

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**ÇERNOBİL NÜKLEER SANTRAL KAZASI
SONRASI
DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ'NDE
OTOİMMUN TİROİD HASTALIĞI
PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

108 019

(Uzmanlık Tezi)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Uzm. Dr. Rifat EMRAL

ANKARA-2001

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ.....	1-2
2- GENEL BİLGİLER.....	3-10
3- MATERYAL VE METOD.....	11-13
4-BULGULAR.....	14-20
5- TARTIŞMA.....	21-25
6- SONUÇ.....	26-27
7- ÖZET.....	28
8- KAYNAKLAR.....	29-37

TEŐEKKÜR

Hayatım boyunca desteklerini arkamda hissettiğim, yetiŐmem ve bugünlere gelmemde çok emekleri olduğunu bildiğim, sevgili anneme ve babama, benim için yaptıkları her türlü fedakarlıkları için teŐekkür ederim.

Mensubu olmaktan gurur duyduğum, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, başta Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan ve değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Sevim Güllü olmak üzere, üst ihtisas eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve eğitimime yaptıkları önemli katkıları nedeniyle teŐekkürü bir borç bilirim.

Üst ihtisas eğitimim süresince, hep yanımda olan ve benden arkadaşlığını, dostluğunu esirgemeyen, değerli kardeşim ve yol arkadaşım Sayın Uzm. Dr. Mehmet Baştemir'e, her türlü yardımlarından dolayı tüm klinik çalışanlarına ve güzel dostlukları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm uzman ve asistanlarına teŐekkür ediyorum.

GİRİŞ

26 Nisan 1986 günü eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği sınırları içinde, bugün Ukrayna topraklarında bulunan Kiev kentinin 100 km. kadar kuzeyindeki Çernobil nükleer santralının 1000 Mwe gücündeki 4. ünitesinde büyük bir kaza meydana gelmiştir (75,87). Kaza sonrası patlamalar sonucu harap olan reaktörden salınan radyoaktif gazlar ve radyoaktif maddeler karışımı 1200 metreyi aşan yüksekliklere çıkmış ve yaklaşık 10 günlük süre boyunca atmosfere radyoaktif maddelerin salınması devam etmiştir (29). Atmosfere salınan bu radyoaktif gaz ve maddeler, yüksek sıcaklıkları nedeniyle yükselerek radyoaktif bulutlar oluşturmuş ve radyoaktif bulutlar, meteorolojik koşullara bağlı hareket ederek Avrupa üzerinde yayılmaya başlamış ve daha sonra tüm kuzey yarım küreyi etkileyecek kadar geniş bir alanı kaplayarak yüzyılın bilinen en korkunç nükleer kazasının ortaya çıkmasına sebep olmuştur (9,75,87). 3 Mayıs 1986 günü kontamine hava kütlesi Avrupa'nın kuzeybatısından güneydoğu Avrupa'ya kadar yayılmış ve Türkiye'ye radyoaktif bulutun gelişi de bu aşamada meydana gelmiştir (7). Kazanın ilk etkileri ülkemizin kuzeybatı (Trakya) bölgesi ve Karadeniz kıyılarında çevresel doğal gamma radyasyon düzeylerindeki yükselmelerle gözlenmiştir (7). Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun kazanın hemen sonrasında yaptığı ölçümler, Trakya ve Doğu Karadeniz bölgeleri dışındaki yörelerde radyoaktif kirlenmenin belirgin olmadığını göstermektedir (7).

Çernobil nükleer kazası sonucu olan patlama, 1945'te Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombalarının toplamından 200 kat daha fazla radyasyonun ortaya çıkmasına yol açmıştır (29). Patlamayla, santral çevresindeki 30 km çaplı bir alan insan yaşanamaz hale gelmiş, 400 bin kişi yer değiştirmek zorunda kalmıştır. Patlamanın fiziksel etkileri halen görünür halde olmakla beraber halk sağlığı üzerine olan etkileri henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır (29,67). Özellikle en çok kontamine bölgelerde olmak üzere, tiroid kanser vakalarının çocukluk çağında artış göstermesi, kazanın en açık sonuçlarından (4,8,25,32,37,57,73,79). Kazadan sonraki birkaç hafta boyunca en önemli radyoaktif kaynak iyot-131 (I-131) olmuştur (29,64). Nitekim ülkemizde de ka-

zamanın hemen sonrasında yapılan analizlerde havadaki radyoaktivitenin %20'sinin, yağmur suyundaki radyoaktivitenin ise %30-60'ının I-131 kaynaklı olduğu ortaya konulmuştur (7).

I-131'in yiyeceklerle ve solunumla alınarak hızla tiroid tarafından çekildiği bilinmektedir (47). Özellikle üç yaş altı çocuklarda, iyot eksikliği olan kişilerde, radyoaktif iyodun tiroide alınımı çok daha hızlıdır (19).

İyonize radyasyonun, bu arada radyoiodun, tiroid üzerine olan uzun dönem etkileri iyi bilinmemektedir. Ancak benign tümör prevalansında, özellikle tiroid adenomlarında bir artışa yol açtığı da bildirilmektedir (53,54). Yine nükleer kaza veya atom bombası patlaması gibi durumlara maruz kalan toplumlarda otoimmün tiroid hastalığı ve hipotiroidizm prevalansının arttığını gösteren çalışmalar vardır (52). Radyasyon sonrası tiroid hasarlanmasına bağlı açığa çıkan tiroid antijenleri, otoimmün reaksiyonların başlamasında tetikleyici mekanizma olarak görülebilir (26,94).

Bu çalışma, ülkemizde Çernobil nükleer felaketinden en çok etkilenen Doğu Karadeniz Bölgesi'nde, radyoaktif iyoda maruz kalan, kazanın olduğu dönemde intrauterin son trimesterde veya 0-5 yaş arası olan bireylerde, otoimmün tiroid hastalığı prevalansında bir artışın olup olmadığını, aynı yaş grubunda olup, kazadan etkilenmemiş bir başka yörede yaşayan bireylerle karşılaştırmak suretiyle ortaya çıkartmayı amaçlamıştır.

GENEL BİLGİLER

Otoimmün tiroid sendromları

Tiroid otoimmünitesi, organa özgün otoimmün hastalıklar açısından iyi bir örnektir. İlk tanımlanışı, Rose ve Witebsky tarafından, tiroid ekstresi verilen tavşanlarda immunizasyonun olması ve tiroid otoantikörlerinin pozitifleşip tiroidit geliştiğinin gözlenmesiyle olmuştur (71). Doniach ve arkadaşları Hashimoto tiroiditi olan bir hastada tiroglobuline karşı gelişen antikörleri tanımlamışlardır (68). Graves hastalığı ise ilk defa bu hastalıkta tanımlanan tiroid stimulan hormon reseptörlerine karşı gelişmiş IgG yapısındaki otoantikörlerin gösterilmesiyle birlikte, otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır (1). Son 40 yıl içinde bu konu üzerinde yapılan geniş çaplı araştırmalar sonucunda otoimmün tiroid hastalıklarının gelişiminde rol oynayan etyolojik ve patogenetik faktörler daha iyi anlaşılabilir hale gelmiştir. Bugün artık bilinmektedir ki, otoimmün hipotiroidizm ve Graves hastalığı pek çok benzer özellikler içermektedir ve bazı hastalarda bu iki ayrı hastalık birbirini izleyebilmektedir. Yine daha az olmakla beraber tiroid otoimmün hastalıklarının otoimmün subklinik hipotiroidizm, fokal tiroidit, postpartum tiroidit gibi diğer formları da genel toplumda oldukça yaygın olarak görülebilmektedirler (97).

Subklinik tiroid otoimmünitesi prevalansını ortaya koymak zordur. Çünkü prevalans, tiroid otoantikörleri ölçümü için kullanılan yöntemlerin duyarlılığına bağlıdır. Duyarlı yöntemler ile kadınların %20'sinde tiroglobulin antikoru (anti-Tg) ve tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) saptanabilmiştir. Buna karşın, dolaşımdaki tiroid otoantikörleriyle güçlü birlikteliği olan fokal tiroidit, otopsi serilerinde, beyaz kadınların %40'ında, erkeklerinse %20'sinde tespit edilmiştir (56). Muhtemelen bu rakkamlar gerçek subklinik tiroid otoimmünitesi prevalansını yansıtmaktadır. Dikkatli yapılan toplum taramaları göstermiştir ki, bu tür subklinik hastalıklar çok yavaş ilerlemekte ve nadiren tiroid disfonksiyonuna yol açmaktadırlar (33).

Otoimmüniteye bağlı hipotiroidizm gelişmesinin iki ana formu vardır. Bunlar Hashimoto tiroiditi ve primer miksödem ya da atrofik tiroidittir. Hashimoto tiroiditinde değişik derecelerde guatr vardır ve tiroid sertçe ve yüzeyi düzensizdir (95).

Otoimmün destrüksiyonun yoğunluğuna bağlı olarak kişilerde tiroid fonksiyon testleri normal olabilir ya da subklinik hipotiroidizm veya yerleşmiş hipotiroidizm görülebilir. Oysa atrofik tiroiditte belirgin guatr olmaksızın klinik olarak yerleşmiş hipotiroidizm vardır (95). Bu iki durum arasındaki farklı genetik ve patolojik faktörleri ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalar, bu iki hastalığın aynı hastalığın geniş klinik spektrumunun farklı uçlarında yer alan durumlar olduğunu düşündürtmektedir (95).

Patoloji

Hashimoto tiroiditindeki tipik görünüm, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların yoğun şekilde tiroid bezini infiltre etmeleridir (41). Yaygın infiltrasyonun yanı sıra germinal merkez formasyonu belirginleşir ve dev hücreler olan Langerhans hücreleri ortaya çıkar. Tiroid follikül hücreleri değişik derecelerde hasara uğradıkları için geri kalan hücrelerde hiperplazi gelişir ve oksifil metaplazi, diğer adıyla Askanazy veya Hürthle hücreleri oluşur (95).

Atrofik tiroidit, yaygın fibrozis, normal lobüler çatının kaybı ve ılımlı ya da minimal olan lenfosit infiltrasyonuyla bezde atrofi ile karakterizedir (95). Hashimoto tiroiditinin ne sıklıkta atrofik tiroidite ilerlediği halen bilinmemektedir. Otoimmün hipotiroidizmde, fibrozisin yaygınlığının hastanın yaşıyla direkt olarak ilişkili olduğu anlaşılmıştır (50).

Tiroid otoimmunitesinin başlaması

Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde, otoimmün tiroidit de, tiroid antijenlerine karşı self-toleransın ortadan kalkmasıyla gelişir. İmmunolojik self-toleransın perinatal dönemde, olgunlaşmamış lenfositler self-antijenlerle karşılaştıkları zaman geliştiği düşünülmektedir (55). Bu safhada, klonal delesyon veya timusda otoreaktif T hücrelerinin anejik hale gelmesi, antijenlere self-toleransın oluşmasını sağlar. Bu noktada herhangi bir anormallik husule gelirse, self-tolerans oluşamaz (55) ve otoimmün tiroidit gelişebilir. Olası bir anormallik, genetik olarak organa özgün baskılayıcı T lenfositlerdeki defekt nedeniyle tiroide özgün yardımcı T lenfosit topluluğunun bozulmasıdır (92). Ancak bu görüş pek de kabul görmemektedir (45). Çevresel faktörler de yardımcı etkilere yol açabilirler (92). Self-toleransın yok olmasına yol açabilecek diğer durumlar, self-antijenin değişmesi, self-antijeni taklit eden çevresel antijenlere maruz kalınması, poliklonal immün aktivasyon ya da self-antijenlerle idiyotipik çapraz reaksiyon şeklinde olabilir (3). Bu faktörler düşük seviyedeki otoimmün

tiroiditi de şiddetlendirebilirler. Örneğin, infeksiyonlar, ilaçlar otoreaktif yardımcı T lenfositlerini aktive edebilirler. Lokal üretilen interferon- γ , tiroid hücre yüzeyinde major histokompatibilite kompleksi sınıf II antijen ekspresyonuna yol açmak suretiyle otoimmün süreci tetikleyebilir (11).

