

T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**ENDEMİK GUVATR ETİYOPATOGENEZİNDE  
İYOD, SELENYUM, BAKIR VE ÇİNKO  
DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

T 60269

UZMANLIK TEZİ

Murat ŞALK  
Tbp. Yzb.

ANKARA - 1997

## ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığının Ocak 1997 tarihli emirleriyle verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Geniş bir popülasyonu ilgilendiren endemik guvatr olgularında, aynı zamanda mental retardasyonun da önlenebilir en büyük nedeni olarak gösterilmekte olan iyod yetersizliğinin yerini Türkiye’de henüz uygulanmamış bir yaklaşımla ortaya koymaya çalıştık. Ayrıca ülkemizdeki endemik guvatrli olgularda kendileri hakkında veri olmayan selenyum, çinko, bakır gibi üç eser elementin de tablo içindeki yerini araştırdık.

Konunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi, ortaya çıkan sorunların aşılması hususlarında yardımları ve katkılarını esirgemeyen tez hocam Doç. Tbp.Yb. Metin ÖZATA’ya teşekkürlerimi ifadeyi borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince birikimleri ve deneyimlerinden yararlanmaya çalıştığım tüm hocalarım ve büyüklerim adına İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Tbp.Tuğg.Atilla YALÇIN’a ve İç Hastalıkları Kliniği Bilim Dalı Başkanı Prof.Tbp.Kd.Alb.Fikri KOCABALKAN’a teşekkürlerimi arz ederim.

Laboratuvar ölçümlerini gerçekleştiren Dr.Ecz.Yzb.Ahmet AYDIN’a ve Dz.Ecz.Ütğm.Savaş SAYIN’a, ayrıca katkılarından dolayı Uz.Öğr.Dr. Zülfikar POLAT’a ve Uz.Öğ.Dr. Mustafa YILMAZ’a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve klinik personeline de teşekkür ediyorum.

Dr.Murat ŞALK

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
<b>I. GİRİŞ</b>	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>A. GUVATR</b>	2
1. Ötiroid Guvatr	2
a. Sporadik Guvatr	3
b. Endemik Guvatr	3
1) Guvatrojenler	4
a) Doğal Guvatrojenler	5
b) Farmakolojik Ajanlar	5
c) Sigara	6
d) Aşırı İyod Alımı	6
e) Mikroorganizmalar	6
f) Otoimmünite	6
g) Cinsiyet	7
h) Herediter Faktörler	7
2) Patogenez	7
3) Laboratuvar	9
4) Ayırıcı Tanı	10
5) Tedavi	11
6) Profilaksi	12
<b>B. ESER ELEMENTLER</b>	13
1. İyod	13
2. Selenyum	17
3. Bakır	20
4. Çinko	21
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	23
<b>IV. BULGULAR</b>	25
<b>V. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	34
<b>VI. ÖZET</b>	43
<b>VII. SUMMARY</b>	44
<b>VIII. KAYNAKLAR</b>	45

## I. GİRİŞ

Endemik guvatr, halen ülkemiz açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastalığın özellikle yaygın olduğu yörelerimiz konusunda önceden yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak etkilediği insan sayısı konusunda yeterli sayılabilecek tarama yoktur. Bu nedenle Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Türkiye çapında bir tarama yapılması için bu yıl çalışmalara başlamıştır. Önceki çalışmalarda ortaya konulan prevalans değerleri farklı yaş grupları için %9.2-%72.4 gibi yüksek rakamlar arasında oynamaktadır. Bu veriler guvatrın ülkemiz için endemik olduğunu açıkça göstermektedir. Buna karşılık etiyojik faktör konusunda yeterli doğrudan veri bulunmamaktadır.

1970'lerde Prof.Dr. Koloğlu Karadeniz bölgesindeki çalışmalarında, bölgedeki su ve gıda maddelerinin yeterli iyod içermediğini ortaya koymuştur. Öte yandan bölgedeki endeminin nedeni olarak öngörülen, guvatrojen maddeler içeren kara lahananın da endemiye açıklamaya yetecek düzeylerde tüketilmediğini saptamıştır. Hatemi ve Urgancıoğlu da 1980'lerde Türkiye'nin değişik bölgelerinde yaptıkları çalışmalarla içme suları kaynaklarının %19'unda yetersiz iyod bulunduğunu göstermişlerdir. Türkiye'de, endemik olgularda doğrudan iyod eksikliği olduğunu küçük bir popülasyonda gösteren tek çalışma 1997 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada hastalarda kontrollere göre daha düşük iyod düzeyleri bildirilmekle birlikte ortaya konan değerler WHO/UNICEF/ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) tarafından tipik iyod eksikliği için tanımlanmış bulunan değerlerden yüksek olarak bildirilmiştir. Ancak, bu boyutlardaki bir endemi altında daha büyük bir iyod eksikliğinin yatması beklenir.

Bu noktada ülkemiz için zaten az olan verilere katkıda bulunmaya ve özellikle nutrisyonel iyod durumunun belirlenmesinde en doğru sonucu veren 24 saatlik idrarda iyod tayini yöntemi ile endemik guvatr etiyopatogenezinde iyod yetersizliğinin ve ayrıca selenyum, bakır ve çinkonun rolünü araştırmaya çalıştık.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. GUVATR

Tiroid bezinin nonneoplastik büyümesi guvatr olarak adlandırılır. İntrinsik ya da çevresel faktörler neden olabilir.

Normalde tiroid bezi nonpalpabl ya da çok hafif palpe edilebilir boyuttadır. Guvatr boyutu için, uzun bir süre “tiroid lateral loblarının hacminin, kişinin başparmaklarının terminal falanksından fazla olması” şeklinde pratik bir tanımlama önerilmiş ve kullanılmıştır(35, 73). Şimdilerde ise yaygın olarak kullanılan sistem, 1979’da WHO, 1986’da Pan American Health Organization (PAHO) tarafından önerilmiş bulunan sistemdir(35)(Tablo 1).

**Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Guvatr Sınıflandırması**

Evre 0	Guvatr yok
Evre 1a	Sadece baş hiperekstansiyonda iken palpe edilebilen , boyun ekstansiyonda iken dahi görülemeyen guvatr
Evre 1b	Sadece boyun ekstansiyonda iken görülebilen guvatr; diffüz büyüme olmasa da nodüler büyüme bu evreye girer.
Evre 2	Boyun normal pozisyonunda iken de görülebilen guvatr
Evre 3	Uzaktan görülebilen çok büyük guvatr

Total guvatr oranı, evre 1+2+3 toplam prevalansı; görülebilir guvatr oranı ise evre 2+3 prevalansıdır. Bu sınıflama daha ziyade halk sağlığı amaçlarına yönelik olan çalışmalar için tasarlanmış olup, klinik amaçlar için sintigrafi ve sonografi ile elde edilecek daha hassas verilerin kullanılması önerilmektedir. Tiroid inspeksiyonu ve palpasyonu ile yapılan hesaplamaların ultrasonografi ile yapılan hacim ölçümleri ile zayıf korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca hacim olarak normal tiroid dokularında da nodül bulunabildiği görülmüştür(16).

Normal tiroid bezinin ortalama boyutları 15-25 gr. ağırlık, 20-25 ml. hacimdir(73). Ülkemiz için ortalama normal değerler 25 gr. ağırlık, 20 ml. hacim olarak belirlenmiştir(69, 70).

#### 1. Ötiroid Guvatr

Fonksiyonları normal sınırlarda iken inflamatuvar veya neoplazik bir neden olmaksızın tiroid bezinin büyümesi durumuna “basit guvatr” veya diğer bir deyişle “ötiroid guvatr” denir(69, 73 ).

Hastalığın önemi konusunda bazı hekimler ve pekçok hastada önemsememe duygusu uyandırıp tedavide ihmal ve gecikmelere yol açması nedeniyle “basit guvatr” terimi yerine “ötiroid guvatr” teriminin kullanılması önerilmektedir(70)

Ötiroid guvatr sporadik ve endemik olmak üzere iki tür patolojiyi içerir.

#### a. Sporadik Guvatr

Genel olarak konjenital hormonogenez defektleri ve tiroid hormonu etkisizliği ile ilgili durumları içerir. Ayrıca tiroiditler, bir kısım farmakolojik guvatrojen etkili ajanlar ve doğal guvatrojenlerin sporadik guvatra neden olanlarını da eklemek gerekir (Tablo 2).

**Tablo 2: Sporadik Guvatrın Etiyopatogenezinde Sorumlu Bulunmuş Belli Başlı Faktörler:**

---

<b>A. Tiroid hormonları biyosentezine ait defektler (intraglandular defektler):</b>
I. Organifikasyon defektleri
II. Tiroglobulin sentez defektleri ve tiroide (ve periferide) anormal iyodlu proteinlerin belirmesi.
III. İyodlu tirozinlerin eşleşmesi defekti
IV. İyodlu tirozinlerin deiyodinasyon defekti
V. Tiroid glandından anormal iyodür kaçağı
<b>B. Tiroid hormonlarının periferik dönüşümü ve etki defektleri:</b>
I. T <sub>4</sub> ‘ ün T <sub>3</sub> ‘e dönüşüm defekti (periferde deiyodinaz yetersizliğine bağlı dönüşüm defekti)
II. Tiroid hormonlarına genel ,hipofizer veya periferik rezistans (tiroid hormonuna doku yanıtındaki defekt=muhtemelen reseptör defekti )
<b>C. Tiroid metabolizması ile ilişkili element, bileşik ve hormonların taşınma ve sentez defektleri:</b>
I. TSH sentez defekti ve TSH’ya yanıtızsızlık (TSH reseptör defekti)
II. İyodür transport defekti
III. Dolaşımdaki taşıyıcı protein defekti
<b>D. Çevresel ve sularda saptanan guvatrojen ve anti-tiroid etkili ajanların sporadik guvatra neden olanları</b>
<b>E. Adenohipofiz patolojisine ait koşullar (nadir)</b>
I. TSH salgılayan adenohipofiz adenomları, (TSH toksikoz düzeyine ulaşmayanlar)
II. Akromegali
<b>F. Tiroiditler</b>
<b>G. Bir kısım farmakolojik guvatrojen etkili ajanlar:</b>
- Amiodaron
- Lithium (Venezuela ‘da endemiye neden olduğu bildirmiştir.)
- Aminoglutethimide

---

#### b. Endemik Guvatr

Belli bir coğrafi bölgede guvatr prevalansının Dünya Sağlık Örgütü’ne (WHO) göre normal populasyonda ya da 6-12 yaş arası çocuklarda %10’ un üzerinde olmasıdır(23, 35, 73 ). Tüm çevresel faktörler kontrol altına alındığı takdirde bile yüzde 4-5 gibi bir prevalans yaygın olarak saptanmaktadır. Bu nedenle %10’un üzerinde bir prevalansın çevresel bir faktöre işaret edeceği kabul edilmektedir(35).

## 1) Guvatrojenler

Bugüne kadar yapılan çalışmalar tüm endemik bölgelerde prevalansın %10'un üzerinde olmasından sorumlu başlıca faktör olarak iyod eksikliğini belirlemiştir. Nitekim iyod profilaksi uygulamaları sonrası pek çok bölgede endemik guvatr eradike olmuştur(25, 34, 36, 39, 40, 41 60, 73).

Diğer guvatrojenik faktörlerin bulunması ise yine guvatra neden olabilmekte, ancak endemi görülmemektedir. Bu faktörler ancak bölgesel iyod eksiklikleri de söz konusu olduğunda bir endemi gelişmesini potansiyelize etmektedirler(23, 34, 39). Bu faktörlerden çevresel olanlar(39, 53) Tablo 3'de toplu olarak gösterilmiştir.

**Tablo 3: Endemik Guvatrın Etiyopatogenezinde Sorumlu Bulunan Çevresel Faktörler:**

---

<b>A.</b>	<b>İyod yetersizliği</b>
<b>B.</b>	<b>Doğal guvatrojenler</b>
I.	Sebzeler
1.	Cruciferae ailesi bitkiler: Guvatrojen faktör içeriği: Tiyosiyanat, izotiyosiyanat (cheilorin), tiyoglikozid, polisulfid'ler Tohum ve yenen kısmı guvatrojen etkili olanlar: -Beyaz başlı lahana -Karalahana (Brassica oleracea acephala) Yalnız tohumu guvatrojen olanlar: -Beyaz turp, şalgam, İsveç şalgamı, kolza, Brüksel lahanası, Çin lahanası, karnabahar
2.	Liliacea ailesi bitkiler: -Guvatrojen faktör içeriği: Alifatik disülfid, soğan, sarımsak
3.	Euphorbiaceae ailesi bitkiler: -Guvatrojen faktör içeriği: Linamarin. Cassava (tiyosiyanat).
4.	Darı (Pennisetum Millet): -Guvatrojen faktör içeriği: C-glycosyl flaron'lar, tiyosiyanat.
5.	Leucaena leucocephala (Tropikal sebze): -Guvatrojen faktör içeriği: Tohum ve yapraklarda mimosine(3,4 dihidroxyppyridine,antitiroid ajan).
6.	Şüpheli antitiroid etkisi olan bitkiler: -Soya fasulyesi, pancar, havuç, mercimek, marul, bezelye, ıspanak, şeftali, armut, çilek, yer fıstığı.
II.	Süt (goitrin, cheilorine, tiyosiyanat)
III.	Suların antitiroid içeriği ve diğer çevresel guvatrojen ve antitiroid etkili ajanlar : -Polihidroksifenol'ler ve fenol deriveleri -Polisiklik aromatik hidrokarbonlarlar -Fitalate esterleri ve metabolitleri (PVC ve plastik materyalin %40'ı). -Bifeniller (Poliklorinli ve polibrominli) ve diğer organik klorürler (DDT v.s.)
IV.	Aşırı iyod, lityum gibi inorganik ajanlar.
V.	Sigara.
<b>C.</b>	<b>Mikroorganizmalar: E coli, paracolibacterium grubundaki bakteriler, clostridium perfringens, yersinia enterocolitica v.s</b>
<b>D.</b>	<b>Selenyum Yetersizliği.</b>
<b>E.</b>	<b>Aşırı İyod Alımı</b>

---

**Doğal Guvatrojenler:** Etki mekanizmalarına göre;

•**Tiyourasil gibi etki yapanlar:** İyodun tiroid hormon sentezine dahil olmasını önleyen maddeler (Bunlar yüksek dozlarda tiroidin I-131 uptake'ini de önler): Tiyoglikozid, izotiyosiyanat, disulfid, polisulfid, alifatik hidrokarbonlar(39, 66, 70).

•**Tiyosiyanat gibi etki yapanlar:** İyodun tiroid bezi tarafından yakalanmasını önleyen maddeler: Tiyosiyanatlar ve tiyosiyanat gibi etki gösteren bileşikler, brassica bitkileri (lahanagiller, turp, şalgam, karnıbahar). Brassica bitkileri aynı zamanda tiyoglikozid de içermekte olup, bunlar bazı durumlarda tiyosiyanatlara dönüşmektedir(39, 69). Bu durumda bazı bitkilerin her iki guvatrojen türünü de içermesi mümkündür.

Bazı endemik guvatr bölgelerinde, manyok(cassava)'tan endojen dönüşüm ile açığa çıkan tiyosiyanat aşırı dozlarının,

\* Sadece iyod eksikliği durumunda guvatrojen potansiyel taşıdığı

\* Cassava' nın guvatrojen potansiyelinin de diyetteki iyod miktarını arttırmak yoluyla tam olarak engellenebildiği gösterilmiştir(39).

Zaire'deki endemik guvatr bölgeleri olan Bas, Kivu ve Ubangi' den ve kontrol bölgesi olan Brüksel'den toplanan epidemiyolojik, nutrisyonel ve biyokimyasal verilerin analizleri sonucu üriner iyod/üriner tiyosiyanat( $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) oranının normal durumlarda 7'nin üzerinde olduğu, guvatr prevalansının bu orantı ile ters olarak arttığı, 3 civarında kritik bir eşige geldiğinde endemik guvatrın sözkonusu olup, 2'nin altında ise endemik kretenizmin gözlemlendiği belirlenmiştir. Çevresel guvatrojen faktörlere karşı çocukların, özellikle de yenidoğanların çok daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur(39, 41).

**Farmakolojik Ajanlar:** En önemlisi lityumdur. Psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanan hastaların bazılarında hipotiroidizm ile birlikte ya da hipotiroidizm olmaksızın guvatr geliştirdiği bildirilmiştir(24). Ayrıca Venezüela'da sulara yüksek oranda lityum saptanmış, bu ülkedeki endemik guvatr ile ilişkili bulunmuştur(53). Lityum tiroid hormon sentezini engelleyen bir ilaçtır. Genellikle 40 yaşından yaşlı kadın popülasyonda etkili gibi gözükmektedir ve bu kadınların çoğunda da tiroid otoimmünitesi bulguları eşlik etmekte olup, otoimmün tiroid hastalığının predispozan bir faktör olarak bulunduğunu düşündürmektedir(74).

Diğer guvatröz hipotiroidizm oluşturma potansiyeli olan ilaçlar olarak para-aminosalisilik asit, fenilbutazon, ethionamide ve topikal olarak uygulanan resorsinal saptanmıştır. Bu ajanlar,

hem iyodun organik bağlanması inhibe etmekte, hem de hormon biyosentezindeki diğer basamaklarda etkili görünmektedir(74)

**Sigara:** Tiyosiyanat, sigara içenlerde vücut sıvılarında“hydrogen cyanide” gazının metaboliti olarak bulunmaktadır. İsveç’te yapılan incelemeler, sigara içenlerde tütünün tiroid hiperplazisi oluşturduğunu meydana çıkarmıştır. Sigara dumanında saptanan “hydroxypyridine”lerin propil-tiyourasil düzeyinde antitiroid etkiye sahip olduğu ve tiroid peroksidazın kuvvetli bir inhibitörü olduğu bildirilmiştir(29).

Sigara dumanında bu ajanlar dışında resorsinal deriveleri ve flavonoidler gibi guvatrojen ajanlar da saptanmıştır(70).

**Aşırı İyod Alımı:** Günde 2 mg. üzerinde iyod alımı proteolizi engelleyerek tiroid hormonlarının salınımı önler(70). Bu en sık, KOAH hastalarında kronik olarak potasyum iyodürlü ekspektoran kullanımına bağlı olarak görülür. Ancak guvatr gelişimi bu hastaların az bir kısmında bildirilmiştir(61). Yine, radyolojik kontrast maddelerin tek bir dozuna bağlı olarak uzun süreli yavaş iyod salınımı nedeniyle de guvatr gelişebildiği görülmüştür. Ayrıca Japonya’da Hokkaido adasında yüksek oranda iyod içeren deniz yosununun tüketilmesine bağlı olarak endemik guvatr görülmektedir(24, 36, 86).

Kronik olarak iyod alımı olan vakaların çok azında guvatr gelişmesi bu olgularda zeminde bir tiroid disfonksiyonu olduğunu düşündürmektedir(36).

**Mikroorganizmalar:** Bazı mikroorganizmaların (E.Coli, Paracolobacterium grubundaki bakteriler, Clostridium Perfringens, Yersinia Enterocolitica) bir kısım tiroid bezi hiperplazilerinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir(69).

Bu çevresel faktörler dışında endemik guvatr gelişimi ile ilişkili bulunan birkaç faktör daha mevcuttur. Bunlar:

**Otoimmünite:** Tiroid fonksiyonunu stimule eden antikorlar tipik olarak Graves hastalığında bulunmaktadırlar. Ötiroid guvatr gelişmesinde de stimule edici Thyroid Growth Immunoglobulins (TGIs) antikorlarının rol aldığı belirtilmiştir. Ancak bunlar TSH ya da Graves IgG gibi adenilat siklaz aktivitesini stimule etmediklerinden dolayı tiroid hiperfonksiyone olmamaktadır. İyod eksikliği durumunda ise bu tür antikorların rolü olup olmadığı tam olarak belirlenememiştir. Yeni Gine ve Vietnam’da endemik guvatr bölgelerinin %3’ünden azında antitiroglobulin antikorları (ATA) pozitif bulunmuştur. Zaire’de Ubangi endemik bölgesinde birkaç yüz kişide duyarlı RIA yöntemi ile ATA ölçümü yapılmış, tümü negatif bulunmuştur.

