orta tiroit ven sayıca değişkendir; ortalama 1-4 arasındadır, lobların lateral yüzeyinden geçer. İnferior tiroit ven bilateral alt polden ayrılır ve genellikle bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (Kocalar 2008).

1.1.6. Tiroit Bezinin Sinirleri

Beze ganglion servikale superius, medius (Ganglion cervicale superius, medium) gelen sempatik lifler beze n.vagus'un dalları içinde de ulaşır. Sempatik

sinirler arterlere eşlik ederler, damarları daraltarak, dolaylı bir şekilde bezi etkilerler. Parasempatik lifler n. vagus'tan laringeal sinirin dalları olarak gelirler (Yazgan 2010).

1.1.6.1. Laringeal sinirler

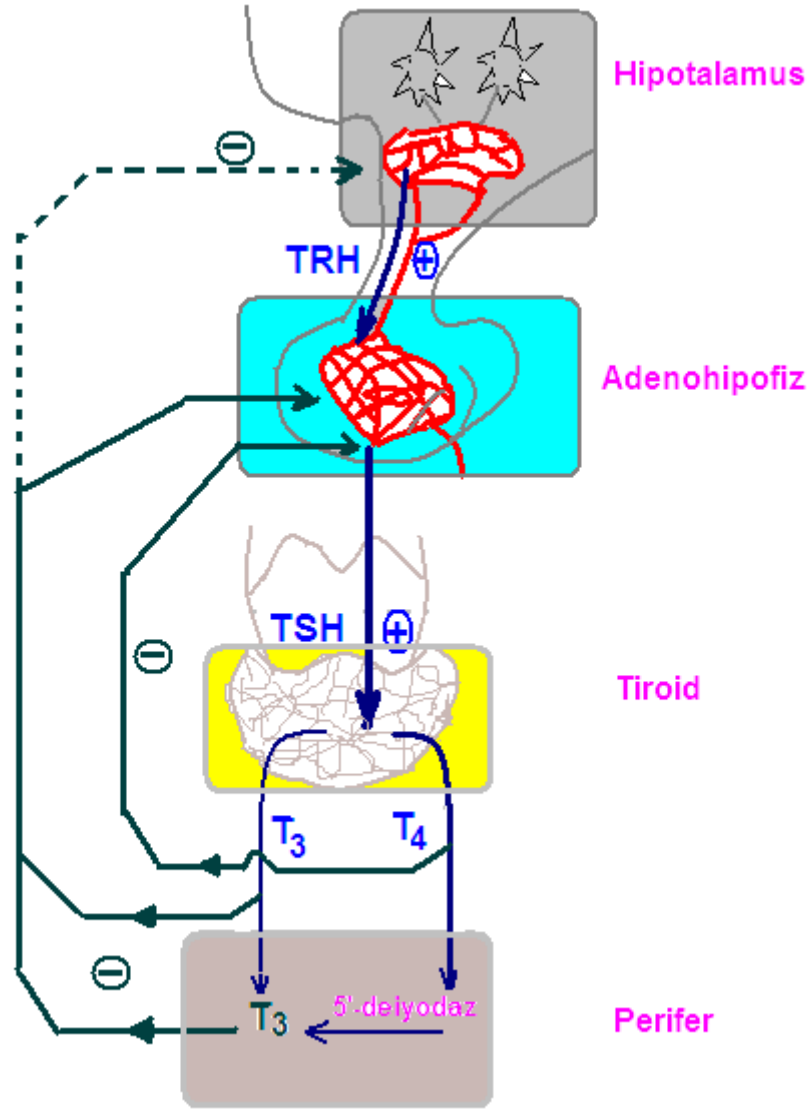
Tiroit bezi ile rekurren laringeal sinir (n. laryngeus recurrens) arasında sıkı bir ilişki vardır. Rekurren sinirin çeşitli varyasyonları vardır. Rekurren laringeal sinir larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve benzer olarak superior laringeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası innerve eder. Sinirin zarar görmesi ile fonksiyonlarında aksaklıklar görülür. N. vagus'tan orjinini alan rekürren laringeal sinir sağ tarafta, vagusun subklavien arterinin ilk kısmını çaprazlandığı yerden orjinini alır. Sinir subklavien arterin altından dolanır ve krikotriod kasa posteriordan larinkse krikotriod kartilaj seviyesinden girmek üzere hafif oblik olarak yukarı çıkar. Sol rekürren sinir vagustan aortik arkusu geçerken dallanır ve ligamentum arteriosumun arkasından dolanır, medialde trakeoözofajial aralıktan yukarı çıkar, larinkse girer (Abanüz 2005, Ede 2006, Kocalar 2008).

1.1.6.2. Nonrekürren sinir

Sinirlerin % 1'i nonrekürren olabilir. Sağ subklavien arter anomalisi ile birlikte, nadiren de sol tarafta dekstrocardi veya situs inversus ile beraber görülebilir. Bu durumlarda sinir vagustan direkt olarak larinkse, genelde superior tiroid damarlarla girer ve damarların bağlanması sırasında risk altındadır. Superior laringeal sinir, kafa tabanına yakın vagustan ayrılır, carotis damarlarının medialinden aşağı iner. Hyoid kemik hizasından 2 dala ayrılır. Bir tanesi supraglottik bölgeye sensöryel olan internal dal, diğeri motor olan eksternal dalıdır. Eksternal dalı inferior konstriktör kasın lateralinde seyreder ve krikotiroid kası innerve etmek üzere aşağıya iner. Bu kas vokal kord gerilimi düzenler ve sesin seviyesini ayarlar. Bireylerin %21'nde eksternal dal superior tiroid arteri, tiroit üst polün aşağısında çaprazlar (Kocalar 2008).

1.1.7. Tiroit Bezinde Hormon Üretiminin Kontrolü

Tiroid bezi hormonlarının üretimlerinin kontrolü temelde hipotalamus – hipofiz – tiroit bezi hattı üzerinden gerçekleştirilir. Bu hattın kontrolü hipotalamus kökenli Tiriotropin Releasing Hormon (TRH), Somatostatin ile Hipofiz kökenli Tiroid Stimulating Hormon (TSH) tarafından sağlanır. Tiroit bezinde hormon üretiminin kontrolünde tiroit içi tiroit bezi iyot düzeylerinin önemli olduğu, kan tiroit bezi hormon düzeylerinin geri etkilerinin olabileceği ancak mekanizmasının tam olarak açıklanamadığı bildirilmektedir (Şekil 1.1.7.1.) (Ergin 2005, Arık 2008, Yıldırım 2008).



Şekil 1.1.7.1. Tiroit bezi hormonlarının salınımının hipotalamus ve hipofiz üzerinden regülasyonu.

1.1.7.1. Tirotropin Releasing Hormon (TRH)

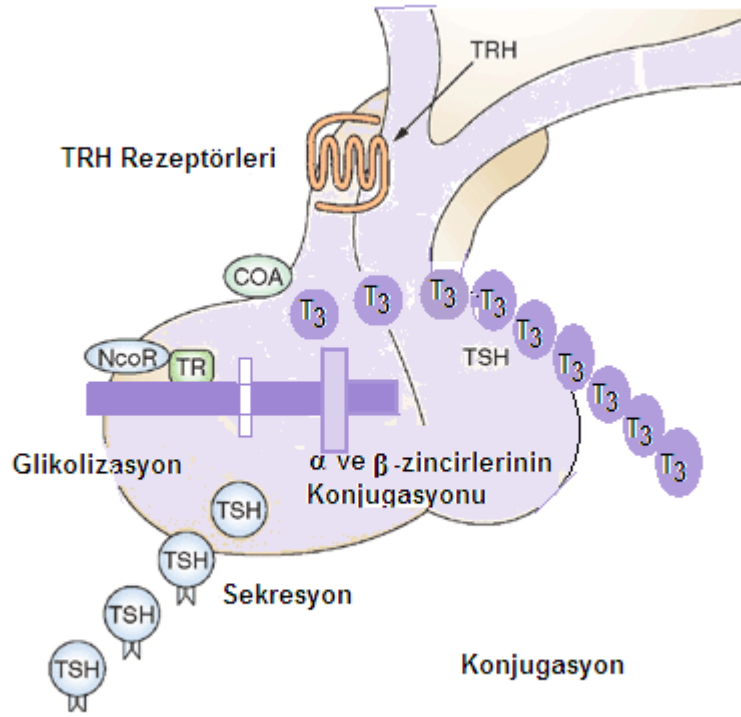
Hipotalamusun paraventricüler nükleuslarının parvoselüler nöronlarında 29.000 molekül ağırlığında 242 amino asit kapsayan proTRH halinde sentezlenen hormon, posttranskripsiyonel işlemlerden sonra 359.5 d molekül ağırlığında pyroglutamyl-histidyl-proline amide yapısında bir tripeptid halinde portal dolaşım üzerinden hipofiz bezinin ön lobuna ulaşır. Burada kendine özgü reseptörlerine bağlanan TRH, tiroit stimüle edici hormon (TSH) ve prolaktin üretimini ve salınımını uyarır (Ergin 2005, Borkü 2007).

TRH' nın salınımını uyaran ilk etki vücut ısısının düşmesidir. Nükleus suprachiasmaticus ' un etkisi altında TRH sirkadiyen ritimle salınır ve en yüksek salınım gece yarısı, en düşük salınım öğleden sonra görülür. Bu sirkadiyen ritmin oluşmasına limbik sistem, epifiz ve diğer beyin bölgelerinin katıldığı ve stres-yanıt oluşumunu etkiledikleri bildirilmektedir (Ede 2006, Güzel 2007, Yıldırım 2008).

1.1.7.2. Tiroit Stimüle Edici Hormon (TSH)

Glikoprotein yapısındaki TSH α -(93 amino asit) ve β – (118 amino asit) alt ünitelerinden oluşmuştur. β alt ünitesi TSH' ya özgü bir yapıya sahipken, α alt ünitesi N-terminalinde LH (Lüteinize edici hormon), FSH (Folikül Stimüle Edici hormon) ve hCG'in (Human chorion gonadotropin) α -alt ünitelerinden 3 tane daha az amino asit içerir. Keza α -alt ünitesi 5 disülfid köprüsüyle iki ayrı karbonhidrat kısmına sahiptir (Ede 2006, Bircan 2007, Yazgan 2010)

Hipotalamusta belli beyin bölgelerinde üretildikten sonra portal dolaşım üzerinden hipofiz ön lobuna gönderilen TRH'nın, treotrop hücrelerdeki reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içi serbest Ca^{++} iyonları konsantrasyonlarının yükselmesi üzerinden TSH üretimini ve salınımını uyardığı öne sürülürken (Şekil 1.1.7.2.1.), TSH' ın salınımı somatostatin tarafından baskılanmaktadır. Hipofiz ön lobunun treotrop hücrelerinden salınan TSH kan yoluyla tiroit bezine ulaştıktan sonra kendine özgü reseptörlerine bağlanır ve adenilsiklaz sisteminin ve tirozin kinazın aktivasyonu üzerinden ATP' den siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimi uyarılır. cAMP etkisiyle de TSH' ya özgü proteinkinazların aktivasyonları gerçekleşir (Ede 2006, Borkü 2007, Bircan 2007, Yıldırım 2008).



Şekil 1.1.7.2.1. Hipofiz bezinde TSH biyosentezi (Nat Clin Endocrinol Metab @2008 Nature Publishing Group)

TSH tiroit hücrelerinin bölünmelerini hızlandırırken, beze iyot alınımasını, treoglobulin sentezini, treoglobulin yapısına iyot bağlanmasını ve tiroit bezi hormonları olan T_4 ve T_3 ün üretimini ve salınımını uyarır (Ede 2006, Kocalar 2008). Kanda yükselen T_4 ve T_3 düzeyleriyle özellikle, perifer dokularda T_4 ' ten oluşan T_3 ün kana verilmesiyle yükselen T_3 düzeylerinin negatif geri etkisiyle hem hipotalamustan TRH hem de adenohipofizden TSH salınımının baskılanmasıyla TSH üretim ve salınımını durdururlar (Madenci 2006). Keza kan glikokortikoid düzeylerinin fazlalığının adenohipofizin TRH' ya duyarlılığını azaltarak TSH salınımını baskılayabildikleri, ancak bu durumun bazı patolojik bozukluklarda devreye girdiği bildirilmektedir (Özdemir 2010).

1.1.7.3. Somatostatin

Omurgalılarda hipotalamus yanı sıra amigdale, hipokampus, serebral korteks, medialpreoptik alan gibi geniş bir bölgede karşılaşılan, diğer tansmitterlerle aynı nöronlarda üretilen ve salınan başlıca görevi hipofizden büyüme hormonu salınımı durdurulması olmasına karşın, büyüme hormonunun baskılanmasındaki kadar güçlü olmasa da TSH salınımı ile bazal kan düzeylerini de baskılayabilen somatostatin, 14 amino asitten oluşan polipeptid yapısında bir hormondur. Pankreasın D-hücrelerinde de üretildiği ve salındığı saptanan somatostatin'in sindirim sırasında pankreastan salınan pankreas enzimleri, gastrin ve pepsin salınımını da baskıladığı bilinmektedir (Oğuz ve Gönül 2003, Bilen ve Akçay 2006).

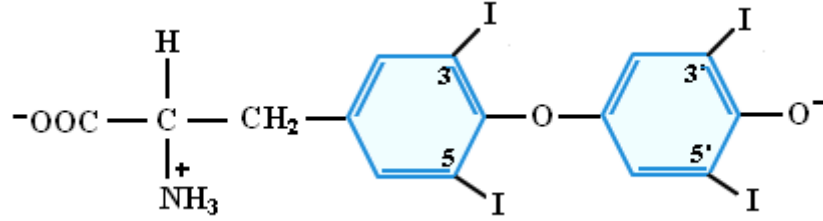
1.1.8. Tiroit Bezinin Hormonları

Yılmaz (1988)'ın bildirdiğine göre, ilk kez 1895 yılında Leug tarafından tiroit bezinden metabolizma üzerine etkili bir hormon salındığını bulunmuş, 1896 yılında da Baumann tiroit bezi dokusu özetlerinde iyot içeren organik bir bileşik saptamış ve bu bileşiği "iyot taşıyan protein " olarak isimlendirmiştir. Oswald ve ark. da 1899 yılında iyodun bir protein molekülüne bağlı olduğunu tespit etmişler ve bu moleküle tiroglobulin adını vermişlerdir. Adı geçen araştırmacılar bir müddet sonra da monoiyodotirozin ve diiyodotirozini izole etmişler, ancak bunların hormon etkisine sahip olmadıklarını, öncü maddeler olabileceklerini öne sürmüşlerdir. Kendall 1915 yılında da ilk kez tiroksini izole etmiş, 1927 yılında da Harington kimyasal yapısını açıklamıştır.

