

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GERİATRİ BİLİM DALI

ORTA DERECEDE İYOT EKSİKLİĞİ OLAN BİR BÖLGEDE YAŞAYAN  
YAŞLILARDAKİ TİROD HASTALIKLARI SPEKTRUMU VE PREVELANSI

108030

108030

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DR. TESLİME ATLI

ANKARA, 2001

***Bu çalışmanın planlanması ve yapılmasındaki katkılarından dolayı tez hocam sayın Doç. Dr. Murat Faik Erdoğan'a ve çalışmayı destekleyen sayın Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan'a, Keçiören Belediyesi'ne, tüm Endokrinoloji laboratuarı çalışanlarına teşekkür ederim.***

***Dr. Teslime Atlı***

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>1- Giriş ve Amaç</b>	<b>3 - 4</b>
<b>2-Genel Bilgiler</b>	<b>5 - 12</b>
<b>3-Hastalar ve Yöntem</b>	<b>13 - 15</b>
<b>4-Sonuçlar</b>	<b>16 - 19</b>
<b>5-Tartışma</b>	<b>20- 23</b>
<b>6-Özet</b>	<b>24 - 25</b>
<b>7-Kaynaklar</b>	<b>26 - 32</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlı nüfusun, tüm nüfus içerisindeki oranının ülkemizde ve tüm dünyada giderek artması, yaşlanmanın fizyolojisi, patofizyolojisi ve yaşlılarda görülen hastalıklarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına neden olmuştur. Yaşlanma ve endokrin fonksiyonlar en çok araştırılan konulardan biridir.

Yaşlılarda görülen tiroid hastalıkları gençlerle benzer olmasına rağmen, bu hastalıkların görülme sıklıkları ve klinik tabloları farklılık gösterir. Yaşla birlikte otoimmün hipotiroidizm sıklığı artar (1-4). Hipertiroidizm ise toksik nodüler guvatra bağlı olarak ve ağırlıklı olarak kardiyovasküler semptom ve bulgularla ortaya çıkar (1-6). Diferansiyel tiroid kanserleri yaşlılarda daha agresif seyredebilir (1). Tiroid hastalıklarının tedavisi de komplikasyon riskinin artmış olması nedeniyle özel bir dikkat gerektirir.

Yaşlılarda tiroid fonksiyonlarının yorumlanması, tiroid fonksiyonlarında yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler, tiroid dışı hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler nedeniyle zorluklar arz edebilir (1).

Yaşlılarda iyot eksikliği (İE) bölgelerinde guvatr, tiroid nodülü ve toksik nodüler guvatr (2-6), iyodu yeterli bölgelerde ise hipotiroidizm (6-9) sıklığı artmıştır. Orta ve ciddi derecede İE bölgesi olan Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda, palpasyonla saptanan guvatr prevalansı iki farklı çalışmada %30,5 ve %30,3 (10-12), ultrasonografik ölçümlere göre okul çağı çocuklarında saptanan guvatr prevalansı ise %31,8 ve ortanca üriner iyot konsantrasyonları çoğu bölgede ciddi-orta derecede İE gösterir şekilde 14-78 µg/L olarak bildirilmiştir (13-14). Orta Anadolu'da, 55 yaş

ve üzerindeki olgularda ise palpasyonla saptanan guvatr prevelansı %25 olarak bildirilmiştir (15).

Ancak tüm yaş gurupları için tiroid hastalıklarının spektrumunu inceleyen epidemiolojik veriler yoktur. Benzer şekilde ülkemizde giderek artan yaşlı popülasyondaki tiroid hastalıkları prevelansını, tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikörleri ve tiroid ultrasonografisi gibi modern yöntemlerle araştıran epidemiolojik veriler bulunmamaktadır. Erken evrede tanınan ve tedavi edilen tiroid hastalıklarının yaşlının günlük yaşamsal aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkileyeceği, atherosklerotik kalp hastalığı ve osteoporoz gibi sekonder hastalıkları azaltacağı düşünülecek olursa bu hastalıkların erken tanınarak tedavi edilmesi toplumumuza pozitif sosyal ve ekonomik katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma ile orta derecede İE bölgesi olan Ankara'da yaşayan 65 yaş üzeri popülasyonun tüm tiroid hastalıkları prevelansının objektif bir şekilde belirlenmesi öngörülmüştür. Bu prevelanslardan yola çıkılarak büyük kısmı orta ve ciddi derecede İE bölgesi olan ülkemizde 65 yaş üstü popülasyonun tiroid hastalıkları açısından taranmasının gereği belirlenecektir.

## GENEL BİLGİLER

İnsanlarda yaşlanma ile birlikte tiroid bezinde çeşitli anatomik ve fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu bölümde tiroid bezi morfolojisi, fonksiyonu ve patolojisi ile ilgili yaşlanma sürecinde ortaya çıkan bazı değişiklikler özetlenmiştir.

### ***Morfolojik değişiklikler***

Tiroid volümü ile ilgili olarak yapılan sonografik ve patolojik çalışmalar çelişkilidir. Yaşlanma ile volümün azaldığını (16,17), değişmediğini (3) veya arttığını (18) gösteren değişik çalışmalar mevcuttur. Histopatolojik olarak hafif derecede lenfositik infiltrasyon, folliküler selülaritede azalma, kolloid nodüllerin sayısında artış ve fibrozis olmak üzere çeşitli değişiklikler bildirilmiştir (19).

### ***Fonksiyonel değişiklikler***

Yaşlılarda genellikle tiroid fonksiyonları normal sınırlar içinde kalsa da, yaşlılardaki tiroid fonksiyon testleri değişikliklerini bilmekte fayda vardır. Yaşla birlikte Tetrayodotiroinin (T4) yarı ömrü uzar, ancak endojen T4 üretiminin azalmış olması nedeniyle serum düzeyleri normal olarak korunur. Dolaşımdaki T4 ve tiroksin bağlayıcı globulin düzeyleri değişmemektedir. Endojen yapımının azalması ve klerensinin değişmemiş olması nedeniyle Triiyodotiroinin (T3) düzeyleri azalmıştır (2,19-21). Buna rağmen, düşük T3 düzeylerinin altta yatan bir kronik hastalığa bağlı olabileceği de akla getirilmelidir. Tirotropin (TSH) düzeyleri genel olarak aynı kalmakla beraber çok yaşlı erkeklerde ve ileri yaşlardaki kadınlarda daha düşük olarak saptanabilir (22-23). Bu nedenle TSH da ortaya çıkan bu değişikliklerin hangi yaşlılarda yaşa , hangi yaşlılarda hipertiroidizme bağlı olduğunu ayırt etmek önemlidir. Tirotropin salıveren hormon'a

(TRH) TSH cevabı azalmış (2) veya değişmemiş (20,24) olabilir. Tiroid otoantikörleri yaşla birlikte artar (25-26). Bazı araştırmacılar bu artışın yaşla değil yaşlılıkla artan otoimmün tiroid hastalıkları ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (27). Tiroid bezinin radyoaktif iyot yakalama kapasitesi (uptake) yaşla değişmez veya azalır. İyodun renal ve tiroid bezinden klerensi azalmıştır (2).