Hatta tüm kretenlerde de ATA negatif bulunmuştur(46). Sonuçta iyod yetersizliği guvatrogenesisinden sorumlu büyüme uyarıcı bir antikor bulunmamıştır. Saptanan ATA ya da AMA düzeyleri hastalığın nedeni olmaktan çok sonucu olarak değerlendirilmektedir(28).

**Cinsiyet:** Ötiroid endemik guvatr vakaları arasında 7-9/ 1 gibi bir oranda kadın cins baskınlığı vardır. Daha ziyade adolesans, hamilelik veya laktasyonda ortaya çıkma eğilimindedir. Bu olayların guvatr gelişimi konusundaki patogenetik ilişkilerinin ne olduğu bilinmemektedir. Bazı olgularda bu dönemlerde ortaya çıkan guvatr daha sonraları gerileyebilmekte, çoğunlukla ise devam etmektedir(70,74).

**Hereditör Faktörler:** Endemik guvatr bölgelerinde yaşayan tüm popülasyon pratikte aynı derecede iyod eksikliğine maruz kalmakla birlikte, hepsinde guvatr gelişmemektedir. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalar guvatr gelişmesinde kısmen de olsa genetik mekanizmaların rolü olabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu genetik faktörlerin hangi metabolik mekanizmalar ile guvatr riskini arttırdığı bilinmemektedir(88). Endemik bölgelerde yeterli iyod profilaksisine rağmen guvatr eradikasyonunun sağlanamaması da genetik faktörler lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir(35).

## 2) Patogenez

Guvatr, tiroidin yeterli miktarlarda hormon üretmesine engel olabilecek herhangi bir faktöre karşı yanıtıdır. Bu durumda TSH hipersekresyonu ortaya çıkar. Hormon biyosentezinde rol alan süreçlerin aktivitelerini; dolayısıyla hormon sentezini artırır ve çoğu durumda muhtemelen araştırılmakta olan diğer bazı faktörler ile birlikte tiroidin büyümesini stimule eder(74).

İyod yetersizliği durumunda bu mekanizma biraz daha ayrıntılı çalışır. İlk fonksiyonel yanıt tiroidin iyod yakalamasındaki artıştır. Bu artış, TSH düzeylerindeki bir artış nedeniyle ya da birlikte olabilir. Bu nokta tam açıklık kazanmamıştır. Hafif iyod yetersizliği olanların çok az bir kısmında yüksek TSH düzeyleri bulunmuştur. Oysa şiddetli iyod yetersizliği olgularında TSH hemen daima yüksek ve guvatr ile birlikte(47). Muhtemelen normal sınırlar içinde sayılabilecek bir iyod yetersizliği durumunda TSH' ya duyarlık artarken, ciddi yetersizliklerde TSH da artmaktadır. Nitekim, iyod yetersizliği bulunan geniş popülasyon örneklerinde ortalama TSH düzeyleri kontrol gruplarına göre daha yüksektir(20, 35). Ayrıca iyod yetersizliği saptananlarda belirlenen bir T<sub>4</sub> düzeyine ulaşmak için daha yüksek düzeyde TSH stimülasyonu gerektiği gösterilmiştir. Bu genç yaşlarda daha belirgin görülmüştür(39, 40).

Ayrıca tiroid hormonlarının degradasyonu ile açığa çıkan iyodun “escape”i azalmaktadır. İyod “turnover” hızı artmaktadır. Bu etki genelde hastanın yaşı ve hiperplazinin süresine bağlıdır. Yaş arttıkça ve süre uzadıkça hız azalmaktadır(23).

Süreç içinde oluşan ikinci fonksiyonel yanıt, sekrete edilen hormon tablosu içinde  $T_3$  oranının, yani aktif hormonun artmasıdır. Bu tiroglobulinin yetersiz iyodinasyonuna bağlı olarak oluşur. Bu dönüşümün bir yararı da inaktif olan  $rT_3$  oluşum ve yıkılımını kısıtlayıp iyod kaybını azaltmasıdır. Ciddi iyod yetersizliği durumunda tiroid, idrarla olan kaybı karşılayamaz ve  $T_4$  düzeyleri ileri derecede düşebilir.  $T_3$  düzeyleri ise ancak, çok şiddetli yetersizliklerde hipotiroidi oluşturacak düzeylere düşebilir, gerçekte sıklıkla artmış bulunurlar(47).

Bu mekanizmalar ile normal tiroid iyod eksikliğine adapte olmaya çalışmaktadır. Guvatrın ise neden geliştiği noktası problem oluşturmaktadır. Endemik guvatr, bir adaptasyon olmaktan ziyade, geniş kolloidli follikülleri ve buralardan ortaya çıkan iyod kaçıışı ve tiroid hormon sentezinde defektlere yol açması nedeniyle bugün, bizzat başlangıçta kendisini bir adaptasyon mekanizması olarak sunan yazar tarafından aslında bir maladaptasyon olup olmadığı açısından sorgulanmaktadır(47).

Endemik olgularda, okul öncesi çocuğunda guvatr diffüz, parankimatöz hiperplazi ile karakterizedir. Bu dönemle adolesans arasındaki çocuklarda ise kolloid guvatr daha sık görülür. Erişkinlerde ise, guvatr, artık genellikle nodüler bir yapı kazanmış homojen olmayan bir yapıdadır. Guvatr anatomik, histolojik ve hatta ultrastrüktürel yapı olarak diğer guvatrlardan farklı değildir. Primer olarak diffüz guvatr şeklindeki bir başlangıçtan multinodüler guvatra doğru olan dönüşme süreci ve genelde yavaş olan seyir düşük şiddette uzun süre devam eden bir stimulus ile uyumludur. Büyük, nodüler guvatrlar haricinde bu süreçlerin iyod uygulanması ile tamamen düzelebileceği bildirilmiştir(94).

Nodüler gelişim folliküler hücrelerin çoğalma potansiyelleri açısından heterojen yapıda olmaları; kronik stimulus durumunda çoğalmaya daha eğilimli klonların proliferasyonunu nodülleri oluşturmaları şeklinde açıklanmaktadır(28).

Kronik stimulus rolü için birkaç faktör üzerinde durulmuştur. Akla ilk gelen faktör, azalmış tiroid hormon düzeylerine karşı artmış olan TSH ve TSH'nın tiroid hücrelerinin çoğalması üzerine olan stimulan etkisidir. TSH'nın pek çok insan ve hayvan tiroid follikül hücre kültürlerinde büyümeyi uyarıcı etkisi olması ve TSH salgılayan adenomlu hastalarda guvatr gelişmesi, bu görüşü desteklemektedir. Bu etki, muhtemelen genç çocuklarda, tiroid

güçlü gelişimini başlatan uyarılara karşı daha duyarlı iken ve, tiroid folliküllerindeki çoğalmaya eğilimli hücre klonlarını uyarmaya yeterli uzunlukta bir süre devam ettiği takdirde daha güçlüdür(28).

Bir diğer faktör olarak "Epidermal Growth Factor"(EGF) üzerinde durulmuştur. 50 aa'lık bir polipeptid olan EGF böbrek ve pankreastan sonra en yoğun olarak tiroide bulunmaktadır(28). Hücre kültürlerinde tiroid hücrelerini proliferate ettiği gösterilmiştir. İn vitro olarak, EGF'nin tiroid hücrelerinin proliferasyonunu uyarıcı etkisinin iyod tarafından zayıflatıldığı da gösterilmiştir. Böylece iyod yetersizliği EGF etkisini artırabilir. Ayrıca TSH da EGF reseptörlerini artırmaktadır (96).

Yine diğer faktörler olarak "Insulin-like Growth Factor I-II(IGF I-II) de araştırılmıştır. IGF I-II reseptörleri hücre kültürlerinde TSH tarafından artırılmaktadır. Nodüllerde IGF-I konsantrasyonu yüksek bulunmuştur ve nodül gelişiminde rolü olabilir(82).

"Transforming Growth Factor Beta"(TGF- $\beta$ ) ise EGF, IGF-I ve TSH tarafından uyarılan hücre proliferasyonunu in vitro olarak önlemektedir. İyod yetersizliği güvutrlarında azalmış olan düzeyleri, onun da rolü olabileceğini gösterir(56).

İyod da faktör olarak araştırılmıştır. Farelerde düşük iyod alımının tiroid kan akımını arttırdığı ve böylece tiroidin TSH ve dolaşımdaki diğer büyüme faktörleri ile temasını arttırarak büyümeyi arttırdığı gösterilmiştir(80). İn vitro olarak FRTL-5 hücrelerinde iyodun hücre çoğalmasını doğrudan engellediği de gösterilmiştir. Bunun düzenleyici iyodlu bileşiklerce gerçekleştirildiği sanılmaktadır. Ayrıca iyoda karşı follikül hücrelerinin duyarlılığındaki farklılık nodüler dönüşümde rol oynuyor olabilir(28).

Tiroidin otoregülasyonu, bezin içermekte olduğu, düzenleyici iyodlu bileşiklerce (iodocompounds) sağlanıyor gibi görünmektedir. Araşidonik asidin iyodlu derivelerinin gerek in vitro, gerek in vivo olarak, tiroid hücre proliferasyonunu engellediği öne sürülmüştür. İyod eksikliği durumunda üretimleri azalıp hücre içi konsantrasyonları düşmekte ve böylece güvutr gelişmesinin kolaylaştığı düşünülmektedir(86).

### 3) Laboratuvar

**Tiroid hormonları ve TSH:** Hafif iyod yetersizliği durumunda TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> düzeylerinde çok anlamlı değişiklikler gözlenmez. Orta derecede iyod yetersizliklerinde T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> düzeyleri normal sınırlarda olmakla birlikte T<sub>4</sub>düzeyleri belirgin olarak azalmıştır. T<sub>3</sub> düzeyleri normal ya da hafifçe artmıştır. TSH genelde anlamlı düzeyde artmıştır. Ciddi iyod yetersizliği durumunda

ise T<sub>4</sub> düzeyleri azalmış ve normal sınırların altına düşmüştür. T<sub>3</sub> düzeyleri normal ya da artmış olabilir, Çok ciddi yetersizliklerde T<sub>3</sub> düzeyleri de azalabilir. TSH anlamlı olarak artmıştır(20, 35).

**TRH Stimulasyon Testi:** İyod yetersizliğinde en duyarlı yöntemlerdendir. Endemik olgularda TRH ile uyarıma belirgin artmış TSH yanıtı vardır. Hatta iyodinize yağ ile tedavi görmüşlerde bile bu durum tam olarak düzelmez. TRH ya TSH yanıtı otonomluk kazanmış olgularda ise azalmıştır(20, 23).

**Tiroglobulin(TG):** Endemik guvatr serum tiroglobulininde anlamlı bir artış ile birlikte seyreder. Artış muhtemelen TSH ile stimulasyona ve/veya tiroid bezinin büyümesi esnasında folliküllerin tahrip olmasına bağlıdır ve endemik alanın ciddiyeti için yararlı bir indeks olabilir(20, 23, 61).

**Radyoaktif İyod Tutulumu(RAIU):** Tiroidde I<sup>131</sup> tutulumu yetersizlik ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Ancak popülasyon çalışmalarında yaygın olarak kullanılması pek mümkün olmamaktadır(20, 69).

**Üriner İyod Ekskresyonu:** İyod inorganik yapıda olup vücutta depolanmamakta, %85-90'ı idrarla atılmaktadır(73). Bu nedenle idrarla iyod atılımının ölçülmesinin iyod nutrisyonel durumu ve havuzu için en hassas gösterge olduğu konusunda görüş birliği vardır(2, 19, 20, 21, 22, 73, 35, 43). En güvenilir yöntem olarak, 24 saatlik idrarda iyod miktarının tayini önerilmektedir(19, 20, 22, 43). Bu yöntemin uygulanma zorluğu nedeniyle 50-100 kişilik popülasyon gruplarında çalışıldığı takdirde fraksiyone idrarlarda yapılacak iyod konsantrasyon ölçümlerinin de 24 saatlik idrar ölçümleri ile çok iyi korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur(20, 22).

İyod düzeyleri, idrar atılımına göre ciddi(25µg/gün'den az), orta(25-50µg/gün), hafif(50-100µg/gün)yetersizlik olarak sınıflandırılmaktadır(22, 43, 73).

#### 4) Ayırıcı Tanı

Ötiroid guvatr, diffüz guvatr evresindeki tablosu ile Graves ya da Hashimoto ile karışabilir. Eğer Graves hastalığı tirotoksik fazında değil ise ve tipik göz bulguları gelişmemiş ise, iki hastalığı ayırt etmede tek yardımcı serumda TRAb saptanmasıdır. Öte yandan diffüz guvatr ile Hashimoto hastalığı ayırıcı tanısı da bazen zordur. Her ikisinde de fonksiyonel yapı

birbirine benzeyebilir. Ancak Hashimato'da tiroid daha sert, daha düzensiz yapıdadır. Yine antitiroid antikörlerin varlığı da Hashimato hastalığını gösterir(74).

Multinodüler yapıda ötiroid guvatr tiroid neoplazmları ile karışabilir. Ayırıcı tanı temel olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojik inceleme yapılarak konulur(74).

### 5) Tedavi

Tedavi, neden olan faktöre ve guvatrın yapısına göre değişir. Fenilbutozan ya da lityum gibi farmakolojik bir ajan verilmekte ise, kesilmesi tedavi için yeterli olacaktır. Ancak, tedavinin devamı zorunlu ise endojen tiroid stimülasyonunu kesmek için replasman dozunda levotiroksin uygulanabilir. Eğer iyod yetersizliği neden değil ise, iyod verilmesinin yararı yoktur.

En yararlı tedavi, tiroid hormon replasman dozlarının uygulanmasıdır. Ancak, bu sadece TSH düzeyleri normal veya normalin üzerinde ise yararlı olacaktır. Bu nedenle başlangıçta bazal TSH düzeyleri incelenmektedir. Serum TSH düzeyi 0.5mIU/mL'nin üzerinde olmalıdır. Eğer uygun bir TSH ölçüm kiti yok ise, TRH stimülasyon testi uygulanmak suretiyle, halen hipofizer TSH'nın normal sınırlarda olduğu gösterilmelidir. Bu test, bir ya da birkaç nodülde gelişmekte olan bir otonom fonksiyon kazanma ve buna bağlı hipertirodizmi de ortaya koyabileceği için daha yararlıdır. Bu durumda tedavide radyoaktif iyod kullanılır. Otonomi, daha sıklıkla yaşlı hastalarda sözkonusu olduğu için, radyasyona bağlı akut hormon salınması akılda tutulmalı ve koroner arter hastalığı ya da konjestif yetmezlik var ise, antitiroid ilaçlar ile önceden tedavi uygulanmalıdır. Önerilen doz, 24 saat içinde 10-12 mCi'dir. Bu, Graves hastalığı için önerilenin iki katıdır. Çünkü bu hastaların tiroidlerindeki uptake Graves'den daha azdır. Hızlı bir tedavi gerekmediği için bölünmüş olarak uygulanabilir.

Eğer hasta tiroid hormon replasman tedavisine alınacak ise, uygulanacak hormon dozu şöyle ayarlanmalıdır: Hastanın TSH düzeyini tirotoksikozlu hastaların TSH düzeyine düşürmeyecek miktarda tedavi dozu belirlenmelidir. Bu, yaşlı hastalar için TSH düzeyi 0.2-0.5 mIU/mL kabul edilirse, 50µg. levotiroksin genellikle yeterli olmaktadır. Gereğinden fazla tiroid hormonu uygulanması durumunda osteoporozu ve ritm bozukluklarını akıldan çıkarmamak gerekir. Kabaca, TSH düzeyleri 1.0 mIU/mL'den yüksek olmayan hastalarda medikal tedavinin çok yararlı olmadığı görülmüştür(74).

Cerrahi genelde tercih edilen bir yöntem değildir. Ancak medikal tedavi denenmesine rağmen rahatsız edici obstrüktif semptomların düzeltilememesi ya da kanser şüphesi ekarte

edilememesi durumlarında seçilmektedir. Cerrahi sonrası tekrar guvatr gelişmesini önlemek amacıyla tam replasman dozunda tiroid hormonu uygulanmalıdır(70, 74).

## 6) Profilaksi

Önerilen günlük iyod miktarı 0 ile 6 aylık infantlarda günlük 40µg 6 ay 1 yaş arası 50µg, 1-3 yaş arası 70µg ve erişkinlerde ise 150µg'dır. Hamilelerde ek olarak 25µg, emzirenlerde ise 50µg daha eklemek gerekmektedir(38, 40, 42, 43 )

İyodlu tuzun, iyoddan fakir diyeti düzeltmede yararlı olduğu kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir. Guvatr gelişimini önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir(42, 44, 54, 94). Bu arada tuza iyodun hangi formda karıştırıldığı da önemlidir. Potasyum iyodat (KIO<sub>3</sub>) daha stabil olmakla birlikte, potasyum iyodur (KI) daha yaygın kullanılmaktadır. Tuz içindeki konsantrasyonunun yerel tuz tüketimi alışkanlıklarına göre ayarlanması önerilmektedir(73).

Yetersiz eğitimi olan popülasyona iyod ulaştırabilmek için ekmek muhteviyatına ya da içme suyuna iyod eklemek gibi yollar da denenmektedir(23. 73).

Yine de, sosyoekonomik nedenlerle tüm yörelere ulaşmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle iyodlu yağ enjeksiyonları denenmiştir. 2 ml lipiodol (950 mg iyod) enjeksiyonunun tiroid fonksiyonu üzerinde 2 yıla kadar süren olumlu etkileri gösterilmiştir(30). Guvatrlı bireylere 4 ml lipiodol (1900 mg iyod) verilerek yapılan çalışma ile ise guvatr insidansının azaldığı ortaya konulmuştur(15, 77). Bu yöntemle tedavi ve koruma altına alınacak en önemli popülasyon, doğurganlık çağındaki kadınlar, hamile kadınlar, çocuklar ve adolesanlardır.

Enjeksiyonların özellikle gelişmemiş ülkelerde yeterli eğitilmiş eleman bulunmaması, enfeksiyonların yayılmasına neden olabilmesi gibi nedenlerden ötürü iyodlu yağın oral alımı üzerinde çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda optimal doz olarak, 200mg iyod içeren oral kapsüller saptanmıştır. İstenmeyen yan etkilere yol açmaması, daha yüksek dozların daha fazla yararlı olmadığı gösterilmesi nedeniyle önerilmektedir(48). En az 1 yıl etkili olduğu da bildirilmiştir. 47, 118, 240, 480, 800 mg iyod ile yapılan çalışmalar da mevcut olmakla birlikte en iyi sonuçlar 200 mg ile görülmektedir(15, 48, 95).

İleri yaşlardaki nodüler guvatrlı olgularda nodül sayısı yaş ile artmış bulunmakta ve bunlarda otonomi söz konusu olabilmektedir. Yeterli düzeyde iyod temin edildiğinde bu guvatrlar toksik nodüler guvatr haline dönüşebilirler. Öte yandan iyod profilaksisinin uzun süreçte toksik nodüler guvatr gelişimini azalttığı gösterilmiştir(73).

## **B. ESER ELEMENTLER**

### **1. İyod**

İyod insan biyokimyası için eser elementlerdendir. Bu elementin insan biyokimyasında tiroid ve hormonları dışında fonksiyonel ve yapısal bir etkinliği gösterilememiştir(78).Tiroidde 10-15mg kadar konsantre edilebilmektedir(73).