1.1.8.1. Tiroksin (T₄)

Tiroksin (3,3',5,5' tetraiyodo-L-treonin) memelilerde tiroit bezinde üretilen bir hormondur (Şekil 1.1.8.1.1.). Yapısında 4 adet iyot bulunduran tiroksin, tiroit bezinde üretilen aktif hormonların % 80' indan fazlasını oluşturur ve kanda yarılanma ömrü 6–8 gün kadardır. Bezden salındıktan sonra kan yoluyla hedef hücrelere ulaşan hormon hedef hücrelere alınır ve hücre içinde bir deiyodinaz tarafından aktif formu olan T₃'e dönüştürülür. T₄ ve T₃' ün her ikisinin de görevleri aynı olmasına karşın, T₃'ün

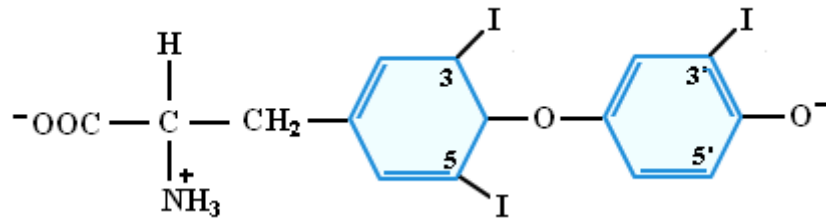
biyolojik aktivitesi T_4 'e göre 4 kat daha fazladır. Ancak T_3 'ün kanda kalış süresi T_4 göre çok daha kısadır ve kan düzeyleri dolaşımdaki toplam tiroit bezi hormonlarının % 20 kadarını oluşturur (Kılıç 2004, Güler 2005, Ede 2006, Güzel 2007, Gergin, 2008, Yazgan 2010).



Şekil.1.1.8.1.1. Tiroksin hormonunun (T_4) kimyasal yapısı.

1.1.8.2. Triiyodotreonin (T_3)

Tiroid bezinde üretilen ve kan yoluna verilen bir başka hormon ise tiroit bezi hormonlarının biyolojik aktif formunu oluşturan T_3 (3,3',5-Triiyodo-L-tireonin) yapısında 3 adet iyot atomu kapsayan, tiroit bezinde üretimi ve kan düzeyleri tiroksine göre çok az olmasına karşın, hedef hücrelerde tiroit bezi hormonlarının aktif formunu temsil eder (Şekil 1.1.8.2.1). Tiroit bezinde sentezlenen hormon üretiminin % 10 kadarını oluşturur, periferdeki hedef hücrelerde T_4 'ün deiyodinaz aracılığıyla T_3 'e dönüşmesi ve tekrar kana verilmesi sonucu kanda bulunan T_3 ' ün % 80'i perifer hedef hücre kökenlidir (Çelik ve ark 2000, Oğuz ve Gönül 2003, Bilen ve Akçay 2006, Yıldırım 2008).

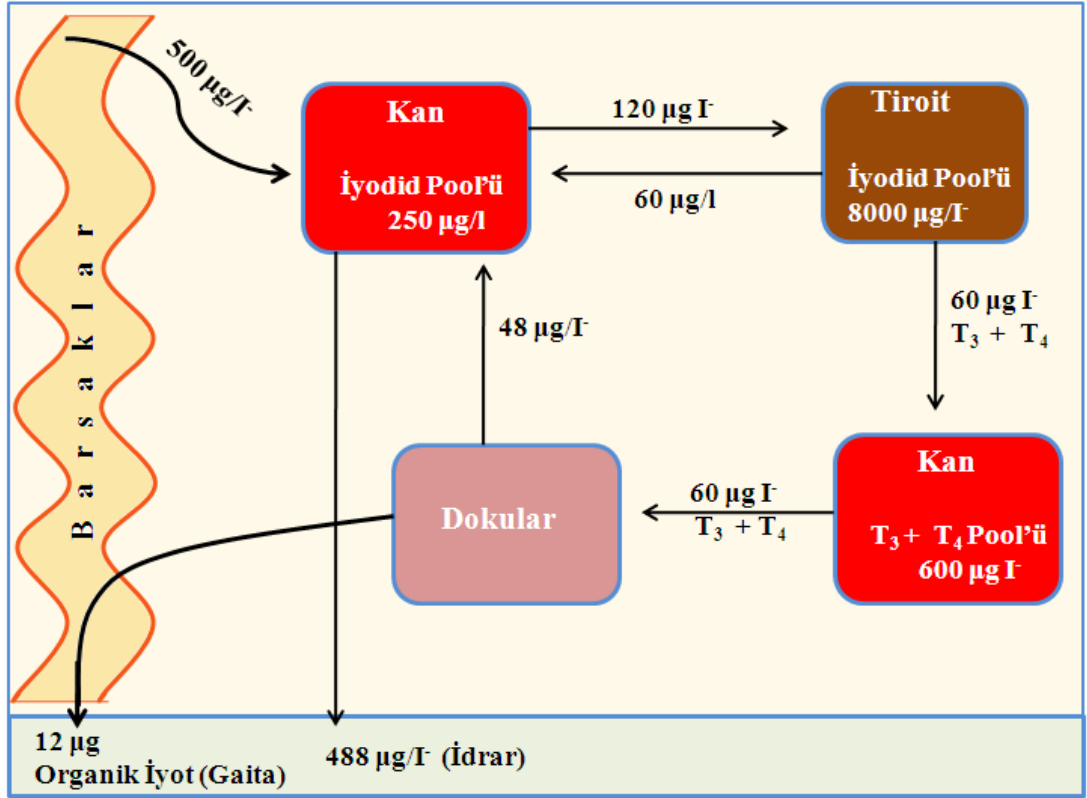


Şekil 1.1.8.2.1. Triiyodotrionin hormonunun (T_3) kimyasal yapısı.

1.1.9. Tiroit Bezi Hormonlarının Üretimi

1.1.9.1. Ekstratiroidal İyot Metabolizması

Gıda maddeleri ile yeterli miktarda iyot alınmasında canlı organizmada bir iyot dengesi kurulur. Günlük ihtiyaç olarak belirlenen 500 µg iyot alınmasında ekstraselüler sıvıya geçen 500 µg iyot yanı sıra doğrudan tiroit bezi depolarından gelen yaklaşık 60 µg iyot ve trioid hormonlarının yıkılımından köken alan 60 µg iyotla birlikte ekstraselüler sıvıda toplanan 620 µg iyotun 120 µg'ı tekrar tiroit bezine alınırken, 12 µg'ı gaita ile, 488 µg'ı idrar yoluyla vücuttan atılır ve idrar iyot atılımı iyot metabolizması hakkında önemli bilgiler verir (Şekil 1.1.9.1.1.) (Ingbar 1985).



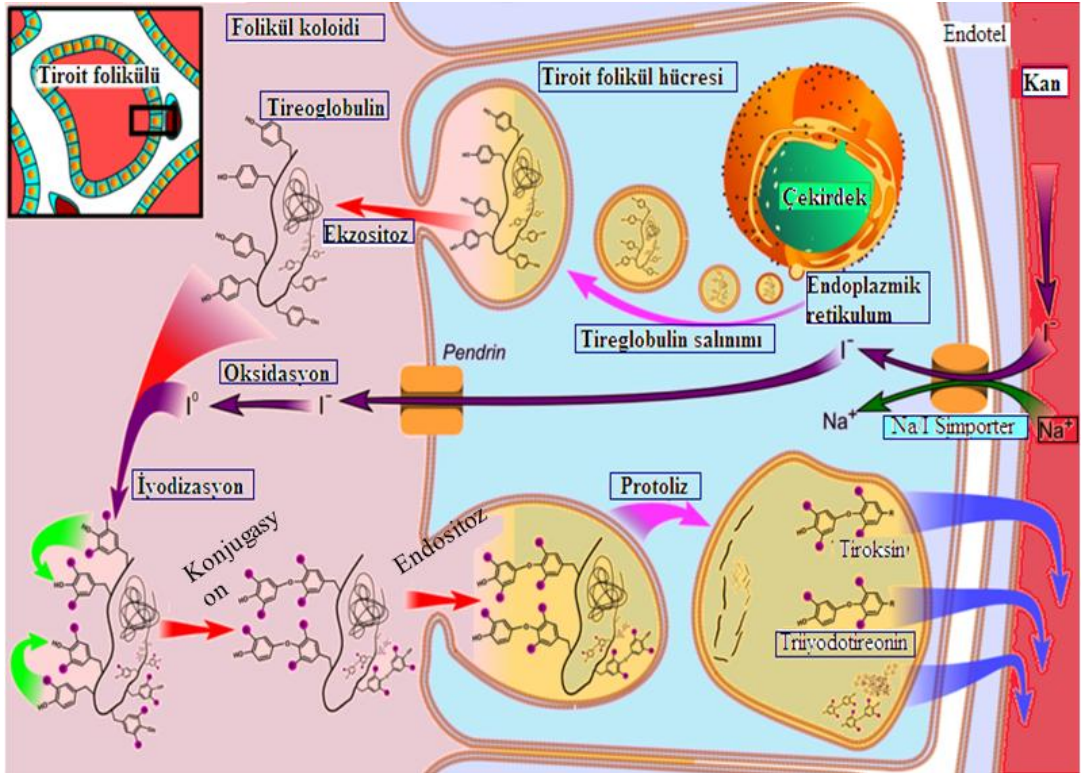
Şekil 1.1.9.1.1. Yeterli miktarda iyot alınmasında vücudun iyot metabolizması (Ingbar 1985).

Bazı antitiroidal etkiye sahip maddeler doğal koşullarda gıdalarda bulunabilirler. Curificare ya da Brassicaceae familyası olarak isimlendirilen, turpgiller

familyasından bitkiler yoğun antiroidal etkili bileşikleri içerirler. Keza lahanagiller, kıvrıcık lahana, yer lahanası, şalgam, hardal gibi insanlarda gıda maddesi olarak kullanılan veya sadece hayvan beslenmesinde kullanılan bazı bitkiler özellikle yapraklarında guatrojen etkili tiyosiyanatları içerirler. Bu tür gıda maddelerinin fazla tüketildiği bölgelerde tiyosiyanatların iyodun trioit bezine girişini engellemeleri sonucu endemik guatr gelişmektedir (Ingbar 1985).

1.1.9.2. Tiroit bezinde iyodun tirositlere alınması

Yakın zamanda bazolateral tiroid zarında varlığı saptanan Sodyum-İyodid-Symporter (Natrium-İodid-Symporter, NIS) TSH' ın uyarıcı kontrolü altında iyodu konsantrasyon gradientine karşı 2 sodyum iyonu simportu ile tirositlere taşır. Elektro-nötral olmayan bu aktif simport Na^+ - (sodyum) gradientince sağlanır ve sodyum gradienti de bazolateral hücre zarında yerleşmiş Na^+/K^+ -ATPaz tarafından ATP kullanımı altında gerçekleştirilir (Şekil 8.) (Özdemir ve ark. 2002, Kılıç 2004, Taşkara 2006, Arık 2008, Kocalar 2008).



Şekil 1.1.9.2.1. Tiroid hormonlarının biyosentezi (Walter and Boron 2003).

1.1.9.3. Tirositlere alınan iyodid süratle apikalde yerleşmiş iyon kanalı pendrin üzerinden follikül lümenine gönderilir. Hücrelerde toplanan iyodidlerin lümenine gönderilmesine apikal iyodid taşıyıcısı (AIT) nın katılması da olasıdır. Pendrin iyodid yanı sıra klorid taşınmasında da görevlidir. Tiroit bezi hormonlarının biyosentezi için yeterli iyodid sağlanması yanı sıra tiroid bezi hormonlarının sentezinde anahtar protein olan tireoglobulinlerinde sentezi ve lümenine salınması gerekir. Dimer yapısına sahip olan tireoglobulin (2x330 kDa) insan organizmasının en büyük proteinlerinden birisidir. Tiroitlerde karmaşık bir posttranslasyon olgunlaşma, glikozidasyon ve modifikasyonlardan sonra dimer formunda lümenine gönderilir. Tiroit hormonları biyosentezi tirozin örneklerinin iyodizasyonu ve bunu izleyerek tironinlerin canlı trioglobulinlere bağlanmasıyla başlar. Tiroglobulin molekülündeki tirozin örneklerinin birçoğu iyotlanmasına karşın bunların bir kısmı tiroksin (T₄) ve triiyodotironin sentezine katılır. Tg-molekülünün hormon sentezlenebilen bölgeleri N ve C terminallerinde bulunurlar. Bu bölgelerden 3' ünde tercihen T₄ sentezlenirken, birinde özellikle yeterli iyot sağlanamamasında T₃ sentezlenmektedir. Tg follikül lümeninin en önemli proteindir, iyodizasyon ve hormon oluşumundan sonra protein follikül lümeninde kolloid içinde depolanır ve depolar vücuda hiç iyot alınmadığı hallerde bile 2-3 aylık gereksinimi karşılayabilir. Günlük olarak ta bu deponun %1 kadarı hormon salınımında kullanılmaktadır. (Başekim ve ark 2002, Walter and Boron 2003) (Şekil 1.1.9.2.1.).