Tiroid otoantijenleri ve otoantikoları

Tiroglobulin ve tiroglobulin antikoru: Tiroid follikül hücrelerinden salgılanan ve kolloid olarak follikül lümeninde depolanan, 660 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (95). Her bir molekülü 100 kadar tirozin rezidüsü içerir ve dörtte biri iyodine haldedir. İnsan tiroglobulini ile immunizasyon sağlanarak deneysel otoimmün tiroidit oluşturmak mümkün olmuştur (3). Tiroglobulin, tiroid folliküllerindeki immün sistemden izole edilememişse de, dolaşımında normal olarak bulunur (69). İnsan tiroglobulininde en az yedi epitop vardır ve geneli molekülün orta kısmındadır. Anti-Tg bu epitoplara bağlanır (28,62). Anti-Tg'nin direk doku hasarına yol açtığına dair pek az kanıt vardır. Hashimoto tiroiditinde anti-Tg pozitifliği sıklığı hemaglutinasyon testiyle %56 olmakla birlikte daha hassas radyoimmunoassay yöntemiyle bu oran %70'e çıkmaktadır (81).

Tiroid peroksidaz ve tiroid peroksidaz antikoru: Tiroid hormon sentezindeki anahtar enzim olup 100-105 kDa ağırlığında protein yapısında, tirozin iyodinasyonu ve 'coupling'i temsil eden bir moleküldür (95). Tiroid mikrozomal fraksiyonunun en başta gelen antijenidir ve mikrozomal antikolar tarafından tanınır (63). Molekül bir çok T hücre epitopu içerir (82). Ayrıca B hücreleri için epitopa sahip olduğu bilinmektedir. Anti-TPO'nun mikrozomal antikolarla identik olduğu söylenebilir. Anti-TPO antikolarının kompleman bağımlı sitotoksisite yaratabildiği bilinmektedir (36). Anti-TPO antikolarının klinik önemi, tiroid otoimmün hastalığı tanısını koymada yatar. Hashimoto tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Genel toplumda, kadınların %10'unda mikrozomal antikolar pozitif olup bunlarda subklinik otoimmün tiroidit olduğu düşünülmektedir (3). Çocuklarda Hashimoto hastalığı daha nadir olup, tiroid otoantikoları titresi de erişkinlerden daha düşüktür. Çocuklarda genelde semptomsuz, küçük guatr görülür ve hipotiroidi daha nadirdir.

Tiroid stimulan hormon reseptörü ve reseptör antikoru: "G protein-coupled reseptör" ailesinin bir üyesidir (95). TSH veya TSH reseptör antikoru ile uyarılınca cAMP yolu ile hücre içi uyarıcı aktiviteye yol açar. Bu reseptörün 398 amino asitlik ekstrasellüler, 266

amino asitlik transmembran ve 83 amino asitlik intrasellüler kısmı vardır (89). Özellikle tiroid dışında, orbitadaki ekspresyonu, Graves hastalığında görülen oftalmopatiyle ilişkili bir durum arz eder (5).

Diğer otoantijenler ve otoantikolar: Hem tiroksin hem de triiyodotironine karşı gelişen antikolar gösterilmiştir. Bu antikolar hem otoimmün hem de diğer tiroid hastalıklarında görülebilirler (54). Primer hipotiroidili hastaların %14-35'inde tespit edildikleri bildirilmiştir (2,78).

Sodyum-İyot simporter yakın zamanda klonlanmış tiroisitlerde bulunan özgün bir proteindir (15). Bu proteine karşı da klinik önemi henüz anlaşılammış olan ve Hashimoto tiroiditi hastaların %15'inde pozitif olan anti-NIS antikoların gelişebildiği gösterilmiştir (20). Bunun gibi tiroidin pek çok komponentine karşı gelişmiş olan farklı antikolar olduğu da bilinmektedir.

Otoimmün tiroid hastalığının tanısı

Otoimmün tiroid hastalığı teşhisi, özellikle bariz hipotiroidi varlığında, klinik gözlem ve serolojik testlerle kolayca konulabilir. Diffuz guatr ve pozitif antitiroid antikolarının tespiti, guatröz Hashimoto tiroiditinin tanısında önemli kriterlerdir (3). Hastaların %90'ında tiroidit subklinik olduğu için, tiroid fonksiyon testleri tanıda yardımcı değildir. Tiroid antikoları, genel toplumda herhangi bir klinik yansıma olmaksızın %10 oranında tespit edilir ki bu kişilerde subklinik otoimmün tiroidit olduğu kabul edilir. Yerleşmiş veya subklinik hipotiroidisi olanların pek azı seronegatifdir ve bunlarda olası tanı yine Hashimoto tiroiditi olmakla beraber tanıyı kesinleştirmenin tek yolu histolojik inceleme yapmaktır (99). Bunun ötesinde otoimmün tiroid hastalığı tanısını basitçe yalnız tiroid otoantikolarının tayiniyle koymak mümkündür. Tiroid ultrasonografisi de kronik tiroiditte parankimal heterojenitenin belirginleşmesi nedeniyle tanıya gidişte yardımcı inceleme olarak kabul edilmektedir (23,44,61,93).

Otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili genetik ve çevresel faktörler

Otoimmün tiroid hastalığı, henüz çoğu tam anlamıyla açıklanamamış, tiroidin reaktif T ve B hücrelerince kontrol edilen bir ya da daha fazla sorumlu mekanizmanın zaafa uğramasına yol açan, genetik ve çevresel faktörler arasında, kompleks etkileşimlerin bir sonucudur (95).

Genetik faktörler: Bir çok çalışmayla, otoimmün tiroid hastalığında hereditenin rolü gösterilmiş ve otoimmün hipotiroidizm veya Graves hastalığı olanların aile bireylerinde, otoimmün tiroid hastalığı ya da tiroid antikörleri sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (97). Buna ilişkin pek çok kalıtım şekli ve ilişkili gen önerilmişse de, çalışmalar genetik ilişkinin çok da basit olmadığına işaret etmektedir. HLA-DR3, hem Graves hastalığı hem de Hashimoto tiroiditi için ilişkili bir gen olarak saptanmıştır (96). Detaylı çalışmalar, HLA bölgesi ile otoimmün tiroid hastalığı arasında zayıf bir bağlantı olduğunu göstermektedir (76,83).

Çevresel faktörler: Çalışmalar çevresel etkinin tiroiditlerle ilişkisini ortaya koymaktadır. İyot profilaksisinin başlamasıyla tiroid otoantikörlerinde ve tiroiditlerde artış olduğu gözlenmiştir (49). İyot, tiroid otoantijenlerinin immunojenitesini arttırabilir veya toksik metabolitlerin oluşmasında rol oynayabilir (95). Nodüler guatrli vakalarda tedavi amaçlı verilen radyoaktif iyot nadiren otoimmün cevaba yol açmaktadır (31). Burdaki mekanizma karışık olmakla beraber muhtemelen radyasyon hasarı sonucu değişen ve daha immunojenik hal alan tiroid otoantijenlerinin salınımına bağli olabilir; ya da radyoaktif iyodun radyasyon duyarlı düzenleyici T hücre subtipini etkilemesiyle ilişkilidir. Nitekim sonucu mekanizmaya destek olarak, radyoaktif serpintiye maruz kalan çocuklarda beklenenden daha sık otoimmün tiroid hastalığı görülmesi (94) ve radyoaktif iyot uygulaması sonrası dolaşımdaki T hücre subtiplerinde değişiklik gözlenmesi örnek olarak verilebilir. Tiroid otoimmunitesinde benzer artışlar, Hodgkin hastalığı için boyun bölgesine yapılan radyoterapi sonrası da ortaya çıkabilmektedir (26).

Konjenital rubella sendromlu hastalarda daha sık otoimmün hipotiroidizmin görülmesi dışında, infeksiyonların otoimmün tiroid hastalığını arttırdığına dair güvenilir bir kanıt yoktur. Bununla beraber Yersinia infeksiyonu ve Graves hastalığı arasında bir ilişki bulunduğu ortaya atılmıştır (85). Öte yandan Yersinia, TSH reseptörünü taklit eden immunolojik yapıda protein de içermektedir (84). Graves hastalığında retrovirusların rol oynadığı savı da halen kanıtlanmış değildir (34).

Stresin de, nöroendokrin cevap üzerine etkisi nedeniyle, otoreaktif lenfosit regülasyonunu değiştirdiği ve otoimmün tiroid hastalıklarında rol oynadığı söylenmektedir. Allerjik rinit ataklarının Graves hastalığında relaps riskini arttırdığı, tedavi amaçlı verilen bazı sitokinlerin ve bu arada interferon α 'nın otoimmün tiroiditi

şiddetlendirdiği ve hipotiroidizm gelişmesine yol açtığı bildirilmektedir (43). Toksinler ve çevre kirliliğinin rolü halen belirginleşmemiş olsa da, Graves hastalığı ve oftalmopatiye sigaranın yan etkilerinin oluşu, bu faktörlerin de yine önemli olduğunu gösteren bir kanıttır (30). Çevresel etkilerden radyoaktivitenin tiroid otoimmunitesi üzerindeki etkileri, özellikle Çernobil nükleer kazası sonrası daha çok ilgi alanında olmaya başlamıştır. Yapılan pek çok çalışma da radyoaktif serpintiye maruz kalan çocuklarda tiroid otoimmun hastalık prevalansında bir artışı teyit eder niteliktedir (58,91).

Radyoiyodinin insan tiroid bezi üzerindeki biyolojik etkileri

Radyasyona bağlı tiroidde gelişebilecek durumların çoğu, örneğin benign tiroid neoplazileri, tiroid kanserleri ve hipotiroidizmin, kendiliğinden ortaya çıkan durumlardan ayırt edilmesi zordur (47). Bu nedenle, kısıtlı sayıdaki insan verileri, genellikle tiroid hastalığı nedeniyle tedavi veya tanısal amaçlı radyoaktif iyot almış ya da rastlantısal olarak nükleer serpintiye maruz kalmış insanlarla sınırlıdır. Bu verileri kullanımda da zorluklar olup hastalıkla ilişkili faktörler, çevreden alınan dozun tam olarak saptanamaması, doz hesaplanmasındaki engeller, dozun oranı ve dağılımının etkileri, maruz kalınma yaşı ve cinsiyetin etkisi, predispozan genetik ve çevresel faktörler, değerlendirme metodlarının farklılığı ve farklı izlem süreleri bu zorluklardan bazılarıdır (47).

Tüm çalışmalarda, radyasyona maruz kalınmasından sonra klinik durumun ortaya çıkmasına dek geçen süre minimum indüklenme dönemi veya latent period olarak bilinir. Bu period akut radyasyon tiroidindeki gibi saatler, tiroid neoplazi vakalarında ise yıllarla ifade edilir. Eksternal x veya gamma irradyasyonu, tiroid bezine saniyeler ve dakikalar içinde penetre olur. Radyoiyot, sindirim yoluyla ya da solunum yoluyla vücuda girer (47) ve dolaşımdan tiroid epitel hücrelerince alınıp folliküllerde toplanıp radyoaktif özellik sonlanıncaya kadar da burada kalır. Genel olarak total radyasyon dozu arttıkça, radyobiyolojik etki de artar. Nükleer serpintilerdeki radyonüklitlerin karışımı nadiren uniform veya sabittir. Radyoaktivitenin ortaya çıkışında veya sonrasında, hastanın nerde olduğu, ne kadar süre orda kaldığı, ne yiyip içtiği ve benzer diğer faktörler önem taşır (47). Radyoaktif iyoda maruz kalmış toplulukları tarama çalışmaları, bilhassa Çernobil nükleer kazası sonrası artmış ve bu çalışmalar radyoaktivite ile otoimmun tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermiştir.