### ***Ötiroid hasta sendromu***

Ötiroid hasta sendromu (Non thyroidal illness syndrome), yaşlılarda oldukça sık olarak görülür. Burada tiroid dışı hastalıkların tiroid fonksiyonları üzerine etkisi söz konusudur. Ciddi hastalıklarla beraber olduğundan artmış mortaliteyi ifade edebilir (28-29). Erken dönemde sadece T3 düzeyleri düşüktür (T4-T3 dönüşümü azalmıştır) ve bu dönem geri dönüşümlüdür. Daha sonra hastalığın ciddiyetinin artması sonucunda muhtemelen hipotalamusun çeşitli sitokinlerden etkilenmesi ile santral hipotiroidizm de tabloya eklenir. TRH azalır ve TSH, T4 düzeyleri düşer (30-34). Bu değişikliklerin stress durumundaki hastayı tiroid hormonlarının katabolik etkilerinden korumak için ortaya çıkan adaptif değişiklikler olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle tedavi önerilmemektedir (1).

### ***İlaçlar ve tiroid fonksiyonları***

Yaşlılarda sık olarak kullanılan seks steroidleri, dopamin, glukokortikoidler, lityum ve amiodaron gibi ilaçlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir (35-38). Amiodaron yüksek orandaki organik iyot içeriği ile hormon sentezi, metabolizması ve etkisi gibi farklı basamaklarda etki edebilir, hipotiroidizm (özellikle otoimmün hastalığı olanlarda) veya hipertiroidizme neden olabilir (1,35,38).

### ***Hipotiroidizm***

Yaşlılarda hipotiroidizm sıklığı artmıştır. Yaşlı kadınlarda sıktır ve genellikle

otoimmün tiroidite sekonder olarak ortaya çıkar. TSH normal ancak otoantikörlerin yüksek olduğu olgularda ileride hipotiroidizm gelişme riski artmıştır. TSH ve antikor yüksekliği olan kadın olgularda aşikar hipotiroidizm gelişme riski yılda %4, sadece TSH yüksek olanlarda %3, sadece antikor yüksekliği olanlarda ise %2 olarak hesaplanmıştır (9). Hipotiroidizm ayrıca tiroid cerrahisi sonrası, hipertroidizm tedavilerinden sonra, ilaçlara bağlı olarak yada baş boyuna uygulanan radyasyon sonrası ortaya çıkabilir. Literatürde aşikar hipotiroidizm %0,5-%6, subklinik hipotiroidizm %4-%15 olarak bildirilmektedir (9,19,39-43). Bir-yirmi yıl takip edilen olgularda hipotiroidizm ortaya çıkma riski 75-80 yaş arası kadınlarda yılda 13,7/1000 olarak saptanmıştır (9). Orta derecede İE bölgesi olan İtalya'nın Regio Emilia bölgesinde hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm oranları sırası ile %0,9 ve %0,6 olarak bildirilirken iyodu yeterli bir bölge olan Worcester (Massachusetts) 'da bu oranlar sırası ile %7 ve %14 olarak bildirilmiştir (8).

Yaşlılarda hipotiroidizme bağlı klinik bulgular altta yatan diğer kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve mental değişiklikler nedeniyle daha sildirir. Kilo alma, soğuk intoleransı, pareteziler ve kas krampları gibi şikayetlere daha az rastlanır. Hipotiroidizme bağlı olarak ortaya çıkan yorgunluk, soğuk intoleransı, kuru cilt, kabızlık, iştahsızlık, mental bozukluk, ses kısıklığı, kardiomegali, pleural-perikardiyal efüzyon, uyku apnesi, nazal konjesyon, işitme kaybı gibi değişiklikler yaşlılığa veya birlikte bulunan diğer sistem hastalıklarına bağlı olarak değerlendirilebilir (17,44). Psşik semptomlara daha sık olarak rastlanabileceği gibi, hipotiroidizm depresyon, deliryum veya demansla ortaya çıkabilir ve bu durumlarda hipotiroidizmin kesin olarak araştırılması gerekir (1). Hipotiroidizme bağlı bradikardi, hipertansiyon, hiperlipidemi, atheroskleroz ve perikardiyal efüzyon gibi kardiyovasküler problemler altta yatan diğer

kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşlıda çok daha komplike olarak seyredebilir.

Kardiyovasküler tabloyu olumsuz yönde etkileyebileceğinden tiroid hormonu düşük dozda başlanmalı(12,5-25 µg/gün) ve 1-2 aylık periyotlarla TSH düzeyi normal veya normale yakın olana kadar çok yavaş olarak arttırılmalıdır.

### ***Subklinik hipotiroidizm***

Subklinik hipotiroidizm olgularında tiroid hormon eksikliğine bağlı semptomlar silik olarak var olabilir. Myokard kontraktilesinde azalma, mental bozukluklar ve depresyon izlenebilir (1). Günümüzde subklinik hipotiroidizm atheroskleroz ve myokardiyal iskemi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (45). Tiroid hormonu verilmesini takiben bu olguların myokard kontraktilesinde, psikometrik testlerde düzelme ve hipotiroidizm semptomlarında gerileme bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidizm olgularında total kolesterol düzeylerinde yükseklik vardır ve hiperkolesterolemisi olan olgularda subklinik hipotiroidizm 2-3 kat daha siktir. Bu olguların total kolesterol düzeyleri T4 ile %6 oranında düşürülebilir ve bu da iskemik kalp hastalıklarının azaltılmasına katkıda bulunabilir (46-48).

### ***Hipertiroidizm***

Yaşlılarda hipertiroidizm incelenen popülasyona göre %0,5-%2,3 olarak bildirilmiştir. İE bölgelerinde toksik multinodüler guvatr, iyodu yeterli bölgelerde ise Graves' hastalığı hipertiroidizmin en sık sebebidir. T3 tirotoksikoz yaşlılarda özellikle İE bölgelerinde sık olarak görülür. Bu vakaların %50'sinde guvatr olmayabilir (1,5,42,44,49,50). Nodüler guvatrın sık olduğu İE bölgelerinde, hipertiroidizmin genelde uzun zamandır guvatrı bulunan yaşlı olgularda otonom çalışan folliküllerin artışına bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir (2). Ayrıca nodüllü olgularda iyotlu ilaçlar ve

radyokontrastlar da tirotoksikozla sıklıkla neden olabilmektedir (51).