Tirositlere alınan iyodid süratle apikalde yerleşmiş iyon kanalı pendrin üzerinden follikül lümenine gönderilir. Hücrelerde toplanan iyodidlerin lümenine gönderilmesine apikal iyodid taşıyıcısı (AIT) nın katılması da olasıdır. Pendrin iyodid yanı sıra klorid taşınmasında da görevlidir. Tiroit bezi hormonlarının biyosentezi için yeterli iyodid sağlanması yanı sıra tiroid bezi hormonlarının sentezinde anahtar protein olan tireoglobulinlerinde sentezi ve lümenine salınması gerekir. Dimer yapısına sahip olan tireoglobulin (2x330 kDa) insan organizmasının en büyük proteinlerinden birisidir. Tiroitlerde karmaşık bir posttranslasyon olgunlaşma, glikozidasyon ve modifikasyonlardan sonra dimer formunda lümenine gönderilir. Tiroit hormonları biyosentezi tirozin örneklerinin iyodizasyonu ve bunu izleyerek tironinlerin canlı trioglobulinlere bağlanmasıyla başlar. Tiroglobulin molekülündeki tirozin örneklerinin birçoğu iyotlanmasına karşın bunların bir kısmı tiroksin (T₄) ve triiyodotironin sentezine katılır. Tg-molekülünün hormon sentezlenebilen bölgeleri N ve C terminallerinde bulunurlar. Bu bölgelerden 3' ünde tercihen T₄ sentezlenirken, birinde özellikle yeterli iyot sağlanamamasında T₃ sentezlenmektedir. Tg follikül lümeninin en önemli proteindir, iyodizasyon ve hormon oluşumundan sonra protein follikül lümeninde kolloid içinde depolanır ve depolar vücuda hiç iyot alınmadığı hallerde bile 2-3 aylık gereksinimi karşılayabilir. Günlük olarak ta bu deponun %1 kadarı hormon salınımında kullanılmaktadır. (Başekim ve ark 2002, Walter and Boron 2003) (Şekil 1.1.9.2.1.).

1.1.9.4. Tireoglobulin molekülünün tirozil örneklerinin iyodizasyonu

Tirozil örneklerinin iyodizasyonu için kolloid lümenindeki iyodidlerin H₂O₂ tarafından oksitlenmesi gerekir. H₂O₂ 'nin üretimi tiroksidaz (Thox) olarak tanımlanan NADPH-oksidad sayesinde gerçekleşir. Thox integral bir zar proteindir ve intraselüler NADPH+H⁺ yardımıyla ekstraselüler H₂O₂ üretir. Bifonksiyonel hem proteini olan tireoperoksidad tarafından iyodid önce iyot iyonlarına (I⁻) ya da iyot radikallerine oksitlenirler ve kanda tireoglobulinlerdeki tirozin örneklerinin iyodizasyonunda kullanırlar (Ede 2006, Güzel 2007, Köhrle und Petrides 2007, Karakan 2008).

Tireoperoksidaz tirozin örneklerinin 3- ve 5- pozisyonlarından mono- ve di-iyodizasyonları yanı sıra iyodize edilmiş tirozin örneklerinin H_2O_2 katalizi ile α ala tireoglobulin molekülünde taşınan tirozin örneklerine bağlanmasıyla triiyotireonin (T_3) ve Tiroksin (T_4) oluşumunu da katalizler. Hala reaksiyon mekanizması tam olarak açıklanamamış bu sistemin mono- ya da diiyodotirionin örneklerinin radikal ana ürünlerinin oluşumu üzerinden bir elektron transferi reaksiyonu sayesinde gerçekleşmesi olasıdır (Yılmaz 1988, San ve Koruk 1989, Köhrle und Petrides 2007).

TSH'nin Uyarımı İle Kolloiddeki Tireoglobulinin Mikropinositoz Sayesinde Apikal Zardan Tireositlere Alınması ve Tiroit Bezi Hormonlarının Kana Salınımı

TSH tarafından tireositlerin koloidal bölgeden pinositoz sayesindeki Tg alması da uyarılır. Alınan Tg' ler lizozomlarda yıkımlanır. Lizozomlardaki bu yıkımlanma katepsinlerin etkisiyle başlar ve oluşan Tg-fragmentlerinin parçalanmaları dipeptidil peptidazlar ve ekzopeptidazların etkisiyle sürdürülür ve sonuçta T_4 ve T_3 serbest kalır. Tiroit bezi hormonları biosentezinin bu son aşamalarında TSH tarafından uyarılır. Serbest kalan T_4 ve T_3 bazolateral zardan ekstraselüler boşluğu ve buradan da kana ulaşır. Tiroit bezi hormonlarının sekresyonlarının mekanizması tam olarak olarak açıklanamamıştır, ancak bazolateral zarda spesifik transport ve eksport sistemlerinin (MCT8 ve OATP14) yerleştiği ve bu sistemlerin çok yüklü aminoasit türevlerinin zardan geçişini sağladıkları sanılmaktadır (Ingbar 1985, Ergin 2005, Ede 2006, Güzel 2007, Aydın 2008).

T_4 ve T_3 sentezinde kullanılmayan tireoglobulinin tirozin örnekleri tireositlerin apikal zarlarının kolloid yüzeyinde yerleşmiş iodo tirozin dehalogenaz tarafından metabolize edilir ve kazanılan iyodidler tekrar hormon sentezinde kullanılabilirler. İyodidlerin fetal bezde depolanması gebeliğin ilk çeyreğinde başlar ve depolanan bu iyotlar gebeliğin 12. Haftasından itibaren tiroit bezi hormonları biyosentezinde kullanılır. TSH reseptörlerince kontrol ise gebeliğin son çeyreğinde gelişir ve normal doğumla yeni doğanlarda kuvvetli bir TRH salınımı sayesinde bez ve metabolizma aktive edilir (Walter and Boron 2003, Ergin 2005, Köhrle und Petrides 2007).

1.1.10. Tiroit Bezi Hormonlarının Kanda Dağılımı ve Taşınması

Tiroit bezi hormonları iyodize edilmiş aromatikler olarak hidrofobik bir yapıya sahiptirler. Bu nedenle kana salınmalarından sonra taşıyıcı proteinlerine bağlanarak taşınmak zorundadırlar. Tiroit bezi hormonlarının taşıyıcı proteinleri tiroksin bağlayıcı protein (TBG), transthyretin (TTR) ve albümin' dir. Kandaki T_4 konsantrasyonu yaklaşık 110 nmol/L, T_3 konsantrasyonu 2,1 nmol/L kadardır. 70 kg ağırlığında normal erişkinlerin günlük T_4 üretimi 130 nmol kadardır. Buna karşın T_3 üretimi 50 nmol dolayındadır ve %60-80' lik kısmı da tiroit bezi dışı dokularda deiyodinaz enzimlerince T_4 ' ten üretilir. Tiroit bezi hormonlarının taşıyıcı proteinlerine bağlanma affiniteleri ve bağlanma kapasiteleri farklılıklar gösterir (Tablo 1.1.10.1.1.).

1.1.10.1. Tiroit Bezi Hormonları Taşıyıcı Proteinleri

TABLO 1.1.10.1.1. Tiroit Bezi Hormonlarının Taşıyıcı Proteinleri (Köhrle und Petrides 2007).

Bağlayıcı protein	Tiroksin		Triiyodotreonin	
	K_A [mol ⁻¹]	Kd [saniye ⁻¹]	K_A [mol ⁻¹]	Kd [saniye ⁻¹]
Tiroksin Bağlayıcı Globulin	10^{10}	0,018	$4,6 \times 10^8$	0,16
Transthyretin	7×10^7	0,1	$1,4 \times 10^7$	0,7
Albumin	7×10^5	1,3	10^5	

K_A : dissosiasyon sabitesi

Kd : dissosiasyon hızı sabitesi

1.1.10.1.A. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG)

54 kDa ağırlığında karaciğerden salınan bir glikoproteindir. Kanda yaklaşık olarak T_4 ' ün % 70' i T_3 ' ün % 80' i TBG' ye bağlanmış haldedir. Diğer hormon bağlayan proteinler gibi serin proteinaz inhibitörleri grubuna dâhildir. Çok seyrek olarak T_4 bağlanması yeteneğini kısmen ya da tamamen yitiren TBG mutasyonları ile

karşılaşılabılır. Bu olgunun kandaki serum hormon düzeylerinde değişime yol açmasına karşın patolojik bir olaya neden olmadığı gözlenmiştir

1.1.10.1.B. Transthyretin (TTR)

13,5 kDa ağırlığında 4 alt ünitelerden oluşmuş bir proteindir. T_4 ve T_3 'ün % 10 kadarı TTR' ne bağlanmış haldedir. TTR çoğunlukla karaciğerden sentezlenmesinin karşın, Plexus Choroideus' da da sentezlendiği ve serebrospinal sıvıya verildiği bilinmektedir.

1.1.10.1.C. Albumin

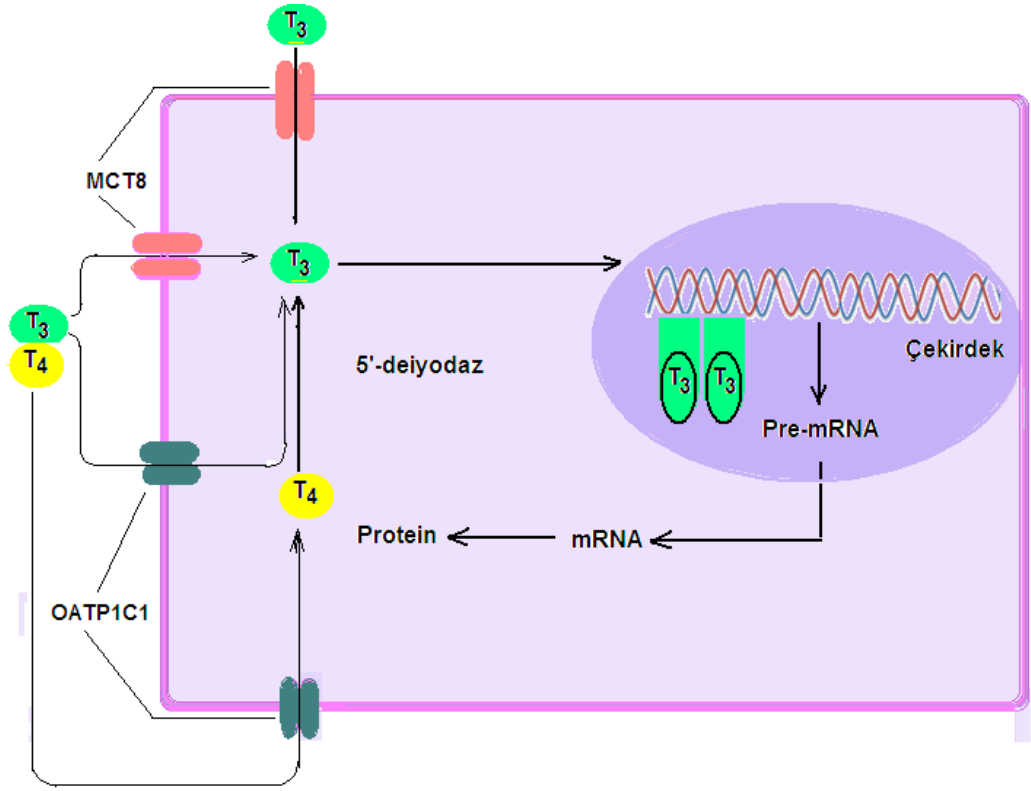
T_4 ' ün yaklaşık % 20' sinin T_3 ' ün ise % 0 kadarının albümine bağlı olduğu ve albümine bağlı T_4 ve T_3 ' ün hedef hücrelerde hızlı bir şekilde tiroit bezi hormonlarının etkisi için hazır tutulduğu söylenmektedir.

Bu üç bağlayıcı protein sayesinde hidrofob nitelikteki tiroit bezi hormonlarının hem hücre zarı lipidlerine bağlanması, hem de glomerular filtrasyon ile kaybedilmesi önlenmiş olur. Keza taşıyıcı proteinlerine bağlanan tiroit bezi hormonlarının yarılanma ömürleri de uzatılır. Yarılanma ömrü T_4 'te 7, T_3 'te 1 gün kadardır ve kanda T_4 ' ün % 0,1, T_3 ' ün % 0,5'i serbest haldedir (Köhrle und Petrides 2007, Kılıç 2004, Köhrle und Petrides 2007).

1.1.10.2. Tiroit bezi hormonlarının hedef hücreye alınmaları, aktivasyonları ve inaktivasyonları

Tiroit bezi hormonları tirozin amino asidinin hidrofob türevleridir ve serum' un nötral pH' sında yüklü formdadırlar. T_4 ve T_3 ' ün alanin yan zinciri zwitteriyon formundadır. Orto iyot substitüsyonu nedeniyle T_4 ' ün 4'-OH grubu nötral pH da fenolat olarak dissosiyeye olmuştur. ($pK= 6.8$) ve negatif yüklüdür. T_3 ise nötral pH da 4'-OH grubu dissosiyeye olmamış formdadır. Bu nedenle diğer amino asitlerde olduğu gibi tiroit bezi hormonları kolaylaştırılmış ya da aktif transportla hedef hücrelere alınır. Yakın zamanda da tiroit bezi hormonlarının ilk taşıyıcısı tanımlanmış ve nitelikleri açıklanmıştır. Monokarboksilat transporter (MCT8) olarak tanımlanan bu molekül

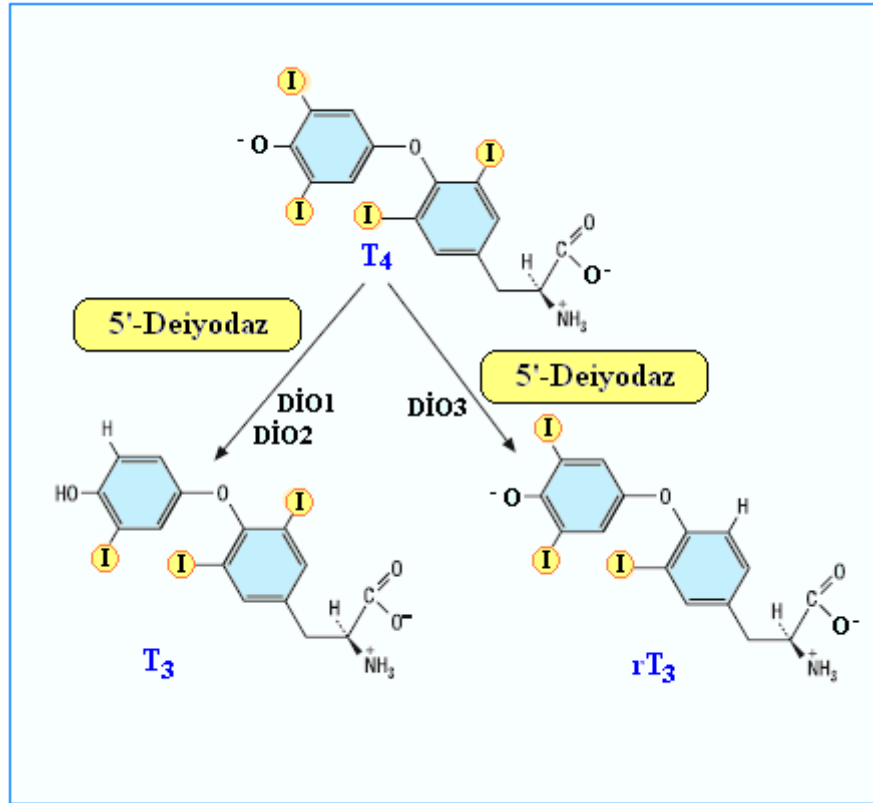
tercihen T_4 ' ten önce hedef hücreye T_3 ' ü taşır, keza T_3 ' ün hedef hücreden kontrollü salınımını sağlar. MCT8' in karaciğer, böbrekler, tiroit bezi, nöronlar, hipofizin folikülositer hücreleri ve diğer hücre tipleri gibi birçok dokuda ekspresyonu saptanmıştır. MCT8 yanı sıra organik anyon proteinleri ailesinden tiroit bezi hormonlarına özgü taşıyıcı da saptanmıştır (OATP1C1= Organic anion-transporting polypeptide 1c1). Bu da hem T_4 hem de T_3 ' ü taşımaktadır (Şekil 9.). T_3 tiroit hormonlarının aktif formunu oluşturur ve T_4 ' ün bugüne kadar direkt biyolojik etkileri gösterilememiştir. T_4 hücredeki tiroit bezi hormonları reseptörlerine bağlanamadığından T_4 fenolik halkasının 5' ucundan enzimatik redüktif monodeiyodizasyonla biyolojik aktif T_3 ' e dönüşür (Ingbar 1985).