Cernobil nükleer santral kazasının otoimmün tiroid hastalığı gelişimi üzerine olan etkileri

Çernobil'de 26 Nisan 1986 günü reaktör 4'ün devre dışı kalmasıyla yaklaşık 30-40 milyon küri kısa ömürlü radyoaktif izotopları açığa çıkmıştır. Bunların 12-21 milyon kürisini I-131 oluşturmaktaydı (88). Hava durumu şartları nedeniyle, yağmur şeklinde olan serpinti, kazadan sonraki ilk birkaç gün, kısa ömürlü radyonüklitlerin depolanmasını arttırmış ve kazanın 4-7. günleri arasında tiroid bezi tarafından alınabilecek dozun %30-40 kadarı insanlar tarafından alınmıştır (25). Kazadan en çok etkilenen yörelerin, iyot eksikliği olduğu iyi bilinen ve iyot profilaksisi yapılmayan yerler olmasının, radyoaktif iyotun bu bölge insanlarını daha fazla etkilemesi sonucunu doğurmuş olması kaçınılmazdır. Kasatkina ve arkadaşlarının Çernobil kazasından 11 yıl sonra Rusya'nın iyot eksikliği bölgeleri oldukları bilinen, biri radyokontaminasyona uğramış diğeri kontamine olmayan iki ayrı yerde, sırasıyla birinci bölgede 787 çocuk, ikinci bölgede de 937 çocuk üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, radyoaktiviteye maruz kalmış grupta anti-M ve anti-Tg düzeylerinin belirgin olarak daha fazla olduğu ve özellikle anti-Tg'nin bu grupta diğer gruptan iki misli fazla sıklıkta pozitif olduğu (%22.7'ye karşılık %8.9, $p<0.05$) ortaya konmuştur (35). Pacini ve arkadaşlarının kazadan 6-8 yıl sonra, Beyaz Rusya'nın biri radyokontamine olmuş diğeri radyoaktiviteden etkilenmemiş iki ayrı bölgesinden, sırasıyla 287 ve 208 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada da, radyokontamine bölgede yaşayan çocuklarda daha yüksek tiroid otoantikor prevalansı saptanmış (%19.5), oysa radyokontamine olmayan bölgedeki çocuklarla İtalya'dan yine benzer özelliklere sahip yaşları eşleştirilmiş kontrol vakaları kıyaslandığında tiroid otoantikor prevalansının benzer olduğu görülmüştür (%3.8) (57). Ukrayna'da, I-131 ile kontamine bir bölgede, Vykhoanets ve arkadaşlarının yalnız anti-Tg ve TSH ölçümüyle yaptıkları bir çalışma da benzer sonuçlar vermiş ve kontrol grubuna göre I-131'e maruz kalan çocuklarda daha yüksek anti-Tg pozitifitesi ve daha yüksek TSH konsantrasyonları tespit edilmiştir (94). Vermiglio ve arkadaşlarının yine orta derecede iyot eksikliği olan Rusya'nın iki ayrı bölgesinde radyoaktif serpintiye maruz kalmış 143 çocuk ve genç erişkin (grup A) ve radyoaktiviteden korunmuş yaş-cins eşleştirilmiş 40 kontrol vakası (grup B) üzerinde yaptıkları tarama sonucunda, anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının tek başlarına veya birlikte grup A'da grup B'den yaklaşık dört misli (%18.9'a kıyasla %5, $p<0.05$) daha

fazla olduğu görülmüştür. Bunun ötesinde Çernobil kazası olduğu dönemde 0-72 aylık olanlarla anne karnında olanlarda tiroid antikör pozitivite sıklığı %24 iken, o dönemde henüz anne karnında bile olmayanlarda bu sıklığın %7 ile kontrol grubuna yakın olduğu görülmüştür (91).

Çernobil nükleer santral kazasının ülkemiz üzerindeki etkileri

Çernobil nükleer santral kazası, çok geniş bir coğrafi alanı etkilemiş olması nedeniyle, asrın en büyük nükleer felaketi olarak adlandırılmaktadır. Türkiye de diğer pek çok Avrupa ülkesi gibi kazadan etkilenmiştir (7). Kazanın ülkemiz üzerine getirdiği ekonomik yük daha ziyade radyoaktif kontaminasyona uğramış çay-fındık-süt gibi ürünlerin imha edilmesi ve ihracatın zora girmesiyle sınırlı kalmıştır ancak halk sağlığı açısından ülkemize ve ülkemiz insanlarına getirmiş olduğu külfet halen tam olarak tespit edilebilmiş değildir. Bu konuda bugüne dek herhangi bir ciddi araştırma da yapılmamıştır. Dolayısıyla, özellikle en bariz radyoaktiviteye ve bu arada radyoyota maruz kalmış bölgelerde yaşayan insanlarımızda tiroidal etkilenmeleri ortaya koyabilecek sağlıklı bir veri de halen mevcut değildir.

Bu noktadan yola çıkarak ülkemizde Çernobil nükleer santral kazasının otoimmün tiroid hastalığı prevalansı üzerine olası etkilerini, biri radyokontamine diğeri radyokontamine olmayan iki ayrı bölgemizden seçilen bireyler üzerinde yaptığımız taramayla değerlendirmeye çalıştık.

BİREYLER VE METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından Ekim 2000 - Mart 2001 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın esası kontrol gruplu saha taramasına dayanmaktadır. Çalışmaya, Çernobil nükleer santral kazası sonrası radyoaktif kirlenmenin en yoğun olduğu yörelerden Rize ve yakın çevresinde yaşayan, yaşları 14-18 yıl arasında değişen 993 genç erişkin ve kontrol grubunu oluşturmak amacıyla seçilen, radyoaktif kirlenmenin olmadığı Ankara yöresinde yaşayan, yaşları 14-18 yıl arası 740 genç erişkin birey dahil edilmiştir. Kontrol grubunun Ankara çevresinden seçilmiş olması, daha önce Doğu Karadeniz'de Rize'ye yakın iller olan Trabzon ve Bayburt ile Ankara çevresinde yapılan tiroid taramalarında, bu bölgelerin iyot düzeylerinin birbirlerine oldukça yakın çıkmış olmaları nedeniyledir (21,22). Burdan yola çıkılarak, Rize ve Beypazarı'nın ortalama iyot düzeylerinin benzer olacağı öngörülmüştür.

Çalışmaya alınan tüm vakalar, Rize'nin Pazar ve Çayeli ilçeleri ile Ankara'nın Beypazarı ilçesindeki lise ve dengi okullardaki öğrencilerden oluşmaktadır. Pazar ve Çayeli ilçelerinin esas alınması, kaza sonrası Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun yaptığı radyoaktivite ölçümlerinde, bu iki ilçenin en çok radyokontaminasyona maruz kalan yerler olmaları nedeniyledir (7). Çalışmaya alınan bireylerin gruplara göre dağılımı ve demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Gruplardaki bireylerin dağılımı ve demografik özellikleri

	Rize grubu	Beypazarı grubu	İstatistikî fark
Vaka sayısı	993	740	p>0.05
Erkek/Kız oranı	533/460	346/394	p<0.05
Yaş ortalaması	15.4±51.06	15.37±1.14	p>0.05
Boy ortalaması	166.20±8.54	164.85±8.79	p<0.05
Kilo ortalaması	57.54±9.24	53.55±8.72	p<0.05

Okul taramaları sırasında, değerlendirmeye alınan her çocuğa anket yapılmış ve açık kimlikleri, ay, gün, yıl olarak doğum tarihleri, halen yaşamakta olduk-

ları yer, 1986'da nerede ikamet etmekte oldukları, iyotlu tuz kullanıp kullanmadıkları sorulmuş, bu sorgulama sırasında 1986'da tarama yapılan bölgenin dışında ikamet edenler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Tüm vakaların boy ve kiloları alınmış, idrar iyodu için idrar örneği ve tiroid fonksiyon testleriyle tiroid otoantikörlerinin çalışılması için kan örneği alınmış, ayrıca tiroid ultrasonografisi yapılarak, tiroid parankimi değerlendirilmiş, tiroid hacim hesabı için ölçüm yapılmıştır.

Vakaların boy ölçümleri, yalınayak olarak boy ölçerle, kilo ölçümleri ise çıplak olarak yer baskülüyle yapılmıştır. Alınan idrar örnekleri iyot açısından steril özel enjektörlere çekilmiş ve analiz edilinceye kadar -80 derecede dondurulup ışıktan korunarak muhafaza edilmiştir. Her vakadan alınan kan örnekleri aynı anda santrifüj edilerek serumları ayrılarak dondurulmuş ve analize kadar eritilmeden -80 derecede saklanmıştır.

Tiroid ultrasonografisi, real-time B-mode yüksek rezolüsyonlu General Electric marka ultrasonografi aletiyle, 7.5 MHz.lik prob kullanılarak yapılmıştır. Tiroid hacmi hesabı için, tiroidin eni (a), boyu (b) ve kalınlığı (c) ölçülerek, bu üç boyut $[(a * b * c) * \pi / 6]$ formülü uygulanarak değerlendirilmiştir. Her iki lob için bu işlem ayrı ayrı yapıp bulunan iki lobun hacimleri toplanarak, toplam tiroid hacmi hesaplanmıştır (10,80). Guatrı olan vakaları saptamak için WHO ve ICCIDD'in 1997'de önerdiği sınır değerler esas alınmış ve 14 yaş grubu erkeklerde 13.9 ml üstü, kızlarda 14.6 ml üstü değerler, geri kalan 15 yaş ve üstündeki gençler için ise erkeklerde 16.0 ml üstü ve kızlarda 16.1 ml üstü değerler guatr olarak kabul edilmiştir (98).

İdrar iyot konsantrasyonlarının ölçümü, spot idrarlarda enzimatik bir yöntem olan Sandhell-Kalthoff yönteminin modifiye edilmiş şekli ile Fisher Reaktifleri ve Spectronik spektrofotometresi kullanılarak bilim dalımız laboratuvarında yapılmıştır. Sonuçlar mikrogram/litre ($\mu\text{g/L}$) olarak hesaplanmıştır. Bölgelerin iyot açısından mevcut durumları WHO kriterlerine dayandırılarak belirlenmiştir. Buna göre ortalama idrar iyot atılımının 100 $\mu\text{g/L}$ üstünde olması iyot eksikliği olmadığı şeklinde yorumlanmış, 100 $\mu\text{g/L}$ altında olması iyot eksikliği olarak kabul edilmiştir. Yine WHO standartlarına göre ortalama idrar iyot atılımı 50-99 $\mu\text{g/L}$ arasında ılımlı, 20-49 $\mu\text{g/L}$ arasında orta derecede ve 20 $\mu\text{g/L}$ altı ise ağır iyot eksikliği olarak alınmıştır.