Yaşlı hipertiroidizmli olgularda erken dönemde klinik bulgular silik olabilir. Bu tablo 'Apatetik Hipertiroidizm' olarak adlandırılmıştır. Gençlerde sık olarak görülen hiperaktif refleksler, aşırı terleme, sıcak intoleransı, ishal, yaşlılarda nadir olarak görülür. Bunlar yerine yaşlılarda letarji, apati, depresyon, psödodemans, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, anoreksi, kabızlık gibi atipik semptomlara sık olarak rastlanır. Gençlerden daha nadir olmakla beraber %50 olguda takikardi görülebilir, konjestif kalp yetmezliği ve angina sıktır. Depresyon, letarji, ajitasyon, anksiyete, demans ve konfüzyon gibi psişik semptomlar ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkabilirler (1,48). Genelde kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, lökomotor veya gastrointestinal sistemlerden birinin semptom ve bulguları klinik tabloda dominanttır. Graves' hastalığına bağlı göz bulguları nadirdir ancak varsa daha agresif olarak seyreder (52). Aşikar hipertiroidizm kemik kaybına yol açtığından osteoporoz ve kırıklar da yaşlılarda hipertiroidizmin sonuçlarındandır (19). Yaşlılarda ötiroid hasta sendromunun sık olması nedeniyle TSH düşüklüğü her zaman hipertiroidizm anlamına gelmez. Bu olguların % 50-60'ında bir sonraki kontrolde TSH normal olarak bulunur (53). Toksik multinodüler guvatr (TMNG) ve toksik nodüler guvatr'lı (TNG) olguların bir kısmında sadece T3 yüksek olarak bulunabilir (T3 tirotoksikoz) (54).

Yaşlılarda hipertiroidizm tedavisinde radyoaktif iyot (RAI) ile ablasyon birinci seçenek tedavidir. Yaşlı hastalarda tiyomidler yüksek nüks oranları ve yan etkileri, cerrahi ise yüksek peroperatuvar risk nedeniyle zorunlu kalınmadıkça önerilmez .

### ***Sublinik hipertiroidizm***

Sublinik hipertiroidizm oranları yaşlılarda %1,5, %12,5 arasındadır. Bunların %2-10'u aşikar hipertiroidizme ilerler (41,55). TSH'sı baskılı bulunan hastalardan

multinodüler guvatr olguları en sık olarak hipertiroidizme ilerlemektedir (55). Subklinik hipertiroidizm olgularında atriyal fibrilasyon TSH'sı normal vakalara göre 3 kat daha siktir (56). TSH'sı baskılı kadınlarda osteoporoz da siktir (57). Düşük TSH'nın diğer önemli sebebi T4 kullanımımıdır. Bu tedavi sırasında premenapozal kadında osteoporoz riski değişmezken, özellikle iyi takip edilemeyen ve TSH'ları uzun süre baskılı kalan postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskinin arttığı bildirilmektedir (36).

### ***Guvatr ve nodüler tiroid hastalığı***

Yaşlıda guvatr, kifoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroidin toraks kavitesi içerisinde derinde lokalizasyonu nedeni ile muayenede belirgin değildir. Tiroid volüm ve nodüleritesi özellikle İE bölgelerinde yaşla artar. İE olan bir bölgede 60 yaş üzeri olgularda ultrasonografik nodül sıklığı %50 olarak bildirilmiştir (2). İyodu yeterli bir bölgede klinik nodül oranı %5 olarak verilirken, otopsi çalışmalarda bu oran 70 yaş üzeri kadınlarda %90, 80 yaş üzeri erkeklerde %60 olarak tespit edilmiştir (19). Tiroidin soliter ve multiple nodülleri yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda nodül sıklığı daha fazladır (2,19).

Tiroid nodülü saptanan yaşlılarda da tıpkı gençlerde olduğu gibi, uygun olgulara nodülden iğne biyopsisi önerilmektedir. Bu nodüllerin benign olma olasılığı yüksektir (58). Genelde T4 supresyon tedavisi önerilmez. Tiroidektomili olgularda da TSH'nın normal sınırlar içinde tutulması ve baskılanmaması önerilir.

### ***Tiroid Kanseri***

Papiller tiroid kanseri en sık üçüncü ve beşinci, foliküler kanser beşinci, anaplastik kanser ise altıncı dekattan sonra görülür. Primer tiroid lenfoması ve sarkomları da yaşlılarda artar. Altmış yaşından sonraki tiroid kanserlerinin %60'ı diferansiye tiroid kanserleridir. Papiller/foliküler kanser oranı gençlerde 3-4/1 iken yaşlılarda 2/1'dir.

Tümörler yaşlılarda özellikle de erkeklerde daha agresif seyreder (1).

### ***İyot Durumu ve Tiroid Hastalıkları***

İyot alım oranları bir popülasyonda görülen tiroid hastalıkları ve prevalansını etkileyen en önemli faktördür. Yaşlılarda, özellikle İE bölgelerinde basit guvatr, tiroid nodülü ve non-otoimmün hipertiroidizm prevalansı artmıştır. İyodu yeterli bölgelerde ise hipotiroidizme en sık olarak rastlanmaktadır (2-4,9,59-62).

Doğu Avrupa'da İE olan, iyot profilaksisi yapılan ve iyot fazlalığı olan 3 bölgenin yaşlılarının tiroid hastalıkları açısından karşılaştırıldığı küçük bir çalışmada klinik ve subklinik hipotiroidizm sıklığı her üç bölge için sırasıyla %0,8, %1,5, %7,7 ve %4,2, %10,4, %23,9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hipertiroidizm sıklığı her üç bölgede anlamlı farklılık göstermemiş, ancak iyot profilaksisi yapılan bölgede en yüksek bulunmuştur (4). Nodül sıklığı ise en fazla İE olan bölgede saptanmıştır (%20, %16, %3,3). Aynı çalışmada tiroid otoantikor yüksekliği saptanan hastaların oranı iyot fazlalığı olan bölgede en yüksek bulunmuştur.

Danimarka'nın İE ve fazlalığı olan 2 bölgesinde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde guvatr, nodül ve hipertiroidizm İE, hipotiroidizm ve otoantikor pozitifliği iyot fazlalığı olan bölgede yüksek olarak bildirilmiştir (63). Yine Danimarka'da 100 yaş ve üzerindeki 207 yaşlıda yapılan bir çalışmada hipotiroidizm %2,9, subklinik hipotiroidizm %2,2, hipertiroidizm %2,9, subklinik hipertiroidizm %7,2 olarak bulunmuştur (62). Aynı çalışmada tiroid volümü, guvatr ve tiroid nodüleritesinde azalma bildirilmesi, ilerleyen yaşla birlikte tiroid atrofi geliştiğini düşündürmektedir. İyodu yeterli bir bölge olan İsveç ile bir İE bölgesi olan Almanya'nın tiroid hastalıkları açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada ultrasonografik tiroid volümleri Almanya'da İsveç'den iki kat daha büyük olarak bildirilmiştir (64).

AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları bilim dalı tarafından 1997-2000 yılları arasında Türkiye'nin 20 bölgesinde 5948 okul çağı çocuğunun taraması sonucu, tüm bölgelerde İE olduğu ve eksikliğin çoğu bölgede orta hatta ciddi derecelere vardığı gösterilmiştir. Ankara'da orta derecede İE olan bölgelerden birisi olup 303 okul çağı çocuğunda ortalama üriner iyot konsantrasyonu 25,5 µg/L olarak bulunmuştur (13-14).



## HASTALAR VE YÖNTEM

1997 nüfus sayımına göre Ankara kent merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzeri 151274 kişi için örneklem genişliği öngörülen tiroid hastalıklarından prevalansı en yüksek olana göre 906 kişi olarak tespit edildi. Örneklem genişliği hesaplanırken birinci tip hata ( $\alpha$ ) yapma oranı %5, hoşgörü miktarı (d) ise %6 olarak belirlendi. Çalışmaya Ankara' da yaşayan ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek aktif hastalığı olmayan, son bir ay içerisinde operasyon geçirmemiş 65 yaş ve üzerindeki 906 yaşlı birey alındı. Tiroid hastalıkları geçirenler anamnez ve tıbbi kayıtlarla ayrıca değerlendirildi.

Vakaların %80'i Ankara'da doğmuş veya hayatlarının 40 yıldan fazlasını Ankara'da geçirmişlerdi. Tüm olgular için hazırlanan anket formu doldurularak, tiroid hastalığı hikayesi, tiroid hormonu ve/veya antitiroid ilaç kullanımı, tiroid operasyonu, radyoaktif iyot tedavisi açısından sorgulandılar. Tüm olgulara tiroid palpasyonu yapıldıktan sonra tiroid ultrasonografisi uygulandı. Tiroid hormonları [serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), sensitif TSH (sTSH) ] ve otoantikörler [anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-Tg)] için kan örnekleri alındı.

Tiroid palpasyon bulguları Pan American Health Organisation sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı (65): Grade 0; tiroid glandı palpe edilemedi, Grade Ia: tiroid glandı palpe edilebiliyor ancak boyun ekstansiyonda iken görülemiyor. Grade Ib: tiroid glandı boyun ekstansiyonda iken görülebilir. Grade II; baş normal pozisyonunda iken tiroid glandının büyüdüğü görülebilir, Grade III; tiroid glandı uzaktan bile görülebilecek kadar büyümüş.

Tiroid ultrasonografisi General Electric Logiq 100α ultrasonografi cihazı ve 7.5

MHz lineer prob kullanılarak aynı uzman hekim tarafından yapıldı. Ultrasonografi sırasında her lobun ve saptanan nodülün longitudinal ve transvers 3 boyutu ölçülerek, Brunn ve arkadaşları tarafından önerilen elipsoid cisim formülü kullanılarak tiroid ve nodül volümleri hesaplandı (66). Kadınlar için 18ml, erkekler için 25 ml'den büyük volümler guvatr olarak kabul edildi (6). Tiroid glandı parankimi, ultrasonografik görüntüsüne göre homojen, hafif heterojen, orta heterogen ve ileri heterojen olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Serum sT3 düzeylerine (3,5-6,5 pmol/L, normal aralık ) Immulite 2000 Free T3 kiti kullanılarak competitive ,analog-based,immunoassay yöntemi, sT4 düzeylerine (11,5-23,2 pmol/L, normal aralık) Immulite 2000 Free T4 kiti ile, solid phase, competitive, analog sequential chemiluminescent immunoassay yöntemi, sTSH düzeylerine (0,35-5,5 mIU/mL) Immulite 2000 üçüncü jenerasyon TSH kiti kullanılarak immünometrik assay ile bakıldı. Anti-Tg (0-50 IU/mL, normal aralık) analizi immünoradyometrik assay ile TGAb IRMA C.T (BC 1006) kiti kullanılarak , Anti-TPO (0-20 IU/mL, normal aralık) analizi ise solid faz radyoimmünoassay ile TPOAb One Step RIA C.T (BC 1008) kiti kullanılarak yapıldı.

sTSH<0,35 mIU/L ve sT4> 23,2 pmol/L olan vakalar aşikar hipertiroidizm; sTSH<0,35 mIU/L ve sT3, sT4 normal sınırlar içerisinde olanlar subklinik hipertiroidizm; sTSH<0,35 mIU/L, sT4 normal ve sT3>6,5 pmol/L olanlar T3 toksikoz; sTSH>5,5 mIU/L ve sT4<11,5 pmol/L olanlar aşikar hipotiroidizm; sTSH>5,5 mIU/L ve sT4 normal sınırlar içerisinde olanlar ise subklinik hipotiroidizm olarak kabul edildiler.

Saptanan nodüllerden 1,5 cm ve üzerinde olanlarla ve 1,5 cm'den küçük ancak klinik ve sonografik olarak şüpheli bulunanlara hastane şartlarında ultrasonografi eşliğinde tecrübeli bir endokrinolog tarafından tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

(TİAB) yapıldı. Biyopsiler için 22 gauge 10cc.lik steril enjektörler kullanıldı. Elde edilen sitolojik preparatlar tecrübeli bir sitolog tarafından değerlendirildi. sTSH<0,1 mIU/L ve ultrasonografide nodül saptanan olgulara TİAB'dan önce tiroid sintigrafisi uygulandı. Otonom nodülü olan vakalara TİAB uygulanmadı.

İstatistikler SPSS istatistik programında yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\bar{x}$  standart deviyasyon olarak verildi. Yaş, tiroid volümü, parankim heterojenitesi, sT3, sT4, sTSH, anti-TPO ve anti-Tg verilerinin korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon katsayısı, yaş grupları arasındaki farklılıklar ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı.



## SONUÇLAR

Tablo 1'de çalışmaya alınan olguların genel özellikleri verilmiştir. 65-98 yaş arası 906 olgunun 610'u kadın (%67,3) ve 296'sı erkek (%32,7) ve yaşları ortalaması  $71,20 \pm 6,03$  idi. Olgular yaşlarına göre 65-69 yaş, 70-74 yaş, 75-79 yaş ve 80 yaş ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrıldılar. Tablo 1'de olguların genel demografik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan 906 olgunun demografik özellikleri.