Şekil 1.1.10.2.1. Tiroit bezi hormonlarının etki mekanizmaları.

Bu dönüşümü gerçekleştiren deiyodinaz'ın iki ayrı formu bulunduğu, özellikle karaciğer olmak üzere böbrekler, tiroit fonksiyonları normal canlıların tiroit bezi ve adenohipofiz gibi bazı hücrelerde bulunan DI01 (5'-deiyodinaz 1) T_4 ' e düşük affinite gösterir. Tiroit bezinde üretilen T_4 tarafından indüklenir ve sirkülasyondaki T_3 ' ün

üretiminden sorumludur. İkinci tipi olan DI02 (5'-deiyodinaz 2) T_4 ' e karşı yüksek bir affiniteye sahiptir ve ekspresyonu astrositlerde, hipotirotrop adenohipofizde, hipotreotrop tiroit bezinde ve kaslarda görülmüştür. DI02'ün uygun hücrelerde T_4 ' ten T_3 sentezinden sorumlu olduğu ve sirkülasyondaki T_3 ' ün üretiminde görev yapmadığı öne sürülmektedir. D102 bir saatin altında bir yarılanma ömrüne sahiptir ve substratı T_4 tarafından inaktive edilir. 3-5 deiyodinaz (D103) Tirozil halkasının 5-pozisyonundaki iyodun deiyodizasyonu ile tiroid bezi hormonlarının inaktivasyonuna katılan en önemli enzimdir. D103 Tiroksin' i reverz T_3 ' e (3,3',5'-triiodotreonin) yıkımlar. rT_3 biyolojik açıdan inaktiftir ve T_3 reseptörlerine bağlanamaz. Bu enzim özellikle tiroit bezi hormonlarına yanıt vermeyen dokularda ve hücrelerde üretilir, doku ve organları uygun olmayan T_3 ekspresyonundan korur. Yüksek konsantrasyonları nöronlarda, deride, plasentada ve diğer bazı organlarda bulunmuştur (Şekil 10) (Ingbar 1985, Köhrle und Petrides 2007).



Şekil 1.1.10.2.2. Tiroksine deiyodinazların etkileri, 5'-deiyodinazlar D101 ve D102 tiroksinin 5' pozisyonundaki iyodu koparırlar ve tiroksin biyolojik açıdan aktif T_3 ' e dönüşür. 5-deiyodinaz D103 ise tiroksin molekülünden iyodu 5 pozisyonundan koparır ve biyolojik açıdan inaktif reverz T_3 (rT_3) oluşur.

Tiroit bezi hormonları fenoller olarak sülfotransferazların ve glikuronidazların da substratlarıdır. Glukuronidizasyon sayesinde oluşan tiroit bezi hormonlarının konjugatları reseptörlere bağlanma yeteneklerinin kaybolmasıyla inaktive olurlar ve safra üzerinden gaita ile atılırlar. Keza sülfotransferazlar aracılığı ile oluşan konjugatları üzerinden de inaktive edilirler. Ayrıca sülfatize edilmiş iyodotreoninler deiyodinizasyon reaksiyonlarına götürülebilirler. T₃-sülfat konjugatı DI01 için konjuge olmamış T₃’ ten daha iyi bir substrattır ve DI01 sayesinde tirozil halkasındaki 5-iyodinizasyonla inaktive edilir (Ingbar 1985, Köhrle und Petrides 2007).

Çok küçük ölçüde de olsa tiroit bezi hormonları alanin yan zincirindeki değişim ya da yıkılımla metabolize edilebilirler. Oksidatif dekarboksilasyonla serumda varlığı gösterilebilen tiroit bezi hormonları türevi tetraiodotreo asetik asit (TETRAC) ve Triiyodotreo asetik asit (TRIAC) oluşabilir. Son metabolit çok kısa ömürlüdür ve atılımından önce deiyodazlar tarafından tekrar deiyodize edilir. Yakın zamanda dekarboksilasyon ve deiyodizasyonun kombinasyonu ile monoiyodotiyronamin (TIAM) ve iyodsuz tiyronamin (TDAM) oluşturulduğu saptanmıştır (Ingbar 1985, Köhrle und Petrides 2007).

1.1.11.Tiroid Bezi Hormonlarının Metabolizma, Büyüme, Başkalaşım ve Kalp Kası Konsantrasyonlarına Etkileri

Tiroit bezi hormonları ara metabolizmayı etkilerler. Glikoneojenezi, glikojenolizi ve lipojenezi aktive ederler. Lipojene malat enzim, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve yağ asidi sentetaz üzerinden etkilenir. T₃ kolesterol metabolizmasını da etkiler ve T₃ konsantrasyonlarındaki düşmelerde plazma kolesterol ile Na⁺/K⁺-ATPaz geninin ekspresyonu yükselir. ATP’ ye bağımlı bu enzim dokuların O₂ tüketimlerinin büyük bir kısmından sorumludur. T₃ bu enzim sistemini uyarır ve tiroit bezi hormonlarının etkisiyle birçok dokuda oksijen tüketimi artar. ATP parçalanmasından açığa çıkan enerjinin bir kısmı ısı formunda serbest kalır ve açığa çıkan bu ısı termojenezde büyük önem taşır. Ayrıca T₃, β₃- reseptörlerinin adrenerjik uyarımları ile birlikte kahverengi yağ dokudaki mitokondrial UCPI proteininin ekspresyonuna yol açar (Yöntem 1989, Aslan ve ark.2004, Güzel 2007, Yıldırım 2008).

Birçok lizozomal enzim için genlerin transkripsiyonu da T_3 'ün etkisi altındadır ve tiroit bezi yetersizliklerinde ortaya çıkan T_3 'ün üretiminin düşmesinde hiyalorunidaz geninin ekspresyonundaki azalma bağ doku metabolizmasında ortaya çıkan bozukluktan (miksödem) sorumlu olabilir. T_3 hipofizdeki büyüme hormonunun biyosentezinin uyarılması üzerinden büyümeyi hızlandırır ve büyük bir olasılıkla polipeptit büyüme faktörleri (IGF-I ve EGF gibi) üzerinden kemikler üzerinde doğrudan etkilidir. T_3 yeni doğanlarda dendrit oluşumunun hızlandırılması ve miyelinizasyon üzerinden beynin gelişimini hızlandırır. T_3 periferde damar cidarlarındaki direnci düşürür ve kalp kasının kontraksiyon gücünü yükselterek kalp üzerinde pozitif bir kronotropik etki gösterir. Bu etkiler kalp kasındaki β_1 -reseptörlerinin artışı sayesinde kateşolaminlerin aksiyonlarının güçlendirilmesi üzerinden gerçekleşir. Miyokardda T_3 sarkoplazmik Ca^{2+} -ATPaz, Na^+/K^+ -ATPaz, değişik potasyum kanallarının genlerini aktive ederken, fosfolamban, adenilsiklaz V ve VI, T_3 -reseptörü α ve Na^+/Ca^{2+} değiştiricisini engeller. Bu sayede kalp kasının elektrokimyasal ve mekanik nitelikleri etkilenebilir. (Ingbar 1985, Köhrle und Petrides 2007).

1.1.12. Serum TSH Düzeylerinin Tiroit Bezi Hormonları Hattındaki Fonksiyonlarının Saptanmasındaki Önemi

Tiroit bezi hormonlarının serum düzeyleri lokal selüler T_3 konsantrasyonları ve T_3 etkisi üzerinde çok az bilgi verir. Lokal T_3 düzeyleri ve T_3 etkisi lokal olarak kontrol edilen hormon taşıyıcılar, deiyodaz enzimleri ve T_3 reseptörlerince kontrol edilir. Hedef hücrelerde ve hedef olmayan hücrelerde deiyodaz enzimlerinin fonksiyonel olarak sistematik varlıkları tiroit bezi hormonlarının serum, kan ve vücut sıvılarında ölçülen hormon konsantrasyonlarının tanısı ve değerlendirilmesini güçleştirir. Bu nedenle intraselüler tiroit bezi hormonları aktivasyonu ya da inaktivasyonlarını sağlayan oto, para ve intrakrin regülasyonlarının bilinmesi gereklidir. Bu amaçla organ, doku ve hücreye özgü tiroit bezi hormon etkisinin son noktaları olan biomarkerin ortaya çıkarılması ve total ya da serbest T_3 düzeylerinin yorumlanmasında organ ya da dokuya özgü daha güçlü yorumlar getirilebilmelidir. Tanı açısından serum TSH düzeyleri tiroit bezi fonksiyonlarının durumlarının yüksek bir duyarlılıkla ortaya konulmasında kullanılabilen bir parametreyi oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra belli

olaylarda total ya da serbest T₄ düzeyleri ile bazı özel durumlarda TBG' düzeyleri de tanımlanabilmektedir (Ingbar 1985, Köhrle und Petrides 2007, Ahmadzadehfâr 2011).

1.1.13.Tiroit Bezi Fonksiyon Bozuklukları

Dünyada en yaygın görülen hastalık gruplarından olan tiroit bezi hastalıkları ya tiroit bezi hormonlarının yetersiz salgılanması ya da aşırı salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkar (Çelik ve ark 2000, Bildik ve ark 2009).

Tiroit bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr adı verilir ve bezin büyüdüğü ultrasonografi ile belirgin bir şekilde ortaya konabilir. Hatta bezin büyüdüğü elle palpe edilerek saptanabildiği hallerde gözle de görülebilir. Guatr' lar etiyolojilerine göre endemik ve sporadik guatr olarak sınıflandırılabilir. İyot yetmezliği sonucu gelişen guatr bölgede yaşayan insanların %10' undan fazlasında görülüyorsa endemik guatr olarak tanımlanmasına karşın (Ede 2006), Akıncı ve ark. (1998) belli bir faktörün ya da guatrojen bir maddenin kullanımına bağlı olarak % 5 oranında görülen olayları da endemik guatr olarak sınıflandırmaktadırlar.

1.1.13.1. İyot Yetmezliği İle Gelişen Guatr

Anne, çocuk ya da erişkinler yeterli iyodu alamadıklarında tiroit bezi hormonlarının üretimleri, salınımları sınırlanır ve bununla bağlantılı olarak iyot yetmezliği gelişir. İyot yetmezliğine bağlı olarak gelişen tiroit bezi hormonları üretimini uyarmak üzere de hipotalamik TRH ve hipofizer TSH üretimi uyarılır. Yetersiz iyot deposuna sahip olan tiroit bezinin tedricen uyarılması mitojenik bir proliferasyonuna yol açar. IGF-I ve tiroit bezi ile bağlantılı diğer büyüme faktörlerinin oluşumu sayesinde tirositlerin proliferasyonu yeni folikül oluşumlar, tiroit bezinin büyümesi ya da Guatr meydana gelir. Hücre bölünmesinin artması ve tirositlerin hücre büyümelerinin hızlanması, hipotalamik-hipofizer kökenli feed-back kontrolünde olmayan tiroit bezinin otonom bölgelerindeki gelişmenin temelini oluşturur (sıcak nodül). Bu otonom adenomda somatik TSH-reseptörlerinin ya da G5 proteinin konstitüif aktive edilen mutasyonları bulunmuştur. İyot yetmezliği bölgelerinde adenomların oluşumu ve mutasyonlarını izleyerek çoğu kez tiroit bezi kanserleri de

gelişir. Dünyada halen iyot yetmezlikleri sonucu gelişen tiroit bezi fonksiyonları bozukluklarının çocuklarda ortaya çıkan gelişim bozuklukları ve zekâ gelişimindeki sınırlamalar, çocuk ve yetişkinlerdeki değişik metabolik bozukluklara yol açtığı bildirilmektedir (Köhrle und Petrides 2007).