Vakalardan elde edilen serumlarda tiroid fonksiyon testleri olarak serbest T4 (ST4) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) çalışılmış, tiroid otoantikörleri olarak da tiroglobulin antikörü (anti-Tg) ve tiroid peroksidaz antikörü (anti-TPO) çalışılmıştır. Serbest T4 analizi, ACS:180 (Bayer Corporation, New York-USA) kiti kullanılarak, kompetitif, direk kemiluminesan yöntemiyle yapılmıştır. Sonuçlar pikomol/mililitre (pmol/ml) olarak hesaplanmıştır. TSH ölçümü için de ACS:180 (Bayer Corporation, New York-USA) kiti kullanılmış ve direk immunoassay yöntemiyle yapılmıştır. Sonuçlar mikroünite/mililitre (μ IU/ml) olarak hesaplanmıştır. Anti-Tg analizi, IRMA C.T. (BC 1006 – Biocode, Liege-Belçika) kitiyle ve immunoradyometrik assay yöntemiyle, anti-TPO analizi ise, ONE STEP RIA C.T. (BC 1008 – Biocode, Liege-Belçika) kiti kullanılarak radyoimmunoassay yöntemiyle yapılmıştır. Her iki otoantikör sonuçları internasyonal ünite/ml (IU/ml) şeklinde ifade edilmiştir. Anti-Tg için 10 IU/ml, anti-TPO içinse 15 IU/ml üstü değerler pozitif olarak kabul edilmiştir (58). Tüm bu serum analizleri de bilim dahımız laboratuvarında yapılmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirilmeleri için Pentium 200 bilgisayarda SPSS istatistik programı kullanılmıştır. Gruplardaki vakaların yaşlarının, tiroid hacimlerinin karşılaştırılmalarında 'Oneway ANOVA' metoduyla 'Student-Newman-Keuls' testi, cinsiyet açısından karşılaştırılmaları amacıyla ki-kare testi kullanılmıştır. Ortalama anti-Tg, anti-TPO, ST4, TSH düzeylerini ve idrar iyot konsantrasyonlarını gruplar arasında karşılaştırmak için 'Mann-Whitney U' testi, gruplardaki otoantikör pozitif vakaların oranlarını karşılaştırmak için ki-kare ve 'Fisher's exact' testi kullanılmıştır. Gruplardaki guatrılı vaka yüzdeleri de ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır. $P < 0.05$ olan değerler istatistiki anlamlı değerler olarak alınmıştır.

BULGULAR

1-Çalışma grubumuzu oluşturan Rize bölgesinden alınan bireyler Grup R, kontrol grubunu oluşturan Beypazarı bölgesindeki bireyler de Grup B olarak adlandırılmışlardır.

2-Tablo 2’de grupların laboratuvar değerleri ve tiroid hacimleri açısından kıyaslanmaları görülmektedir.

Tablo 2: Grupların laboratuvar sonuçları ve tiroid hacimlerinin karşılaştırılması

	Grup R	Grup B	İstatistiki fark
Ortalama ST4 (pmol/L)	16.68±3.03	15.17±1.89	p<0.05
Ortalama TSH (µIU/ml)	2.19±1.31	2.20±1.79	p>0.05
Ortalama iyot düzeyi (µg/L)	173.02±141.74	88.35±90.00	p<0.001
Tiroid hacmi (ml)	13.99±5.07	17.64±5.62	p<0.001

Ortalama ST4 düzeyi Grup R’de daha yüksektir. Ortalama TSH düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktur. Ortalama idrar iyot konsantrasyonları açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Rize bölgesinin ortalama idrar iyot konsantrasyonu Beypazarı bölgesine göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Şekil 1’de iki grubun ortanca idrar iyot konsantrasyonlarının kıyaslanması şematize edilmiştir. Ortanca değerler itibarıyla, WHO kriterlerine göre Rize’de iyot eksikliği yokken, Beypazarı ılımlı iyot eksikliği bölgesi olarak görülmektedir.

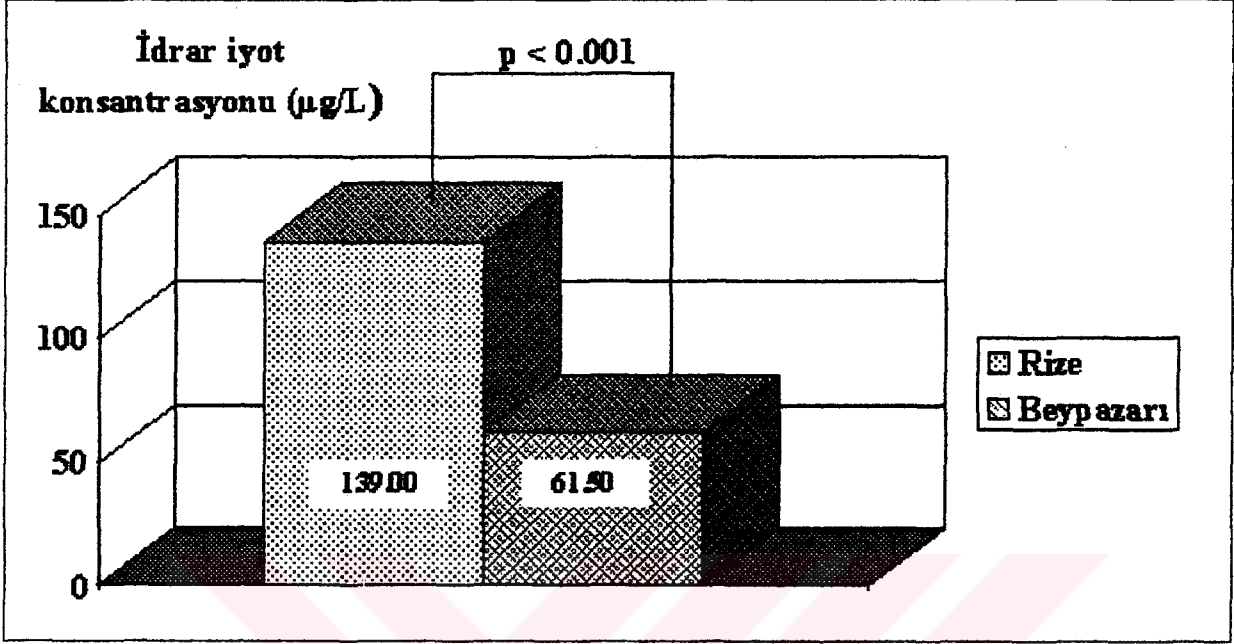
Tiroid hacmi ortalamalarının da Beypazarı’nda Rize’ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Tablo 3’de her iki grupta bulunan guatrli vakaların cinsiyetlere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 3: Her iki bölgedeki guatrli olgu oranının cinsiyetlere göre dağılımı

	Grup R	Grup B	p
Erkek	%30.8	%70.5	<0.001
Kız	%25.7	%53.4	<0.001

Bu oranlar itibarıyla da Beypazarı'ndaki hem erkek hem de kızlardaki guatr sıklığı Rize'ye göre anlamlı olarak yüksektir.

Şekil 1: Grupların ortanca idrar iyot konsantrasyonlarının kıyaslanması



3-Bölgelerde tiroid disfonksiyonu saptanan bireylerin oranı Rize'de %6.6 (TSH %4.2'sinde baskılı, %2.4'ünde yüksek), Beypazarı'nda %2.2 (TSH %1'inde baskılı, %1.2'sinde yüksek) olarak tespit edilmiştir ($p>0.05$). Tablo 4, gruplardaki tiroid disfonksiyonu saptanan bireylerin TSH düzeylerine göre klinik durumlarını özetlemektedir.

Tablo4: Her iki grupta tiroid disfonksiyonu saptanan bireylerin klinik durumlarına göre kıyaslanması

	TSH baskılı olanlar (n=30)		TSH yüksek olanlar (n=20)	
	Aşikar hipertiroidi	Subklinik hipertiroidi	Aşikar hipotiroidi	Subklinik hipotiroidi
Grup R (n=41)	13/26 (%50)	13/26 (%50)	1/15 (%6.66)	14/15 (%93.33)
Grup B (n=9)	1/4 (%25)	3/4 (%75)	-	5/5 (%100)

Rize'de TSH baskılı olanların yarısının aşikar hipertiroid olması dikkatimizi çekmiş, geri kalanlarda ise subklinik hipertiroidi saptanmıştır. TSH yüksekliği olanların ise %6.66'sında aşikar hipotiroidi saptanırken geri kalan vakalarda subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Beypazarı'nda TSH baskılı olanların %25'inde aşikar hipertiroidi, geri kalanlarda ise subklinik hipertiroidi bulunmuştur. TSH yüksekliği olanların tümünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır.

4-Her iki gruptaki tiroid disfonksiyonu olan ve TSH normal sınırlarda bulunan bireylerin ortalama idrar iyot konsantrasyonları ve kıyaslamaları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Gruplardaki tiroid disfonksiyonu olan bireylerle TSH normal sınırlardaki bireylerin ortalama idrar iyot konsantrasyonlarının karşılaştırılması

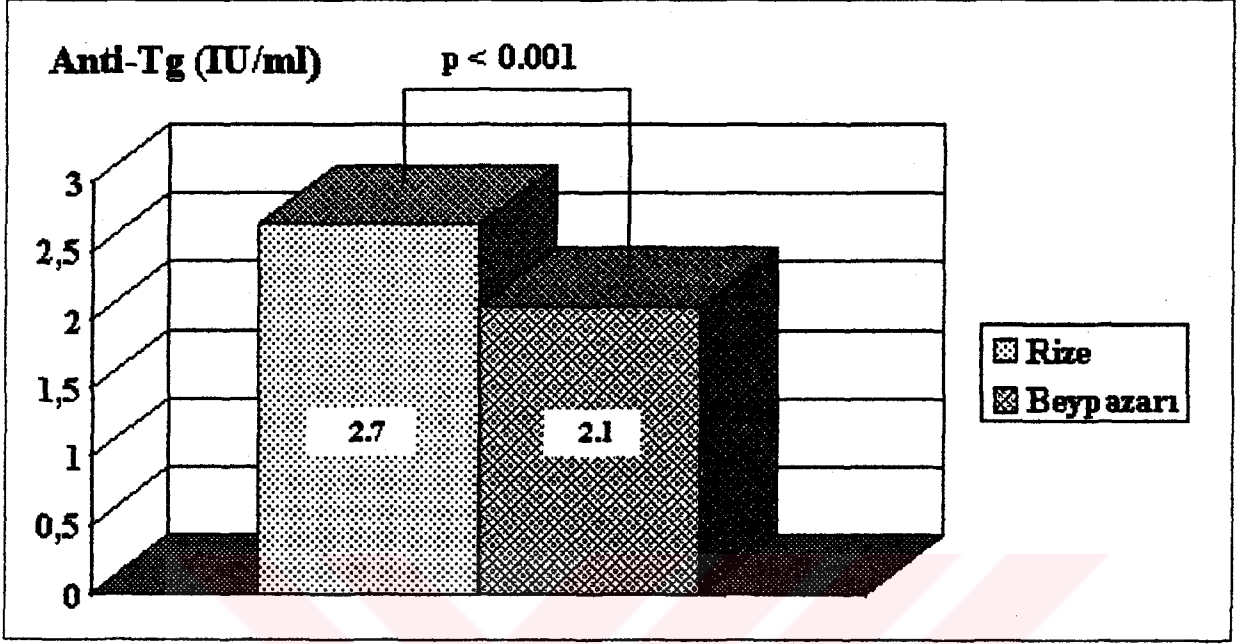
	TSH baskılı olan bireyler (n=26)	TSH normal olan bireyler (n=723)	TSH yüksek olan bireyler (n=17)	İstatistiksel fark
Ortalama idrar iyot konsantrasyonu (µg/L)	265.73±148.94	148.14±130.56	258.65±165.38	p<0.001

Sonuçlar tiroid disfonksiyonu olan vakaların TSH değerleri normal sınırlarda kalan vakalara göre idrar iyot düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (p<0.001).