Yaş gurubu	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
65-69	316 (34,9)	120 (13,2)	436 (48,1)
70-74	135 (14,9)	86 (9,5)	221 (24,4)
75-79	97 (10,7)	52 (5,7)	149 (16,4)
≥80	62 (6,8)	38 (4,2)	100 (11)
Toplam	610 (67,3)	296 (32,7)	906 (100)

Tablo 2'de tiroid hastalığı olan vakalardan alınan hastalık hikayeleri toplu halde verilmiştir. Toplam 91 (%10) olguda tiroid hastalığı hikayesi vardı. Hikayede diffüz guvatr 9 (%1), nodüler guvatr 28 (%3,1), hipotiroidizm 4 (%0,4), hipertiroidizm 20 (%2,2), tiroidektomi 29 (%3,2), papiller tiroid kanseri 1 (%0,1) olguda vardı. Tarama sırasında iki olgu post-operatif hipotiroidizm, bir olgu post-ablatif hipotiroidizm ve bir olgu da otoimmün hipotiroidizm nedeniyle tiroid hormonu almaktaydı. Bir olgu ise toksik multinodüler guvatr nedeniyle antitiroid ilaç kullanıyordu..

Tablo 3'de olguların palpasyon bulguları verilmiştir. Olguların 663'ünde (%73,2) Grade 0, 129'unda (%14,2) Grade Ia, 79'unda (%8,7) Grade Ib, 29'unda (%3,2) Grade II ve 6'sında (%0,7) Grade III palpasyon bulguları vardı. Toplam 124 (%13,6) olguda

palpasyonda nodül tesbit edildi. Nodül saptananlardan 88'i (%71) tek nodül, 36'sı (%29) ise birden fazla idi.

Tablo 2: Taranan 906 olgunun hikaye ve kayıtlardan saptanan tiroid hastalıkları ve oranları

Hastalık	n (%)
Guvatr	37 (4,1)
Hipotiroidizm	4 (0,4)
Hipertiroidizm	20 (2,2)
Tiroidektomi	29 (3,2)
Tiroid kanseri	1 (0,1)
Toplam	91 (10)

Tablo 3: Taranan 906 olgunun tiroid palpasyon bulguları.

	n (%)
Grade 0	663 (73,2)
Grade Ia	129 (14,2)
Grade Ib	79 (8,7)
Grade II	29 (3,2)
Grade III	6 (0,7)
Tek nodül	88 (9,7)
Çok nodül	36 (3,9)

Tiroid bezi parankimi ultrasonografik olarak olguların 473'ünde (%52,3) homojen, 196'sında (%21,6) hafif heterojen, 169'unda (%18,6) orta derecede heterojen ve 68'inde (%7,5) ileri derecede heterojen olarak saptandı. Parankim heterojenitesi açısından yaş grupları arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ , ki-kare testi). Ancak kadınlarda parankimlerin erkeklere göre daha fazla heterojen olduğu saptandı ( $p<0,001$ , ki-kare testi). Olgulardan 255'inin (% 28,2) tiroid volümü belirlenen normal değerlerin üzerinde saptandı (kadınlarda  $>18$ ml, erkeklerde  $>25$  ml) (3). Bu oran kadınlarda %33,1 ve erkeklerde %18 idi. Olguların 339'unda (% 37,4) ultasonografide nodül saptandı. Bunlardan 157'si (%46) tek, 182'si (%54) multiple idi. Ultrasonografik olarak guvatr saptanan olgulardan 181 (%71)'i nodüler, 74 (%29)'ü diffüz guatr idi. Çalışmaya katılan

kadınların %41,4 ve erkeklerin %29'unda ultrasonografik olarak nodül saptandı. Nodül çapı 263 olguda  $\geq 10$  mm (%77,6), 193 olguda  $\geq 15$  mm (%57) idi. Tablo 4'de sonografik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 4: 906 olgunun tiroid ultrasonografisi bulguları.

	n (%)
Guvatr	255 (28,2)
Nodül	339 (37,4)
Tek nodül	157 (17,3)
Birden çok nodül	182 (20,1)
Parankim ekosu	
Homojen	473 (52,3)
Hafif heterojen	196 (21,6)
Orta heterojen	169 (18,6)
İleri heterojen	68 (7,5)

Aşık hipotiroidizm 14 (%1,55), subklinik hipotiroidizm 24 (%2,65), aşık hipertiroidizm ve hikayede hipertiroidizm 34 (%3,75), subklinik hipertiroidizm 56 (%6,18), T3 toksikoz 7 (%0,8) olguda saptandı (Tablo 5). Otoantikör yüksekliği toplam 224 (%24,7) olguda saptanmıştı. Bunlardan 141'inde (%15,6) anti-TPO, 165'inde (%18,2) anti- Tg ve 82'sinde (%9,1) her iki antikör yüksek idi (Tablo 5).

Tablo 5: Saptanan fonksiyonel tiroid hastalıkları ve otoantikör yüksekliği oranları

	n(%)
Aşık hipotiroidizm	14 (1,55)
Subklinik hipotiroidizm	24 (2,65)
Aşık hipertiroidizm	34 (3,75)
Subklinik hipertiroidizm	56 (6,18)
T3 toksikoz	7 (0,8)
Anti-TPO yüksekliği	141 (15,6)
Anti-Tg yüksekliği	165 (18,2)
Anti-TPO ve anti-Tg yüksekliği	82 (9,1)

TSH<0,1 mIU/L olan 43 olguya tiroid sintigrafisi yapıldı. Bunlardan 31'inde (%73,3) toksik multinodüler guvatr ve toksik adenom saptandı. Tiroid parankimi

hipotiroidizm saptanan 14 olgudan 5'inde orta derecede, 9'unda ise ileri derecede heterojen olarak bulundu. Hipotiroidizm saptanan olgulardan sadece bir tanesinde (%7) ultrasonografide nodül saptandı.

Nodül boyutu  $\geq 15$ mm veya klinik ve laboratuvar olarak malignite şüphesi olan, sTSH'sı baskılı olmayan 124 olguya TİAB yapıldı. Tablo 6'da TİAB sonuçları verilmiştir. Anamnestik olarak saptanan ve hastane kayıtları ile doğrulanan bir papiller karsinom vakası dışında maligniteye rastlanmadı.

Tablo 6: Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİAB) yapılan olguların sitolojik sonuçları.

Sitolojik bulgular	n(%)
Kolloid nodül	42 (33,9)
Regresif değişiklikler	38 (30,6)
Kistik regresif değişiklik	13 (10,5)
Hemorajik kist	13 (10,5)
Kronik tiroidit	5 (4)
Foliküler neoplazi	1 (0,8)
Yetersiz materyal	12 (9,7)

Tüm grupta ( $p < 0,05$ ) ve kadın olgularda ( $p < 0,001$ ) yaşla guvatr sıklığı artıyordu (ki-kare testi). Yaş grupları arasında , tüm grupta , kadınlarda ve erkeklerde nodül sıklığı açısından fark saptanmadı ( $p > 0,05$ , ki-kare testi).