Toprak, hava ve denizde küçük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Topraktaki dağılımı değişkendir. Son buzul çağında buzlanmış bölgelerde toprağın iyoddan fakir olduğu bulunmuştur. Bu nedenle bağlantısız uzak bölgeler endemik alanlar olarak ortaya çıkabilmektedir(23).

Guvatrın, iyod eksikliğine bağlı olarak geliştiği 1954 yılında bildirilmiştir(47) Daha sonraları pekçok araştırma tarafından da guvatr etiyojisinde en sık karşılaşılan faktörün, diğer faktörler ile birlikte ya da tek başına iyod yetersizliği olduğu gösterilmiştir(15, 20, 27, 35, 39, 42, 43).

Yapılan hesaplara göre yeryüzünde 200 milyonun üzerinde guvatr, 3 milyonun üzerinde kreten olgusu bulunmaktadır. 7-8 milyon kadar insan da mental ve nörolojik defektlerden etkilenmiştir(73). Yaklaşık 1 milyar insan da iyod yetersizliği riski altındadır(35). Bu durumdan en çok gelişmekte olan ülkeler etkilenmektedir. Jeolojik ve sosyoekonomik nedenlere de bağlı olarak izole, dağlık ve endüstrileşmemiş bölgeler daha çok etki altındadır(23).

Latin Amerika'da yüksek guvatr ve kretenizm prevalansları, Ekvator, Peru ve Bolivya'dan bildirilmiştir. Afrika'nın en çok etkilenen bölgeleri Zaire, Kamerun ve Burundi gibi orta bölümleridir. Zaire'de guvatr, popülasyonun %75'ini etkilemekte, görünür guvatr prevalansı ise %51 olarak bildirilmektedir(35, 38, 41). Zambia, Tanzania ve Sudan'ın batı bölgelerinde de bazı yörelerde % 70-80'lere varan guvatr prevalansları, yüksek oranlarda kretenizm bildirilmiştir En az 20 civarında ülkede % 25-50 arasında guvatr prevalansı mevcuttur. Asya'da Irak, İran, Afganistan ve Pakistan'ın dağlık bölgeleri ve ayrıca, kretenizmin de çok sık görüldüğü (bazan % 10 kadar ) Hindistan, Nepal ve Bhutan'ın Himalaya yamaçları sayılabilir(73). Çin'de de endemik guvatrın ve kretenizmin çok yaygın olduğu geniş bölgeler bulunmaktadır. 1.1 milyar Çin'inin 370 milyonunun iyod eksikliğinden etkilendiği bildirilmiştir(76).

İyod eksikliği halen Avrupa için de büyük bir epidemiyolojik ve nutrisyonel problem olarak devam etmektedir(27, 36, 38, 40, 73). Bazı ülkelerde % 50-80'lere varan guvatr

prevalansları saptanmıştır. Hatta, Sicilya ve İspanya' nın dağlık bölgelerinde kretinizm halen görülmektedir. Pek çok bölgede idrarla iyod atılımı 50µg/gün' ün altında bulunmakta, hatta bazı yerlerde 25µg/gün'ün bile altına inmektedir. İzlanda ve Norveç'te ise yüksek değerler bulunmuştur (300µg/gün). Bu iyoddan zengin deniz ürünleri ile beslenmelerine bağlanmaktadır. Finlandiya'da da yüksek değerler (300µg/gün) bu ülkedeki yoğun iyod profilaksisi programına atfedilmektedir. Bunun dışında sadece Büyük Britanya, Hollanda' nın bazı bölgeleri, Belçika, Çekoslavakya ve Avusturya' da normal değerler saptanmıştır (130µg/gün üzeri). Tüm diğer Avrupa ülkelerinde ise normalin altında değerler saptanmıştır(40, 67, 73).

Kuzey Amerika' da günlük yüksek iyod alımına bağlı olarak(400µg/gün) iyod eksikliğine bağlı guvatr, nadir bölgeler dışında, saptanmamaktadır. Japonya'da iyod eksikliği bildirilmemiş, ilginç olarak bazı yörelerde (Hokkaido adası) deniz yosunu ile beslenmeye bağlı iyod alımı ile gelişen guvatr bildirilmiştir(24, 73).

Çok yaygın bir durum olan guvatr ve kretenezmin buzdağının sadece su üstündeki kısmı olduğu, iyod eksikliğinin derecesi ve süresine göre eşlik eden ya da bağımsız olarak gelişebilen, pekçok sayıda bozukluk ve hastalık durumlarına yol açabildiği gösterilmiş ve bunlar İyod eksikliği rahatsızlıkları (İER) olarak adlandırılmıştır(60, 73)(Tablo 4).

**Tablo 4: İyod Eksikliği Rahatsızlıkları**

Fetus ve Yeni Doğan	Düşük, ölü doğum, kongenital anomaliler, artmış perinatal mortalite, artmış yeni doğan ölümü. Nörolojik kretenezm: mental gerilik, sağırmutizm, spastik displaji, şaşılık Miksödemli kretenezm: hipotiroidizm, mental ve somatik gelişme geriliği Karışık tip kretenezm
Çocukluk ve Adolesan Yetişkin	Guvatr, hipotiroidizm, somatik ve mental gelişme geriliği Guvatr ve komplikasyonları, hipotiroidizm, mental fonksiyon bozuklukları, iyod Basedow'u

Eksikliğin derecesinin artması ile İER daha erken yaşlarda ve hatta doğum öncesinde ortaya çıkmaya başlamaktadır(2, 37, 38, 40). Abortus, erken doğum, konjenital anomaliler, perinatal ve infant mortalitesi de iyod-yetersizliği olan populasyonlarda daha yüksektir. Guvatr prevalansı ile diğer iyod eksikliği rahatsızlıkları arasında öngörülebileceği gibi korelasyon varlığı saptanmıştır. Guvatr prevalansı %30-40 iken kretenezm prevalansı daha düşük olmakta, guvatr prevalansı %70-80'lere vardığında ise kretenezm sıklığı tüm doğumlardan %10'u gibi bir rakama ulaşabilmektedir(39, 41, 73). En ciddi durum kretenezmdir. Kretenezm, intrauterin

hipotiroidinin sonucudur. İki farklı tablo ortaya çıkar. Hipotiroid tipinde tiroid yetmezliği bulgu ve sonuçları hakimdir. Nörolojik tipte ise psikonörolojik bulgular ağırlıklıdır.

İyod eksikliği ile oluşan önemli bir durum, sporadik konjenital hipotiroidiye benzeyen bir neonatal hipotiroidizm tablosudur. Bazı durumlarda insidans 1/10 doğum kadar yüksek olabilir. Yeterli çalışma yapılmamış olmakla birlikte bu hipotiroidinin çoğunlukla geçici olduğu düşünülmektedir. Çünkü çocuklardaki hipotiroidi, erişkinlere göre on kat daha yaygındır. Transient neonatal hipotiroidi, seyrek olarak guvatr ile birlikte olmak üzere iyod eksikliği olan Avrupa ülkelerinde de bildirilmiştir. İyod yetersizliğinin düzeltilmesinin bu popülasyonlarda hastalığın ortaya çıkmasını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir(37, 38, 40).

İyod yetersizliği durumunda yenidoğanlarda, tiroid fonksiyonlarındaki bozuklukların çocuklar ve erişkinlere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Bu, yenidoğanların iyod yetersizliğinin antitiroid etkilerine karşı daha duyarlı olduğu anlamına gelmektedir(38, 41)

Beyin kısa süreli tiroid hormonları eksikliğine çok fazla duyarlı değildir. Hormon tedavisi ve iyod replasmanı doğumdan sonra kısa süre içinde başlayacak olursa, çocukta normal beyin gelişimi olur. İyod yetersizliğine bağlı guvatr gelişiminde erken evrelerde sadece yeterli iyod verilmesi ile durum tamamen düzelebilirken, daha geç evrelerde ise ne yapılırsa yapılsın, tiroid normal durumuna dönmeyecektir(94). Bu durum için, tiroide normalde aktif halde bulunmayan onkojenlerin devreye girdiği ileri sürülmektedir(36, 47).

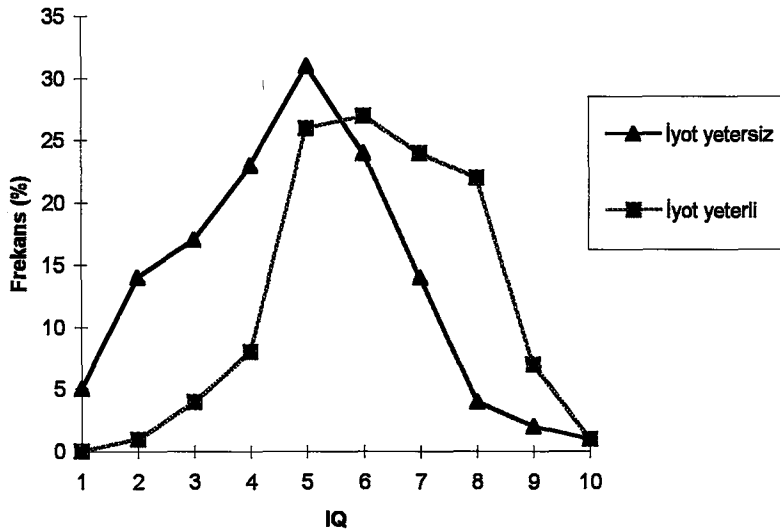
Konjenital hipotiroidilerde, fetal beyin doğuma kadar maternal tiroksin ile gelişimini sürdürebilmektedir. Oysa, iyod yetersizliği bölgelerinde fetal beyin, maternal tiroksinin de yeterli düzeylerde olmaması nedeni ile yeterli gelişim gösteremez.

Bu noktada endemik kretenezmin patogenezi ile karşılaşmaktayız. Gözlemler endemik kretenezmin fetal ya da erken postnatal şiddetli hipotiroidi sonucu geliştiğini göstermektedir(41). Zaire'de, Ubangi endemik guvatr bölgesinde yapılan çalışmalarda yenidoğanların kordon kanlarında Belçika'lı kontrollere göre TSH düzeyleri çok yüksek, T<sub>4</sub> düzeyleri çok düşük bulunmuştur(35, 36). Bunlar ciddi tiroid yetersizliği için karakteristiktir. Gebeliğin son aylarından önce iyodlu yağ ile tedavi edilen annelerin kreten çocuk doğurmadığı, yine tüm kretenlerde tek bir doz iyodlu yağ uygulamasının 0-3 yaş arasında tiroid fonksiyonlarını düzelttiğini, 4 ile 13 yaş arasında ise, bunların çok azında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir(48).

Zaire çalışmalarında, buradaki yeni doğanların %10 kadarında ciddi tiroid yetersizliği biyokimyasal bulguları saptanmıştır. Bunlar arasında mortalite yüksektir. Sağ kalanlardan sadece bir bölümü yaşamları boyunca hipotiroid olarak kalmışlardır. Bunlarda da tipik endemik kretenizm gelişmiştir. Diğer hipotiroid infantlarda ise hipotiroidi kendiliğinden düzelmiştir(34, 38).

İşte bu, olayın toplumsal boyutu açısından en önemli noktalardan birisidir. Tiroid fonksiyonlarının düzeltilme zamanı, beyin gelişiminin derecesini belirler. Bu düzelmenin zamanı ileri dönemlere kaydıkça beyinde gelişim o kadar yetersiz kalacaktır. Nitekim, endemik guvatr ve kretenizm bölgelerinde, klinik olarak guvatrı olmayıp kreten olmayan, görünüşte normal populusyonda endemik mental retardasyonun çok yaygın olduğu belirlenmiştir(44, 52). İyod yetersizliği bölgelerinde anlamlı mental retardasyonun o bölgeye ait kretenizm prevalansının on katı civarında olduğu bildirilmiştir. Bu, başlangıçtaki toplam konjenital hipotiroid oranını akla getirdiği için ilginçtir. Orta derecede iyod yetersizliği olan bölgelerde de nörofizyolojik gelişimde bozukluklar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca anlamlı mental retardasyonun ötesinde, iyod yetersizliği bölgelerinde, yeterli iyod alımı olmayan annelerden doğan çocuklarda genel olarak entellektüel kapasitenin aynı sosyoekonomik yapıda olup iyod yetersizliği olmayan kontrollere göre genel bir düşüklük gösterdiği de bulunmuştur(34, 38)(Şekil 1).

**Şekil 1: İyod Yetersizliği Olan Annelerden Doğmuş Klinik Olarak Ötiroid Çocukların Normal Yaşlıları İle IQ Karşılaştırması.**



Kaynak: (Fierro-Benitez et al., PAHO Sc. Publ. 292:135,1974)'den modifiye edildi.

Ayrıca elementel iyodun tiroid hormonogenezindeki rolü dışında, prenatal nörolojik gelişimde rolü olan esansiyel bir element olduğu hipotezi de bildirilmiştir(34).

## 2. Selenyum

Selenyum (Se) doğada yaygın olarak bulunur. İnsan biyolojik sistemindeki eser elementlerdendir. Gastrointestinal sistemde en çok duodenumdan emilir. Plazmada düşük dansiteli  $\beta$  lipoprotein,  $\alpha_1$ - $\alpha_2$  globulinlerle taşınır. En önemli atılım yolu böbreklerdir(5).

Epidemiyolojik olarak Keshan hastalığı ve Kashin-Beck hastalığının selenyum yetersizliği ile olan ilgileri gösterilmiştir(63).

Keshan hastalığı, Çin'de, Se eksikliği olan bölgelerde görülen endemik bir kardiyomyopatidir. Kardiyojenik şok ve/veya konjestif kalp yetmezliği ile karakterize akut ya da kronik dönemler ile seyrederek. Akut, subakut, kronik ve latent formları vardır. Kalp dilatasyonu sık görülür. Başlıca patolojik değişiklikler myokardiyal nekroz ve fibröz doku gelişimidir.

Kashin-Beck hastalığı da yine Çin'de Se eksikliği olan yörelerde gözlenen endemik bir osteoartropatidir. Eklem sertliği ve ağrı olur. Eklemlerde ve kol ile bacak epifiz plağı kırıldıklarında dejenerasyon ve nekroz ile seyrederek.

Bu rahatsızlıkların selenyum destekli diyet ile düzeldiği gösterilmiştir(63).

Bu elementin Glutatyon Peroksidaz(GPX) yapısında yer aldığı 1973 yılında saptanmıştır(17). GPX herbir subunitinde 1 Se atomu içeren 4 subunitten oluşan, moleküler ağırlığı 80-100 kDa olan bir yapıdadır. Fonksiyonu hidrojen peroksidin ( $H_2O_2$ ) indirgenmesi suretiyle hücrenin oksidatif hasarlanmadan korunmasıdır. En yoğun olarak eritrositler ve karaciğerde bulunmakta, sırasıyla böbrek, kalp, dalak, akciğer, plazma, beyin ve tiroid olmak üzere diğer dokularda da bulunmaktadır(14).

Selenyumun yapısında yer aldığı gösterilmiş bulunan ikinci selenoenzim Tip I 5' deiyodinaz(5'DI)'dır (7, 11, 14, 17, 33, 78). Substrat bağlayıcı 27.8 kDa'lık bir subuniti vardır. Her subunitte bir selenyum atomu TGA kodonu ile selenosistein olarak bağlanmıştır. (17).  $T_4$ 'ten 5' ve 5 deiyodinasyonları yolu ile  $T_3$  ve  $rT_3$ , bunlardan da 5' ve 5 deiyodinasyonları ile 3',3 iyodotironin( $T_2$ ) dönüşümünü sağlar. Özellikle karaciğer, böbrek, kas dokusu ve tiroide bulunmaktadır(78).

Tiroide iyod bağlama sistemi,  $H_2O_2$  varlığı durumunda, iyodidi yükseltgeyen tiroperoksidaz(TPO)'dan oluşur. Burada  $H_2O_2$  oluşturan sistem tam olarak belirlenememiştir.

Ancak NADPH'yi koenzim olarak kullanmakta, yeterli iyod varlığı durumunda hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. En önemli pozitif kontrol mekanizması TSH düzeyidir. Başka kontrollerden de etkilendiği düşünülmektedir. TSH düzeyleri yükseldikçe H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimi de artmaktadır. Bu durumda sitotoksisitenin de arttığı açıktır. GPX bu noktada devreye girmektedir. Pentoz-fosfat yolağı ile birlikte GPX ve superoksit dismutazlar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi belli bir düzeyde tutmaya çalışmaktadır. Dolayısıyla yetersiz selenyum düzeylerinin GPX düzeyini azaltarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonlarını arttırması öngörülebilir. Bunun ise TPO aktivitesi artırarak tiroid hormon sentezini arttıracığı açıktır(33). Nitekim ratlarda selenyum yetersizliği durumunda TSH düzeyi ve tiroid ağırlığının azaldığı gösterilmiştir(54). Artmış bulunan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeylerinin uzun süreçte tiroisit üzerinde toksik etki yaptığı düşünülebilir. Bu henüz gösterilememiştir. Ancak yine de miksödematöz endemik kretenezmin altında selenyum ve iyod kombine eksikliğinin yattığı düşünülmektedir(25, 33, 54, 55) .

Tiroid hormon etkinliğinde önemli bir basamak daha aktif form olan T<sub>3</sub> oluşumudur. Memelilerde üretilen T<sub>3</sub>'ün %80'den fazlası, T<sub>4</sub>'ün periferik deiyodinasyonundan oluşmaktadır. Tiroid ise yeterli iyod mevcut olduğu takdirde, mevcut T<sub>3</sub>'ün sadece %10-20'sini üretmektedir(26).

Selenyum eksikliği durumunda, ratlarda, birkaç kuşak sonra hepatik ve renal Tip I 5' DI konsantrasyonlarında %90'a varan azalmalar bildirilmiştir(78). Kısa süreli eksiklik ile ilgili çalışmalar da bu bulguları doğrulamaktadır(12, 14, 79). Ancak, intratiroidal Tip I 5'DI'nin selenyum eksikliğinden çok az etkilendiği görülmüştür(78). Sonuçta, yapılan çalışmalarda genel olarak selenyum eksikliği durumunda, serum T<sub>4</sub> konsantrasyonlarında hafif bir yükselme, serum T<sub>3</sub> düzeylerinde ise en fazla %20'ye varabilen ufak azalmalar saptanmıştır(7, 11, 12). T<sub>4</sub> düzeylerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtur. T<sub>3</sub> düzeylerindeki düşmenin fazla olmaması ise, genel olarak tüm çalışmalarda;

- 1- T<sub>3</sub> oluşumunun azalması yanında, T<sub>3</sub>'ün yine Tip I 5' DI tarafından yıkılmasının da azalmış olması,
- 2- Tip I 5' DI tarafından rT<sub>3</sub> yapımının azalması,
- 3- İntratiroidal Tip I 5' DI etkinliğinin selenyum düzeyinden çok fazla etkilenmemesi,
- 4- Yine GPX etkinliğinin azalması sonucu, az da olsa tiroid hormon sentezinin artması faktörlerine bağlanmıştır(33, 78, 79)..

Tip II 5'DI beyin, hipofiz ve de hayvanlardaki kahverengi yağ dokusunda bulunmaktadır. Tip II 5' DI sadece 5' deiyodinasyonu yapabilmektedir. Beyin hücresindeki T<sub>3</sub>'ün %80'e varan bölümü, hipofiz de ise %50 kadarı Tip II 5'DI" tarafından sağlanmaktadır(17). Bu özellikle, beyin gelişiminde önem kazanmaktadır. Merkezi sinir sisteminin gelişiminde tiroid hormonlarının temel bir rolü olduğu gösterilmiştir(34, 44). Annenin iyod alımı az olduğunda T<sub>4</sub> düzeylerinde azalma olursa Tip II etkinliği artarak beyine T<sub>3</sub> sağlamaya çalışacaktır(62). Ancak ileri derecede iyod yetersizliği durumunda yeterli olarak substrat, yani T<sub>4</sub> bulamamaya bağlı olarak etkinliği azalacaktır.