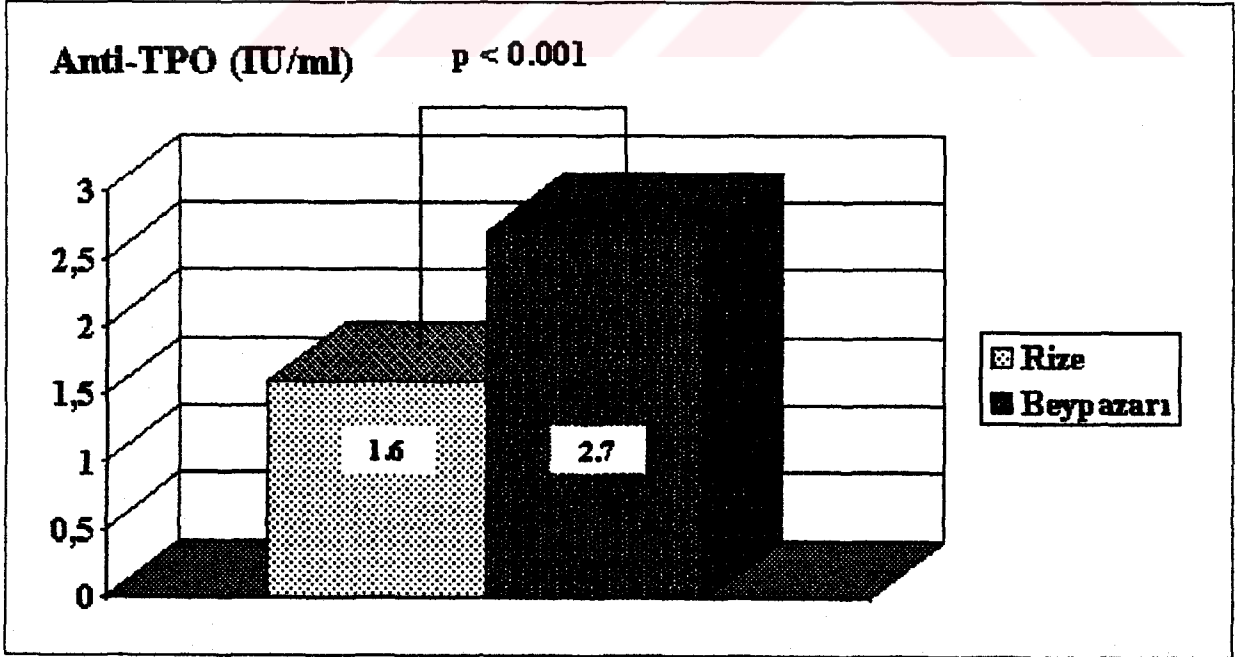
5-Tiroid otoantikörleri: Anti-Tg düzeyleri Grup R'de 66.34±373.23 IU/ml (Ortanca değer 2.70 IU/ml), Grup B'de 69.34±409.28 IU/ml (Ortanca değer 2.10 IU/ml) olarak bulunmuş, ortalama anti-Tg düzeyleri açısından Grup R'deki ortalamanın anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001). Anti-TPO düzeyleri ise Grup R'de 30.72±255.27 IU/ml (Ortanca değer 1.60 IU/ml), Grup B'de 89.09±784.05 IU/ml (Ortanca değer 2.70 IU/ml) bulunmuş olup bu değerlere göre ortalama anti-TPO düzeylerinin Beypazarı'nda anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (p<0.001).

Şekil 2 ve 3'te, her iki gruptaki bireylerin ortalanca anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri açısından karşılaştırılması şematize edilmektedir.

Şekil 2: Gruplardaki bireylerin ortalanca anti-Tg düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3: Gruplardaki bireylerin ortalanca anti-TPO düzeylerinin karşılaştırılması



Tablo 6, her iki bölgedeki ortalama tiroid otoantikör değerlerinin cinsiyet farkına göre karşılaştırılmasını vermektedir.

Tablo 6: Cinsiyetlere göre gruplardaki ortalama tiroid otoantikör değerleri

	Rize		Beypazarı	
	Kız (n=419)	Erkek (n=493)	Kız (n=391)	Erkek (n=343)
Anti-Tg (IU/ml)	99.07±474.09	33.08±272.27	81.71±357.40	10.15±69.63
Anti-TPO (IU/ml)	35.32±282.58	8.96±71.54	83.87±690.06	10.75±124.16
p<0.001				

Gruplarda cinsiyet karşılaştırmalarında ortalama tiroid otoantikörleri açısından anti-Tg'nin Rize'deki hem erkek hem de kızlarda diğer gruptaki hem cinslerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu, anti-TPO'nun ise Beypazarı'ndaki hem erkek hem de kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu görülmüştür. Gruplar yaşlara göre de karşılaştırıldıklarında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Her iki grupta antikör pozitif olan vakaların oranı tablo 7'te gösterilmiştir.

Tablo 7: Antikör pozitif vaka oranının gruplara göre dağılımı

	Anti-Tg (+)	Anti-TPO (+)	Anti-Tg veya Anti-TPO (+)	Hem Anti-Tg Hem Anti-TPO (+)
Grup R (n=912)	%20.5	%5.0	%21.4	%4.1
Grup B (n=734)	%18.7	%4.6	%18.9	%4.4
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tiroid otoantikörü pozitifliği oranları itibarıyla iki grup arasında her hangi bir istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Fakat tüm oranların Rize'de daha yüksek bulunmuş olması da dikkat çekicidir.

Antikör pozitif vaka oranının gruplardaki cinsiyetlere göre dağılımı tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Her iki cinsde tiroid otoantikoru pozitif olan vakaların gruplara göre karşılaştırmalı sonuçları

	Erkek	Kız	p
Grup R	%16.2	%27.4	>0.05
Grup B	%11.4	%25.6	>0.05
p	>0.05	>0.05	

Cinsiyet farkına göre her iki bölgedeki çocukların antikor pozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı gözükmemektedir. Aynı cinsiyete sahip vakaların otoantikor pozitiflik oranları arasında da gruplar arasında istatistiki fark olmamakla birlikte Rize'deki hem kız hem erkeklerde tiroid otoantikor pozitif vaka oranının daha yüksek çıkmış olması dikkat çekicidir.

6-Tiroid otoantikoru pozitif ve negatif olan vakalar gruplar içinde tiroid fonksiyon testleri açısından kıyaslandığında arada anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (her iki grup için $p>0.05$). Tiroid otoantikor pozitifliği gösteren bireylerle, diğerlerinin tiroid hacimlerinin her iki grupta kıyaslanması tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9: Tiroid otoantikoru pozitif ve negatif bireylerin tiroid hacimlerinin her iki bölgedeki kıyaslaması

	Rize		Beyşehir	
	Antikor (+) (n=194)	Antikor (-) (n=798)	Antikor (+) (n=139)	Antikor (-) (n=601)
Tiroid hacmi (ml)	14.54±5.09	13.86±5.06	18.95±6.21	17.34±5.44
p	>0.05		<0.01	

Her iki bölgede de tiroid otoantikoru pozitif olan vakaların daha büyük tiroid hacmine sahip oldukları gözlenmiş fakat istatistiksel fark yalnız Beyşehir'nde gösterilmiştir.

7-Tiroid disfonksiyonu olan vakalarlardan TSH düşük bulunanlarda anti-Tg düzeyleri $196.01±421.03$ IU/ml (Ortanca 8.7 IU/ml), anti-TPO düzeyleri $341.73±1064.5$ IU/ml (Ortanca 2.3 IU/ml), TSH yüksek olanlarda anti-Tg düzeyleri $77.97±306.35$ IU/ml

(Ortanca 1.9 IU/ml), anti-TPO düzeyleri 125.68±318.62 IU/ml (Ortanca 1.6 IU/ml) herhangi bir tiroid disfonksiyonu saptanmayanlarda anti-Tg düzeyleri 24.78±96.25 IU/ml (Ortanca 1.9 IU/ml), anti-TPO düzeyleri 7.46±48.29 IU/ml (Ortanca 1.7 IU/ml) bulunmuştur. Bu ortalamalara göre TSH d ş kl g  olanlarda ortalama anti-Tg ve anti-TPO düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikor pozitivitesi de TSH baskılı olan vakalarda %48'e ulaşıırken, TSH yüksek olanlarda bu oran %17.64'tür.

TARTIŞMA

Bilindiği gibi radyasyonla ilişkili tiroid hastalıkları arasında benign tiroid nodülleri, tiroid kanserleri, hipotiroidizm ve tiroid yetersizliği olsun olmasın otoimmün tiroid hastalıkları bulunmaktadır (17). Çernobil nükleer kazası sonrası radyasyona maruz kalan normal çocuklarda tiroid otoimmün fenomeni çeşitli araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçlar belirgin tiroid disfonksiyonu olmadan dolaşımdaki tiroid otoantikör prevalansının arttığını ortaya koymuştur (35,58,59,91,94). Bu nedenle, risk altındaki topluluğu izleme programları, yalnız tiroid nodülleri ve kanserini tespiti değil aynı zamanda otoimmün tiroid hastalığı gelişimini de izlemeyi gerekli kılmaktadır (59).

Tiroid otoimmünitesinin, baş-boyun bölgesine eksternal radyasyon uygulanmasını takiben gelişebildiği rapor edilmiştir (16,74). De Groot ve arkadaşları tarafından, çocukluk döneminde benign hastalıklar nedeniyle radyasyon almış kişilerde, tiroid otoantikörleri insidansının arttığı bildirilmiştir (17). Hodgkin hastalığı nedeniyle boyun bölgesine radyasyon alan hastaların %3 veya daha fazlasında Graves hastalığı bulunmuş ve %1'inde de tiroidit görülmüştür (26).

Atom veya hidrojen bombalarına maruz kalan kişilerle ilgili çalışmaların bir kısmında hipotiroidinin veya tiroid otoantikörlerinin oluştuğu rapor edilmiştir (52). Atom bombası sonrası yaşayanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda ise kronik tiroidit sıklığında artış gösterilememiştir (100). Hidrojen bombalarının serpintilerinden etkilenmiş Marshallese halkında, otoimmün tiroiditin delilleri olmaksızın, artmış hipotiroidi sıklığı bildirilmiştir. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalanlarda bu prevalans çok daha yüksek bulunmuştur (14). Radyasyon sonrası tiroiddeki hasarlanmaya bağlı olarak açığa çıkan tiroid antijenleri, otoimmün reaksiyonların başlamasında tetikleyici mekanizma olarak görülebilir (26,94). Farklı düzeylerdeki etkilenmeler, daha yüksek dozlarda hücre ölümine bağlı olarak hipotiroidizm oluşması sıklığında artış yapabileceğinden, hipotiroidi ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (48).

Çernobil'den etkilenen bölgelerde yapılmış olan çalışmalar otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid otoantikör sıklığında bir artışı işaret etmektedir (35,58,59,91,94).

Vynhovanets ve arkadaşlarının Çernobil çevresinde yaşayan kronik hastalığı olmayan 53 çocuk üzerinde anti-Tg ve TSH düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, kontrol grubuna göre I-131'e maruz kalan çocukların büyük kısmında normal tiroid hormon düzeylerine karşın pozitif anti-Tg yüzdesi ve ortalama TSH düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve bu şekilde I-131 dozu ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (94). Yine Pacini ve arkadaşlarının, Çernobil nükleer kazasından 6-8 yıl sonra, radyoaktif serpintiye maruz kalmış Beyaz Rusya çocuk ve genç erişkinlerinde tiroid otoantikor prevalansını ortaya koymak için yaptıkları kontrol gruplu bir çalışmada; kontamine olduğu bilinen Hoiniki'de yaşayan 287 çocuğun 56'sında (%19.5), kontrol grubu olarak seçilen Braslav'daki 208 çocuğun ise yalnız 8'inde (%3.8) tiroid otoantikor pozitifliği gösterilmiştir. Bu çalışma radyoaktif serpintiden etkilenen çocuklarda tiroid otoimmunitesinde anlamlı artışı ortaya koymuştur (58). Yine bu çalışmada tiroid otoantikorlarının kızlarda anlamlı derecede daha yüksek prevalansda olduğu tespit edilmiştir. Kasatkina ve arkadaşlarının çalışmasında da otoimmün tiroidit sıklığında farklılık bulunmamasına karşılık, Çernobil'den etkilenen çalışma grubunda anti-Tg ve anti-TPO pozitif vaka oranı kontrol grubundan belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (35). Vermiglio ve arkadaşlarının çalışmasında ise Çernobil nedeniyle radyokontamine olmuş bölgede yaşayan 5-15 yaş arası çocuklarda, tiroid otoantikor pozitiflik oranının kazadan etkilenmemiş kontrol grubuna göre dört kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (91).