1.1.13.2. Hipertiroidizm

Hipertireoz olarak ta tanımlanan olayda patolojik bulgu, tiroit bezi antikorlarının hedefleri TSH reseptörleridir. TSH reseptörlerine karşı oluşan antikorların başlattığı hastalığa Morbus Basedow (Graves disease) adı verilir. TSH reseptörlerine antikorların bağlanması sonucu artan uyarılarla tiroit bezi hormonları üretimi ve salınımı artar. İmmun sistemin hatalı yönlendirilmesi sonucunda TSH reseptörlerinin fonksiyonlarının bu değişimi hipotalamik- hipofize negatif feed-back etkisinde değildir ve çok ağır bulgularıyla bir hipertireoz şekillenir. Hastalığın klinik bulguları taşikardi, sinirlilik, terleme eğiliminde artış, ısıya direncin düşmesi ve kilo kaybıdır. Hipertireozlu hastalarda taşikardi, sistolik ve diastolik kan basınçları arasındaki fark açılır ve kalpten dakikada pompalanan kan miktarı artar (Ede 2006, Velet 2007, Yüksel 2008)

Normal plazma kateşolamin düzeylerinde miyokardın adrenerjik aktivitesi yükselir. Bu olgunun nedeni Adenil siklaz, β_1 -reseptörleri gibi maddelerin genlerindeki ekspresyonun değişimidir. Otoantikorlar sayesinde TSH reseptörlerinin tedrici stimülasyonları sadece tiroit bezi hormonlarının biyosentezlerini uyarmaz, bilakis fosfoinozitol-sinyal yolu üzerinden tirositlerin büyümelerini ve proliferasyonunu da aktive eder. Bu nedenle tiroit bezinin aşırı çalışmasına rağmen guatr şekillenir. TSH reseptörleri deri altı ve retroorbital bağ dokuda da bulunduğundan Morbus Basedow' da glikozaminoglikan üretiminde bir bozukluk, retroorbital fibroblastlarda ve yağ hücrelerinde proliferasyonla klinik olarak sıkıntılı ve güç tedavi edilebilen endokrin ekzoftalmus şekillenir (Velet 2007).

1.1.13.3. Hipotirioz

Morbus Hashimoto TSH reseptörlerine bağlanarak bunları bloke eden antikorlar tarafından oluşturulur ve böylece tiroit bezi hormonları üretimi azalır.

Ayrıca bu otoimmün hastalıkta yavaş ancak tedrici bir şekilde dokunun fibrözleşmesi altında organın folikül yapıları ve tiroitlerin fonksiyonlarının kaybı gelişir. Sonuçta sentetik tiroit bezi hormonlarıyla tedavi edilebilen hipotiroid oluşur. Tiroit bezinin bu otoimmün hastalığı çoğunlukla cinsel olgunluğa ulaşan bayanlarda görülmesine karşın tüm yaşam dönemlerinde ortaya çıkabilir. Türe özgü bu farklılığın nedeni tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Ancak cinsel olgunluğa ulaşmış bayanlardaki yüksek östrojen düzeylerinin antijen bulunan hücrelerde indüklenebilen NO-sentetazın aktivasyonu sonucu, vücuda özgü antijenlere karşı immün sistemin aktivasyonundaki hataların ortaya çıktığına ilişkin bulgulara da ulaşılmıştır. (Arık 2008, Yıldırım 2008, Demir ve ark 2010).

1.1.13.4. Doğumdan Kaynaklanan Hipotiroidi

Tiroidin gelişimi gebeliğin ilk çeyreğinde gerçekleşir. Bu gelişim için en azından 4 transkripsiyon faktörünün kombinasyonu ve birbirlerini izleyen ekspresyonları gereklidir. Bu transkripsiyon faktörlerindeki ekspresyon bozuklukları ya da mutasyonlar organ gelişiminde bozukluğa, hormon sentezindeki bozukluklara ya da organ gelişiminin tamamen durmasına sebep olmaktadır. Çocuklarda, yüksek TSH düzeylerinin ölçülmesinde yaşamın ilk iki haftası içinde T₄ tedavisine başlanılmalıdır. Bu çocuklarda normal bedensel ve beyinsel gelişimin sürdürülebilmesi için ömür boyu T₄ takviyesi zorunludur. Gebe kadınlarda anneye ait T₄ embriyonun ve fetüsün bedensel ve beyinsel gelişimini sağlayabilir ancak bu olgu için annenin tiroit bezi fonksiyonlarının yeterli olması gereklidir.

1.1.14. Endemik Guatr

İnsanların eksojen olarak su ve gıdalarla alması gereken iyot yeterli düzeyde alınamazsa önemli bir halk sağlığı sorunu olan guatr gelişmektedir. Eğer bir bölgede yaşayan insanların %10' undan fazlasında iyot yetmezliğine bağlı guatr geliyorsa, endemik guatrdan söz edilebilir. Endemik guatr olayının görüldüğü bilinen en önemli bölgeler içerisinde de Himalayalar ve And dağları sayılabilir. Ancak iyodun yeterli miktarda bulunmadığı bölgeler And dağları ve Himalayalar ile sınırlı değildir. Başta Alpler olmak üzere denizden uzak dağlık bölgelerin hemen hemen tamamında bu

sorunla karşılaşılmaktadır. Dünya üzerindeki 136 ülkeden 13 adedinde iyot yetmezliğinin bulunmadığı, 24' ünde hafif, 54' ünde orta dereceli, 29' unda önemli derecede iyot yetmezliği bulunduğu 17 sinde ise durumun bilinmediği, Türkiye de ise bilimsel açıdan yeterli veri bulunmadığı, ancak konumu dikkate alındığında özellikle dağlık bölgeler olmak üzere iyot eksikliği bulunan ülkeler arasında sayılabileceği bildirilmiştir. (Aydın ve Güneydoğu 1997, Hatemi 1999, Çelik ve ark. 2000, Girgin 2008).

Dağlık bölgelerde iyot yetmezliğinin buzullar altında uzun süre kalan iyodun buzulların erimesinden sonra iyodun derin alt katmanlara çekildiğinden kaynaklandığı yazılmıştır (Bozkurt ve Bektaş 2010).

Gıdalarla ve su ile günlük alınması gereken iyot miktarı 150 µg kadardır (Çelik ve ark 2000). Alınan bu iyodun % 40 kadarı tiroit bezi tarafından alınıp, depo edilirken, kalan kısmın büyük bir bölümü böbrekler, daha az bir miktarı da sindirim kanalı üzerinden atılır ve idrarla atılan iyot miktarları iyot yetmezliklerinin tanısı amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 1.1.14.1. İyot Yetersizliklerinin Sınıflandırılması (WHO)

WHO iyot yetersizliği derecesi	idrarla atılan iyot miktarı
Yok	100-150 µg/gram/kreatin
0	>150 µg/gram/kreatin
1. Derece	50-100 µg/gram/kreatin
2. Derece	25-50 µg/gram/kreatin
3. Derece	< 25 µg/gram/kreatin

Bu amaçla kullanılabilen bir başka test ise radyoaktif iyodun tiroit bezinde tutulma oranlarıdır. Eğer iyot yetmezliği var ise verilen radyoaktif iyodun tiroit bezinde tutulma oranları artarken, tiroit bezinde yeterli düzeyde iyot depolanmışsa radyoaktif iyodun 24 saatlik oranları düşmektedir (Wayne et all 1964).

Almanya’ da % 50, % 60 /24 saat olarak verilen normal radyoiyot depolama kapasitesinin, ABD’ de %20’ ler de bulunduğu bildirilmiştir (Scris and Horn 1974).

Dunn (1974) günlük iyot alımının 150-300 µg olması gerektiğini, ancak gerçekte alınan miktarın 30-70 µg/gün olduğu yazmaktadır.

Haberman ve ark. (1975) yeterli iyot alımında troit bezinin 10 mg iyodu depolayabileceğini ve bu miktarında yetişkin bir bireyin 3 aylık ihtiyaını karşılayabileceğini bildirilmiş, yetişkin bir bireyde günlük 150 µg olan ihtiyaın bebeklerde 50-80 µg, 9 yaşına kadar çocuklarda 100-140 µg, gençlerde ve yetişkinlerde 180-200 µg gebe kadınlarda 230 ve emziren annelerde 260 µg ‘a kadar yükselebileceğini ne srmştir.

Humpel et al (1995), 1993-1994 yılları arasında 6000 kişi üzerinde yürüttükleri çalışmalarında ortalama idrar iyot atılımlarını 72 µg/g-kreatin olarak saptamışlar, incelenen bireylerden % 9’ unda atılımın yeterli, %17’ sinde 0 dereceli iyot yetersizliği, %25’ inde I. Dereceli, %17’ sinde II. dereceli ve % 2 ‘ sinde III. dereceli iyot yetmezliği bulunduğunu, kıyı bölgelerinde yaşayan insanlarda idrar iyot atılımının orta dağlık ve Alplerin n bölgelerinde yaşayanlardan yüksek olmadığını saptamışlardır.

Horster et. al (1975) e göre Almanya’ nın kıyı bölgelerinde % 8 oranında görülen iyot yetmezliği, Bayern eyaletinde % 52’ lere yükselmektedir. Geloski ve ark. (2005) Bayern yanı sıra İsviçre ve Avusturyada da endemik guatr olaylarının çok sık görüldüğünü bildirmektedirler.

Ülkemizde bu konudaki çalışmaların en kapsamlısı ilk olarak 1950’ li yıllarda yürütülmüş, Karadeniz, İç Anadolu ve Batı Anadolu’ nun i bölgelerinde önemli ölçüde guatr olaylarıyla karşılaşıldığı ve ülkemizin endemik guatr kuşağında olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda Karadeniz ve Marmara bölgesinde de oldukça fazla guatr hastalığı ile karşılaşıldığı, ultrasonografik çalışmalarla Konya ilinde de orta dereceli iyot eksikliği görüldüğü tespit edilmiştir (Barutçugil 2005, Gergin 2008).

Endemik guatrın tedavisinin yemek tuzuna iyot ilavesi olarak belirlenmiş ve yemek tuzuna 3-5 mg/kg dozunda iyot katılması önerilmiştir. Günümüzde yemek tuzlarına iyot ilavesi yapılmasına karşın, halkın bu konuda yeteri kadar

bilgilendirilmediği ve iyotlu tuzu niçin aldığı konusunda bir fikrinin olmadığı gözlenmektedir (Haberman 1978)

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01 Temmuz 2010-30 Haziran 2011 tarihleri arasında bir yıl boyunca Sağlık Bakanlığı Hadim Devlet Hastanesi Polikliniklerine başvuran hastalar arasından hipertiroid ya da hipotiroid tanısı konulan 116 sı bayan 21 i erkek toplam 137 hastada yürütülmüştür.

Araştırmada kullanılan hastalardan alınan kanlardan elde edilen serum örneklerinin TSH, FT₄ ve FT₃ analizleri Beckman Coulter marka Access 2000 modeli hormon analizöründe cihazın kendi kitleri kullanılarak yapılmıştır.

En genci 6 yaşında, en yaşlısı 83 yaşındaki hastaların 86 tanesine hipotiroid, 51 tanesine hipertiroid tanısı konmuş hastaların 103 tanesinin Hadim, 34 tanesinin Taşkent ilçeleri nüfusuna kayıtlı olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar ilçelere göre; Hadim ve Taşkent, cinsiyetlerine göre erkek ve bayan, yaşlarına göre 0-20, 21-40, 41-60 ve 61 yaş üstü olmak üzere gruplandırılmış, TSH ve T₄ düzeylerinin bölgelere ve cinsiyete göre karşılaştırılmasında Man-Whitney, yaşa göre karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testleri uygulanmıştır.

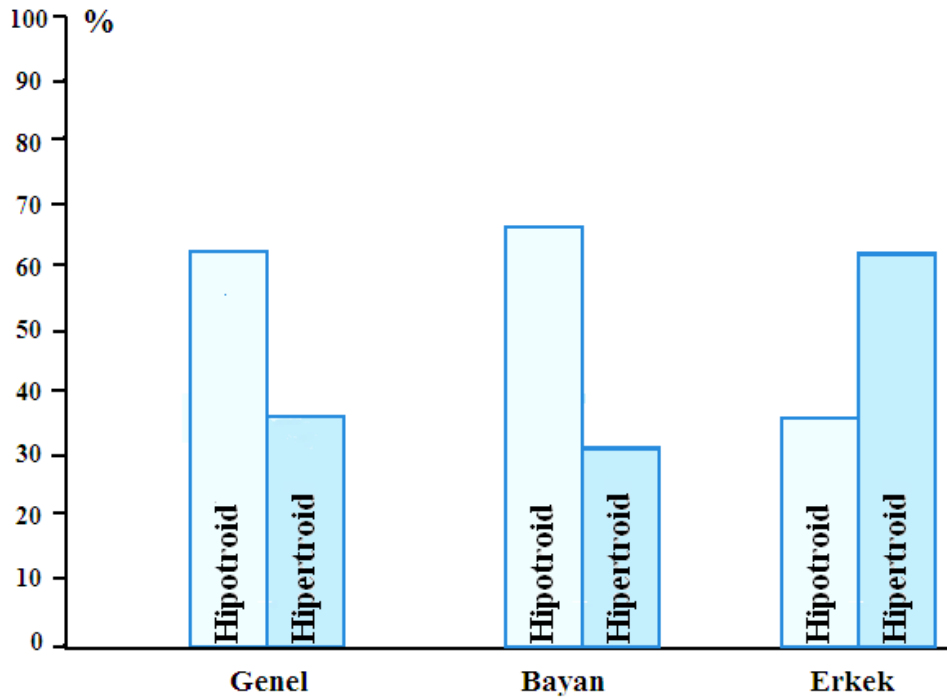
3. BULGULAR

Çalışma Konya İli Hadim ve Taşkent İlçeleri nüfusuna kayıtlı 01 Temmuz 2010 ve 30 Haziran 2011 tarihleri arasında Hadim Devlet Hastanesi kliniklerine başvuran toplam 32381 hastadan hipotiroid ya da hipertiroid tanısı konulan 6-83 yaşları arasında 116 sı kadın 21 i erkek toplam 137 hasta üzerinde yürütülmüştür.

Çalışmaya alınan hastaların % 84,7' sini bayanların (116), % 15,3 ünü erkeklerin oluşturduğu, ($p<0,01$) bayanlarda hipotiroid daha fazla görülürken (% 67,2), erkeklerde hipertiroid' in daha fazla geliştiği (% 61,9), keza bayanlarda hipotroid oranının (% 90,7), erkeklerden (% 9,3) yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$) . Aynı şekilde bayanlarda hipertiroid oranlarının (%74,5) erkeklerden daha yüksek (% 25,5) olduğu da görülmektedir (Tablo 3.1, Şekil 3.1).