Anti-TPO ve anti-Tg ile sTSH ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,175$  ve  $r = 0,205$ ) arasında pozitif korelasyon bulundu. Yaşla otoantikör düzeyleri arasında ise korelasyon bulunmadı ( $p > 0,05$ ,  $r = -0,002$  ve  $r = 0,003$ , Pearson korelasyon katsayısı). Parankim heterojenitesi ile TSH arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki vardı ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,197$ , Spearman korelasyon katsayısı)

## TARTIŞMA

Bu çalışmada orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan Ankara'da yaşayan 906 yaşlıdaki tiroid hastalıkları sıklığı araştırıldı. Çalışmaya yaşları 65 ile 98 arasında değişen, %80'i Ankara doğumlu veya 40 yıldan uzun süredir Ankara'da yaşayan kişiler alındı. Tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği için aktif hastalığı ve bilinen kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Olguların tümünün tiroid hastalığı hikayesi ayrıntılı olarak sorgulandı ve olguların %10'unda tiroid hastalığı hikayesi saptandı. Bu oran daha önce İE bölgelerinden, yaşlı popülasyonda bildirilen oranlara benzerdir (3,60,61,67,68). Palpasyon ile olguların %26,8'inde guvatr, %13,6'sında nodül saptandı. Ultrasonografik olarak ise olguların %28,2'sinde guvatr, %37,4'ünde nodül saptandı. Daha önceki çalışmalarda yaşlılarda çeşitli sebeplerle tiroid palpasyon sonuçlarının güvenilir bulunmaması nedeniyle epidemiolojik çalışmalarda palpasyon güvenilir bir yöntem olarak önerilmemektedir (64). Gerçektende senil kifoz, fazla kilolar, kooperasyon güçlüğü gibi nedenlerle yaşlılarda palpasyonla guvatr ve nodül saptamak zordur. Çalışmamızda ultrasonografi ile karşılaştırıldığında palpasyonun nodül saptamadaki sensitivitesi %31, spesifisitesi ise %97 olarak bulunmuştur. Bu oranlar saha taramalarında yaşlılarda palpasyonun güvenilir olmadığı görüşünü desteklemektedir.

İtalya'nın orta-hafif derecede İE bölgesi olan Pescopagano'da yapılan bir çalışmada 65-75 yaş arası popülasyonda diffüz guvatr %54,4 , nodüler guvatr %19, 75 yaş ve üzerinde ise diffüz guvatr %32,7 ve nodüler guvatr %21,1 olarak bildirilmiştir (3). Bu grubun diffüz guvatr oranlarının bulduğumuz oranlardan yüksek olarak bulunmasının nedeni kadınlarda 13 ml, erkeklerde ise 18,1 ml ve üstü değerlerin guvatr olarak kabul

edilmesi olabilir. Danimarka'nın hafif-orta derecede İE bölgesi olan Jutland'da yaşlı kadınlarda guvatr %12,2, erkeklerde %3,2, iyot fazlalığı bölgesi olan İceland'da ise kadınlarda %1,9, erkeklerde %2,2 olarak bulunmuştur (63). Kuzey Macaristan'da hafif İE olan bir bölgedeki huzurevi popülasyonun da diffüz guvatr %23, nodüler guvatr %16 ve nodül %20,2 olarak verilmiştir (4). Bu konuda epidemiolojik anlamda ilk çalışma olan Wickham çalışmasında da İngiltere'nin iyodu yeterli olan bir bölgesinde guvatr sıklığı %15,5, yine iyodu yeterli bir bölge olan İsveç'de ise palpable guvatr orta-ileri yaş kadınlarda %13,4 olarak bulunmuştur (9,37). Nodüllerden çapı 1,5 cm ve üzerinde olanlara yapılan biyopsilerin sonucu olguların %89,5'inde benign, %9,7'sinde yetersiz ve %0,8'inde şüpheli olarak rapor edildi. Olguların hiç birinde malignite rapor edilmedi. Bu sonuçlarla İE bölgelerinde yaşayan yaşlılarda artan nodül prevalansına rağmen nodüllerin klinik öneminin daha çok tirotoksikoz olduğu ve yaşlılarda öncelikle TSH'nin değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Olguların %1,58'inde aşikar hipotiroidizm, %2,65'inde ise subklinik hipotiroidizm saptanmıştır. Pescopagano çalışmasında hafif-orta derecede İE bölgesinde erişkinde aşikar hipotiroidizm %0,2, subklinik hipotiroidizm ise %3,8 (3) olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizm oranları bu çalışma ile benzer olsa da bizim bulduğumuz aşikar hipotiroidizm oranı daha fazladır bu da bir çok vakamızın hipertiroidi sebebi ile ablatif ve cerrahi tedavi alması ile ve/veya subklinik safhada iken vakaların yakalanamaması ile açıklanabilir. Danimarka'nın orta derecede bir İE bölgesinde TSH yüksekliği %3,8 olarak bildirilmiştir ki bu rakam bizim bulduklarımıza çok yakındır. Yine Danimarka'da bir iyot fazlalığı bölgesinde TSH yüksekliği %18 olarak bildirilmektedir (63). Doğu Avrupa'da iyodu eksik, iyodu yeterli ve fazla olan üç bölgede aşikar ve subklinik hipotiroidizm oranları sırasıyla %0,8, %1,5, %7,6 ve %4,2, %10,4, %23,9 olarak bulunmuştur (4). Çin

Halk Cumhuriyeti'nin İE olan bir bölgesinde kadınlarda hipotiroidizm %1,2 olarak bildirilmiştir (61). İyot alım oranları arttıkça artan hipotiroidizm oranları görülmekte ve bu da artan otoimmünite ile açıklanmaktadır.

Aşkar hipertiroidizm olgularımızın %3,75'inde, T3 tirotoksikoz %0,8'inde ve subklinik hipertiroidizm %6,18'inde saptanmıştır. Hipertiroidizm saptanan olguların %73'3'ünde toksik multinodüler guvatr ve toksik adenom saptanmıştır. Bu sonuçlar İE bölgelerinde görülen hipertiroidizm etyolojisinde toksik nodüler guvatrın ve T3 tirotoksikozun , otoimmün toksik diffüz guvatrdan sık olduğunu destekler özelliktedir. TSH supresyonu Danimarka'nın iyot eksikliği bölgesi olan Jutland'da yaşlı popülasyonda %9,7, İceland da ise %1'dir (63). Tüm TSH suprese hastalar alındığında bu oran bizim bulduğumuz oranlara çok yakındır.