Drygina ve arkadaşlarının, Çernobil nükleer kazası sonrası, santralin temizlenmesinde çalışan 80 işçi üzerinde tiroid otoantikor prevalansını tespiti yönelik yaptıkları çalışmada, anti-Tg pozitif vaka oranı %13.7, anti-TPO pozitif vaka oranı %2.5 olarak bulunmuştur (18). Lomat ve arkadaşları, Çernobil nükleer kazası nedeniyle Beyaz Rusya'daki çocuklarda otoimmün tiroidit sıklığının özellikle 1990 yılından sonra artış gösterdiğini bildirmişlerdir (42). Shinkarkina ve arkadaşları da çalışmalarında, Çernobil sonrası açığa çıkan radyoaktif iyottan etkilenenlerde etkilenmeyenlere göre tiroid otoantikorları sıklığında anlamlı artış saptadıklarını rapor etmişlerdir (77).

Bugüne kadar Çernobil nükleer santral kazasının ülkemizde halk sağlığı açısından meydana getirdiği olumsuzlukları ortaya koyan herhangi bir çalışma yapılabilmemiş değildir. Bu çalışma bu yönüyle bir ilki gerçekleştirmiş olması açısından da önemlidir.

Radyasyona maruz kalan çocuklarda tiroid bezinin etkilenmesi, özellikle iyot eksikliği bölgesinde yaşayanlarda ve profilaktik iyot verilmeyenlerde artmaktadır (19). Bizim çalışma grubumuz da bu açıdan risk taşıyan Doğu Karadeniz Bölgesi'nden seçilmiştir.

Bu çalışmada hem toplam grupta hem de cinsiyete ve yaşa göre kıyaslandığında, tiroid otoantikor pozitif olan vaka oranı radyasyonla kontamine olan Rize'de daha yüksek bulunmuştur. Ancak kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Ortalama anti-Tg düzeyi Rize bölgesinde yüksek bulunmuştur. Ortalama anti-TPO düzeyi ise Beypazarı bölgesinde daha yüksektir.

Anti-Tg pozitif vakaların oranı Grup R'de %20.5, Grup B'de %18.7 iken, anti-TPO pozitif vakaların oranı Grup R'de %5.0, Grup B'de ise %4.6 bulunmuştur. Anti-Tg ve/veya anti-TPO pozitif vakaların oranı ise Grup R'de %21.4, Grup B'de %18.9'dur. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık taşımasa da tüm otoantikor pozitiflik oranlarının Rize'de yüksek olması değerlendirilmelidir. Cinsiyete göre gruplardaki otoantikor pozitiflik oranı kıyaslandığında Grup R'de erkeklerde %16.2, kızlarda %27.4 ve Grup B'de erkeklerde %11.4, kızlarda %25.6 olarak bulunmuştur. Yine beklenildiği gibi kızlarda daha yüksek tiroid otoantikor pozitiflik oranı gözlemlenmiştir. Zaten otoimmün tiroid hastalığı sıklığının kadınlarda daha sık olduğu bugün için bilinen bir durumdur (13).

Çalışma ve kontrol gruplarımız arasında otoimmün tiroid hastalık prevalansı açısından anlamlı fark bulmamış olmamız, Çernobil nükleer kazasının ülkemizde bu açıdan olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna götürmektedir. Bunun en önemli nedeninin ülkemiz ve çalıştığımız bölgenin Çernobil nedeniyle etkili radyasyon almamış olmasıdır. Nitekim kazadan olumsuz yönde etkilenen ve bu nedenle otoimmün tiroid hastalığı prevalansında artış saptanan Çernobil'e yakın bölgelerde kaza sonrası ölçülen toprak aktivitesi 1000 kBq/m² iken (29), kazayı takiben ülkemizde yapılan ölçümlerde saptanan değer yalnız 900 Bq/m² bulunmuştur (7).

Çalışma grubumuzda ortalama anti-Tg düzeylerinde saptanan anlamlı yükseklik Rize'de daha etkin olarak uygulanan iyot profilaksisinin bir sonucu gibi görünmektedir. İdrar iyot miktarları, Rize'de daha yüksek saptanmıştır. Saptanan anti-Tg yüksekliğinin temelinde iyodun otoimmün tiroid hastalığı gelişimi açısından oynadığı rol yatıyor olabilir. Otoimmün tiroid hastalığı gelişimi açısından iyot en önemli çevresel etken olarak kabul edilmektedir (60).

Fazla iyot alımıyla tiroglobulinin immunojenitesinin arttığı ve anti-Tg antikörlerinin geliştiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (19,60,70,90). İyot fazla alındığında, immun sistemle etkileşime girmek süretiyle otoimmün tiroid hastalığı gelişimine neden olabilmektedir (12). Rasooly ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir araştırma sonucunda, iyot verilen grupta 8 hafta sonra anti-Tg antikörlerinin müspet olduğu ancak tiroid peroksidaza karşı antikör oluşumunun gözlenmediği bulunmuştur (66). Bagchi ve arkadaşları da yine hayvan çalışmalarlarıyla benzer sonuçlar elde etmişlerdir (6). Bu konuyla ilgili yapılan insan çalışmalarının en önemlilerinden birisi Premawardhana ve arkadaşlarının, Sri Lanka'da, iyot profilaksisi başlatıldıktan sonra 11-16 yaş arasındaki 367 kız çocuğu üzerinde yaptıkları taramadır. Bu çalışmanın sonucunda da yaşla artan sıklıkta anti-Tg pozitiflik oranı gösterilmiş, oysa anti-TPO pozitiflik oranlarında bir artış tespit edilmemiştir (65). Buna karşıt çalışmalar da vardır. Örneğin Boyages ve arkadaşları iyottan zengin beslenen endemik guatr bölgesinde yaptıkları bir araştırmada pozitif anti-Tg veya anti-TPO sıklığında bir artış tespit edememişlerdir (12). Nagata ve arkadaşları da yaptıkları araştırmanın sonucunda diyetsel iyot alımında değişiklik olmasının anti-Tg ve/veya anti-TPO pozitifliği yaratmadığını söylemektedirler (51). Oysa Lind ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlar iyodun anti-Tg antikoru gelişmesindeki rolünü desteklemektedir. Çalışmacılar tiroid otoantikörlerinin ve tiroidin histopatolojik lenfositik infiltrasyonunun iyot durumu yeterli olan yörelerde, iyot eksikliği olan yörelerden daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır (40).

Bu çalışmadan çıkan önemli bir sonuç da, ülkemizde temmuz 1999'dan itibaren başlatılmış olan iyot prevansiyonunun Rize'de etkin şekilde yapılmaya başlamış olduğudur. Bölgede daha önceleri iyot durumunu ortaya koymak için yapılan çalışmalar, Rize'nin ciddi iyot eksikliği bölgesi olduğunu göstermiştir (27,38). Son olarak ülkemizde iyot profilaksisi öncesi yapılan Türkiye'de iyot durumu ve guatr prevalansı çalışması da Rize'ye komşu iki ilde ciddi iyot eksikliği olduğunu göstermiştir (21,22). Oysa bu çalışma Rize'de uygulanmakta olan iyot profilaksisi sayesinde şu an iyot durumunun yeterli düzeye çıktığını göstermektedir.

Bir önemli gözlemimiz de tiroid otoantikoru pozitif vakaların tiroid hacimlerinin hem Rize hem de Beypazarı'nda otoantikör menfi vakalardan daha büyük olmasıdır. Bu bulgu otoimmün tiroid hastalığının guatr gelişimindeki rolünün bir göstergesi olarak alınabilir (86).

Çalışmamızda her iki grupta da tiroid disfonksiyonu olan vakalara rastladık. Bu durumun tiroid otoantikoru pozitifliğiyle ilişkili bir durum olduğu söylenebilir. Zira özellikle TSH baskılı bulunan vakalarımız irdelendiğinde bu vakalardaki tiroid otoantikoru pozitiflik oranının %48'e ulaştığı görülmüştür. Tiroid disfonksiyonu saptanan vaka oranının Rize bölgesinde %6.6 iken Beypazarı'nda %2.2 olması yüksek miktarda iyodun tiroid disfonksiyonu yaratma potansiyelini göstermektedir (66,86).

İki bölge arasındaki ortalama ST4 düzeyleri Rize bölgesinde daha yüksek çıkmıştır fakat TSH düzeyleri iki bölge arasında farklılık göstermemiştir. Rize bölgesinde ST4 düzeyinin anlamlı olarak yüksek çıkması yanında daha yüksek oranda subklinik veya aşikar hipertiroidi vakasının tespit edilmiş olması (Rize'de %4.2, Beypazarı'nda %1.0), iyot profilaksisi başlanan bölgelerde iyoda bağlı gelişen hipertiroidizmin bir sonucu olabilir (46). Nitekim yüksek miktarlarda iyot alımıyla Jod Basedow gelişebildiği bilinmektedir (46). Rize'de TSH baskılı bulunan ve tiroid disfonksiyonuna sahip vakaların yarısında aşikar hipertiroidi göstermiş olmamız bu savı desteklemektedir. Ayrıca iyot profilaksisi sonrası otoimmün tiroid hastalığı sıklığının ve dolaylı olarak subklinik hipotiroidin artışı gösterdiği bilinmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda yüksek miktar iyoda maruz kalmak hipotiroidi yapabilmektedir (39). Tiroid disfonksiyonuna sahip olan vakalar arasında %6,66 oranında aşikar hipotiroidi tespit etmiş olmamız da bu nedenle beklenebilen bir durumdur. İyodun bu sonuçların elde edilmesinde oynadığı rolü, tiroid disfonksiyonu saptanan bireylerdeki ortalama iyot düzeylerini normal tiroid fonksiyonuna sahip bireylerin ortalama iyot düzeyleriyle karşılaştırdığımızda daha kolaylıkla söylemek mümkün olmuştur. Tiroid disfonksiyonu saptanan bireylerde ortalama değerler 250 µg/L üstünde bulunmuştur.

Bu verilere dayanarak, Çernobil nükleer kazasının ülkemizde en çok etkilediği Doğu Karadeniz Bölgesi'nde otoimmün tiroid hastalığı prevalansında artışa yol açmadığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzda artmış ortalama anti-Tg düzeyleri ve nispeten daha yüksek olan tiroid otoantikoru pozitiflik oranları, Rize'de son iki yıldan beri etkin olarak uygulanan iyot profilaksisine bağlanabilir.

SONUÇ

1-Gruplardaki vakaların yaş ortalamaları birbirine denktir, fakat Rize'de erkek birey oranı, Beypazarı'nda ise kız birey oranı daha yüksektir. Gerek boy, gerekse kilo ortalamaları açısından Rizeli çocuklar daha iri yapılı bulunmuşlardır.

2-İyot durumlarına göre Rize'de iyot eksikliği saptanmamış, Beypazarı ise ılımlı derecede iyot eksikliği bölgesi sınıfına girmiştir.

3-İyot durumlarına paralel olarak Beypazarı'ndaki çocukların ortalama tiroid hacimleri ve guatr oranları Rize'dekilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

4-İki bölgenin ortalama TSH düzeyleri denk olsa da Rize bölgesinde tiroid disfonksiyonu olan vakaların oranı daha yüksek çıkmıştır (%6.6'ya karşılık %2.2).

5-Tiroid disfonksiyonu saptanan vakalarda idrar iyot konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve bu vakaların daha yüksek tiroid otoantikor pozitivitesi gösterdiği tespit edilmiştir.

6-Tiroid otoantikorlarının ortalama değerlerine bakıldığında, anti-Tg ortalamasının Rize'de, anti-TPO ortalamasının ise Beypazarı'nda daha yüksek çıktığı gözlenmiştir.

7-Tiroid otoantikoru pozitif vakaların oranlarına bakıldığında, gerek anti-Tg, gerekse anti-TPO pozitif vakaların oranının her iki cinsiyet için de Rize'de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

8-Her iki grupta da tiroid otoantikoru pozitif kızların oranı erkeklerden daha fazla bulunmuştur.