Tablo 3.1. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Tanı						
Cinsiyet	Hipotroid			Hipertroid		
	n	%	%	n	%	%
Bayan	78	(90,7)	67,2	38	(74,5)	32,8
Erkek	8	(9,3)	38,1	13	(25,5)	61,9
Genel	86		62,8	51		37,2
	P		0,011			

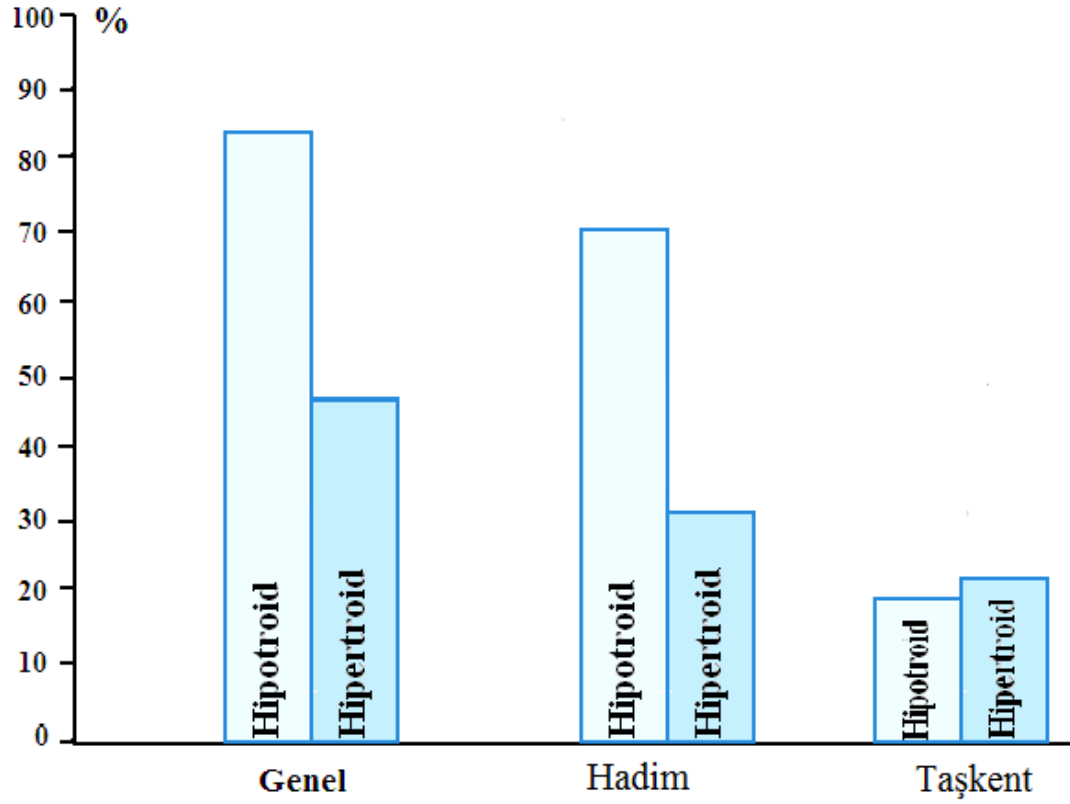


Şekil 3.1. Hipo- ve hipertiroidli hastaların cinsiyete göre dağılımları.

Hipotroid ve hipertroid tanısı konulan hastaların ilçelere göre dağılımlarının incelenmesinde bireylerin Hadim İlçesinde % 0,76, Taşkent ilçesinde % 0,49 oranında hasta olduğu, Hadim ilçesinde hipotroid hipertroidden anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken (% 68,0, $p<0,029$) hipotroidli hastaların büyük bir kısmının da Hadim ilçesinde olduğu gözlenmiştir (% 81,4), Taşkent ilçesinde oranların dengeli bir şekilde dağıldığı görülmüş, 137 hastanın tamamındaysa hipotroid'in ağır bastığı gözlenmiştir (% 62,8, $p<0,029$) (Tablo 3.2, Şekil 3.2).

Tablo 3.2. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların İlçelere Göre Dağılımları.

İlçe	Tanı					
	Hipotroid			Hipertroid		
	n	%	%	n	%	%
Hadim	70	(81,4)	68,0	33	(64,7)	32,0
Taşkent	16	(18,6)	47,1	18	(35,3)	52,9
Genel	86		62,8	51		37,2
	P		0,029			

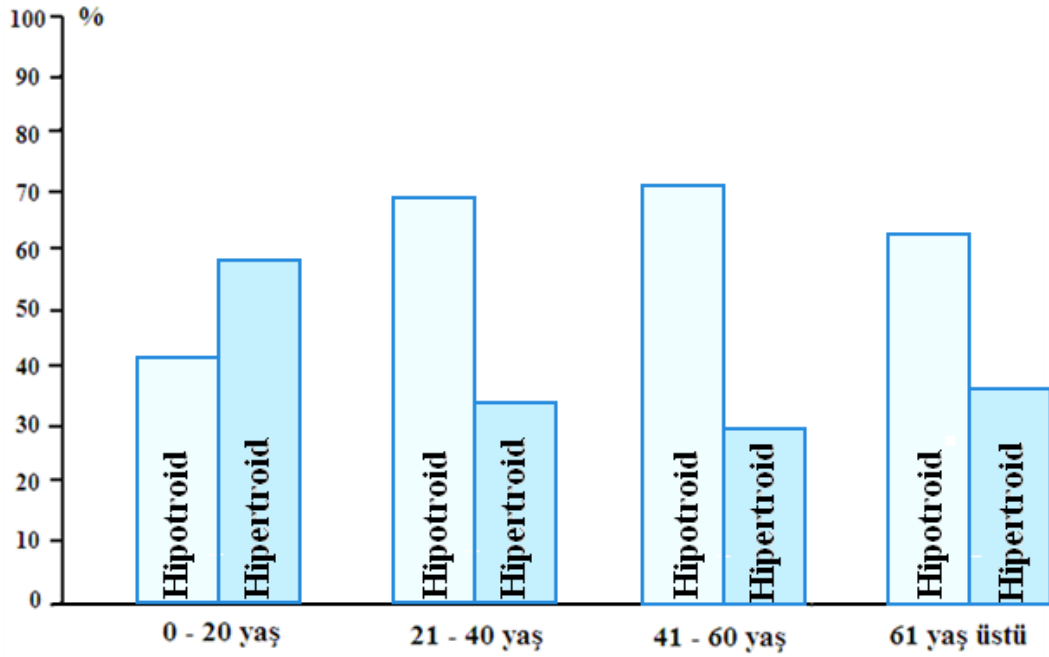


Şekil 3.2. Hipo -ve hipertiroidli hastaların ilçelere göre dağılımları.

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımlarının incelenmesinde 1-20 yaş gruplarında en az sayıda hastanın yer aldığı (%8,8) ve hipo-hipertroid oranlarının büyük bir farklılık göstermediği, buna karşın 21-40 yaş grubunda bir yandan hasta sayıları artarken (%31,4), bir yandan da hipotroid oranının anlamlı bir şekilde yükseldiği (%69,8, $p < 0,054$), 41-60 yaş grubunda da hasta sayılarındaki artışın sürdüğü (%35,8), bir önceki yaş grubuna benzer şekilde hipotiroid oranının hipertiroidden önemli düzeyde yüksek olduğu (%71,4, $p < 0,054$), 61 yaşından sonra ise hasta sayılarında önemli bir düşme gözlenirken (%24,1) hipotiroid ve hipertiroid sayılarının da dengelendiği görülmüştür (Tablo 3.3, Şekil 3.3).

Tablo 3.3. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımları.

Yaş	Tanı					
	Hipotroid			Hipertroid		
	n	%	%	n	%	%
0 - 20	5	(5,8)	41,7	7	(13,7)	58,3
21 - 40	30	(34,9)	69,8	13	(25,5)	30,2
41 – 60	35	(40,7)	71,4	14	(27,5)	28,6
61 –	16	(18,6)	48,5	17	(33,3)	51,5
Genel	86		62,8	51		37,2
	P (Satır x Sütun)		0,054			
	P (Sütun)		0,247			
				0,000		

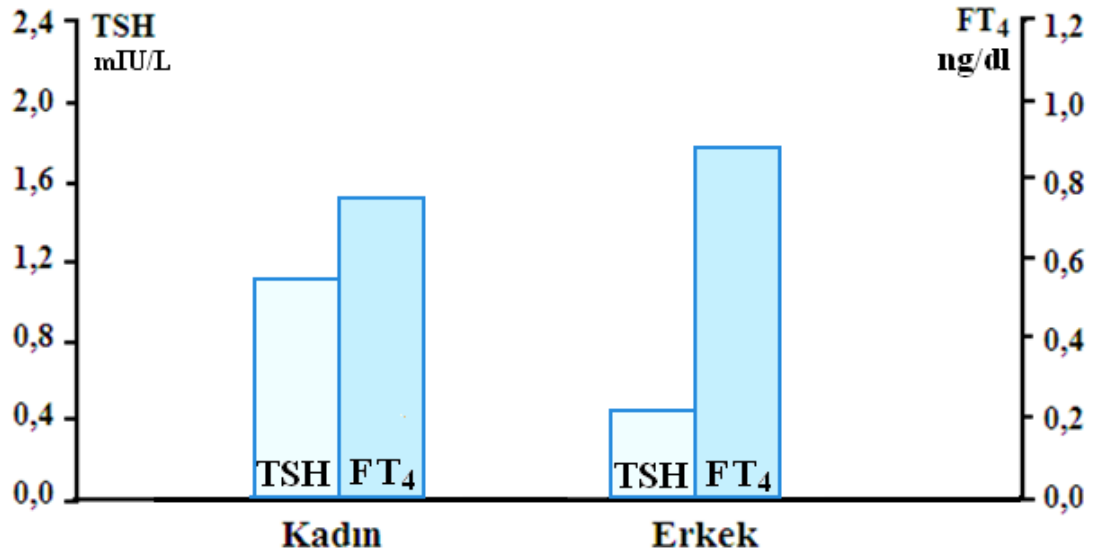


Şekil 3.3. Hipo- ve hipertiroidli hastaların yaş gruplarına göre dağılımları.

Hipotiroid ve hipertiroid tanısı konan hastaların serum TSH ve FT₄ düzeylerinin incelenmesinde kadınlarda FT₄ değerleri erkeklerden anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0,148$), TSH düzeylerininse anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0,148$) görülmüştür (Tablo 3.4, Şekil 3.4.).

Tablo 3.4. TSH ve FT₄ Düzeylerinin Cinsiyete Göre Değişimleri.

İncelenen Özellik	Cinsiyet	n	Minimum	Median	Maksimum
TSH, mIU/L	Bayan	116	0,01	1,05	80,10
	Erkek	21	0,01	0,43	19,49
	P	0,002			
FT₄, ng/dl	Bayan	116	0,10	0,73	2,10
	Erkek	21	0,46	0,85	1,53
	P	0,148			

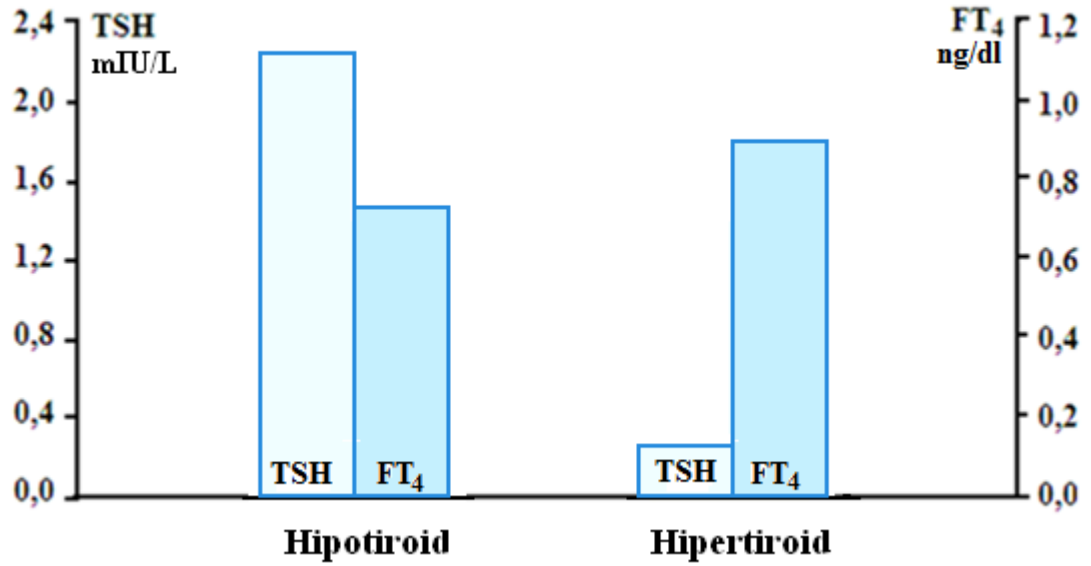


Şekil 3.4. TSH ve FT₄ düzeylerinin cinsiyete göre değişimleri.

Hipotiroidli ve hipertiroidli hastalarda değerlerin incelenmesinde FT₄ düzeyleri hipertiroidde hipotiroide göre istatistik açıdan anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0,001$), TSH düzeylerininse hipertiroidli bireylerde anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 3.5, Şekil 3.5)

Tablo 3.5. Hipo- ve Hipertiroidli Hastaların TSH ve FT₄ Düzeyleri.