Tip III 5'DI T<sub>4</sub>'ten rT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>'den ise T<sub>2</sub> oluşturur. Merkezi sinir sistemi ve plasenta'da bulunur(12).

Se yetersizliğinin ayrıca tiroide inflamatuvar reaksiyonu arttırdığı, sonunda fibrozisi indüklediği gösterilmiştir. Bu süreçte Transforming Growth Factor-β'nın (TGF-β) rol aldığı da gösterilmiştir. TGF-β çok fonksiyonlu bir sitokindir. İnflamasyonda, ekstraselüler matris oluşumu ve immunoregulasyonda rol alır. TGF-β aslında, epitelyal tiroid hücresi tarafından sentezlenip salınmaktadır. TSH mitojenik uyarımını inhibe etmekte olup otokrin fonksiyon görmektedir. Se yetersizliği durumunda artan TGF-β salınımının ortama artmış sayılarda gelen makrofajlardan ortaya çıktığı anlaşılmış, neden ise tam olarak anlaşılamamıştır. Bu sitokinin Se yetersizliği durumunda miksödemde görülen tiroid fibrozisi ve atrofisinde sorumlu olduğunu düşündürmektedir(12, 32).

Selenyum nutrisyonel durumunu belirlemek amacıyla kan, serum, plazma, eritrosit, idrar ve saç kıllarındaki miktarları ölçülebilir. Florometri, atomik absorpsiyon spektrofotometri, hibrid jenerasyonu, nötron aktivasyon analizi yöntemleri arasında korelasyon bulunmaktadır(45).

Bireyin biyolojik selenyum düzeyi konusunda en doğru sonucu fonksiyonel selenyumu ölçüyor olması nedeniyle GPX düzeylerinin verdiği bildirilmektedir. Plazma selenyum düzeyi ile eritrosit GPX aktivitesi arasında 1.0 µmol/L düzeylerindeki Se konsantrasyonlarına kadar iyi korelasyon bildirilmiştir. Bu nedenle plazma Se konsantrasyonu, nutrisyonel durumu gösteren iyi bir indeks olarak değerlendirilmektedir(45).

### 3. Bakır

Bakır (Cu) biyolojik sistemler için eser bir elementtir. İlk olarak 1928'de anemik ratlarda demir tedavisine yanıt için gerekli olduğu gösterilmiştir. İnsan vücudunda ortalama 80 mg. bakır bulunup %30'u kas dokusunda, kalanı diğer dokular ve sıvılardadır. Divalan formu (Cu<sup>++</sup>) pekçok protein ile kompleks oluşturur. Memelilerde, içinde yer aldığı bu yapıların pek çoğu, önemli enzim gruplarını oluşturur. Seruloplazmin, superoksit dismutaz, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, β-hidroksilaz ve tirozinaz bu enzimlerdendir.

Önerilen günlük doz, yetişkinler için 2-3mg/gün, infant ve çocuklar için 0.08mg/kg/gün kadardır. Erişkinde bu miktarın %50-60'ı absorbe olur. Atılımın çoğu, safraya ekskresyon yolu ile olur. İdrarda 50 µg/günden az atılım olur.

Plazmada iki formda bulunur. %90 kadarı α<sub>2</sub> globulin olan seruloplazmine sıkıca bağlı olarak bulunur. Bu bir oksidaz olup demirin transferine bağlanması ve utilizasyonunda rol alır. Plazma bakırının %10'u gevşek olarak albumine bağlı halde bulunur. Çok az miktarda bakır ise aminoasitlerle kompleksler yapmış olarak taşınır(5).

Bakır eksikliği durumunda infantlarda birkaç sendrom bildirilmiştir. İlki, demir eksikliği ile birlikte, anemi ve hipoproteinemi ile seyreder. Bir diğeri yüksek kalorili, bakırdan fakir diyetle beslenenlerde, nötropeni, anemi, diare, kemik değişiklikleri ile seyredip bakır tedavisine yanıt vermektedir. Üçüncü sendrom ise Kinky Hair Sendromu olarak da bilinip X'e bağlı taşınan genetik bir defekt sonucu intestinal mukozadan bakır emiliminin azalması ile düşük kan, karaciğer, saç bakır düzeyi, progresif mental retardasyon, saç keratinizasyonunda defektlerle seyreder.

Wilson hastalığı ise otozomal resesif geçiş gösteren, bakır metabolizmasının bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Karaciğer, beyin, kornea, böbreklerde yüksek düzeylerde bakır birikmesi ve serumda düşük seruloplazmin düzeyleri, seruloplazmine bağlı olmayan yüksek bakır düzeyleri gözlenir.

Bakır da tiroid metabolizmasındaki rolü açısından araştırma konusu olmuştur. Tiroid hastalıklarında bakır metabolizmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir(1, 4). Ratlarda yapılan çalışmalarda bakır eksikliği durumunda artmış T<sub>3</sub> konsantrasyonları saptanmıştır(72). Yine ratlarda TRH'ya azalmış T<sub>4</sub> yanıtı ortaya konmuştur(4).

#### 4. Çinko

Çinko(Zn) insan organizmasında demirden sonra en fazla bulunan ikinci eser elementtir. 70 kg.lık bir insanda ortalama 1.4-2.3 g. kadar bulunur. Özellikle, prostat, karaciğer, böbrek, retina, kemik, kas, deri ve testiste, ayrıca semende yoğun olarak bulunur. Eritrositlerde plazmaya göre 10 kat yoğun olarak bulunur. Çinko plazmada %60-70 oranında albumin, %30-40 oranında da  $\alpha_2$  makroglobulin tarafından taşınır. Emilimi duodenum ve proksimal jejunumdan, aktif, enerji bağımlı bir mekanizma ile olur. Emilimi düzenleyen mekanizmalar tam olarak belirlenmemiştir. Ancak gereksinime göre emilir. Atılımı intestinal yol ile olur. Biliyer sekresyon azdır. Pankreatik sekresyon %25 kadarını oluşturur. İdrarla atılım ise günlük 12mg. alımı olan bir bireyde 0.16 mg. kadardır. Ter ve ejakülasyon ile de çok az kayıp mevcuttur. Günlük alınması batı toplumları için 10-15 mg. olarak bildirilmiştir.

Pek çok metalloenzim için kofaktör görevi yapar. 90 üzerinde metalloenzim fonksiyon gösterebilmek için çinkoya gerek duymaktadır. Bunlar arasında eritrosit karbonik anhidrazı, alkalin fosfataz ve DNA-RNA sentezinde yer alan RNA-DNA polimerazlar bulunmaktadır. Özellikle RNA-DNA sentezinde rol alan pekçok enzim tarafından gereksinim duyulması nedeniyle çocukluk, adolesans ve hamilelik dönemlerinde ihtiyaç artmaktadır. Bu nedenle kanser ve yanık hastalarında da çinko eksikliği riski vardır.

İmmun sistemin hızlı bölünen hücreleri çinko eksikliğine duyarlıdır. Yetersizliği durumunda timus yetersiz gelişimi, azalmış lenfosit yanıtı ve immunglobulin düzeylerinde de azalma saptanabilir(5).

Çinko yetersizliği durumunda en önemli klinik sendrom Akrodermatitis Enteropatika'dır. Ekstremiteler ya da orifislerde cilt lezyonları, diare ve anoreksi, kılınmada azalma, ciddi büyüme retardasyonu, ileri derecede irritabilite, enfeksiyonlara kolay yakalanma gibi özellikler ile seyreder.

Hayvan deneyleri ve klinik verilerin sonucu bir hipotez olarak iyod yetersizliği durumunda çinko yetersizliğinin guvatr gelişimi için bir stimulus olabileceğidir(81) İnsanlar (64, 87) ve ratlarda(71, 83, 91) yapılan yeni çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, sonuçlar arasında tam bir uyum yoktur. Plazma  $T_3$  konsantrasyonları değişmemiş(83) ya da azalmış(71, 91) olarak bulunmuştur. Hepatik tip I 5'DI aktiviteleri de artmış(83) ya da azalmış olarak bildirilmiştir(71). Ancak sonuç olarak çinko yetersizliği, çok belirgin olmadıkça tiroid hormon metabolizmasını bozuyor gözükmemektedir .

Son olarak bu iki eser elementin tirozitte, serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonu sürecinde GPX ile birlikte fonksiyon gören süperoksit dismutazların yapısında bulunduğunu belirtmek gerekir(33).



### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 1997-Temmuz 1997 tarihleri arasında ülke genelindeki tüm birliklerden sevk ile gelmiş, tetkik ve tedavi amacıyla GATA Endokrinoloji kliniğine yatırılmış bulunan, yaş ortalaması  $22.25 \pm 1.92$  olan 105 erkek guvatr hastası alındı. Olgularda fizik muayene ile tiroid bezi muayene edildi; tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi ve gerekli olgularda tiroid sintigrafisi yapıldı. Ötiroid diffüz veya nodüler guvatrlı olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşadıkları bölgelerle ve yaşıyla uyumlu olacak şekilde 84 sağlıklı erkek kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $21.81 \pm 2.56$  olarak saptandı. Kontrol grubundaki şahıslarda ve ailelerinde herhangi bir tiroid hastalığı öyküsü yoktu. Nodüler guvatrlı olgularda malignite olup olmadığı TİİAB sonrası yapılan sitolojik inceleme ile değerlendirildi. Neoplastik ya da otoimmün oluşum düşündürecek sitolojik bulguya rastlanan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir nedenle radyokontrastlı bir radyolojik işlem uygulanmış olan ya da iyodlu tuz ve L-tiroksin kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalardan ve kontrol olgularından 24 saatlik idrar toplandı. İdrarların hacimleri ölçüldü. Sonra herbir idrar örneği iyice karıştırılarak hepsinden 50'şer ml. ayrı ayrı steril plastik kaplara alındı. Bu idrarlar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı ve çalışma idrar toplama sürecinin bitiminde bir seferde gerçekleştirildi. İdrarlarda iyod ölçümü, GATA Eczacılık Bilimleri Ana Bilim Dalı laboratuvarında iyon selektif elektrod(Orion Marka, Model 94-35; 94-53 Iodide Electrode, ABD) kullanılarak iyonmetre cihazında (Orion marka, 920A model, ABD) yapıldı. Ölçümlerde 50'şer ml. idrar alındı. Üzerine 1ml. iyonik güç ayarlayıcısı (Ionic strength adjuster) eklendi. Cihaz, ölçümler yapılmadan önce 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 ppm'lik iyod standartları hazırlanarak kalibre edildi. İyod konsantrasyonu doğrudan cihazdan ölçüldü. Daha sonra idrarların hacimlerine göre herbir olgu için iyod konsantrasyonu hesaplandı(21).

Plazma örneklerindeki Cu, Zn, Se ölçümleri atomik absorpsiyon spektrometre cihazıyla yapıldı(Varian, 30/40 model, Avustralya). Cu, Zn ölçümlerinde alevli atomik absorpsiyon spektrometri yöntemi kullanıldı(75). Se ölçümlerinde ise elektrotermal atomik absorpsiyon spektrometri yöntemi kullanıldı(65).

Serbest  $T_3$ , Serbest  $T_4$ , TSH ölçümleri GATA Nükleer Tıp laboratuvarında , otomatik kemoluminesans kitleri ile yapıldı (CIBA CORNING, ABD).

İstatiksel değerlendirme, bilgisayarda, istatistik programı (SPSS; 6.0 versiyonu) kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarına ait parametreler ve yine hasta grubu diffüz ve nodüler guvatrlı olgular şeklinde ayrılarak parametrelerinin karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student's-t testi) kullanıldı. Herbir bölgeye ait hasta ve kontrollere ait parametrelerin kendi içlerinde karşılaştırmaları "Mann-Whitney U" testi ile gerçekleştirildi. Bulgular ortalama±standart hata (SEM) olarak verilmiştir. Ayrıca diffüz ve nodüler guvatrlı grupların parametreleri arasındaki ilişkiler "Pearson korelasyon katsayısı" hesaplanarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



## IV. BULGULAR

**Tablo 5: Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

H No	D. Yeri	Yaş (yıl)	TSH (µIU/ml)	T <sub>3</sub> (pg/ml)	T <sub>4</sub> (ng/dl)	I (µg/gün)	Se (ng/ml)	Cu (µg/ml)	Zn (µg/ml)	Troid USG
1	Trabzon	21	1.9	3.4	1.5	50.37	66.36	0.9	0.868	Diffüz
2	Trabzon	21	0.3	3.0	1.6	35.81	64.62	0.73	0.995	Diffüz
3	Trabzon	26	0.1	3.3	0.8	38.4	87.51	0.96	0.945	27x13
4	Trabzon	22	1.8	3.9	1.4	51.3	54.78	0.6	1.25	Diffüz
5	Trabzon	21	0.3	3.1	1.7	37.0	63.6	0.80	0.95	Diffüz
6	Tokat	21	0.5	3.8	2.4	30.16	67.05	1.02	0.34	Diffüz
7	Tokat	22	1.1	3.4	1.3	47.92	64.08	0.81	0.683	Diffüz
8	Tokat	21	0.8	4.3	2.4	43.5	81.78	0.81	1.164	65x40 SNG
9	Artvin	21	0.9	3.5	1.4	39.52	89.43	0.78	0.966	14x8 15x6 3
10	Artvin	22	0.3	3.3	0.8	36.3	59.64	1.11	1.173	46x20
11	Artvin	25	0.2	2.8	1.1	43.04	61.14	0.84	1.009	10x6 28x28
12	Rize	27	1.4	3.3	1.3	65.76	71.85	0.84	1.29	13x11 SNG
13	Rize	27	1.7	3.6	1.2	31.5	57.6	0.87	0.89	MNG
14	Rize	29	0.2	4.6	1.7	92.23	87.81	0.96	0.848	10x7
15	G.hane	24	0.3	3.5	1.2	45.5	68.22	0.74	1.115	Diffüz
16	G.hane	21	0.4	3.3	0.9	28	67.83	0.87	1.212	11x115x6
17	G.hane	24	0.7	3.0	1.7	61.2	69.06	0.69	1.074	Diffüz
18	Ordu	22	0.5	2.7	0.8	39.9	73.05	0.78	1.223	17x7 SNG
19	Ordu	23	0.6	3.2	0.8	43.4	95.58	0.93	0.82	12x8
20	Ordu	25	1.6	2.9	0.4	81.32	76.38	0.87	1.46	40x20 9x8 1
21	Ordu	21	0.4	3.8	0.8	6.149	59.4	0.84	1.155	47x20 SNG
22	Samsun	21	2.2	2.8	1.2	28.5	66.99	0.72	0.085	Diffüz
23	Sinop	23	0.2	3.0	0.8	21	85.23	0.87	1.107	17x10 10x9
24	Kastamonu	21	0.5	2.7	0.9	22.12	34.08	0.99	0.826	10x10 8x10
25	Kastamonu	21	0.4	2.7	1.1	11.5	82.83	0.84	1.441	42x11 SNG
26	Kastamonu	21	1.5	3.2	1.0	12.62	67.05	0.93	1.148	MNG
27	Kastamonu	21	1.2	3.7	0.2	50.37	46.17	0.75	0.542	23x17 18x4
28	Çorum	20	0.1	3.0	1.0	11.55	93.6	0.84	1.261	24x15
29	Çorum	21	0.3	3.5	1.1	43.5	79.74	0.75	0.76	Diffüz
30	Amasya	26	0.1	3.7	1.9	70.11	64.89	0.39	1.16	Diffüz
31	Erzincan	26	0.1	3.1	1.6	76.8	63.93	0.78	1.003	Diffüz
32	Erzincan	27	1.2	3.8	1.1	24.75	80.97	0.6	0.2	Diffüz
33	Erzurum	21	0.1	3.5	1.1	42.93	56.67	0.93	0.912	MNG
34	Tunceli	20	0.8	2.8	1.2	74	43.2	1.07	1.1	15x15
35	Elazığ	21	0.7	3.2	1.1	57	70	1.2	1.3	15x10
36	Elazığ	21	0.6	3.7	1.0	34.5	77.67	0.72	1.683	Diffüz
37	Elazığ	21	1.5	3.2	0.9	45	41.7	0.75	0.599	Diffüz
38	Sivas	23	0.7	3.5	0.8	44.4	79.35	0.66	1.04	5x12
39	Sivas	22	1.0	3.4	0.9	11.45	64.8	0.6	0.814	8x17
40	Ağrı	21	1.7	3.9	2.0	32.85	64.17	1.29	0.883	Diffüz
41	Muş	21	5.0	1.2	0.2	54.23	72.12	0.6	0.908	MNG
42	Yozgat	21	0.8	3.3	1.1	28.35	75.5	0.72	0.910	Diffüz
43	Yozgat	20	2.6	3.7	1.2	22.8	58.47	0.75	1.072	MNG
44	Konya	21	0.3	2.7	1.2	30.8	103.2	0.81	0.903	Diffüz
45	Konya	21	1.5	3.6	1.5	38	61.56	0.99	0.927	Diffüz
46	Kayseri	21	0.3	2.7	1.2	40.1	70.80	0.91	1.020	Diffüz
47	Kayseri	24	0.6	3.8	2.3	19.89	68.76	0.81	1.004	Diffüz
48	Kütahya	22	0.3	2.7	1.1	37.0	73.08	0.91	1.008	Diffüz
49	Kütahya	21	0.6	3.6	1.1	32.1	70.10	0.90	1.010	10x10
50	Kütahya	22	0.5	3.2	1.1	31.85	79.11	0.96	1.646	Diffüz
51	Kütahya	23	1.1	3.6	1.3	42.3	73.08	0.63	1.033	Diffüz