9-Tiroid otoantikorü müspet olan vakarın ortalama tiroid hacimleri hem Rize hem de Beypazarı'nda daha büyük olarak tespit edilmiş ve aradaki fark Beypazarı'nda anlamlı bulunmuştur.

10-Tiroid otoantikorü müspet olan ve negatif olan vakaların tiroid fonksiyon testleri kıyaslandığında arada anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.



ÖZET

Bu çalışma, ülkemizi de etkilemiş olan Çernobil nükleer santral kazasının otoimmün tiroid hastalığı gelişimi açısından olası etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Bu nedenle çalışma grubu radyokontaminasyona uğradığı bilinen Doğu Karadeniz Bölgesi'nden seçilmiştir. Elde edilen sonuçlar Çernobil nükleer santral kazasının ülkemizde otoimmün tiroid hastalığı prevalansında artışa neden olmadığını göstermiştir. Bunun nedeni kaza sonucu ülkemizin ve çalışma bölgesinin etkili radyasyon almamış olmasıdır.

Tiroid otoantikor pozitivitesinin oransal olarak Doğu Karadeniz'de artmış olarak saptanmış olması ve artan tiroid otoantikorlarının anti-Tg yapısında olması, bölgenin bilinen iyot durumunun değişmesinin bir sonucudur. İyot eksikliği bölgelerinde başlatılan iyot profilaksisi programları sonrası otoimmün tiroid hastalığı sıklığında artış olduğu ve iyodun tiroglobulini immunize etmesi nedeniyle gelişen tiroid otoantikorlarının anti-Tg yapısında olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (6,12,24,60,65,66,70,90). Bu çalışmada yüksek miktar iyoda maruz kalmanın sonucu olarak artan tiroid disfonksiyonu ve bu arada iyoda bağlı tirotoksikoz da çalışma grubunda dikkati çeken bir başka durum olmuştur.

Mevcut çalışma, Çernobil nükleer kazasına bağlı olumsuz tiroidal etkilenmeleri kesin olarak ortaya koyamamış olsa da bu anlamda Türkiye'de yapılmış olan ilk ve tek ciddi çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Adams DD.: **The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients.** *J Clin Endocrinol Metab* (1958) 18:699-712
- 2-Amino N.: **Antithyroid antibodies.** In Ingber SH,Braverman LE (eds):*The Thyroid*,ed 5.Philadelphia,JB Lippincott (1986) p:546
- 3-Amino N.,Tada H.,Hidaka Y.: **Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis.** *Endocrinology* (4th edition) Ed: DeGroot LJ.,Jameson JL Printed in Philadelphia-USA (2001) p:1471-1480
- 4-Antonelli A.,Miccoli P.,Derzhitski VE.,Panasiuk G.,Solovieva N.,Baschieri L.: **Epidemiologic and clinical evaluation of thyroid cancer in children the Gomel region (Belarus).** *World J Surg* (1996) Sep;20(7):867-871
- 5-Bahn RS.,Dutton CM.,Natt N.,Joba W.,Spitzweg C.,Heufelder AE.: **Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues:Potential autoantigen in Grraves' ophthalmopathy.** *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83:998-1002
- 6-Bagchi N.,Brown TR.,Urdanivia E.,Sundick RS.: **Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine.** *Science* (1985) Oct 18;230(4723):325-327
- 7-Başbakanlık Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Raporu: **Türkiye'de Çernobil Sonrası Radyasyon ve Radyoaktivite Ölçümleri.** Nisan 1988
- 8-Baverstock KF.,Egloff B.,Pinchera A.,Ruchti C.,Williams D.: **Thyroid cancer after Chernobyl.** *Nature* (1992) 359:21
- 9-Bleuer JP.,Averkin YI.,Abelin T.: **Chernobyl-related thyroid cancer:what evidence for role of short-lived iodines?** *Environ Health Perspect* (1997) 105(suppl 6):1483
- 10-Brunn J.,Blocjk U.,Ruf J.,Bos I.,Kunze WP.,Scriba PC.: **Volumetrie der schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie.** *Dtsch Med J.* (1983) 287:1206-1207
- 11-Bottazzo GF.,Pujol-Borrell R.,Hanafusa T.: **Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity.** *Lancet* (1983) 2:1115
- 12-Boyages SC.,Bloot AM.,Maberly GF.,Eastman CJ.,Li M.,Qian QD.,Liu DR.,van der Gaag RD.,Drexhage HA.: **Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake.** *Clin Endocrinol* (1989) Oct;31(4):453-465

- 13-Chiovato L.,Lapi P.,Fiore E.,Tonacchera M.,Pinchera A.: **Thyroid autoimmunity and female gender.** *J Endocrinol Invest* 1993 May;16(5):384-91
- 14-Conrad RA.,Peglia DE.,Larsen PR.: **Review of medical findings in a Marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout.** *BNL 51261,NTIS,New York* (1980) 1:138
- 15-Dai G.,Levy O.,Carrasco N.: **Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter.** *Nature* (1996) 379:458
- 16-DeGroot LJ.: **Radiation and thyroid disease.** *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988 Aug;2(3):777-791
- 17-De Groot LJ.,Reilly M.,Pinnamaneni K.,Refetoff S.: **Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease.** *Am j Med* (1983) 74:852
- 18-Drygina LB, Alkhutova NA, Strukov EL.: **The laboratory diagnosis of autoimmune thyroid diseases in those who worked in the cleanup of the aftermath of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station.** *Klin Lab Diagn* 1999 Jul;(7):34-35
- 19-Dumont JE.,Corvilain B.,Coclet J.,Raspe E.,Reuse S.: **Recent progress in fundamental thyroidology with relevance to the prevention of medical consequences of a nuclear accident.** *Iodine prophylaxis following nuclear accident. World Health Organization-CEC Workshop; July* (1988) 33-37
- 20-Endo T.,Kogai T.,Nakazato M.: **Autoantibodies against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease.** *Biochem Biophys Res Commun* (1996) 224:92
- 21-Erdoğan G.,Erdoğan MF.,Delange F.,Sav H.,Güllü S.,Kamel N.: **Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black Sea region and the capital of Turkey.** *European J Epidemiology* (2001) (in press)
- 22-Erdoğan G.,Erdoğan M.F.,Emral R.,Baştemir M.,Sav H.,Haznedaroğlu D.,Üstündağ M.,Köse R.,Kamel N.,Genç Y.: **Iodine status and goitre prevalence of Turkey before mandatory iodination.** *XII.International Thyroid Congress:22-27 Ekim 2000, Kyoto/Japonya*
- 23-Fang J, Zhu M, Li C, Zhang Q, Wang M.: **The diagnosis of diffuse goitre by ultrasound imaging in children.** *J Tongji Med Univ* (1998) 18(1):61-4
- 24-Gardas A.: **The influence of iodine on the immunological properties of thyroglobulin and its immunological complexes.** *Autoimmunity*(1991);9(4):331-336

- 25-Goulko GM.,Chepurny NI.,Jacob P.: **Thyroid dose and thyroid cancer incidence after the Chernobyl accident :assessments for the Zhtomyr region (Ukraine).** *Radiat Environ Biophys* (1998) 36:261
- 26-Hancock SL.,Cox RS.,McDougall IR.: **Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease.** *N Engl J Med* (1991) 325:599-605
- 27-Hatemi H.,Urgancıoğlu İ.,Uslu H., ve ark.: **Türkiye endemik guatr taraması.** *Klinik Gelişim* (1987) 36
- 28-Henry M.,Zanelli E.,Piechaczyk M.,Pau B.,Malthiery Y.: **A major human thyroglobulin epitope defined with monoclonal antibodies is mainly recognized by human autoantibodies.** *Eur J Immunol* (1992) 22:315
- 29-Henshaw DL.:**Chernobyl 10 years on:Thyroid cancer may be the only measurable health effect.** *BMJ* (1996) Apr(312):1052-1053
- 30-Hidaka Y.,Amino N.,Iwatani Y.,Itoh E.,Matsunaga M.,Tamaki H.: **Recurrence of thyrotoxicosis after attack of allergic rhinitis in patients with Graves' disease.** *J Clin Endocrinol Metab* (1993) 77:1667-1670
- 31-Huysmans DAKC.,Hermus ADRMM.,Edelbroek MAL.: **Autoimmune hyperthyroidism occuring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters.** *Thyroid* (1997) 7:535-538
- 32-Jacob P.,Kenigsberg Y.,Goulko G.,Buglova E.,Gering F.,Golovneva A.,Kruk J.,Demidchik EP.: **Thyroid cancer risk in Belarus after Chernobyl accident:Comparison with external exposures.** *Radiat Environ Biophys* (2000) 39:25-31
- 33-Jacobson DL.,Gange SJ.,Rose NR.: **Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States.** *Clin Immunol Immunopathol* (1997) 84:223-243
- 34-Jaspan JB.,Sullivan K.,Garry RF.,Lopez M.,Wolfe M.,Clegan S.,Yan C.,Tenenbaum S.: **The interaction of a type A retroviral particle and class II human leukocyte antigen susceptibility genes in the pathogenesis of Graves' disease.** *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81:2271-2279
- 35-Kasatkina EP.,Shilin DE.,Rosenbloom AL.,Pykov MI.,Ibragimova GV.,Sokolovskaya VN.,Matkovskaya AN.,Volkova TN.,Odoud EA.,Bronshtein MI.,Poverenny AM.,Mursankova NM.: **Effects of low level radiation from Chernobyl accident in a population with iodine deficiency.** *Eur J Pediatr* (1997) 156:916-920

- 36-Khoury EL.,Hammond L., Bottazzo GF.,Doniach D.: **Presence of the organ-specific 'microsomal' autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture:Its involvement in complement-mediated cytotoxicity.** *Clin Exp Immunol* (1981) 45:316
- 37-Klugbauer S.,Lengfelder E.,Demidchik EP.,Rabes HM.: **A new form of RET rearrangement in thyroid carcinomas of children after the Chernobyl reactor accident.** *Oncogene* (1996) Sep 5;13(5):1099-1102
- 38-Koloğlu S.,Koloğlu LB.: **Doğu Karadeniz Bölgesi guatr endemisindeki tabii guatrojenlerin rolü üzerinde inceleme.** *A.Ü.Tıp Fak.Mec.* (1968) 21/2:421
- 39-Konno N.,Iizuka N.,Kawasaki K.,Taguchi H.,Miura K.,Taguchi S.,Murakami S.,Hagiwara K.,Noda Y.,Ukawa S.: **Screening for thyroid dysfunction in adults residing in Hokkaido Japan:in relation to urinary iodide concentration and thyroid autoantibodies.** *Hokkaido Igaku Zasshi* (1994) May;69(3):614-626
- 40-Lind P.,Langsteger W.,Molnar M.,Gallowitsch HJ.,Mikosch P.,Gomez I.: **Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency.** *Thyroid* (1999) Dec;8(12):1179-1183
- 41-LiVolsi VA.: **Pathology of thyroid disease.** In *Falk SA (ed):Thyroid Disease:Endocrinology,Surgery,Nuclear Medicine and Radiotherapy.* New York,Raven Press /1990) pp 127-175
- 42-Lomat L, Galburt G, Quastel MR, Polyakov S, Okeanov A, Rozin S.: **Incidence of childhood disease in Belarus associated with the Chernobyl accident.** *Environ Health Perspect* 1997 Dec;105 Suppl 6:1529-32
- 43-Marazuela M.,Garcia-Buey L.,Gonzalez-Fernandez B.,Garcia-Monzon C.,Arranz A.,Borque MJ., Sander DM.,Ahmed B.,Bryer-Ash M.: **Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy.** *Clin Endocrinol* (1996) 44:635-642
- 44-Marinovic D, Leger J, Garel C, Czernichow P.: **Chronic autoimmune thyroiditis in the child.** *Arch Pediatr* (2000) Dec;7(12):1284-92
- 45-Martin A.,Davies TF.: **T cells and human autoimmune thyroid disease:Emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems.** *Thyroid* (1991) 2:247
- 46-Martins ML.,Lima N.,Knobel M.,Medeiros-Neto G.: **Naturel course of iodine-induced thyrotoxicosis (JodBasedow) in endemic goiter area:a 5 year follow up.** *J Endocrinol Invest* (1989);12:329
- 47-Maxon HR.,Saenger EL.: **Biologic effects of radioiodines on the human thyroid gland.** *Werner & Ingbar's The Thyroid (8th edition) Ed:Braverman LE.,Utiger RD. Printed in*