Otoantikör yüksekliği olgularımızın %24,7'sinde saptanmıştır. Bunlardan %15,6'sında anti-TPO, %18,2'sinde anti-Tg ve %9,1'inde ise her iki antikör yüksek idi. Otoantikör düzeyleri TSH'nın yüksek olduğu olgularda TSH'nın normal bulunduğu olgular ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Doğu Avrupa'da İE olan, iyodu yeterli ve iyot fazlalığı olan üç bölgede yaşayan yaşlılarda anti-TPO ve anti Tg yüksekliği oranları sırasıyla %16,8, %17,8, %18,5 ve %10,1, %17,8, %5,4 olarak verilmiştir (4). İsveç'de 85 yaş üstü popülasyonda anti-TPO yüksekliği kadınlarda %16, erkeklerde %9 olarak verilmiştir (26). Bizim saptadığımız otoantikör yüksekliği oranları literatürdeki orta derecedeki İE bölgeleri ile uyumludur. Otoantikör yüksekliğinin saptandığı olgularda aynı zamanda TSH düzeylerinin de yüksek olarak bulunması antikör yüksekliğinin sadece yaşlanmaya bağlı bir süreç olmadığını ve yaşlılarda da otoimmün tiroiditin göstergelerinden biri olarak kabul edilebileceğini ve hipotiroidizm için prediktif olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak orta derecede İE bölgesi olan Ankara'da yaşayan 906 yaşlı olgunun %28,2'sinde guvatr, %37,4'ünde nodül ve %15'inde tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan olguların %13'ü yeni tanı alan olgulardır. Yaşlılarda tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavisinin bu olgularda mortalite ve morbiditeyi düşürmenin yanında, günlük yaşamsal aktivitelerini ve performanslarını da iyi yönde etkileyeceği bilinmektedir. Bu nedenle Ankara gibi İE olan bölgelerde ve ciddi-orta derecede İE bulunan ülkemiz genelinde yaşlıların tiroid fonksiyonlarına belli aralıklarla bakılması gereklidir.

Böyle bölgelerde saptanan nodüllerin çoğu benign natürdedir. Bu yaşlar için nodülün klinik önemi daha çok otonom çalışarak toksisiteye neden olması gibi gözükmektedir. Bu sebeplerle nodül saptanan her yaşlıda mutlaka tiroid fonksiyonlarının saptanması ve gerekirse nodülün tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmesi gerekir.

## ÖZET

İyot alım oranları bir popülasyonda görülen tiroid hastalıkları ve prevalanslarını etkileyen en önemli faktördür. Bir çok bölgesi orta-ciddi derecede iyot eksikliği gösteren ülkemizdeki yaşlılarda tiroid hastalıkları spektrumu ve sıklığı ile ilgili yeterli epidemiolojik veri yoktur. Bu çalışmanın amacı daha önceki çalışmalarda orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak saptanan Ankara'da yaşayan yaşlılardaki tiroid hastalıkları spektrumunu ve prevalansının modern yöntemler kullanılarak saptanmasıdır.

Çalışmaya, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ciddi hastalığı olmayan 906 (610 kadın ve 296 erkek) yaşlı olgu alındı. Olguların yaş ortalamaları 71,2 (65-98) idi. Olguların %80'i Ankara doğumlu veya 40 yıldan uzun süredir Ankara'da ikamet etmekte idi. Tüm olgulardan detaylı tiroid hastalığı hikayesi alındıktan sonra, tiroid bezi palpasyonu ve tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörler için kan örnekleri toplandı. Boyutları 1,5 cm'den büyük olan nodüllere iğne aspirasyon biyopsisi, sTSH düzeyleri 0.1 mU/L altında ve nodülü olan olgulara tiroid sintigrafisi yapıldı.

Olguların %10'unun tiroid hastalığı hikayesi vardı. Palpasyonla %26,8 olguda guvatr, %13,6 olguda nodül saptandı. Ultrasonografik olarak ise %28,2 olguda guvatr, %37,4 olguda ise nodül saptandı. Toplam 124 olguya TİAB yapıldı. Bunlardan %89,5'i benign sitolojik bulgular, %9,7'si yetersiz materyal, %0,8'i ise folliküler neoplazm olarak rapor edildi. Olguların %1,55'inde aşikar hipotiroidizm, %2,65'inde subklinik hipotiroidizm, %3,75'inde aşikar hipertiroidizm veya hipertiroidizm hikayesi, %6,18'inde subklinik hipertiroidizm, %0,8'inde T3 toksikoz ve %0,1 olguda papiller tiroid kanseri hikayesi vardı. Hipertiroidizm saptanan vakaların %73,3'ünde etyolojide toksik nodüler

guvatı saptandı.

Sonuç olarak orta derecede İE bölgesi olan Ankara'da yaşıyan 906 yaşı olgunun %28,2'sinde guvatı, %37,4'ünde nodül ve %15'inde tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan olguların %13'ü yeni tanı alan olgulardır. Yaşılılarda tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavisinin bu olgularda mortalite ve morbiditeyi düşürmenin yanında, günlük yaşamsal aktivitelerini ve performanslarını da iyi yönde etkileyeceği bilinmektedir. Bu nedenle Ankara gibi İE olan bölgelerde ve ciddi-orta derecede İE bulunan ülkemiz genelinde yaşılıların tiroid fonksiyonlarına belli aralıklarla bakılması gereklidir.

Böyle bölgelerde saptanan nodüllerin çoğu benign natürdedir. Bu yaşlar için nodülün klinik önemi daha çok otonom çalışarak toksisiteye neden olması gibi gözükmemektedir. Bu sebeplerle nodül saptanan her yaşıda mutlaka tiroid fonksiyonlarının saptanması ve gerekirse nodülün tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmesi gerekir.

## KAYNAKLAR

1-Chiovato L, Marotti S, Pinchera A. Thyroid diseases in the elderly. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 11(2): 251-270.

2-Hintze G, Burghardt U, Baumert J et al. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects from the general population in an iodine deficiency area. *Aging*,1991;3:325-331.

3-Aghini-Lombardi F, Antonageli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(2): 561-566

4-Szabolcs I, Podoba J, Feldcamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clinical Endocrinology*, 1997; 47:87-92).

5-Herrmann J, Heinen E, Kröll HJ, et al. Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. *Klinische Wochenschrift*, 1981;59:315-321.

6-Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56: 260-263.

7-Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Archives of Internal Medicine*. 1985; 145: 1386-1388.

8-Robuschi G, Safran M, Braverman LE et al. Hypothyroidism in the elderly. *Endocrine Reviews* 1987;8: 142-153

9-Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The incidence of thyroid

disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 1995;43:55-68.

10-Urgancioğlu İ, Hatemi H, Uslu İ ve ark. 1987 endemik guvatr taramalarının 2. Değerlendirilmesi, *Klinik Gelişim* 36-38.

11-Urgancioğlu İ, Hatemi H. Türkiye’de endemik guvatr. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp BD yayın no:14, İstanbul* 1989.