52	Ankara	21	0.1	4.1	1.1	82.2	61.05	1.02	0.986	45x13
53	Ankara	22	1.3	4.3	1.0	63.48	50.19	0.66	1.09	Diffüz
54	Ankara	23	0.2	4.7	1.5	14	87.72	0.69	0.867	MNG
55	Ankara	21	0.6	2.6	0.9	6.48	69.81	0.66	1.142	Diffüz
56	Karşehir	22	0.3	2.7	1.5	70	67	0.70	1.10	Diffüz
57	Karşehir	22	0.2	3.1	1.2	72.21	62.07	0.72	1.147	Diffüz
58	Mardin	22	0.1	4.6	2.3	40.86	57.57	0.72	0.955	Diffüz
59	Şırnak	20	0.5	3.4	1.5	32.5	77.19	0.84	1.216	Diffüz
60	Sırt	21	1.7	3.4	1.0	15.49	77.13	0.78	1.089	Diffüz
61	K.Maraş	22	0.7	3.6	1.5	16.50	76.10	0.77	1.101	Diffüz
62	K.Maraş	22	0.3	3.6	1.2	20.44	85.35	0.84	1.189	28x13
63	K.Maraş	25	0.6	3.6	1.5	48	75	0.72	1.006	25x60
64	K.Maraş	22	1.2	3.7	0.8	36.9	71.31	0.54	0.954	Diffüz
65	D.Bakır	22	1.2	3.1	1.0	32.3	74.34	0.54	0.946	Diffüz
66	D.Bakır	20	0.6	3.1	0.9	37	78.69	1.14	1.025	19x10
67	Gaziantep	21	0.8	3.4	0.9	7.5	82.32	0.93	0.895	14x9 12x5
68	Gaziantep	25	0.4	3.0	1.0	37.8	76.92	0.93	0.965	Diffüz
69	Ş.Urfa	29	0.9	4.1	1.2	64.2	90.42	1.35	0.985	Diffüz
70	Malatya	23	0.3	3.2	1.3	87.0	57.0	1.37	0.887	Diffüz
71	Malatya	22	0.6	3.1	1.4	75.0	49.0	1.40	0.941	10x10
72	Malatya	21	0.8	4.3	1.4	135.3	52.56	1.38	1.189	Diffüz
73	Malatya	22	1.5	4.4	1.4	115.9	36.12	0.84	0.99	Diffüz
74	Hatay	21	0.5	2.8	2.1	11.59	96.72	0.87	0.795	55x16
75	Hatay	24	0.1	2.8	1.8	12.68	74.04	0.99	1.023	Diffüz
76	Hatay	22	1.8	4.3	1.6	25.45	64.23	0.83	1.123	25x11
77	Mersin	21	1.5	2.9	1.2	31.1	58.29	0.72	1.02	Diffüz
78	Antalya	23	1.9	2.7	1.0	25.3	60.75	0.99	1.377	Diffüz
79	Antalya	20	1.1	3.4	0.8	41.4	82.98	0.87	0.735	20x10 10x1
80	Aydın	22	1.3	3.2	0.8	30.7	63.40	0.87	1.402	Diffüz
81	Aydın	24	0.2	3.3	1.3	21.7	60.39	0.81	1.306	32x18
82	Isparta	22	0.4	3.7	1.8	25.5	64.5	0.70	0.822	Diffüz
83	Isparta	27	0.5	4.3	2.3	30.05	66.5	0.75	1.011	Diffüz
84	Denizli	22	0.5	3.2	1.0	15.3	70.62	0.93	1.118	20x30
85	Denizli	21	0.6	3.2	1.6	22.75	85.08	0.66	1.498	MNG
86	Denizli	21	0.3	4.0	0.9	6.71	57.06	0.72	1.067	Diffüz
87	Denizli	22	2.6	4.2	1.7	12.3	81.35	0.58	0.975	Diffüz
88	Manisa	21	0.5	4.3	1.4	9.3	50.79	0.63	0.974	10x10 12x9
89	Manisa	21	1.0	3.6	1.0	31.9	70.17	0.81	0.501	56x37
90	Manisa	21	0.1	3.6	1.3	21.2	72.23	0.75	1.210	Diffüz
91	İzmir	20	0.3	3.8	1.0	31.68	79.05	0.93	1.356	MNG
92	İzmir	24	1.8	2.7	0.9	28	63.7	0.96	1.245	45x18
93	İzmir	26	0.9	3.0	2.7	21.6	63.03	0.66	1.468	Diffüz
94	Afyon	22	1.3	3.2	1.4	68.3	73.60	0.70	1.47	Diffüz
95	Afyon	21	1.1	3.6	1.3	67.2	72.66	0.69	1.058	Diffüz
96	Balıkesir	20	0.8	3.3	0.9	18	83.4	0.72	0.915	Nodüler
97	Bursa	23	1.9	3.8	0.9	25	81.06	1.08	1.243	15x17
98	Bursa	22	1.5	3.5	0.9	20.4	50.45	0.83	1.142	Diffüz
99	Bolu	21	0.4	2.8	1.0	27	63.9	0.66	1.645	Diffüz
100	İstanbul	22	0.8	3.5	0.9	65.3	91.2	0.93	1.356	Diffüz
101	Edirne	22	1.2	3.4	1.3	66.2	83.4	0.96	1.210	11x7
102	Tekirdağ	21	0.3	3.2	1.2	81.0	67.5	1.08	1.243	Diffüz
103	Adapazarı	22	0.3	4.2	1.7	40.0	65.50	0.71	1.102	Diffüz
104	Adapazarı	21	0.2	4.5	1.8	22.93	67.86	0.6	1.104	24x26 47x32
105	Kırklareli	22	0.1	4.7	2.3	3.492	49.62	0.78	1.041	Diffüz

MNG; Multinodüler guvatr, SNG; Soliter nodüler guvatr anlamında kullanılmıştır  
Boyutlar mm x mm olarak verilmiştir.

**Tablo 6. Kontrollerin Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

H.No	D. Yeri	Yaş (yıl)	TSH (μIU/ml)	T <sub>3</sub> (pg/ml)	T <sub>4</sub> (ng/dl)	I (μg/gün)	Se (ng/ml)	Cu (μg/ml)	Zn (μg/ml)
1	Tokat	22	0.9	3.3	1.9	32.3	89.37	0.69	1.189
2	Kastamonu	20	1.2	2.3	1.3	98	64.53	1.02	1.194
3	Kastamonu	28	1.3	2.9	1.5	78.1	61.05	0.93	1.045
4	Çorum	27	0.1	2.4	1.4	18.56	50.97	0.66	0.99
5	Bartın	29	0.2	2.9	1.9	46.15	87.39	0.72	1.002
6	Samsun	32	2.0	2.4	1.6	67.2	75.78	0.69	1.225
7	Ordu	20	2.1	2.6	1.1	58.75	74.16	0.45	1.104
8	Giresun	22	0.7	3.0	1.9	60.8	62.19	0.99	1.046
9	Giresun	22	0.8	3.0	2.0	81	70.35	0.66	1.573
10	Bayburt	25	0.4	2.7	2.1	74.4	72.72	0.66	1.017
11	Trabzon	20	0.8	3.3	1.8	75.1	45.78	0.81	1.148
12	Trabzon	23	0.3	1.9	2.2	108	35.37	0.87	1.145
13	Rize	20	1.3	3.0	2.1	87	86.61	0.81	1.243
14	Artvin	21	0.7	2.2	1.5	52	70.35	0.87	1.087
15	Artvin	21	0.5	2.5	1.2	37.5	85.05	0.75	0.864
16	Kars	21	0.4	2.4	1.3	77	78.48	0.57	0.847
17	Kars	24	0.3	2.9	1.8	47.85	76.53	0.81	1.654
18	Ağrı	25	1.5	3.6	2.4	72	97.56	1.02	1.273
19	İğdir	21	1.3	3.3	2.4	17.6	78.75	0.81	1.496
20	İğdir	23	1.3	3.4	2.4	81.9	73.89	0.57	0.772
21	Erzurum	20	0.1	2.9	1.3	126	84.09	0.9	1.047
22	Erzurum	21	0.1	3.2	1.5	45.6	64.02	0.72	1.235
23	Erzurum	24	0.1	2.9	1.5	40.5	63.27	0.45	1.094
24	Erzurum	20	0.1	3.0	1.4	15.5	57.3	0.63	1.168
25	Erzincan	21	0.2	2.8	1.4	43.4	66.72	1.17	1.216
26	Sivas	20	0.5	3.2	1.2	33.3	66.69	0.72	1.452
27	Sivas	23	0.8	3.0	1.3	69.6	69.42	0.81	1.225
28	Sivas	21	0.3	2.8	1.5	18.85	49.74	0.93	1.157
29	Sivas	28	0.6	3.3	1.4	42.3	56.1	0.75	1.230
30	Sivas	24	0.8	3.3	1.3	49.6	63.9	0.69	1.096
31	Sivas	20	0.3	3.1	1.4	32.6	59.16	0.6	0.9
32	Sivas	21	0.2	3.0	1.3	20	71.22	0.72	0.925
32	Malatya	23	0.8	4.0	1.8	72.5	80.43	1.38	1.176
33	Malatya	21	0.6	3.9	1.8	49.4	66.93	0.84	1.203
34	Malatya	21	0.4	3.8	1.7	15.69	75.33	0.87	1.162
35	Elazığ	20	0.2	3.1	1.4	20.89	137.7	0.84	1.338
36	Elazığ	21	1.3	2.9	1.3	60	85.38	0.69	1.075
37	Bingöl	23	0.2	3.0	2.0	30.54	96.69	0.81	1.307
38	Bingöl	20	0.2	2.9	2.1	29.7	97.17	1.02	1.262
39	Bitlis	20	0.3	3.1	2.2	33.6	78.75	0.81	1.112
40	Van	20	1.3	3.3	2.4	58.8	62.64	0.93	1.098
41	Van	21	1.6	3.6	2.4	27	85.92	1.14	0.901
42	Van	21	1.6	3.5	2.3	50	76.68	1.05	0.85
43	Yozgat	20	0.6	3.0	1.6	42.33	69.96	0.96	1.001
44	Aksaray	24	0.3	2.7	1.2	30.8	67.47	0.9	1.032
45	Ankara	21	1.1	4.0	1.4	45	76.86	0.81	1.082
46	Konya	21	1.1	3.2	1.9	48.6	66.51	1.2	1.296
47	Konya	20	0.3	2.6	1.2	36.25	77.22	0.6	1.198
48	Konya	19	1.3	9.5	1.1	48	64.05	0.78	0.972
49	Konya	20	0.5	3.0	1.6	50.0	70.0	0.76	1.135
50	Konya	21	1.3	3.3	1.9	49.5	65.88	0.84	1.168
51	Karaman	23	1.5	3.3	1.9	67.2	67.89	0.93	1.675
52	Sırt	20	1.3	3.0	1.3	30	54.03	0.75	1.336
53	Mardin	30	0.1	5.0	2.7	30.45	83.01	0.84	1.356

54	Batman	20	1.3	3.1	1.2	24.3	61.35	0.84	1.248
55	Gaziantep	27	0.2	2.7	1.4	45	52.47	0.9	1.136
56	Gaziantep	21	0.09	3.6	1.9	22	80.34	0.66	1.119
57	Gaziantep	20	0.1	2.4	1.4	70.4	84.42	0.75	1.342
58	Gaziantep	22	0.1	3.0	1.3	75	68.37	1.02	1.567
59	Gaziantep	21	0.09	3.4	1.0	28.8	86.61	0.72	1.278
60	K. Maras	20	1.2	3.7	1.4	60.3	66.42	1.08	1.056
61	K. Maras	24	0.8	3.4	1.9	82.8	58.98	0.3	0.479
62	Hatay	20	0.3	2.4	2.2	46.15	86.52	0.57	1.785
63	Hatay	21	0.3	2.3	2.0	47.2	66.36	0.84	1.211
64	Hatay	20	0.1	2.2	2.4	105.6	87.12	0.84	0.949
65	Mersin	20	1.2	2.5	1.6	55.2	73.95	0.72	1.231
66	Adana	21	1.9	2.6	1.4	46.5	60.42	1.23	1.156
67	Adana	20	1.8	2.7	1.3	48.6	93.75	1.05	1.362
68	Adana	21	1.6	2.8	1.5	56.4	62.31	0.72	1.171
69	Antalya	20	1.7	2.4	1.3	46	37.95	0.96	0.928
70	Muğla	20	0.3	2.9	2.0	36.4	90.9	0.63	0.963
71	Aydın	20	0.2	2.7	2.0	65.8	74.97	0.6	1.262
72	Manisa	20	0.3	4.0	1.8	50.6	77.04	0.81	0.81
73	Manisa	20	0.1	3.0	1.7	23	69.42	0.9	1.575
74	Afyon	22	0.9	3.3	1.3	95.45	62.94	0.72	1.456
75	Afyon	20	0.8	3.2	1.7	36.4	73.95	0.99	0.857
76	Balıkesir	20	0.6	3.0	1.3	57.5	76.95	0.87	1.29
77	Bursa	20	1.7	3.6	1.1	84.1	76.53	0.72	1.142
78	Kocaeli	21	0.2	4.1	1.8	36.8	80.67	0.75	1.223
79	İstanbul	21	0.9	3.8	1.1	45.73	57.03	0.87	1.026
80	İstanbul	25	1.2	3.5	1.4	18	60.63	0.93	0.85
81	İstanbul	21	1.2	3.2	1.2	55	59.28	0.99	1.374
82	İstanbul	21	1.0	3.6	1.3	24.7	9.75	0.84	1.307
83	İstanbul	25	1.1	3.5	1.3	21.15	56.73	0.75	1.033
84	İstanbul	21	1.0	3.2	1.3	72.75	75.54	1.14	1.249

Hastalara ait yaş, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, I, Se, Cu ve Zn değerleri Tablo 5'de; kontrollere ait olanlar ise Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Parametrelerin Karşılaştırmaları**

<i>Parametre</i>	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p</i>
<i>Yaş(yıl)</i>	22.25±0.19	21.81±0.28	Ö.D.
<i>TSH(μIU/ml)</i>	0.83±0.07	0.75±0.06	Ö.D.
<i>T<sub>3</sub>(pg/ml)</i>	3.42±0.05	3.15±0.09	<b>0.009</b>
<i>T<sub>4</sub>(ng/dl)</i>	1.26±0.04	1.64±0.04	<b>&lt;0.001</b>
<i>İyod(μg/gün)</i>	38.75±2.26	50.73±2.56	<b>0.001</b>
<i>Selenyum(ng/ml)</i>	69.68±1.26	71.11±1.74	Ö.D.
<i>Bakır(μg/ml)</i>	0.83±0.02	0.82±0.02	Ö.D.
<i>Çinko(μg/ml)</i>	1.04±0.03	1.16±0.02	<b>0.001</b>

Değerler Ortalama ± SEM olarak verilmiştir.  
P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Ö.D.=Önemli değil (P>0.05).

Hasta ve kontrol gruplarına ait parametreler karşılaştırıldıklarında hasta grubunun serum T<sub>3</sub> düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (P=0.009), serum T<sub>4</sub> düzeylerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (P<0.001). İyod ve çinko düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırasıyla P=0.001; P<0.05). Diğer parametrelerdeki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır.

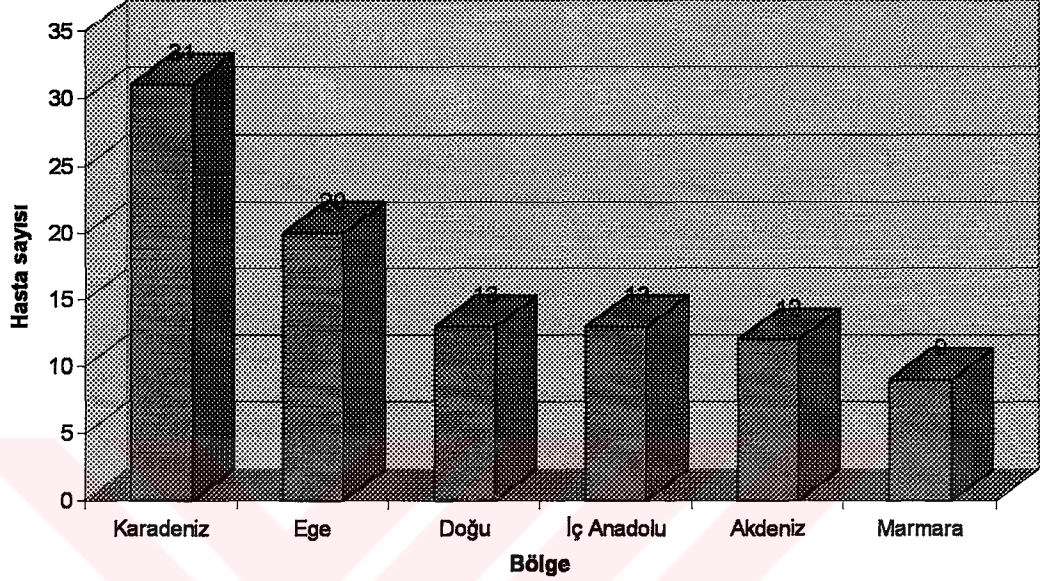
**Tablo 8: Diffüz ve Nodüler Guvatrlı Olgulara Ait Parametrelerin Karşılaştırmaları**

<i>Parametre</i>	<i>Diffüz guvatr</i>	<i>Nodüler guvatr</i>	<i>p</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	22.34±0.03	22.12±0.29	Ö.D.
<i>TSH (μIU/ml)</i>	0.83±0.08	0.83±0.12	Ö.D.
<i>T<sub>3</sub>(pg/ml)</i>	3.45±0.07	3.40±0.09	Ö.D.
<i>T<sub>4</sub>(ng/dl)</i>	1.39±0.06	1.11±0.06	<b>0.001</b>
<i>İyod (μg/gün)</i>	42.39± 3.41	34.47±2.87	Ö.D.
<i>Selenyum (ng/ml)</i>	67.50±1.54	72.03±2.02	Ö.D.
<i>Bakır (μg/ml)</i>	0.81±0.03	0.87±0.02	Ö.D.
<i>Çinko (μg/ml)</i>	1.03±0.04	1.06±0.03	Ö.D.

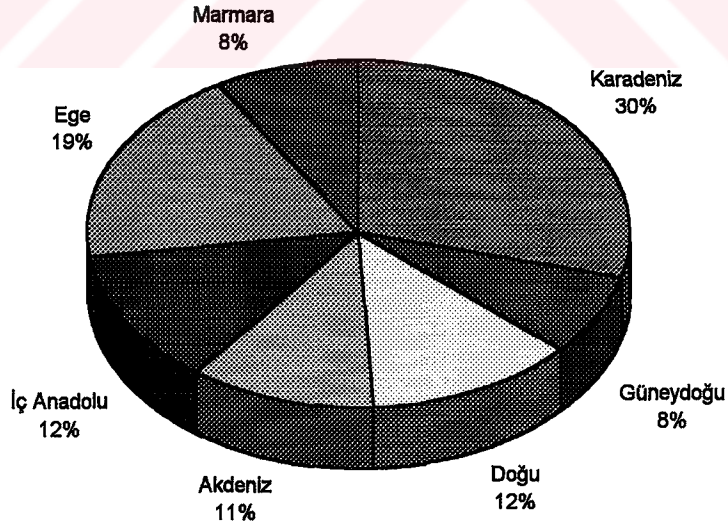
Değerler Ortalama ± SEM olarak verilmiştir.  
P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Ö.D.=Önemli değil(P>0.05)

Nodüler ve diffüz guvatrli olgular arasında Tablo 8'de görüldüğü gibi sadece T<sub>4</sub> düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmuş (P= 0.001), ancak iyod, Se, Cu, Zn düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

**Bölgelere Göre Hasta Sayısı**



**Hastaların Bölgesel Dağılımı**



Hastalar bölgelerine göre değerlendirildiğinde Karadeniz bölgesi kökenli 31 (%30), Ege bölgesi kökenli 20 (%19), Doğu ve İç Anadolu kökenli 13'er (%12), Akdeniz bölgesi kökenli 12 (%11), Marmara kökenli 9 (%8), Güneydoğu kökenli 8 (%8) hasta olduğu saptandı.

**Tablo 9: Bölgelere Göre Hasta ve Kontrollerin Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirilmesi**

BÖLGELER		Ege	Akdeniz	Marmara	İç Anadolu	Doğu Anadolu	Güneydoğu Anadolu	Karadeniz
YAS	Hasta	22.05±0.31 (20)	22.58±0.56 (12)	21.67±0.29 (9)	21.77±0.30 (13)	22.08±0.58 (13)	22.50±1.09 (8)	22.65±0.42 (31)
	Kontrol	20.33±0.33 (6)	20.70±0.40 (10)	21.67±0.65 (9)	21.63±0.57 (16)	21.48±0.34 (21)	22.63±1.34 (8)	23.47±0.99 (15)
	p Değeri	0.0034	0.0044	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.
TSH	Hasta	0.83±0.14	1.09±0.21	0.79±0.21	0.75±0.20	1.15±0.35	0.78±0.18	0.89±0.16
	Kontrol	0.43±0.14	0.88±0.17	0.99±0.14	0.72±0.11	0.66±0.13	0.41±0.19	0.74±0.11
	p Değeri	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.
T <sub>3</sub>	Hasta	3.44±0.10	3.45±0.16	3.79±0.18	3.45±0.19	3.34±0.22	3.51±0.20	3.32±0.08
	Kontrol	3.18±0.19	2.70±0.15	3.50±0.11	3.52±0.40	3.21±0.09	3.28±0.28	2.71±0.10
	p Değeri	Ö.D.	0.0026	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	0.0002
T <sub>4</sub>	Hasta	1.27±0.10	1.47±0.14	1.32±0.17	1.25±0.11	1.21±0.12	1.23±0.17	1.21±0.09
	Kontrol	1.75±0.11	1.70±0.13	1.31±0.07	1.45±0.07	1.86±0.09	1.53±0.19	1.71±0.09
	p Değeri	0.0026	Ö.D.	Ö.D.	0.0448	0.0001	Ö.D.	0.0006
I	Hasta	30.59±3.57	27.08±3.23	36.92±8.93	39.68±7.02	45.79±9.12	33.46±6.02	38.74±3.18
	Kontrol	51.28±10.65	59.48±6.23	46.19±7.75	42.37±3.60	48.36±5.91	40.74±7.39	64.99±6.40
	p Değeri	0.0391	<0.0001	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	0.0009
Se	Hasta	70.73±1.89	72.98±3.25	71.11±4.93	69.60±3.82	58.86±3.92	76.82±3.26	70.04±2.47
	Kontrol	74.87±3.81	69.38±5.24	61.46±7.22	66.38±1.75	80.20±3.80	71.33±4.97	68.78±4.10
	p Değeri	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	0.0006	Ö.D.	Ö.D.
Cu	Hasta	0.79±0.03	0.80±0.04	0.85±0.06	0.77±0.04	0.99±0.08	0.90±0.09	0.82±0.02
	Kontrol	0.78±0.06	0.83±0.09	0.87±0.04	0.81±0.04	0.86±0.05	0.81±0.04	0.77±0.04
	p Değeri	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.
Zn	Hasta	1.20±0.06	1.01±0.05	1.15±0.04	1.01±0.03	0.92±0.08	1.01±0.04	1.01±0.06
	Kontrol	1.15±0.13	1.13±0.16	1.17±0.06	1.16±0.05	1.16±0.05	1.30±0.05	1.12±0.04
	p Değeri	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	0.0196	0.0160	0.0006	Ö.D.