Philadelphia-USA (2000) p:345-375

48-Maxon HR.,Thomas SR.,Saenger EL.,Buncher CR.,Kereiakes JG.: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am J Med. 1977 Dec;63(6):967-78. Review.*

49-McGregor AM.,Weetman AP.,Ratanachaiyavong S.: Iodine:An influence on the development of autoimmune thyroid disease? In Hall R,Köbberling J (eds):*Thyroid disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess. New York,Raven Press (1985) pp 209-216*

50-Mizukami Y.,Michigishi T.,Kawato M.: Thyroid function and histologic correlations in 601 cases. *Hum Pathol (1991) 23:980-988*

51-Nagata K.,Takasu N.,Akamine H.,Ohshiro C.,Komiya I.,Murakami K.,Suzawa A.,Nomura T.: Urinary iodine and thyroid antibodies in Okinawa,Yamagata,Hyogo,and Nagano,Japan:the differences in iodine intake do not affect thyroid antibody positivity. *Endocr J (1998) Dec;45(6);797-803*

52-Nagataki S.,Shibata Y.,Inoue S.,Yokoyama N.,Izumi M.,Shimaoka K.: Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA (1994) 272:364-370*

53-Nikiforov Y.,Heffess C.,Korzenko A.,Fagin JA.,Gnepp DR.: Characteristics of follicular tumors and nonneoplastic thyroid lesions in children and adolescents exposed to radiation as a result of the Chernobyl disaster. *Cancer (1995) 76:900-909*

54-Nikiforov YE.,Nikiforova MN.,Gnepp DR.,Fagin JA.: Prevalence of mutations of ras and p53 in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Oncogene (1996) Aug 15;13(4):687-693*

55-Nossal GJ.,Pike BL.: Evidence for the clonal abortion theory of B-lymphocyte tolerance. *J Exp Med (1975) 141:904*

56-Okayasu I.,Hara Y.,Nakamura K.: Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Anat Pathol (1993) 101:698-702*

57-Pacini F.,Vorontsova T.,Demidchik EP.,Molinaro E.,Agate L.,Romei C.,Shavrova E.,Cherstvoy ED.,Ivashkevitch Y.,Kuchinskaya E.,Schlumberger M.,Ronga G.,Filesi M.,Pinchera A.: Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents:Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab (1997) Nov;82(11):3563-3569*

- 58-Pacini F.,Vorontsova T.,Molinaro E.,Kuchinskaya E.,Agate L.,Shavrova E.,Astachova L.,Chiovato L.,Pinchera A.: **Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout.** *Lancet (1998) Sep 5;352(9130):763-766*
- 59-Pacini F.,Vorontsova T.,Molinaro E.,Shavrova E.,Agate L.,Kuchinskaya E.,Elisei R.,Demidchik EP.,Pinchera A.: **Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident.** *Acta Paediatr Suppl (1999) 433:23-27*
- 60-Papanastasiou L.,Alevizaki M.,Piperigos G.,Mantzios E.,Tseleni-Balafouta S.,Koutras DA.: **The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter.** *Thyroid (2000) Jun;10(6):493-497*
- 61-Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H.: **The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease.** *Thyroid (2000) Mar;10(3):251-9*
- 62-Piechaczyk M.,Bouanani M.,Salhi SL.,Baldet L.,Bastide M.,Pau B.,Bastide JM.: **Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects.** *Clin Immunol Immunopathol (1987) 45:114*
- 63-Portmann L.,Hamada N.,HeinrichG.: **Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease:Possible identity with anti-microsomalantibody.** *J Clin Endocrinol Metab (1985) 61:1001*
- 64-Poverennyi AM.,Shinkarkina AP.,Vinogradova IuE.,Beziaeva GP.,Podgorodnichenko VK.,Tsyb AF.: **The probable sequelae of thyroid damage from radioactive iodine during the Chernobyl accident.** *Radiats Biol Radioecol (1996) Jul-Aug;36(4):632-640*
- 65-Premawardhana LD.,Parkes AB.,Smyth PP.,Wijeyaratne CN.,Jayasinghe A.,de Silva DG.,Lazarus JH.: **Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls—is iodine the cause?** *Eur J Endocrinol (2000) Aug;143(2):185-188*
- 66-Rasooly L.,Burek CL.,Rose NR.: **Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice.** *Clin Immunol Immunopathol(1996) Dec;81(3):287-92*
- 67-Robbins J.: **Lessons from Chernobyl:the event,the aftermath fallout: radioactive,political,social.** *Thyroid (1997) Apr;7(2):189-192*
- 68-Roitt IM.,Doniach D.,Campbell PN.: **Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre).** *Lancet (1956) 2:820-821*

- 69-Roitt IM.,Torrighiani G.: **Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum.** *Endocrinology* (1967) 81:421
- 70-Rose NR.,Burek CL.: **Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease.** *Appl Biochem Biotechnol* (2000) Jan-Mar;83(1-3):245-251
- 71-Rose NR.,WitebskyE.: **Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts.** *J Immunol* (1956) 76:417-427
- 72-Sakata S.,Nakamura S.,Miura K.: **Autoantibodies against thyroid hormones or iodothyronine.Implications in diagnosis,thyroid function,treatment,and pathogenesis.** *Ann Intern Med* (1985) 103:579
- 73-Sali D.,Cardis E.,Sztanyik L.,Auvinen A.,Bairakova A.,Dontas N.,Grosche B.,Kerekes A.,Kusic Z.,Kusoglu C.,Lechpammer S.,Lyra M.,Michaelis J.,Petridou E.,Szybinsky Z.,Tominaga S.,Tulbure R.,Turnbull A.,Valerianova Z.: **Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR:a review.** *Int J Cancer* (1996) Jul 29;67(3):343-352
- 74-Schneider AB.,Shore-Freedman E.,Weinstein RA.: **Radiation induced thyroid and other head and neck tumors:occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors.** *J Clin Endocrinol Metab* (1986) 63:107-112
- 75-Shcherbak YM.: **Ten years of the Chornobyl era.** *Scientific American* (1996) Apr:44-49
- 76-Shields DC.,Ratanachaiyavong S.,McGregor AM.,Collins A.,Morton NE.: **Combined segregation and linkage analysis of Graves' disease with a thyroid autoantibody diathesis.** *Am J Hum Genet* (1994) 55:540-554
- 77-Shinkarkina AP, Podgorodnichenko VK, Poverennyi AM.: **Antibodies to the thyroid microsomal antigen in children and adolescents subjected to radiation exposure as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station.** *Radiats Biol Radioecol* 1994 Jan-Feb;34(1):3-7
- 78-Staeheli V.,Vallotton MB.,Burger A.: **Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in different thyroid conditions.** *J Clin Endocrinol Metab* (1975) 41:669
- 79-Stsjazhko VA.,Tsyb AF.,Tronko ND.,Souchkevitch G.,Baverstock KF.: **Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl.** *BMJ* (1995) 310:801
- 80-Takalo RM.,Makarainen HP.,Jaakkola RK.: **Thyroid gland volume and echo structure in 13-year-old children in northern Finland.** *Acta Endocrinol* (1991) 124:238-244

- 81-Tamaki H.,Amino N.,Iwatani Y.: **Detection of thyroid microsomal and thyroglobulin antibodies by new sensitive radioimmunoassay in Hashimoto's disease;comparison with conventionalhemagglutination assay.** *Endocrinol Jpn* (1991) 38:97
- 82-Tandon N.,Freeman M.,Weetman AP.: **T cell responses to synthetic thyroid peroxidase peptides in autoimmune thyroid disease.** *Clin Exp Immunol* (1991) 86:56-60
- 83-Tomer Y.,Barbesino G.,Keddache M.,Greenberg DA.,Davies TF.: **Mapping of a major susceptibility locus for Graves' disease (GD-1) to chromosome 14q31.** *J Clin Endocrinol Metab* (1995) 80:41-45
- 84-Tomer Y.,Davies TF.: **Infection,thyroid disease,and autoimmunity.** *Endocr Rev* (1993) 14:107-120
- 85-Tonyukuk V.,Kamel K.,Kıyan M.,Yılmaz E.,Çorapçıoğlu D.,Baştemir M.,Emral R.,Erdoğan M.F.,Erdoğan G.: **The relationship between thyroid autoimmunity and 'Yersinia enterocolitica' antigens XII.International Thyroid Congress:22-27 Oct 2000,Kyoto/Japon**
- 86-Tsatsoulis A.,Johnson EO.,Andricula M.,Kalogera C.,Svarna E.,Spyroy P.,Seferiadis K.,Tsolas O.: **Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece.** *Thyroid* (1999) Mar;9(3):279-283
- 87-Tuttle RM.,Becker DV.: **The Chernobyl accident and its consequences:Update at the Millenium.** *Seminars in Nuclear Medicine,Vol XXX,No 2* (2000) Apr:pp 133-140
- 88-VanMiddlesworth L.: **Effects of radiation on the thyroid gland** *Adv Intern Med* (1989) 34:265
- 89-Vassart G.,Dumont JE.: **The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth.** *Endocr Rev* (1992) 13:596-611
- 90-Verma S.,Hutchings P.,Guo J.,McLachlan S.,Rapoport B.,Cooke A.: **Role of MHC class I expression and CD8(+) T cells in the evolution iodine-induced thyroiditis in NOD-H2(h4) and NOD mice.** *Eur J Immunol* (2000) Apr;30(4):1191-1202
- 91-Vermiglio F.,Castagna MG.,Volnova E.,Lo Presti VP.,Moleti M.,Violi MA.,Artemisia A.,Trimarchi F.: **Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia.** *Thyroid* (1999) Aug;9(8):781-786
- 92-Volpe R.: **Immunology of human thyroid disease.** In Volpe R (ed):*Aotuimmunity in Endocrine Diseases.* Boca Raton,FL,CRC Press (1990) p 73

- 93-Vulpoi C, Zbranca E, Mogos V, Preda C, Galesanu C, Toma C, Ungureanu C, Susai G.: **The use of echography in the diagnosis of autoimmune thyropathies.** *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* (1997) Jan-Jun;101(1-2):113-119
- 94-Vykhovanets EV.,Chernyshov VP.,Slukvin II.,Antipkin YG.,Vasyuk AN.,Klimenko HF.,Strauss KW.: **131-I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl.** *Clin Immunol Immunopathol* (1997) 84(3):251-259
- 95-Weetman AP.: **Autoimmune Thyroid Disease.** *Endocrinology* (4th edition) Ed: DeGroot LJ.,Jameson JL Printed in Philadelphia-USA (2001) p:1409-1421
- 96-Weetman AP.: **Endocrinology.** In Lechler RI,Warrens A (eds):*Handbook of HLA and Disease, ed 2. London, Academic Press (2000) (in press)*
- 97-Weetman AP.,McGregor AM.: **Autoimmune thyroid disease:Further developments in our understanding.** *Endocr Rev* (1994) 15:788-830
- 98-WHO/ICCIDD. **Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years.** *Bulletin of the World Health Organization* (1995) 75:95-97
- 99-Yoshida H.,Amino N.,Yagawa K.: **Association of serum antityroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland:Studies of seventy autopsied cases.** *J Clin Endocrinol Metab* (1978) 46:859
- 100-Yoshimoto Y.,Ezaki H.,Etoh R.,Hiraoka T.,Akiba S.: **Prevalence rate of thyroid diseases among autopsy cases of the atomic bomb survivors in Hiroshima.** *Radiat Res* (1995) Mar;141(3):278-286