12-Arslan P, Pekcan G, Dervişoğlu AA ve ark. 15 ilde beslenme eğitimi ve araştırma projesi, 1995, Ankara 1996.

13-Erdogan G, Erdogan MF, Delonge F, et al. Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goiter areas from the Black-sea region and the capital of Turkey. *European Journal of Epidemiology* (in press).

14- Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, et al. Iodine status and goiter prevalence of Turkey before mandatory iodination. *Journal of Endocrinological Investigation* (in press).

15-Ozbakır O, Dogukan A, Kelestimur F. The prevalence of thyroid dysfunction in an endemic goiter area of Central Anatolia. *Endocrinology Journal* 1995;42(5):713-6

16-Frolkis W, Verzhikovskaya NW, Valuev G. The thyroid and age. *Experimental Gerontology*, 1973; 8: 285-296.

17-Felicetta JV. The thyroid and aging. In Sowers Jrand Felicetta JV (eds). *The Endocrinology of Aging* 1988 pp 15-39. New York: Raven.

18-Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ et al. Interrelationships between age, thyroid volume and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *American Journal of Medicine* 1990; 89: 602-608.

19-Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocrine Reviews*

1995; 16: 686-715

20-Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR. Pituitary thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984; 58:320-326

21-Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P et al. Complex alteration in thyroid function in healthy centenarians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1130-1134.

22-Sawin CT, Bigos ST, Land S et al. The aging thyroid: Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *American Journal of Medicine* 1985; 79:591-595

23-Sawin CT, Geller A, Kaplan MM et al. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1991; 151:165-168

24-Kabadi UM. Thyroid disorders and the elderly. *Comprehensive Therapy* 1989; 15: 53-65

25-Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G et al. Thyroid and other organ specific antibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339:1506-1508

26-Sundbeck G, Eden S, Jagenburg R, et al. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-year-old women. *Clinical Chemistry* 1995; 41(5): 707-712

27-Pinchera A, Mariotti S, Barbesino G et al. Thyroid autoimmunity and aging. *Hormone Research*. 1995; 43: 64-68

28-Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA*, 1981;245:43-45.

- 29- Kaptein EM, Weiner JM, Robinson WJ, et al. Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illness. *Clinical Endocrinology*, 1982;16:565-574.
- 30-Wong KT, Hershman JM. Changes in thyroid function in nonthyroidal illness. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1992; 3: 8-12
- 31-Wartofsky L. The low T3 or 'sick euthyroid syndrome'. update 1994. *Endocrine Reviews Monographs* 1994;3:248-251.
- 32-Chopra IJ, Hershman JM, Pardridge WM et al. Thyroid function in non-thyroidal illness. *Annals of Internal Medicine* 1983; 98: 946-957.
- 33-Kabadi MM, Rosman PM. Thyroid hormone indices in adult healthy subjects: No influence of aging. *Journal of American Geriatrics Society*, 1988;36: 312-316.
- 34-Sundbeck G, Eden S, Jagenburg G, et al. Thyroid dysfunction in 85 year old men and women. Influence of non-thyroidal illness and drug treatment. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1991; 125: 475-486
- 35-Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1688-1694
- 36-Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119:492-502
- 37-Roti E, Minelli R, Gardini E et al. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 1993;14:401-423
- 38-Meier CA, Burger AG. Effects of pharmacologics on thyroid hormone homeostasis. In Braverman LE and Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text* 1996 pp 276-286. Philadelphia, PA Lippincott-Raven
- 39-Falkenberg M, Kagedal B, Norr A. Screening of an elderly female population for hypo-and hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. *Acta Medica Scandinavica*

1983; 214: 361-365

40-Jayne JJ, Ladenson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1994; 5:79-86.

41-Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. *Netherlands Journal of Medicine* 1995 46:197-204.

42-Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996;6: 155-159.

43-Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *Journal of American Geriatrics Society* 1999; 47:703-709.

44-Mokshagundam S, Barzel US. Thyroid disease in the elderly. *Journal of American Geriatrics Society* 1993 ;41:1361-1369.

45-Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 270-278.

46-Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1996; 44:643-649.

47-Canaris G, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160:526-534.

48-Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8(9): 803-813.

49-Berglund J, Christensen SB, Hallengren B. Total and age-specific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmö 1970-

74. *Journal of Internal Medicine* 1990; 227:137-141.

50-Berglund J, Ericsson UB, Hallengren B. Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmö during the years 1988-1990 as compared to years 1970-1974. *Journal of Internal Medicine* 1996; 239: 57-62.

51-Roti E, Vagenakis A. Effect of excess iodide: clinical aspects. In Braverman LE and Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text* 1996 pp 316-327. Philadelphia, PA Lippincott-Raven

52-Perros P, Crombie AL, Matthewz JNS et al. Age and gender influence the severity of thyroid associated opthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1993;38: 367-372.

53-Sawin CT, Geller A, Kaplan MM et al. Low serum thyrotropin ( thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:165-168.

54-Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: non-thyroidal illness. *Clinical Chemistry*1996; 42: 188-192.

55-Haden ST, Marqusee E, Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1996;6:322-327.

56-Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1249-1252.

57-Foldes J, Tarjan G, Szathmari M et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clinical Endocrinology (Oxford)*1993;39:521-527.

58-Kunitake JM, Pekary AE, Hershman JM. Aging and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Morley Je and Korenman SG(eds) *Endocrinology and Metabolism in the elderly*

1992; pp92-110. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications.

59-Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1997; 26(1):189-218.

60-Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clinical Endocrinology* 1999; 51:361-367.

61-Kung AWC, Janus ED. Thyroid dysfunction in elderly Chinese subjects in an area of borderline iodine intake. *Thyroid* 1996;6(2):111-114

62-Andersen-Ranberg K, Jeune B, Hoier- Madsen M, et al. Thyroid function, morphology and prevalence of thyroid disease in a population based study of Danish centenarians. *Journal of American Geriatrics Society*; 1998;47(10): 1238-1243

63-Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, et al. Iodine intake and pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and Jutland, Denmark. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998; 83(3):765-769.

64-Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, et al. Goitre epidemiology ; thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinologica* 1986; 112: 494-501

65-Hetzel BS 1989 *The Story of Iodine Deficiency*. Oxford University Press, Oxford, pp1-236.

66-Brunn J, Blocjk U, Ruf J, et al. Volumetrie der schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1981, 106:1338-1340.

67-Andersen-Ranberg K, Jeune B, Hoier- Madsen M, et al. Thyroid function, morphology and prevalence of thyroid disease in a population based study of Danish centenarians.

Journal of American Geriatrics Society; 1998;47(10): 1238-1243.)

68-Petersen G, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Thyroid disease in middle aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation with age and smoking. Journal of Internal Medicine 1991; 229:407-414



**Y. C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
HUKUKİ YERLEŞİM MERKEZİ**