İncelenen Özellik	Cinsiyet	n	Minimum	Median	Maksimum
TSH, mIU/L	Hipotroid	51	0,01	0,26	5,73
	Hipertroid	86	0,14	2,16	80,10
	P	0,000			
FT₄, ng/dl	Hipotroid	51	0,16	0,87	2,10
	Hipertroid	86	0,10	0,72	1,07
	P	0,000			

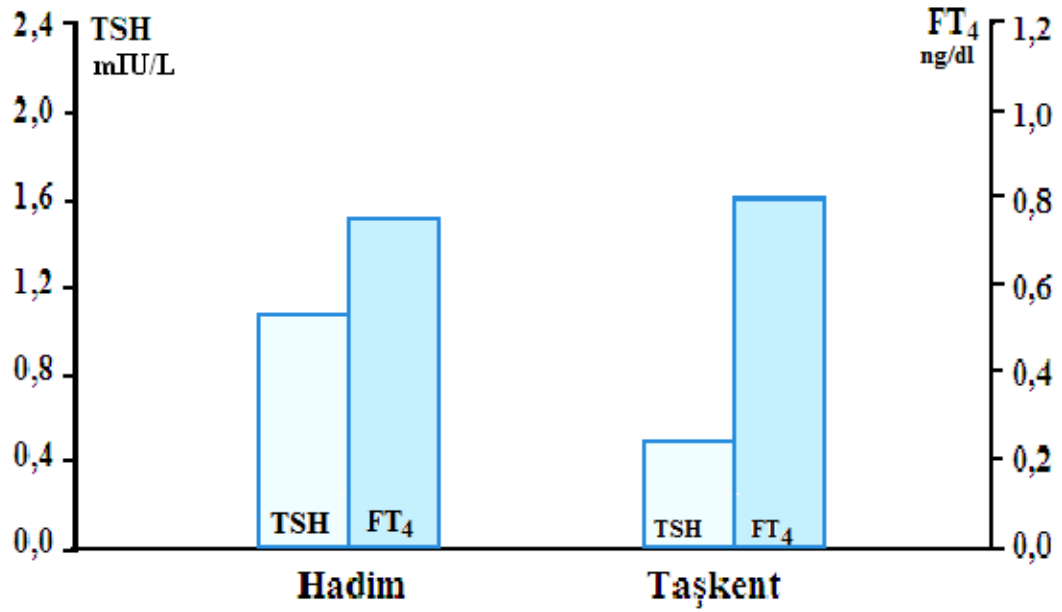


Şekil 3.5. Hipo- ve hipertiroidli hastaların TSH ve FT₄ düzeyleri.

Bireylere göre serum FT₄ ve TSH düzeyleri bölgeler arasında bir farklılık göstermezken, serum TSH düzeylerinin Hadım bölgesinde önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,0125$) (Tablo 3.6, Şekil 3.6).

Tablo 3.6. İlçelerde TSH ve FT₄ Düzeyleri.

İncelenen maksimum	Özellik	İlçe	n	minimum	median
TSH mIU/L	Hadim	103	0,1	1,06	80,10
	Taşkent	34	0,1	0,51	25,37
	P	0,125			
FT ₄ ng/ml	Hadim	103	0,10	0,74	1,53
	Taşkent	34	0,16	0,78	2,10
	P	0,232			

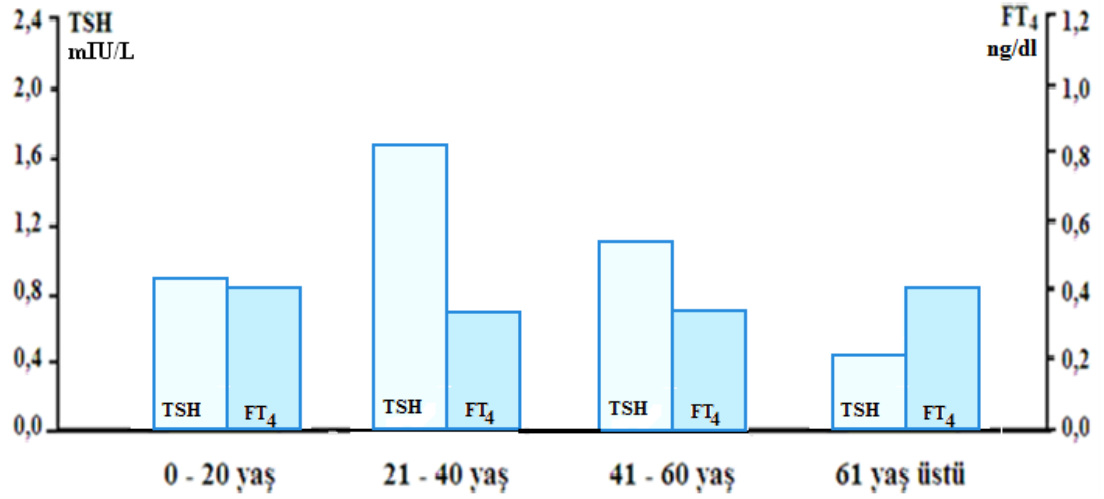


Şekil 3.6. Hadim ve Taşkent ilçelerinde hipo- ve hipertiroidli hastaların TSH ve FT₄ düzeyleri.

Serum FT₄ ve TSH düzeylerinin yaş gruplarına göre incelenmesinde FT₄ düzeylerinin 21-60 yaş arasında istatistik açıdan anlamlı düzeyde gerilerken ($p < 0,05$), TSH düzeylerinin aynı yaş gruplarında anlamlı bir şekilde arttığı ($p < 0,05$) tespit edilmiştir (Tablo 3.7, şekil 3.7)

Tablo 3.7. TSH ve FT₄ Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

İncelenen Özellik	Yaş	n	Minimum	Median	Maksimum
TSH, mIU/L	0 - 21	12	0,01	0,89ab	6,39
	21 – 40	43	0,04	1,70a	80,10
	41 – 60	49	0,01	1,12a	57,06
	61 -	33	0,01	0,41b	66,86
	P	0,042			
FT₄, ng/dl	0 – 21	12	0,71	0,85a	1,03
	21 - 40	43	0,25	0,71b	1,53
	41 – 60	49	0,10	0,72b	1,13
	61 -	33	0,20	0,84ab	2,10
	P	0,002			



Şekil 3.7. TSH ve FT₄ düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımları.

4.TARTIŞMA

Canlılarda bazal metabolizmanın kontrolünde önemli yere sahip olan tiroit bezi hormonlarının üretim ve salınımlarının kontrolü merkezi sinir sistemi- hipotalamus-hipofiz-tiroit bezi ekseninde gerçekleşir (Sinan 2006, Yıldırım 2008). Bu fonksiyonların izlenmesinde de başta kan TSH, T₃,T₄, tiroksin bağlayıcı protein (Tireoglobulin) düzeyleri ile tiroit bezinin iyot alım kapasiteleri gibi değerlere bakılmaktadır. Ancak çok donanımlı olmayan, bir ölçüde hipo- ve hipertroid tanısı yapılan sağlık kurumlarındaysa sadece TSH ve serbest T₄ düzeylerinin ölçüldüğü görülmektedir (Yıldırım 2008).

İnsanlarda eksojen yoldan gıdalarla ve su ile yeterli düzeyde alınamaması sonucu gelişen guatr olayları toplumun % 10' undan fazla bireyinde görülüyorsa hastalık endemik guatr olarak tanımlanmıştır (Ede 2006).

Ancak Akıncı ve ark (1998) sadece iyot yetmezliğine bağlı olmayan bölgedeki bir faktörün varlığına ya da guatrojen madde içeren gıda alımlarına bağlı olarak oranların % 5' e ulaşmasında bile endemik guatrdan söz edilebileceğini söylemektedirler.

Endemik guatr olaylarının görüldüğü bilinen en önemli bölgeler arasında da And Dağları ve Himalayalar sayılırken, özellikle denizden uzak başta Alpler olmak üzere dağlık bölgelerde çok sık olarak endemik guatr olaylarıyla karşılaşılabilirdiği, dünyada incelenen 136 ülkeden sadece 13 tanesinde iyot yetmezliği bulunmadığı, 24' ünde hafif, 54' ünde orta ve 29' unda da önemli dereceli bir yetmezliğin bulunduğu bildirilmektedir. (Aydın ve Güneydoğu 1997, Hatemi 1999, Çelik ve ark 2000, Girgin 2008).

İyot yetmezliğinin dağlık bölgelerde görülmesinin nedeni olarak ta bir yandan iyodidleri içeren deniz havasının bölgeye ulaşamaması, bir yandan da buzullar altındaki iyodun buzulların erimesi sırasında derin alt katmanlara taşınmasından kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. (Bozkurt ve Bektaş 2010).

Ülkemizde yapılan ilk çalışmalarda Karadeniz, İç Anadolu, Batı Anadolu' nun iç bölgelerinde önemli oranda guatr olayları ile karşılaşıldığı saptanırken, daha sonra sürdürülen çalışmalarda özellikle Karadeniz ve Marmara Bölgesinde yoğun bir guatr

hastalığı ile karşılaştığı, ultrasonografik çalışmalarla Konya bölgesinde de orta dereceli bir yetmezliğin görüldüğü tespit edilmiştir (Barutçugil 2005, Gergin 2008).

Bu çalışmanın yürütüldüğü Konya İli' ne bağlı Hadim ve Taşkent ilçeleri de deniz havasının ulaşamadığı Toros dağlarının kuzey eteklerinde 1500 m rakımda kurulmuş kışın sert geçtiği dağlık yörelerdir. Endemik guatr tanımı ve endemik guatr oluşumuna açık olan bu iki ilçede 1 yıl içerisinde ilçe devlet hastanesine kayıtlı toplam 137 hastada troid fonksiyon bozuklukları ile karşılaşılmıştır. İlçelerin toplam nüfuslarına (Hadim : 14579 Taşkent : 6967) oranlandığında endemik bir guatr olayından söz edilemez. Ancak yörede yaşayan insanların büyük çoğunluğunun il merkezindeki sağlık kuruluşlarına gitmeleri, yörenin ekolojik yapısı, guatrojen maddeler içerdiği bilinen turpgiller, lahanagiller familyasından bitkilerin yoğun tüketilmesi endemik bir guatr varlığını akla getirmektedir.

Hastalar cinsiyetlerine göre incelendiğinde hipo- ve hipertiroid olaylarının her ikisinde kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Hipotroid tanısı konulan hastalarda Eren ve ark (2006) bayanların oranını % 72,5 Sinan (2006) % 84 olarak vermektedirler. Hipetroidli hastalardaysa bayanların oranı Segmen ve ark (2006) ile Sinan (2006) % 75, Sert ve ark (2007) % 67,68 olarak hesaplamıştır. Süslü (2005) bezin troit hastalıkları nedeniyle treodektomi yapılan hastalardan % 80,3'ünün bayanlardan oluştuğunu, Çorapoğlu ve ark (1996) da Hashimototroidi tanısı konmuş hastalarda bayanların oranını % 87,83 olarak vermektedir.

Bu çalışmada da yukarıda verilen literatür verilerine uyumlu olarak bayanlarda hipotiroid oranları % 90,7 ve hipertroid oranları % 74, 5 olarak bulunmuş ve bayanlarda görülme olasılıklarının erkeklere göre çok yüksek olduğu saptanmıştır. Keza bayanlarda hipotroid daha fazla görülürken (% 67,2), erkeklerde hipertiroid daha fazladır (% 61,9) ve troit hastalıkları konusunda bayanların daha dikkatli olmalarının gerekliliğini göstermektedir.

Hipo- ve hipertroidli hastaların ilçelere göre dağılımlarının incelenmesinde aynı ekolojik bölgede ve aynı rakımda yer alan (Hadim : 1510 m, Taşkent : 1500 m) Hadim ve Taşkent ilçelerinde nüfusa oranları sırasıyla % 0,76 ve % 0,49 olarak bulunmuştur. Hadim ilçesindeki hastaların büyük bir kısmının hipotroidli olmasının halkın beslenme alışkanlıklarından ileri gelebileceği kanısına varılmıştır.

Tiroit bezi hastalıklarının ortaya çıkmasında genelde bir yaş grubu sınırlaması bulunmamakla birlikte orta yaşlarda yoğunlaştığı görülmektedir. Gergin (2008) 212' si kadın, 99' u erkek toplam 311 hastadan % 35,05' inin 18-29, % 45,34' ünün 40-59 ve % 19,61' inin 60-83 yaş grubunda bulunduğunu bildirirken, Emir (2008) benign tiroit hastalıkları nedeniyle tiroidektomi uygulanan kadın hastaların 44,6±8,5 erkek hastaların 45,7±5,6 yaşında olduğunu vermektedir. Aydın ve Güneydoğu (1997), endemik guatr'lı 563 hastanın 12-65 yaşlar arasında bulunduğunu, ortalama yaşın genelde 35±13 (erkeklerde 30,0±12,4, kadınlarda 37,0±12,6) olduğunu ve genelde hastalığın 20-60 yaş grubunda yoğunlaştığını bildirmektedirler. Öztürk ve arkadaşları (1999) da Isparta yöresinde yaptıkları çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmışlar ve 12-19 yaş arası % 11,1 bulunan oranların 20-39, 40-59, 60-79 ve 18,8 olduğunu saptamışlardır.

Bu araştırmada da yukarıda verilen değerlere benzer şekilde hipotiroid olaylarında 0-20 yaş grubunda en büyük yüzde (% 5,8) görülürken, 20-40 yaş arası yaşta % 34,9 olan oran, 40-60 yaş grubunda % 40,7' ye yükselmiş, 60 yaşından sonra % 18,6' ya gerilemiştir. Hipertroidde ise 0-20 yaş grubunda % 13,7 olarak belirlenen oran, giderek yükselmiş ve 60 yaşından sonra en yüksek görülme sıklığına ulaşmıştır.(Tablo 3.3, şekil 3.3).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Konya ili Hadim ilçesi Devlet Hastanesine başvuran ve hipo- ya da hipertroït tanısı konulan hastalarda yürütölen bu tarama çalışmasında serum TSH ve FT₄ düzeyleri değerdendirilmiştir.

Hastaneye başvuran hastaların yaşadığı Hadim ve Taşkent ilçelerinde troit fonksiyon bozuklukları sayısının nüfusa oranı (toplam 137 hasta) çok düşük bulunmuştur (Hadimde % 0,76, Taşkent'te 0,49. Ancak bu çalışmanın bir saha taraması olmadığı, keza birçok hastanın il merkezindeki sağlık kuruluşlarına başvurması göz önüne alındığında endemik bir guatr varlığından söz edilebileceğı düşünölmektedir.. Literatür verilerinde bildirildiğı gibi yörenin dağılık olması ve denizden uzaklığı da bu düşünceyi desteklemektedir.

Hastaların yaş gruplarına göre değerdendirilmesinde 0-20 yaş grubunda hastalığın görölme oranı hipotroït olaylarında %5.8, hipertroït olaylarında %13.7 olarak saptanmış ve hastalığın erken yaşlarda görölmesinin iyot yetmezliğine bağılı olarak gelişebileceğı ve endemik bir karakter gösterebileceğı kanısına varılmıştır.

Hipotroït ve hipertroït hastalarında serum TSH ve FT₄ düzeylerinin literatür verilerine uygun değerdelerde olduğı ve bireylere göre büyük salınımlar gösterdiği saptanmıştır.