P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Ö.D.= Önemli değil.

Hastalar ve kontroller bölgelere göre ayrılıp bölge içi karşılaştırmalarda TSH değerleri tüm bölgelerde normal sınırlarda ve hastalar ile kontroller arasında fark olmadığı görüldü. T<sub>3</sub> düzeyleri hastalarda kontrollere göre Karadeniz (P= 0.0002) ve Akdeniz (P= 0.0026) bölgelerinde anlamlı olarak artmış bulundu. T<sub>4</sub> düzeyleri hastalarda kontrollere göre Doğu Anadolu (P= 0.0001), Karadeniz (P= 0.0006), Ege (P=0.0026) ve İç Anadolu (P= 0.0448) bölgelerinde anlamlı olmak üzere Marmara dışında tüm bölgelerde azalmış olarak bulundu. Tüm bölgelerde hastaların idrar iyodları Akdeniz bölgesi (P<0.0001), Karadeniz bölgesi (P= 0.0009) ve Ege bölgesinde (P=0.0391) anlamlı olmak üzere azalmış olarak bulundu. Selenyum düzeyleri sadece Doğu Anadolu bölgesinde (P= 0.0006) hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak azalmış bulundu. Bakır değerlerine ilişkin hiçbir bölgede anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Çinko değerleri Ege dışında tüm bölgelerde hasta grubunda daha düşük olarak

gözlendi. Fark Güneydoğu Anadolu (P= 0.0006), Doğu Anadolu (P= 0.0160) ve İç Anadolu (P= 0.01960) bölgelerinde anlamlı idi.

**Tablo 10: Tüm Hasta Grubunda (n=105) Parametreler Arası Korelasyon Katsayısı (r) ve Önemlilik**

	TSH	T3	T4
İYOD	r=0.0464	r=0.0263	r=-0.0385
	P= 0.639	P= 0.790	P= 0.697
SE	r=-0.1124	r=-0.1123	r=-0.0474
	P= 0.254	P= 0.254	P= 0.631
CU	r=-0.1122	r=-0.0459	r=-0.0629
	P= 0.254	P= 0.642	P= 0.524
ZN	r=-0.1158	r=-0.1171	r=-0.0353
	P= 0.240	P= 0.234	P= 0.721

Hastalarda tiroid fonksiyon testleri ile iyod, selenyum, bakır ve çinko değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak incelendi. Tablodan görüleceği üzere parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 10)

**Tablo 11: Diffüz Guvatrlı Olgularda (n=56) Parametreler Arası Korelasyon Katsayısı ( r ) ve Önemlilik**

	TSH	T3	T4
İYOD	r=-0.0488	r=0.1342	r=-0.0821
	P= 0.721	P= 0.324	P= 0.548
SE	r=-0.1302	r=-0.2779	r=-0.1633
	P= 0.339	P= 0.038	P= 0.229
CU	r=-0.0485	r=0.0249	r=0.0177
	P= 0.723	P= 0.855	P= 0.897
ZN	r=.1769	r=.1067	r=.0917
	P= 0.192	P= 0.434	P= 0.502

Diffüz guvatrlı olgularda da tiroid fonksiyon testleri ile iyod, selenyum, bakır ve çinko değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak incelendi. Tablo 11'de görüleceği üzere parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 11).

**Tablo 12: Nodüler Guvatrlı Olgularda (n=49) Parametreler Arası Korelasyon Katsayısı ( r ) ve Önemlilik**

	TSH	T3	T4
İYOD	$r= 0.1567$	$r= -0.1321$	$r= -0.1220$
	$P= 0.282$	$P= 0.366$	$P= 0.404$
SE	$r= -0.1039$	$r= 0.0382$	$r= 0.1821$
	$P= 0.477$	$P= 0.794$	$P= 0.210$
CU	$r= -0.1937$	$r= -0.1218$	$r= -0.0592$
	$P= 0.182$	$P= 0.404$	$P= 0.686$
ZN	$r= -0.0565$	$r= -0.1307$	$r= 0.1027$
	$P= 0.700$	$P= 0.371$	$P= 0.483$

Nodüler guvatrlı olgularda da iyod, selenyum, bakır ve çinko değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak incelendi.  $P<0.05$  anlamlı kabul edildiğinde anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 12).

## V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endemik guvatr, ülkemiz açısından henüz yeterli tespitler ve çözümler oluşturulmamış bir konudur. Türkiye’de guvatr epidemiyolojisini araştırmaya yönelik çalışmalar 1935’de Kemal Atay ve 1948’de A.Rasim Onat’ın hazırladıkları iki raporla başlamıştır. Bu raporlarda Kastamonu-Ilgaz dağlarını içine alan, Batı Karadeniz bölgesinin bir kısmı ile Afyon, Aydın, İzmir, Isparta illerini de kapsayan bir bölge endemik guvatr bölgesi olarak bildirilmiştir(50, 67). 1950’li yıllarda Satı Eser’in otopsi materyali ile yaptığı incelemeler, guvatrın en çok Isparta-Burdur, Kastamonu-Bolu-Zonguldak ve Rize-Giresun bölgelerinden gelen kadavralarda bulunduğunu göstermiştir(51).

1960’lı yıllardan itibaren Selahattin Koloğlu ve arkadaşları guvatr epidemiyolojisi ve etiyopatojenezini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma yapmışlardır(66, 67, 68). Bu çalışmalarda öncelikle endemik guvatr bölgesi olarak ele alınan Karadeniz bölgesi, içme suyu ve gıda maddelerinin iyod içeriğinin yeterliliği açısından değerlendirilmiştir. Bölgeden 72 yerleşim biriminden alınan içme suyu örneklerinin çok büyük çoğunluğunun düşük miktarlarda iyod içermekte olduğu bulunmuştur(0-0.25µg/L). Kontrol olarak İstanbul’dan alınan sular da ise ortalama değer 11.0µg/L olarak saptanmıştır(67). Türkan Sungur ve arkadaşları(93) ve Urgancıoğlu-Hatemi grupları da(58) benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Bölgede tüketilen gıda maddelerini de aynı bağlamda inceleyen Koloğlu iyod içeriğini Vought tarafından ABD için bildirilenlere göre, deniz ürünleri haricinde belirgin olarak düşük bulmuştur. Bölgedeki halkın beslenme alışkanlıklarına göre 10 farklı menü örneği düzenlenmiş, popülasyonun %80’inin sıklıkla kullandığı belirtilen dört örneğin iyod içerikleri hesaplanmıştır. Bunların organizmaya günlük 55-75µg iyod sağladığı bulunmuştur. Ancak gıdalardaki yüksek selüloz oranının da emilimde %10’luk bir azalmaya yol açacağı ifade edilmiştir. Sonuçta beslenme ile organizmaya giren iyod miktarı 50-67,5µg/gün olarak kabul edilmiştir(67). Koloğlu iyod yetersizliğinin bu bölgedeki temel nedeni olarak sık yağış alması nedeniyle topraktaki iyodun arıtılmış olmasını ileri sürmüştür(69). Sonuçta bitkiler ve bu bitkiler ile beslenen hayvanların da iyod açısından fakir gıda maddelerine dönüşeceğini belirtmiştir. Öte yandan Koloğlu guvatrojenlerin etkilerini de incelemiştir. Özellikle bölgede bol olarak tüketilen karalahana (*Brassica oleracea acephala*) ve süt üzerinde durmuştur. Ancak guvatrojen etki oluşturabilecek tiyosiyanat miktarına günde

8-9 kg. kadar bir lahana tüketimi ile ulaşılabileceğini göstermiş, bu nedenle endemiden lahana tüketiminin sorumlu olmadığına karar vermiştir(66, 68). Süt incelemelerinde de, araştırılan L-5-vinythiooxazolidone(VTO) gibi tiyoglikozitler tespit edilememiştir(69).

Ülkemizde bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların en geniş İrfan Urgancıoğlu, Hüsrev Hatemi ve arkadaşları tarafından yapılmış ve sonuçları 1987'de yayınlanmıştır. Onlar da öncelikle içme suları üzerinde durmuşlar ve ülke genelinde örneklerin %19'unda iyod düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Tüm coğrafi bölgelerden, farklı yaşlardan 73.750 kişinin boyun palpasyonu ile incelenmesi ile %30.5'lik bir total guvatr prevalansı bildirmişlerdir(58). Çalışmaya göre Türkiye'nin coğrafi bölgeleri, 2.derece endemik guvatr prevelansı bakımından, en yüksekten düşüğe doğru; Karadeniz (%8), Doğu Anadolu (%6), Güneydoğu Anadolu (%4.2), Akdeniz (%4.2), İç Anadolu (%3.5), Ege (%3.3), Marmara (%3) bölgeleri olarak sıralanmıştır. Çalışmada prevalans 2.derece guvatr için %4.3, üçüncü derece guvatr için %1.85, 4.derece guvatr için %0.54 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada taranan 115 yerleşim bölgesinin 26'sında çocuklar arasında %10'dan fazla 2.derece guvatr bulunmuştur.

Farklı çalışmalarda, farklı yaşlardaki populasyon grupları için %9.2-72.4 arasında değişik prevalans değerleri bildirilmiştir(8, 18, 83). 1995 yılında Türkiye'nin 15 büyük şehrinde 6-12 yaş arası okul çağı çocukları üzerinde geniş bir çalışma yürütülmüştür. Boyun palpasyonu yöntemi ile toplam prevalans %30.3 olarak belirlenmiştir(6). En yüksek prevalans değerleri Trabzon (%68.5), Malatya (%46.5), Bayburt (%44.3) ve Kastamonu (%35.3)'da elde edilmiştir.

Dünya genelinde ise yapılan hesaplara göre 200 milyonun üzerinde guvatr, 3 milyonun üzerinde kreten olgusu bulunmaktadır. Öte yandan iyod yetersizliği en dramatik beyin gelişim bozukluklarına yol açabilmektedir. En yaygın önlenemez beyin gelişim bozukluğu nedenidir. 7-8 milyon kadar insan mental ve nörolojik defektlerden etkilenmiştir. Yaklaşık 1 milyar insan da iyod yetersizliği riski altındadır(35, 38, 52, 73). Bu noktada iyod nutrisyonel durumunun taranmasının önemi açıktır. İyod inorganik yapıda olup vücutta depolanmamakta, %85-90'ı idrarla atılmaktadır(73). Bu nedenle idrarla iyod atılımının ölçülmesinin iyod nutrisyonel durumu ve havuzu için en hassas gösterge olduğu konusunda görüş birliği vardır(2, 19, 20, 21, 22, 35, 43, 73). Ancak son 20 yıl içinde kullanılmış bulunan idrar iyodu/idrar kreatinini oranlamasına dayanan formülün güvenilirliği artık genel olarak reddedilmektedir. Yaş, hamilelik

ve genel nutrisyonel duruma bağlı olarak farklı sonuçlar verebildiği ortaya konmuştur (19, 35, 43, 73). Bu yüzden artık en güvenilir yöntem olarak, 24 saatlik idrarda iyod miktarının tayini önerilmektedir (19, 20, 22, 43). Bu yöntemin uygulanma zorluğu nedeniyle 50-100 kişilik populasyon gruplarında çalışıldığı takdirde fraksiyone idrarlarda yapılacak iyod konsantrasyon ölçümlerinin de 24 saatlik idrar ölçümleri ile çok iyi korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (20, 22).

İyod düzeyleri, idrar atılımına göre ciddi ( $25\mu\text{g/gün}$ 'den az), orta ( $25-50\mu\text{g/gün}$ ), hafif ( $50-100\mu\text{g/gün}$ ) yetersizlik olarak sınıflandırılmaktadır. alışmalar hafif iyod yetersizliği olan ülkelerde %10-15, orta derecede iyod yetersizliği olan ülkelerde %20-50, ciddi iyod yetersizliği olan ülkelerde ise %50'lerden fazla guvatr prevalansı olduğunu göstermektedir. Orta derecede yetersizlik olan ülkelerde hipotiroidizm prevalansı, ciddi iyod yetersizliği olan ülkelerde ise endemik kretenizm prevalansı yüksek olarak bildirilmiştir(22, 43, 73).

İdrarla atılan iyod miktarı ile ilgili olarak Türk populasyonu için henüz doğrudan veri sağlayacak yeterli insan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir(21, 49). Erdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları tek çalışmada 60 kadın ötiroid guvatr olgusunda idrar iyod düzeyleri 20 kadından oluşturulmuş kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. Ancak gerek kontroller, gerek hastalar için bulunan idrar iyod değerleri (sırasıyla  $570\mu\text{g/L}$ ,  $240-152\mu\text{g/L}$ ) bir hayli yüksektir(50). Bu sonuçlar ile yukarda belirtilen kriterlere göre iyod yetersizliği yok kabul edilebilir. Oysa biz alışmamızda Türkiye genelinde hem guvatr olgularında hem de kontrollerde orta derecede iyod yetersizliği saptadık. Bizim alışmamızla Erdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma arasındaki bu farklılık seks farklılığından veya kullanılan iyod ölçüm metodlarının farklılığından kaynaklanabilir. Biz bu farklılığın seks farklılığından çok metod farklılığından kaynaklandığına inanıyoruz, Nitekim kullanılan kreatinin miktarına oranlamaya dayalı yöntem yukarda belirtildiği gibi yaş, hamilelik ve genel nutrisyonel durum gibi faktörlerden etkilenmesi nedeniyle güvenilir olarak kabul edilmemektedir (19, 33, 43, 73). Diğer bir olasılık, kullanılan iyonometrik yöntemlerin farklılığıdır.

Biz endemik çevresel koşulların saptanmasında ve seks faktörlerinin etkisini en aza indirmek için özellikle erkek populasyonda çalıştık. Olabildiğince kesin veri sağlayabilmek için 24 saatlik idrar toplayarak ölçümleri gerçekleştirdik. Guvatr olgularındaki idrar iyodu ölçümleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $P= 0.001$ ). Daha önemlisi, hem

kontrollerde ( $50.73 \pm 23.57 \mu\text{g/gün}$ ) hem de guvatr olgularında ( $38.75 \pm 23.26 \mu\text{g/gün}$ ) ortalama idrar iyodu düzeyleri genelde orta derecede bir iyod eksikliği olduğunu göstermektedir. Bu Türkiye için bildirilmiş bulunan %30 civarındaki prevalans değerleri ile de uyumlu bir sonuçtur.

Hasta grubu kendi içinde diffüz ve nodüler olgular olarak ayrıldığında 56 diffüz (%53.3), 49 nodüler guvatr (%46.7) olgu saptandı. Olguların uzun bir süreçte nodüler dönüşüme uğradığı düşünülürse(28) hastaların düşük yaş ortalamalarına rağmen uzun bir süre yetersizliğe maruz kaldıkları anlaşılmaktadır. Her iki grup açısından anlamlı farklılık gösteren bir parametre saptanmamıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler de korelasyon göstermemektedir.

Hastalar ve kontroller kendi içlerinde bölgelere göre ayrılıp karşılaştırıldığında idrar iyod düzeylerinde Akdeniz bölgesinde çok anlamlı ( $P < 0.0001$ ), Karadeniz ve Ege bölgelerinde de anlamlı farklılıklar gözlemlendi ( $P$  sırasıyla= 0.009 ve =0.0391). Burada önemli olan nokta bu üç bölgede, özellikle Karadeniz ( $64.99 \mu\text{g/gün}$ ) ve Akdeniz ( $59.48 \mu\text{g/gün}$ ) kontrollerinde iyod miktarı tüm kontrollerden yüksek iken hasta gruplarında ise en düşük iyod değerleri yine Akdeniz ( $27.08 \mu\text{g/gün}$ ), Ege ( $30.59 \mu\text{g/gün}$ ) ve Güneydoğu Anadolu ( $33.46 \mu\text{g/gün}$ ) bölgelerinde görülmüştür. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hastalar ve kontroller arasındaki fark anlamlı değil ise de kontrollerde de en düşük iyod düzeyleri ölçülmüştür ( $40.74 \mu\text{g/gün}$ ).

Selenyumun tiroid hormon metabolizması ile ilgili olarak Glutatyon Peroksidaz(GPX)(17) ve Tip I 5'DI yapısında yer aldığı bilinmektedir(7, 11, 14, 17, 33, 78). GPX enzimi hidrojen peroksiti ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) indirgeyerek hücreyi oksidatif hasarlanmadan korur. En yoğun olarak eritrositler ve karaciğerde bulunmakta, ayrıca böbrek, kalp, dalak, akciğer, plazma, beyin ve tiroid olmak üzere diğer dokularda da bulunmaktadır. Tip I 5'DI enzimi  $\text{T}_4$ 'ten 5' ve 5 deiyodinasyonları yolu ile  $\text{T}_3$  ve  $\text{rT}_3$ , ve yine bunlardan 5' ve 5 deiyodinasyonları ile 3',3 iyodotironin ( $\text{T}_2$ ) dönüşümünü sağlar. Özellikle karaciğer ve böbrek ile birlikte, kas dokusu ve tiroide bulunmaktadır(78). Memelilerde üretilen  $\text{T}_3$ 'ün %80'den fazlası,  $\text{T}_4$ 'ün periferik deiyodinasyonundan oluşmaktadır. Tiroid ise yeterli iyod mevcut olduğu takdirde, mevcut  $\text{T}_3$ 'ün sadece %10-20'sini üretmektedir(26). Selenyum eksikliği durumunda, ratlarda, birkaç kuşak sonra hepatik ve renal Tip I 5' DI konsantrasyonlarında %90'a varan azalmalar bildirilmiştir (78). Kısa süreli eksiklik ile ilgili çalışmalar da bu bulguları doğrulamaktadır (12, 14, 79). Hepatik ve renal Tip I 5' DI'daki bu azalmanın tüm periferik dokulardaki durumu yansıttığı düşünülmektedir. Ancak, intratiroidal Tip I 5'DI'nın selenyum eksikliğinden çok az

etkilendiği görülmüştür (78). Sonuçta, yapılan çalışmalarda genel olarak selenyum eksikliği durumunda, serum T<sub>4</sub> konsantrasyonlarında hafif bir yükselme, serum T<sub>3</sub> düzeylerinde ise en fazla %20'ye varabilen ufak azalmalar saptanmıştır (7, 11, 12). T<sub>3</sub> düzeylerindeki düşmenin fazla olmaması ise, genel olarak tüm çalışmalarda,

1- T<sub>3</sub> oluşumunun azalması yanında, T<sub>3</sub>'ün yine Tip I 5' DI tarafından yıkılmasının da azalmış olması,

2- Tip I 5' DI tarafından rT<sub>3</sub> yapımının azalması,

3- İntratiroidal Tip I 5' DI etkinliğinin selenyum düzeyinden çok fazla etkilenmemesi,

4- Yine GPX etkinliğinin azalması sonucu, az da olsa tiroid hormon sentezinin artması faktörlerine bağlanmıştır (33, 78, 79).