Denize uzak dağılık bölgelerde yoğunlaştığı bildirilen endemik guatr olaylarının varlığının belirlenmesi amacıyla Konya İlinin Hadim ve Taşkent ilçelerinde yaşayan insanların başvurduğu Hadim Devlet Hastanesinde yürütölen bu pilot çalışmayla, yörede böyle bir olgunun söz konusu olabileceğı, ancak endemik guatr varlığından kesi olarak söz edilebilmesi ve önlemlerin alınabilmesi için yörede yaşayan insanlarda yeterli sayıda tarama çalışmaları yapılmasının zorunlu görölmektedir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HADİM İLÇESİ VE YÖRESİNDE TİROİD BEZİ HASTALIKLARININ
YOĞUNLUĞU

"Melike TAŞCAN"

Biyokimya (Vet) Anabilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ/KONYA-2014

Bu çalışma Toros dağları eteklerinde yer alan Konya İlinin Hadim ve Taşkent ilçelerinde hipotiroidi ve hipertiroidi sayılarının ve endemik guatr varlığının belirlenmesi amacıyla 2011 yılı içinde Hadim Devlet Hastanesine başvuran hastalarda yürütülmüştür.

Çalışmanın yapıldığı 2011 yılında hastaneye başvuran 32381 hasta arasından 6-83 yaşları arasında 116' sı bayan 21' i erkek toplam 137 hastada hipotiroidi ve hipertiroidi tespit edilmiştir.

Hastalarda TSH ve FT₄ analizleri Beckman Coulter marka Access 2000 modeli hormon analizöründe cihazın kendi kitleri kullanılarak yapılmıştır.

Hipotiroidi ve hipertiroidi olgularının 20' li yaşlardan sonra giderek arttığı gözlenmiş, genel olarak kadınlarda ölçülen TSH düzeyleri erkeklerden önemli derecede yüksek bulunurken ($p<0,002$), FT₄ düzeyleri kadınlarda istatistik açıdan önemsiz derecede düşük bulunmuştur.

Hipotiroidli hastalarda 0,26 mU/ml olarak ölçülen TSH düzeyleri arasında hipertroidli hastalarda ölçülen 2,16 mU/ml düzeylerden çok düşük ($p<0,001$) bulunurken, FT₄ düzeyleri arasında istatistik açıdan anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

TSH düzeyleri Hadim ilçesinde yaşayanlarda, Taşkent ilçesinde yaşayanlardan yüksek bulunurken, FT₄ düzeylerinin benzer olduğu gözlenmiştir.

Serum TSH düzeyleri 60 yaşından sonra önemli düzeyde gerilerken, serum FT₄ düzeylerinin 20-60 yaşları arasında istatistik açıdan önemli düzeyde ($p<0,05$) gerilediği, ancak 60 yaşından sonra tekrar 20' li yaşlardaki düzeylerine döndüğü gözlenmiştir.

Elde edilen bu veriler her iki ilçede yaşayan insanlarda ağırlıklı olarak, özellikle kadınlarda olmak üzere hipotiroidi' nin görülmesi endemik guatrı akla getirmektedir. Ancak her iki ilçede de birçok hastanın il merkezinde yer alan ya da diğer illerde yer alan hastanelere başvurması nedeniyle tam bir

sonuca ulaşılamamıştır. Kesin kanıya varılabilmesi için ilçelerde yaşayan tüm insanlarda tarama çalışmalarının yapılmasının gerektiği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

INTENSTY OF THE THYROID GLAND DISEASES IN THE HADIM REGION

This study was carried out on the patients who applied to the Hadim States Hospital in 2011 to determine the number of hypothyroid and hyperthyroid incidences and existence of endemic goiter in Hadim and Taşkent countries of Konya, which are located on the foot slopes of the Taurus.

Among 32381 patients, whose ages ranged between 6 and 83, applying to the hospital in the year 2011 when the study was carried out 137 patients, 116 of whom are female and 21 are male, were determined to have hypothyroid and hyperthyroid.

TSH and FT₄ analyses of the patients were performed using Beckman Coulter brand Access 2000 model hormone analyzer device using the criteria of the device.

It was seen that hypothyroid and hyperthyroid cases increased after 20 years old, while TSH levels measured in females were significantly higher compared to males ($p<0,002$), FT₄ levels were found to be insignificantly lower in female patients.

While TSH levels measured to be 0,26 mU/ml in hypothyroid patients was much lower than 2,16 mU/ml level measured in hyperthyroid patients ($p<0,001$), there was not a statistically significant difference between the two groups' FT₄ levels.

While TSH levels of patients with hypothyroid was measured to be 0,26m U/ml, which is very low ($p<0,001$) compared to the levels of 2,16 mU/ml measured in patients with hyperthyroid, no significant difference was determined between FT₄ levels.

While TSH levels of patients from Hadim were found to be higher than those from Taşkent FT₄ levels were found to be similar.

It was determined that serum TSH levels regressed significantly after 60 year old and that serum FT₄ levels significantly regressed between the ages 20 and 60 ($p<0,05$), however it was seen that it reached to the levels at the ages 20.

The prevalence of hypothyroid among people especially among women in these two countries connotes us the existence endemic goiter. However, many patients apply to the hospital in the city center and in other cities; we could not reach a conclusive result. It was concluded that all people residing in these two countries are to be surveyed to reach a conclusive result.

KAYNAKLAR

1. Abanüz Ü. Hipertiroidide Tiroit Kanseri İnsidansı. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005.
2. Ahmadzadehfar H. Schildkruse. Sich an der Therapiebeteligen. Novumpublishingmbh 2011.
3. Akıncı A, Balat A, Çekmen M, Küçükbaş Z, Yoloğlu S, Gözükar E. Malatya ilindeki guatrli hastalarda serum ve idrar iyot düzeyleri ile tiroit hormonlarının ilişkisi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 1998; 5(1): 18-23.
4. Arık S. HashimotoTiroiditinde 25 Hidroksi D Vitamini Ve Paratiroid Hormon Düzeyi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Dahiliye Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.
5. Aydın L. Hipotiroidizmli Ratlarda Tiroksin Uygulamasının Plazma Vazopressin Düzeyleri ve Sıvı Dengesine Etkileri, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Konya 2008.
6. Aydın NE, Gündoğdu C. Endemik guatrda hiperplazi derecesinin yaş ve cins yönünden araştırılması. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 1997; 3(1,2) :24-26.
7. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2003.
8. Barutçugil MB. Bakırköy Bölgesi Bir İlköğretim Okulu Öğrencilerinde İdrar İyot Atılımı ve Guatr Prevalansı. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005.
9. Başekim CÇ, Pekkaflı Z, Narin Y, Yöner A, Şilit E, Kızılkaya E, Karşı AF. İyotlu kontrast maddelerin tiroit bez hacmi ve fonksiyonlarına etkisi, Tanısal ve Girişimsel Radyoloji, 2002; 8:304-307.

10. Baumann E. Über das Thyroidin. *München Med Wschr.* 1896. 43 (2), 309.
11. Bettendorf, G. Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Springer Verlag. Berlin 1995, 27.
12. Bildik N, Altıntaş MM, Aslan E, Çevik A, Ekinci H, Dalkılıç G, Altıntaş H. Tiroid hastalıklarında postoperatif histopatolojik inceleme ile preoperatif testler arasındaki ilişki. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2009;XX(1):29-36.
13. Bilen H, Akçay G, Akçay MN. Somatostatin Reseptörleri ve Fizyolojisi. *Endokrinoloji' de ve Cerrahi' de Uzun Etkili Somatostatin Analoglarının Kullanımı*: 52-5 11. Kasım. 2005 Erzurum Palan Oteli Türkiye.
14. Bircan R. İyot Düzeyinin Farklı Olduğu Bölgelerde Hiperfonksiyone Tiroid Nodüllerinde Tirotropin Reseptör (Tshr) Mutasyon İnsidansının Saptanması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. İstanbul 2007.
15. Bozkurt K, Bektaş SS. Şırnak ilinde ameliyat edilen nodüler guatr olgularında tiroid kanseri görülme sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2010; 37(4): 363-366.
16. Borkü MK, Aktaş MS. Köpeklerde hipotiroidizm. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 2007; 78(2): 47-52.
17. Çelik M, Aygan A, Uğuz MT. Bölgesel hipertiroidizm ve hipotiroidizm'in değerlendirilmesi. *Fen ve Mühendislik Dergisi* 2000; 3:18-21.
18. Demir ME, Delibaş Ş, Ercan Z, Pamukçu M, Çakal E. Otoimmün Tiroiditle İlişkili Hashimoto Ensefalopatisi, *Türkiye Klinikleri J Sci* 2010;30(3):1087-1091
19. Dunn J.T., Medeiros-Neto G.A. Endemik goiter and cretinism: Continuing threats to the World health. Pan American Health Organization, WHO 1974 Scientific Publication No.292

20. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif değişimleri. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006.
21. Emir S. Tiroidektomi sonrasında kalan dokunun ultrasonografik ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.
22. Erbil OA. Tiroid kanserinin tiroid fonksiyonu ile ilişkisi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
23. Ergin FT. Demir eksikliği anemisinin tiroit hormonları üzerine etkisi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005.
24. Flachowsky G, Schöne F, Jahreis G. Zur Jod anreicherung in Lebensmitteln tierischer Herkunft. Ernährungs-Umschau 2006. 53 17-21
25. Gartner L.P and Hiatt T.L (2001). Colortextbook of histology, Second Edition, W.B. Saunders Company, United States of America.
26. Gerabek, W.Haage B, Keil G, Wegner W. Enziklopaedia Medizingeschichte. Verlag de Gruyter. Berlin 20004.
27. Gergin R. Düzce İlinde Yaşayan Yetişkinlerdeki Guatr Sıklığı. Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Düzce 2008.
28. Güzel EÇ. Hipertiroidili Kadın Hastalarda Vitamin E Düzeyleri. Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2007.
29. Habermann J, Jungermann A. Und Scriba P.C.,Oualitaet und Stabilitaet von sodierten Speisesalzen. Ernährung-Umschau. (1978), 25,45
30. Habermann J. Heinze H.G.,Korn K, Kantlehner R, Mscher I, Neuman S. Und Scrib P.C. Alimentaerer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland. Dtsch. Med. Wschr. 1975, 100. 1937

31. Hatemi H. Endemik guatr (ötiroiddiffüz ve nodüler guatr). Tiroid Hastalıkları Sempozyumu : 7-14, 15 Ekim 1999, İstanbul.
32. Heinze H.G.,Frey K.W.,Scriba P.C. Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktiondiagnostik im bayerischen Jodmangelgebiet. Fortschr Röntgenstr.1968
33. Horster FA.,Klaussmann E, Wildmeister W. Der Kropf. Seine endemische Krankheit in der Bundesrepublik Z. Dtsch. Med. Wschr. 1975, 100.8
34. Hosseini S, Sadık U. Kastamonu - Azdavay yöresinde yaygın toprakların ve su kaynaklarının iyot durumları. Tarım Bilimleri Dergisi, 2000; 6 (4): 87-91.
35. <http://www.prof-guenther.de/index.php>
36. Hyrtl, J. Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Braumüller Hochbuchhaendler. Wien 1863, 666.
37. Ingmar SH. Thethyroidgland (In. Texbook of endocrinology. Ed.by.Wilson JD and Foster D.W. Seventh Edition W.B.Saunders Company. 1985.682-815.
38. Karakan İH. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Frozen Section Yöntemlerinin Tiroid Kitlelerindeki Cerrahi Yaklaşım Üzerine Etkileri. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4.Genel Cerrahi Kliniği, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi. İstanbul 2008.
39. Kılıç Ö. Sağlıklı Preterm, Hasta Preterm Ve Sağlıklı Term Bebeklerin Tiroit Fonksiyonlarının Karşılaştırılması. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları 1.Çocuk Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2004.
40. Kocalar 2008: Kocalar F. Tiroit Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Tanısal Değeri. Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2.Cerrahi Kliniği, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.

41. KöhrleJ, Petrides PE,Hypothalamisch-hypophysaeres Systemund Zielgewebe In Biochemie und Pathabiochemie Ed. By. Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE, 8. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007. 843-891.
42. Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE. Biochemie and Pathobiochemie. 8. Auflage Springer MedizinVerlag Heidelberg, 2007
43. Madenci C. Tamamlayıcı Tiroidektomi Gerçekten Yüksek Morbiditeye Sahip Midir? Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1.Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
44. Oğuz A, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları etiyolojisinde diğer nörotransmitter sistemler, Duygudurum Dizisi 2003;7:312-319.
45. Oswald. Zeitschrift. F. Physiol. Chem. 1899, 27.14.
46. Öner H. Tiroit Cerrahisinde Gamma Prop Kullanımının Yeri, Alınan Sonuçlara Göre Tedavinin Planlanması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Edirne 2008.
47. Özdemir D. Hipotiroid ve Hipertiroid Hastalarda İnsülin Direnci ve Adinopektin. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
48. Öztürk M, İşler M, Yorgancı M. Isparta İli Gönen İlçe Merkezi'nde basit guatr sıklığı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 6(1):7-13.
49. Qian M, Wng D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in chine. AsiaPace.J.Clin.Nutr.2005;14 (1) 32-42
50. San A, Koruk M. Tiroit ve Böbrek. Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 5, 1989: 348-352.
51. Scrisa PC. And Horn K. Pathogenese and internistischeTherapie der sogenanten euthyreoten Struma. Med. Klin. 64.1969, 1737.

52. Süslü N. Benign Tiroit Hastalıklarında Uygulanan Cerrahi Yöntemin Postoperatif Morbiditeye Etkisi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2005.
53. Taşkara B. Hipoaktif Tiroit Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri. Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
54. Velet M.Türkiye’ de Sofra Tuzunun İyotlanmasından Sonra Basedow- Graves Hastalığının Seyri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2007
55. Wayne JE. Koutras OA. And Alexander W.D. Clinical aspects of iodine metabolism. Blackwell Scientific Publ. Oxford 1964
56. Yazgan Ö. Multinodüler Guatr Tanılı Hastalarda Dominant Nodül İle Diğer Nodülleri İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Düzce 2010.
57. Yıldırım B. Akut Serebrovasküler Hastalıklar Ve Tiroit Fonksiyon Bozuklukları İlişkisi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.
58. Yılmaz B. Hormonlar Ve Üreme Fizyolojisi.1. Basım, Ankara Feryal matbaacılık 1999; 85-133.
59. Yüksel B. Hipertiroidizm.Güncel Pediatri, 2008, 6:137;141