Selenyum eksikliğinin izole olarak endemik guvatra yol açtığı gösterilememiştir. Miksödematöz endemik kretenezmin altında selenyum ve iyod kombine eksikliğinin yattığı düşünülmektedir. (25, 33, 54, 55)

Selenyumun ülkemizdeki endemik guvatr etiyopatogenezindeki rolüne ilişkin veri mevcut değildir. Özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri yönünden incelenen selenyum ülkemizde de kardiyovasküler sistem(9, 10), yara iyileşmesi(90), kronik hepatitler(53), baş ve boyun kanserlerindeki rolleri(3) açısından incelenmiştir. Bu çalışmalarda Türk popülasyonunu temsil eden sağlıklı kontroller için bildirilmiş değerler 70.849±12.868ng/ml ile 74.622±8.6ng/ml arasında değişmektedir(9, 10, 53, 84). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ortalaması 71.11±16.0 ng/ml olarak bulunmuş ve hasta grubuyla (69.68±12.9 ng/ml) arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu Türkiye'deki guvatr etiyopatogenezinde selenyumun anlamlı rolü olmadığını düşündürmektedir. Genelde tüm bölgelerde hem hastalarda hem de kontrollerde normal sınırlarda bulunan selenyum düzeyleri Doğu Anadolu hasta grubunda ise belirgin olarak düşüktür (58.86±3.92 ng/ml P=0.0006).

Tiroid fonksiyonlarındaki iyod ve selenyumun bilinmekte olan rolleri dışında bakır ve özellikle de çinko üzerinde durulmaya başlanmıştır. İyod yetersizliği durumunda çinko yetersizliğinin guvatr gelişimi için bir stimulus olabileceği düşünülmektedir(81). İnsanlar (64, 87) ve ratlarda (71, 83, 91) yapılan yeni çalışmaların sonuçları arasında tam bir uyum yoktur. Çinko yetersizliği durumunda plazma T<sub>3</sub> konsantrasyonları değişmemiş (83) ya da azalmış (71, 91) olarak bulunmuştur. Bu olgularda Hepatik Tip I 5'DI aktiviteleri de artmış (83) ya da

azalmış (71) olarak bildirilmiştir. Bu araştırmalar çinko yetersizliğinin çok belirgin olmadıkça tiroid hormon metabolizmasını yalnız başına bozmadığını ileri sürmşlerdir.

Bakır da tiroid metabolizmasındaki rolü açısından araştırma konusu olmuştur. Tiroid hastalıklarında bakır metabolizmasının bozulmuş olduğu gösterilmiştir(1, 4). Ratlarda yapılan çalışmalarda bakır eksikliği durumunda artmış T<sub>3</sub> konsantrasyonları(72) ve TRH'ya azalmış T<sub>4</sub> yanıtı ortaya konmuştur(4).

Ayrıca bu iki eser elementin tiroisitte, serbest oksijen radikallerinin detoksifikasyonu sürecinde GPX ile birlikte fonksiyon gören süperoksit dismutazların yapısında bulunduğu gösterilmiştir(33).

Bu iki element ve endemik guvatr arasındaki ilişki daha önce Türkiye'de çalışılmamıştır. Çalışmamızda bakır değerleri için ne genel ne de bölge içi karşılaştırmalarda hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptamadık. Ancak ilgi çeken bir nokta olarak en yüksek bakır düzeyleri Doğu Anadolu (0.99±0.08µg/ml) ve Güneydoğu Anadolu (0.90±0.09µg/ml) hasta gruplarında gözlendi ki bu gruplar aynı zamanda anlamlı olarak en düşük çinko düzeylerinin saptandığı gruplar oldu (sırasıyla 0.92±0.08µg/ml, P= 0.016; 1,01±0.04µg/ml, P= 0.006). Emilimdeki inko arttıkça barsak duvarındaki metallothioenin miktarını arttırdığı ve bunun bakır emilimini azalttığı, düşük çinko düzeylerinde ise bakır emiliminin daha fazla olduğu saptanmıştır(84).

Çalışmamızda genel olarak çinko düzeylerinin değerlendirilmesinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır (P= 0.001). Bölgelere göre ise yukarıda belirtilen Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden başka İç Anadolu bölgesinde de hasta grubunun çinko düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (1.01±0.03µg/ml, P= 0.0196). Çalışmamız Türkiye'de endemik guvatr etiyopatogenezinde bakırın rolü bulunmadığını, çinkonun ise bazı bölgelerde endemik guvatr etiyopatogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir.

Aldığımız sonuçları bölgeler açısından değerlendirecek olursak;

Karadeniz bölgesi çalışmamızda da dikkat çeker bir şekilde en fazla olgunun köken aldığı bölge olarak bulunmuştur(31 olgu; %30). Bu önceki çalışmaların sonuçları ile de uyumludur(58, 66, 67, 68). Endeminin altında daha önceki indirek çalışmaların da işaret ettiği bir iyod eksikliğinin yattığı görülmektedir. Hasta grubu ile kontrol grubunun idrar iyod

düzeyleleri arasındaki fark anlamlıdır. Diğer elementlerle ilgili bir eksiklik gözükmemektedir. Hormonal parametrelerde beklenen değışiklikler çok açık bir şekilde oluşmuştur. Ötiroid olmalarına rağmen hastalarda T<sub>4</sub> düzeyleleri kontrollere göre belirgin ve anlamlı olarak düşmüş, T<sub>3</sub> düzeyleleri de anlamlı olarak yükselmiştir. TSH düzeyleleri de hasta grubunda biraz daha yüksektir. Tüm bunlar iyod eksikliği durumu için tipiktir(23, 28). Endeminin altında iyod yetersizliğinin yattığı bu durumda kesin gibidir. İlginç bir nokta, en yaygın endemiye sahip olan bu bölgenin kontrollerinde en yüksek ortalama iyod düzeylelerinin saptanmasıdır. Bu, su ve topraklarında düşük iyod nedeniyle(67) iyoddan fakir bitkisel ve hayvansal gıda maddelerini kullanmakta olan bu yöre bireylelerinin aynı zamanda iyoddan zengin deniz ürünlerini tüketmelerine bağlanabilir. Bir diğer ilginç nokta da hastalarda idrar iyodu kontrollere göre düşük olmakla birlikte diğer bölgelerin hasta değerlerinden daha yüksektir. Oysa en büyük endemik popülasyon başka çalışmaların da gösterdiği gibi bu bölgede yaşamaktadır. Bunun altında genetik faktörler(35, 88) ya da guvatrojen diğer gıdaların da katkısının olması muhtemeldir(39, 69)

Ege bölgesinde guvatr etiyojisinde başlıca etken iyod eksikliğidir. Oldukça düşük olan hasta idrar iyod düzeyleleri ile kontroller arasındaki fark anlamlıdır. Bunun yanında diğer elementlerin hiçbirisi için eksiklik görülmemektedir. Hormonal parametrelerde de bekleneceği gibi hastalarda T<sub>4</sub> değerleri kontrollere göre anlamlı olarak (P= 0.0026) düşmüş, T<sub>3</sub> değerlerinde ise artma oluşmuştur. TSH değeri de hastalarda daha yüksektir. Tüm bunlar Ege bölgesinde endemik guvatr altında temel olarak iyod eksikliği yattığını göstermektedir.

Akdeniz bölgesi için de durum benzerdir. Zaten en düşük hasta idrar iyod düzeyleleri bu bölgede saptanmıştır ve kontrollerle arasındaki fark anlamlıdır. Diğer element düzeyleleri de normal bulunmuş ve yine iyod eksikliği için tipik olan hasta T<sub>4</sub> düzeylelerinde azalma, T<sub>3</sub> düzeylelerinde anlamlı artma, TSH düzeylelerinde yükseklik saptanmıştır. Bu bölge için de guvatr endemisinin nedeni iyod eksikliği olarak gözükmektedir.

İç Anadolu bölgesi için durum net değildir. İyod düzeyleleri gerek hasta gerek kontrollerde orta derecede düşük gözükmektedir. Ancak fark anlamlı değildir. Diğer yandan hastalarda T<sub>4</sub> iyod eksikliği için beklenen şekilde ve anlamlı olarak düşmüş, ancak T<sub>3</sub> düzeyleleri artmamıştır. TSH düzeyleleri hastalarda daha yüksektir. Ek olarak çinko düzeyleleri hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu noktada iyod yetersizliği durumunda çinko eksikliğinin

güvatr gelişimi için bir stimulus olabileceğini bildiren çalışmalar(64, 81, 87) ve çinko eksikliği olan olgularda  $T_3$  artışı görülmediğini(83) ya da azaldığını(71, 91) bildiren yayınlar akla gelmektedir. Bölgede endeminin nedeni büyük olasılıkla iyod eksikliğine eşlik eden çinko yetersizliği olabilir.

Doğu Anadolu bölgesinde iyod eksikliğini bölgedeki endemide rolü yok gibi gözükmektedir. Oysa hasta grubunda selenyum ve çinko düzeyleri hem tüm gruplar içinde en düşük değerleri göstermekte hem de kendi kontrollerinden anlamlı düşüklük göstermektedir. Hormonal parametrelerden ise  $T_4$  hastalarda anlamlı bir azalma göstermekte,  $T_3$  de de ufak bir artış ve TSH da da yükseklik görülmektedir. Bu sonuçlar yorum yapmayı güçleştirmektedir. Çünkü selenyum yetersizliği durumunda  $T_4$  düzeylerinde hafif bir artış,  $T_3$  de ise ufak bir azalma beklenirdi(7, 11, 12). Bu durumda çinko ve selenyum birlikte eksikliklerini ve genetik faktörleri gözönüne almak gerekmektedir.

Güneydoğu Anadolu bölgesi için yorumda bulunmak daha kolay olacaktır. Bu bölgede idrar iyodu değerleri hastalarda daha fazla olmak üzere hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de bir hayli düşüktür. Diğer gruplara göre en düşük kontrol grubu ortalaması bu bölgede gözükmektedir. Hasta iyodları daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildir. Hastalarda çinko düzeyleri de anlamlı olarak düşüktür.  $T_4$  düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte belirgin azalmış,  $T_3$  düzeylerinde ise artış çok düşük olmuştur. Bu durum İç Anadolu bölgesinde olduğu gibi çinko eksikliği tarafından gelişimi stimüle edilmiş bir endemik güvatr tablosunu düşündürmektedir(64, 81, 87) ve çinko yetersizliği  $T_3$  artışının sınırlı olmasını açıklayabilir.

Son olarak Marmara bölgesine gelindiğinde bu bölgede de iyod düzeyleri ortalama ülke değerlerinde seyretmektedir. Hasta ve kontroller arasında farklılık yoktur. Hiçbir hormonal parametrede hasta ve kontroller arasında farklılık görülmemiştir. İlginç olarak hasta grubunda TSH da düşük bulunmuştur. Ayrıca diğer eser elementlerden hiçbirisinin eksikliğini görülmemesi bu eser elementlerin öteki bölgelerde güvatr gelişimindeki katkılarını vurgulaması açısından önemlidir. Bu bölgede güvatrın neden az geliştiğini de açıklayabilir.

Sonuç olarak Ege, Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde güvatr endemisinin altında iyod yetersizliğinin yattığı açıktır. Karadeniz bölgesinde ek olarak doğal güvatrojenler ve genetik faktörlerin rolleri de önemli olabilir. İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise hasta gruplarında saptanan çinko düzeylerindeki anlamlı düşüklük orta düzeylerdeki iyod miktarları

durumunda guvatr gelişimini kolaylaştırıyor görünmektedir. Doğu Anadolu'da selenyum ve çinko düzeyleri anlamlı olarak düşük ve iyod düzeyleri de normal gözükmektedir. Marmara bölgesinde tüm parametreler normal görünmekte olup bu bölgedeki olgular daha ziyade genetik veya diğer faktörlere bağlı olabilir.

Sorunun çözümü için etkin bir iyod profilaksisi gerekmektedir. Yeterli iyod düzeylerinin sağlanması durumunda çinko ve selenyum eksikliklerinin iyod yetersizliği durumunda ortaya çıkan guvatr gelişimini kolaylaştırıcı etkileri de dolaylı olarak engellenmiş olacaktır. Ülkemiz için optimal günlük iyod dozu 150µg/gün olarak kabul edilebilir. Bu durumda ortalama bir Türk insanının 2-3 g./gün sofraya tuzu tükettiği kabul edilirse 1g. tuzun 50µg iyod içermesi uygun olur. Nitekim piyasada mevcut olan iyodlu tuz her bir gram tuz için 50-70µg potasyum iyodür(KI) içermektedir. Bu noktada fazla problem yoktur. Ancak halk olasılıkla konunun önemi hakkında yeterince bilinçlendirilmemiştir. 1995'te yapılan bir çalışma halkın %24.2'sinin iyodlu tuz kullandığını göstermiştir(6). Bu durumda piyasaya iyodsuz tuz arzını önlenmesi, ekmeğin iyod içeriğinin balık unu ile zenginleştirilmesi(70), içme sularının iyodlanması ve toplumun bilinçlendirilmesi gibi önlemlerin üzerinde durulması gerekir.

Çalışmamız sonuç olarak, Türkiye'de gerek endemik guvatr olguları gerekse kontrollerde olmak üzere WHO kriterlerine göre orta düzeyde bir iyod eksikliği olduğunu göstermektedir. İdrar iyod düzeyleri guvatr olgularında kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmakta olup, endemiyi açıklamaktadır. Bakır ve selenyum düzeyleri genelde hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Çinko düzeylerinde ise hastalar ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu, özellikle bazı bölgelerdeki orta düzeydeki iyod yetersizliğini potansiyalize ederek endemi gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir.

## VI. ÖZET

Endemik guvatrın ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda %9.2 ila %72.4 gibi yüksek bir prevalansa sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen etiopatogenezi ile ilgili yeterli çalışmalar yapılmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda daha çok içme sularında; toprak veya gıda maddelerindeki iyod içeriği çalışılmış, ancak doğrudan idrar iyod ölçümleri esasına dayanan geniş çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca son zamanlarda endemik guvatr gelişiminde selenyum (Se), bakır (Cu) ve çinkonun (Zn) rolü olduğu ileri sürülmüştür; ancak bu konuda da ülkemiz için hiçbir veri yoktur.

Bu konuya açıklık getirmek amacıyla 105 erkek ötiroid guvatr hastası (yaş=22.25±0.19 ile) bunlara yaşadıkları bölgece ve yaşca uygun sağlıklı 84 erkekten oluşan kontrol grubu (yaş=21.81±0.28) çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda 24 saatlik idrarda iyod miktarı iyonmetre cihazında; Se, Cu ve Zn düzeyleri ise atomik absorpsiyon yöntemi ile ölçüldü. Hasta grubunda idrar iyod düzeyleri (38.7±2.26 µg/gün) kontrol grubundan (50.73±2.56 µg/gün, P=0.001) anlamlı olarak düşük bulundu. Zn değerleri de hasta grubunda (1.04±0.03 µg/ml.) kontrol grubuna (1.16±0.02 µg/ml., P=0.001) göre anlamlı olarak düşük bulundu. Se ve Cu düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Guvatrlı olgular diffüz (n=56) ve nodüler guvatrlı (n=49) olarak ayrılıp (İyod, Se, Cu ve Zn açısından) karşılaştırdığında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Hastalar coğrafi bölgeye göre incelendiğinde ise tüm bölgelerde yetersiz olmakla birlikte özellikle Karadeniz, Ege ve Akdeniz bölgelerinde belirgin iyod yetersizliği olduğu saptandı. İç Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde ise çinko yetersizliği de saptandı.

Çalışmamızda sonuç olarak Türkiye’de gerek endemik guvatr olgularında, gerekse normal popülasyonda orta derecede bir iyod yetersizliği olduğunu, bazı bölgelerdeki anlamlı düzeyde olan Zn eksikliğinin endemik guvatr etiopatogenezinde rolü olabileceğini; öte yandan Se ve Cu’nun ülkemizde endemik guvatr etiopatogenezinde rolleri olmadığı göstermiştir.

## VII. SUMMARY

Although the endemic goiter has been shown to have high prevalences such as 9.2% - 72.4% in Turkey, there isn't enough studies explaining the etiopathogenesis of it satisfactorily. There are some studies on the content of iodine in soils, drinking water and food stuff. However daily urinary excretion of iodine in goitrous people haven't been studied. Selenium (Se), Copper (Cu), and Zinc (Zn) have also been suggested to have roles in goitrogenesis recently. No data on the subject exists for Turkish population.

We studied on 105 male euthyroid goiter (mean age  $22.25 \pm 0.19$ ) and on 84 healthy male controls with matching ages (mean age  $21.81 \pm 0.19$ ). Their regions were also correspondent with the patient group. Iodine concentrations were determined by ionometric method by atomic absorption method in both groups. Daily urinary iodine excretion was determined to be significantly lower in the patient group ( $38.7 \pm 2.26$   $\mu\text{g/day}$ ) than that of controls ( $50.73 \pm 2.56$   $\mu\text{g/day}$ ,  $P=0.001$ ). Plasma Zinc concentrations were also determined to be significantly lower in patient group ( $1.04 \pm 0.03$   $\mu\text{g/ml.}$ ) than that of controls ( $1.16 \pm 0.02$   $\mu\text{g/ml.}$ ,  $P=0.001$ ). No significant difference was determined in Se and Cu concentrations between the patient and control groups. More profound iodine deficiency was determined in patients from Blacksea, Aegean, and Mediterranean regions in regional analyses. Zinc was also significantly deficient in the patients from Southeast and Central Anatolia.

In conclusion, our study discloses a moderate iodine deficiency in both endemic goiter cases and control subjects throughout in all Turkey, which indicates the important role of iodine deficiency in the etiopathogenesis of endemic goiter in the country. Zinc deficiency may also contribute to the pathogenesis in some regions. Selenium and Copper don't seem to have any role in the etiopathogenesis of endemic goiter in Turkey.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Aihara K., Nishi Y., Hatano S., Kihara M., Yoshimitsu K., Takeichi N., Ito T., Ezaki H., Usui T. : Zinc, Copper, Manganese and Selenium Metabolism in Thyroid Disease, *Am. J. Clin. Nutr.*, 40-1 : 26-35, 1984.
2. Akanji A.O., Mainasara A.S., Akinlade K.S. : Urinary Iodine Excretion in Mothers and Their Breast -Fed Children in Relation To Other Childhood Parameters, *European Journal of Clinical Nutrition*, 50 : 187-191, 1996.
3. Aktaş D., Kazkayası M., Kahramanyol M., Sayal A. : Serum Selenium Levels in Patients With Head and Neck Cancer, *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. Cilt IV Sayı 1: 18-21, 1994.
4. Allen D.K., Hassel C.A., Lei K.Y. : Function of Pituitary-Thyroid Axis in Copper-Deficient Rats, *J.Nutr.*, 112 : 1043-1046, 1982. K4
5. Amadeo J.P., Kaplan A.L. : Selenium, Zinc, Copper, *Methods in Clinical Biochemistry*, 1987.
6. Arslan P., Pekcan G., Dervişoğlu A.A. ve Ark. : 15 İilde Beslenme Eğitimi ve Araştırma Projesi, Ankara.: 1995.
7. Arthur J.R., Nicol F. and Beckett G.J. : Selenium Deficiency, Thyroid Hormone Metabolism, and Thyroid Hormone Deiodinases, *Am. J. Clin. Nutr.* ; Suppl. 57 : 236-239, 1993.
8. Aygün R. : Ankara İli Çubuk İlçesi Kışlacık Sağlık Ocağı Köylerinde Guvatr Prevalansı ve Okul Çocuklarının Temel Zihni Yeteneklerinin Gelişmesine Etkisi, H.U. Halk Sağ. Uz. Tezi, Ankara : 1980.
9. Bayram A., Erkoç M., Işimer A., Soyal A., Aydın A., Avşar A. :Konya ve Yöresinde Yaşayan Asemptomatik Kişilerde Serum Selenyum Düzeyleri, *Selçuk Ü. Tıp Fak. Dergisi*, Cilt 9, Sayı 1 :50-54, 1993.
10. Bayram A., Erkoç M., Işimer A., Soyal A., Aydın A., Avşar A. : Akut Myokard İnfarktüsülü Hastalarda Serum Selenyum Düzeyi, *Selçuk Ü. Tıp Fak. Dergisi*, Cilt 9, Sayı 2 : 214-218, 1993.
11. Becket F., Nicol P., W.H. Rae, S. Beech, Y. Guo and J.R. Arthur : Effects of Combined Iodine and Selenium Deficiency on Thyroid Hormone Metabolism in Rats, *Am. J. Clin. Nutr.*; Suppl 57 : 240-244, 1993.
12. Beckett G.J., MacDougal D.A., Nicol F. and Arthur J.R. : Inhibition of Type II Iodothyronine Deiodonase Activity in Rat Liver, Kidney and Brain Produced By Selenium Deficiency., *Biochem. J.* 259 : 887-892, 1989.
13. Behne D., Kyriakopoulos A., Meinhold H., Köhrle J. : Identification of Type I Iodothyronine 5'-Deiodinase As A Selenoenzyme, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* ; 173 : 1143-1149, 1990.
14. Behne D., Kyriakopoulos A. : Effects of Dietary Selenium on The Tissue Concentrations of Type I Iodothyronine 5'-Deiodinase and Other Selenoproteins, *Am. J. Clin. Endoc.* ; Suppl 57 : 310-312, 1993.
15. Benmiloud M., Chaoki M.L., Gutekunst R., Teichert H.M., Graham W., Dunn J.T. : Oral Iodized Oil for Correcting Iodine Deficiency : Optimal Dosing and Outcome Indicator Selection, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 79: 20-24, 1994.

16. Berghout A., Wiersinga W.M., Smith N.J., Touber J.L.: The Value of Thyroid Volume Measured By Ultrasonography in The Diagnosis of Goiter, *Clin. Endocrinol. Oxford*, 28 : 409-414, 1988.
17. Berry J.B. and Larsen P.R. : Molecular Cloning of The Selenocysteine-Containing Enzyme Type I Iodothyronine Deiodinase, *Am. J. Clin. Nutr.; Suppl* ::57:249-255, 1993. (18)14
18. Bircan I. : Antalya'da 5-11 Yaş Çocuklarda Guvatr Sıklığı, *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 54 : 79-83, 1989.
19. Bourdoux P., Delange F., Filetti S., Thilly C., Ermans A.M. : Reliability of The Iodine /Creatinine Ratio : A Myth ? *Thyroid Disorders Associated With Iodine Deficiency And Excess, Serono Symposia*, 22, Raven Press, New York : 145-147, 1985.
20. Bourdoux P., Thilly C., Delange F. and Ermans A.M. : A New Look at Old Concepts in Laboratory Evaluation of Endemic Goiter, *Pan American Health Organization, WHO Scientific publication no 502* : 115-129, 1986.
21. Bourdoux P. : Measurement of Iodine in the Assessment of Iodine Deficiency, *IDD Newsletter* 4 : 8. 1988.
22. Bourdoux P : Biochemical Evaluation of Iodine Status , *Iodine Deficiency in Europe*, Plenum Press, New York : 120-124 , 1993.
23. Boyages C.S. : Iodine Deficiency Disorders, *J. Clin. Endoc. And Met.*, Vol.77 No 3 : 587-591, 1993.
24. Braverman E.L. : Thyroid Dysfunction Induced By Excess Iodine, *Iodine Deficiency in Europe*, Plenum Press, New York : 83-88. 1993.
25. Braverman L.E., Chanoine J.P., Leonard J.L. : Selenium, Iodine and Thyroid, in *Iodine Deficiency in Europe*, *Life Sciences Vol. 241* : 71-77, 1993.
26. Brent G.A., Moore D.D., Larsen P.R. : Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression, *Annu. Rev. Physiol.* 53 : 17-35, 1991.
27. Burgi H., Supersaxo Z., Selz B. : Iodine Deficiency Diseases in Switzerland One Hundred Years After Theodor Kocher's Survey-A Historical Review With Some New Goitre Prevalence Data, *Acta Endocrinol Copenh.* , 123 : 577-590, 1990.
28. Bürgi U., Gerber H., Studer H. : Goitrogenesis in Iodine Deficiency, *Iodine Deficiency in Europe*, *Life Sciences Vol. 241* : 61-67, 1993.
29. Christensen S.B., Ericsson U.B., Janson L., Tibblin S., Melander A. : Influence of Cigarette Smoking on Goitre Formation, Thyroglobulin and Thyroid Hormone Levels in Women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58 : 615-618, 1984.
30. Clarke K.H., McCullagh S.F., Winikoff D. : The Use of Intramuscular Depot of Iodized Oil As A Long -Lasting Source of Iodine, *Med. J. Aust.* 47 : 89-92, 1960.
31. Combs G.F., Combs S.B. : *The Role of Selenium in Nutrition*, London, Academic Press: 1986.
32. Contempre B., Le Moine O., Dumont J.E., Denef J.F., Many M.C. : Selenium Deficiency and Thyroid Fibrosis. A Key Role for Macrophages and Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), *Molecular and Cellular Endocrinology*, 124 : 7-15, 1996.
33. Corvilain B., Contempné B., Longombé A.O., Goyens P., Gery-Decoster C., Lamy F., Vanderpas J.B. and Dumont J.E. : Selenium and The Thyroid: How The Relationship Was Established., *Am. J. Clin. Nutr. Suppl.*, 57 : 244-248, 1993.

- 34.**Delange F. : Anomalies in Physical and Intellectual Development Associated With Severe Endemic Goiter, Pan American Health Organization, WHO Scientific publication no 502 : 49-67, 1986.
- 35.**Delange F., Bastani S., Benmiloud M., DeMaeyere., Isayama M.G., Koutras D., Muzzo S., Niepomniszcz H.: Definitions of Endemic Goiter and Cretinism, Classification of Goiter Size and Severity of Endemias, and Survey Techniques. Pan American Health Organization. WHO. Scientific publication no 502: 373-376. 1986.
- 36.**Delange F., Heidemann P., Bourdoux P., Larsson A., Vigneri R., Klett M., Beckers C. and Stubbe P. : Regional Variations of Iodine Nutrition and Thyroid Function During The Neonatal Period in Europe, *Biology of the Neonate* , 49 : 322-330, 1986.
- 37.**Delange F. : Neonatal Hypothyroidism : Recent Developments, *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.2, No3 : 637-652. 1988.
- 38.**Delange F. Fisher D.A. and Gliner D. : Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism, *Research in Congenital Hypothyroidism*, Plenum Publishing Corporation : 173-185, 1989.
- 39.**Delange F. : Cassava and The Thyroid, *Environmental Goitrogenesis*. CRC Press, Boca Raton,Fl : 173-194 , 1989.
- 40.**Delange F., Bürgi H. : Iodine deficiency disorders in Europe, *Bulletin of the World Health Organization*,67 (3):317-325. 1989.
- 41.**Delange F. : Endemic Cretinism, *The Thyroid*. Lippincot Co. publ., Philadelphia, 60 : 942-954, 1991.
- 42.**Delange F. : Requirements of Iodine in Humans , *Iodine Deficiency in Europe* , NATO ASI series: Life Sciences Vol.241 : 5-12 , 1992.
- 43.**Delange F., Dunn J.T., and Gliner D. : General comments, conclusions, and final recommendations, *NATO ASI Series A: Life Sciences Vol.241* Plenum Publishing Co Ltd. : 473-476, 1992.
- 44.**Delong G.R. : Effects of Nutrition in Brain Development in Humans, *Am. J. Clin. Nutr. Suppl.*, 57 : 286-290,1993.
- 45.**Diplock A.T. : Indexes of Selenium Status in Human Populations, *Am. J. Clin. Suppl.*, 57 : 256-258. 1993.
- 46.**Drexhage G.F., Botazzo D.,Doniach L., Bitensky J. : Evidence for Thyroid-Growth-Stimulating Immunoglobulins in Some Goitrous Thyroid Diseases , *Lancet I* : 287-291, 1980.
- 47.**Dumont J.E., Ermans A.M., Maenhaut F.C., Stanbury J.B. : Large Goitre As A Maladaptation To Iodine Deficiency, *Clin. Endocrinol.*. 43 : 1-10, 1995.
- 48.**Elnagar B., M. Eltom, F.A. Karlsson, A.M. Ermans, M. Gebre-Medhin, P. Bourdoux. :The Effects of Different Doses of Oral Iodized Oil on Goiter Size, Urinary Iodine, and Thyroid-Related Hormones, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 891-897, 1995.
- 49.**Erdoğan M.F., Erdoğan G. : Endemic Goiter in Turkey: Is Iodine Really Deficient, *IDD Newsletter Vol.13.No.1* : 8, 1997.
- 50.**Erdoğan M.F., Kamel N. : Türkiye'nin Değişik Coğrafi Bölgelerinden Gelen Hastalarda Ötiroid Guvatr Etiyolojisinde İyod Eksikliğinin Yeri, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 16 : 364-370., 1997.
- 51.**Eser S. : Yurdumuzda Guvatr, *İstanbul Üniversitesi Tıp Fak. Mec.*, 19 : 114, 1956.

- 52.**Fierro-Benitez R., Casar R., Stanbury J.B., Rodriguez P., Garces F., Fierro-Renoy F. : Long Term Effects of Correction of Iodine Deficiency on Psychomotor and Intellectual Development, Towards The Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency, PAHO Pub. No: 502 : 182-200, 1986.
- 53.**Gaitan E. : On Some Goitrogen Factors in Waters, Endocrinology, Proc. of the 4<sup>th</sup> International Congress of Endocr. Washington: 1143-1147 , 1972.
- 54.**Golstein J.,Corvilain B., Lamy F., Paquer D., Dumont J.E. : Effects of a Selenium Deficient Diet on Thyroid Function of Normal and Perchlorate Treated Rats, Acta. Endocrinol., 118 : 495-502, 1988.
- 55.**Goyens P., Golstein J., Nsombola B.,Vis H.,Dumont J.E. : Selenium Deficiency As A Possible Factor in The Pathogenesis of Myxoedematous Endemic Cretinism, Acta. Endocrinol., 114 : 497-502, 1987.
- 56.**Grubeck B., Buchan G., Sadeghi R., Kissonerghis M., Turner M., Pirich K., Roka R. : Transforming Growth Factor Beta Regulates Thyroid Growth, J. Clin. Invest, 1989 : 764-768, 1989.
- 57.**Hacıbektaşoğlu A., Irmak H., Özgüven V., Barut A., Pahsa A., Işimer A. : Akut ve Kronik Viral Hepatitler ile Post Hepatitik Siroz Olgularında Serum İz Element Düzey Değişikliklerinin Araştırılması, GATA Bülteni 35 : 125-132, 1993.
- 58.**Hatemi H., Urgancıoğlu İ., Yenici O., Uslu H. ve ark. :Türkiye’de Endemik Guvatr, İstanbul, Emel Matbaacılık : 38,1988.
- 59.**Hennesy W.B. : Goiter Prophylaxis in New Guinea With Intramuscular Injections of Iodized Oil, Med. J. Aust. 51: 505-512, 1964.
- 60.**Hetzel BS, Potter BJ, Dulberg EM. The Iodine Defficiency Disorders: Nature, Pathogenesis and Epidemiology. World Rev Nutr Diet 1990.
- 61.**Jubiz W., Carlile S., Lagerquist L.D. : Serum Thyrotropin and Thyroid Hormone Levels in Humans Receiving Chronic Potassium Iodide, J.Clin. Endocrinol. Metab., 44 :379-383, 1977.
- 62.**Karmarkar M.G., Praparkaran D. and Godbole M.M. : 5'-Monodeiodinase Activity in Developing Human Cerebral Cortex, Am. J. Clin. Nutr. Suppl;57 : 291-294, 1993.
- 63.**Keyou Ge and Guangqi Yang : The Epidemiology of Selenium Deficiency in The Etiological Study of Endemic Diseases in China, Am. J. Clin. Nutr. Suppl.:57: 259-263, 1993.
- 64.**Kirchgessner M., Roth H.P. : Influence of Zinc Depletion and Zinc Status on Growth Hormone Levels in Rats, Biol. Trace Elem. Res. 7 : 263-268, 1985.
- 65.**Knowlws M.B., Brodie K.G. : Determination of Selenium in Blood by Zeeman Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry Using a Palladium Ascorbic Acid Chemical Modifier, Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 3 : 511-516,1988.
- 66.**Koloğlu S., Koloğlu L.B., Erdoğan G. : Değişik Beslenme Çeşitlerinin Tavşanlarda Tiroidin Anatomik ve Histolojik Yapısı Üzerindeki Tesirleri ve Besinin”Thyocyanate “Muhteviyatının Bu Husustaki Rolü, A. Ü. Tıp Fak. Mec., XXI-3 : 719. 1968.
- 67.**Koloğlu S, Kologlu LB. Su ve Gıda Maddeleri ile Vücuda Giren Günlük İyod Miktarı. A Ü Tıp Fak Mec 1966.
- 68.**Koloğlu S, Koloğlu LB. Doğu Karadeniz Bölgesi Guvatr Endemisindeki Tabii Guvatrojenlerin Rolü Üzerinde İnceleme. A Ü Tıp Fak Mec 1968.

- 69.Koloğlu S. : Türkiye'de Endemik Guvatr, Ankara, Emel Matbaacılık, 1984.
- 70.Koloğlu S: Ötiroid.Guvatr, Temel ve Klinik Endokrinoloji, Medical Network.:201-230, 1996.
- 71.Kralik A., Eder K., and Kirchgessner M. : Influence of Zinc and Selenium Deficiency on Parameters Relating To Thyroid Hormone Metabolism, Horm. Metab. Res., 28 : 223-226, 1996.
- 72.Kralik A., Kirchgessner M., Eder K. : Concentrations of Thyroid Hormones in Serum and Activity of Hepatic 5' Monodeiodinase in Copper-Deficient Rats, Z Ernahrungswiss 35:3 : 288-291, 1996.
- 73.Lamberg,B.A.: Iodine Deficiency Disorders and Endemic Goitre. European Journal of Clinical Nutrition ,47: 1-8 ,1993
- 74.Larsen P.R. and Ingbar S.H. : Endemic Goiter, Textbook of Endocrinology, Williams : 455-465.1995.
- 75.Luterotti A., Svjetlana T., Zanic S., Tihana M. Juretic D. : Rapid and Simple Method For the Determination of Copper, Manganese and Zinc in Rat Liver by Direct flame Atomic Absorption Spectrometry, Analyst, 117 : 141-143, 1992.
- 76.Ma T, Guo J, Wang F :The Epidemiology of Iodine Deficiency Disorders in China, Am. J. Clin. Nutr. Suppl., 57 : 264-266, 1993.
- 77.McCullagh S.F. : The Huon Peninsula Endemic, The Effectiveness of An Intramuscular Depot of Iodized Oil in Control of Endemic Goitre, Med. J. Aust. 50: 769-777, 1963.
- 78.Meinhold H., Campos-Barros A., Behne D. : Effects of Selenium and Iodine Deficiency on Iodothyronine Deiodinases in Brain, Thyroid and Peripheral Tissue, AMA Jg.19 : 8-12, 1992.
- 79.Meinhold H., Campos-Barros A., Walzog B., Köhler R., Müller F. and Behne D.: Effects of Selenium and Iodine Deficiency on Type I, Type II and Type III Iodothyronine Deiodinases and Circulating Thyroid Hormones in The Rat, Experimental and Clinical Endocrinology 101 : 87-93, 1993.
- 80.Michalkiewicz M., Huffman J.L., Connors J.M., Hedge G.A. : Alterations in Thyroid Induced by Varying Levels of Iodine Intake in the Rat, Endocrinology, 125 : 54-59.-720
- 81.Mills J.F., Quarterman J., Chesters J.K., Williams R.B., Dalgarno A.C. : Metabolic Role of Zinc, Am. J. Clin. Nutr.22 : 1240-1249, 1969.
- 82.Minuto F., Barreca A., Monte Del P., Cariola G., Torre G.C. Giordano G. : Immunoreactive Insulin-Like Growth Factor I and IGF-Ibinding protein Content in Human Thyroid Tissue, J. Clin. Endocrinol. Metab. 68 : 621-629, 1989.
- 83.Oliver J.W., Sachan D.S., Su P., Applehans F.M. : Effects of Zinc Deficiency on Thyroid Function, Drug-Nutr.Interact. 5 : 113-124, 1987.
- 84.Öztürk F., Bayraktar Z., Aydın A., Abbanoğlu F., Koç B., Işımer A. : Yaş Bağlı Makula Dejeneresansında Eser Elements, Ret-vit.1 : 148-151. 1993.
- 85.Pekcan H., Pekcan G., Aykut M., Ünal A. : Kayseri ve Yöresinde Endemik Guvatr Sıklığı, Kayseri Ü. Gevher Nesibe Tıp Fak. Mec., 1 : 239.1979.
- 86.Pisarev M.A., Chazenbalk G.D., Valsecchi R.M., Burton G., Krawiec L. : Inhibition of Goiter Growth and of Cyclic AMP Formation in Rat Thyroid by Iodinated Derivatives of Arachidonic Acid, J. Endocrinol. Invest, 11 : 669-675, 1988.
- 87.Prasad A.S. : Clinical Endocrinological and Biochemical Effects of Zinc Deficiency, Clinics in Endocrinology and Metabolism, Saunders Co. London : 567-589, 1985.

- 88.** Sanchez Franco F., L. Cacicedo, G. Morreale de Escobar and F. Escobar del Rey : Nutrition and Iodine Versus Genetic Factors in Endemic Goitre, *J. Endocrinol. Invest.* 6 : 185-187, 1983.
- 89.** Scrazzer G.N., White O.A. and Schnider C.J. : Cancer Mortality Studies.II, Statistical Association With Dietary Selenium Intakes., *Bioinorganic Chem.*, 7 : 23-24, 1977.
- 90.** Selmanpakoğlu A.N., Çetin C., Sayal A., Işimer A. : Trace Element Levels in Serum, Urine and Tissues of Burn Patients, *Burns*, 20(2) :99-103, 1994.
- 91.** Smith J.G.G., D. van der Heide, G. van Tintelen, A.C. Beynen : Thyroid Function in Rats With Iodine Deficiency Is Not Further Impaired By Concurrent Marginal Zinc Deficiency, *Br. J. Nutr.*, 70 : 585-592, 1993.
- 92.** Studer H, Gerber H. Histomorphological and Immunohistochemical Evidence That Nodular Goiters Grow by Episodic Replication of Multiple Clusters of Thyroid Follicular Cells, *J. Clin. Endocrinol. Metabol* 1992.
- 93.** Sungur T, Karapars R, Paya D. Toplum Sağlığı Yönünden Türkiye İçme Sularında İyod ve Flor Konsantrasyonlarının Saptanması. *Doğa Bilim Dergisi* 1981.
- 94.** Thilly C.H., Delange F., Golstein J., Ermans A.M. : Endemic Goiter Prophylaxis By Iodized Oil, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36 : 1196-1204, 1973.
- 95.** Tonglet R., Bourdoux P., Tshilembi M., Ermans A.M. : Effect of Low Oral Doses of Iodized Oil in The Control of Iodine Deficiency in Zaire, *N. Engl. J. Med.*, 326: 236-241, 1992.
- 96.** Westermark K., Westermark B., Karlsson F.A., Ericsson L.E. : Location of Epidermal Growth Factor Receptors on Porcine Thyroid Follicle Cells and Receptor Regulation By Thyrotropin, *Endocrinology* , 118 : 1040-1045, 1986.