

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KIRIKKALE İLİNDE 7-16 YAŞ GRUBU OKUL ÇAĞI
ÇOCUKLARINDA İDRAR İYOT DÜZEYLERİ VE
GUATR SIKLIĞI

DR.BARIŞ ÇAKIR

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: 7104
Tasnif no: 247/2/64/9104

2009

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OLCAY EVLİYAĞLU

KIRIKKALE
2009

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan 'Kırıkkale İlinde 7-16 Yaş Grubu Okul Çağı Çocuklarında İdrar İyot Düzeyleri ve Guatr Sıklığı' isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından Dr. Barış ÇAKIR'ın **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/02/2009

Doç.Dr. Olcay Evliyaoğlu
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Selda Bülbül
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

Doç.Dr. Didem Aliefendioğlu
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı ve eğitimimi katkılarıyla zenginleştiren hocam Sn. Doç.Dr. Olcay Evliyaoğlu'na;

Uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sayın bölüm başkanımız Prof.Dr. Selda Bülbül'e;

Asistanlığım süresince klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde katkıda bulunan çok değerli hocalarım; Sn. Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu, Sn. Prof.Dr. Cüneyt Ensari ve Sn. Yard. Doç.Dr. Fulya Demirçeken'e Eğitimimin ilk yıllarındaki katkılarından dolayı değerli hocalarım Sn. Prof.Dr. Ülker Koçak, Sn. Yard.Doç.Dr.Cihat Şanlı, Sn.Yard.Doç.Dr.Meryem Albayrak ve Sn. Yard. Doç. Dr. Emine Mısırlıoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışma olanağı bulduğum sevgili asistan arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emek harcayan, fedakarlıklarını esirgemeyen anneme ve babama, biricik kardeşim Başak Çakır'a teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında bana sevgi ve sabırla destek olan eşim ve çalışma arkadaşım Dr.Elif Pınar Çakır'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çakır Barış. Kırıkkale ilinde 7-16 yaş grubu okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeyleri ve guatr sıklığı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2009

İyot eksikliği ülkemizde önemli bir sorundur. İyot alımı gereksinimi karşılanmadığında iyot eksikliği bozuklukları ortaya çıkar. İyot eksikliğini belirlemede en uygun yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür.

Kesitsel olarak planlanan çalışmamızda Kırıkkale'de 7-16 yaş grubu okul çocuklarında iyot eksikliği ve guatr prevelansının saptanması amaçlandı. İki farklı sosyoekonomik yapıdaki ilköğretim okulunda, idrar iyot analizleri ve guatr incelemeleri yapıldı. İdrar iyot ölçümü için sabah ilk idrar örnekleri alındı. İdrar iyot düzeyleri kolorimetrik metod ile ölçüldü. Guatr tanısı için palpasyon kullanıldı.

Yaş ortalaması 10,36±2,38 yıldır. Çalışmaya 203'ü erkek, 200'ü kız 403 çocuk alındı. Olguların %51'i düşük sosyoekonomik düzeyli okuldan ve %49'u yüksek sosyoekonomik düzeyli okulandı. Çocukların % 29,5'inde guatr saptandı. Bu değer bölgemizde guatrın endemik olduğunu göstermektedir. İyotlu tuz kullanım oranı %77 idi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek okuldaki olguların iyotlu tuz kullanım oranları daha yüksekti. Olguların 186'sında ortanca idrar iyotu 100 µg/L nin altındaydı. Kırıkkale'de iyot eksikliği prevelansı % 46,1 olarak belirlendi. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan okulda ortanca idrar iyot düzeyi daha yüksek bulundu. Guatr sıklığı ile iyot eksikliği düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Guatr saptanan olguların, guatr saptanmayan olgulara göre ortanca idrar iyot düzeyleri düşük bulundu. İyotlu tuz kullanımı ile iyot eksikliği arasında anlamlı ilişki saptandı. İyotlu tuz kullanmayan olguların ortanca idrar iyot düzeyi, iyotlu tuz kullanan olguların ortanca idrar iyot düzeyine göre düşük bulundu.

Sonuç olarak ilimizde iyot yetersizliği önemli bir sorundur. İyotlu tuz kullanımı yeterince yaygınlaştırılmamıştır. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması ve etkinliğinin artırılması gerekmektedir. Kırıkkale ilinde guatr endemiktir. İyot eksikliği derecesine göre guatr prevelansının yüksek

ABSTRACT

Çakır Barış. Urinary iodine levels and incidence of goiter among school aged children at 7-16 years old in Kırıkkale, Kırıkkale University Medical Faculty Pediatrics Departments Speciality Thesis, Kırıkkale 2009

Iodine deficiency is an important problem in our country. Iodine deficiency occurs when body iodine demands are not supplied. Urinary iodine level measurement is the most appropriate tests to determine iodine deficiency.

We aimed to determine iodine deficiency and goiter prevalence among the 7-16 aged school children in Kırıkkale in our cross sectionally planned study. Urinary iodine analysis and goiter examinations were performed in 2 schools that have different socioeconomic status in city center of Kırıkkale. Urine samples were collected as first urine at morning. Urinary iodine levels are measured colorimetrically. Goiters are diagnosed by palpations.

203 male, total 403 children were included to the study with median age $10,36 \pm 2.38$ years. 51% children were from low socio-economic level school, %49 were from high one. Goiter was diagnosed in %29.5 of whole children. This finding shows that goiter is endemic in our region. The rate of iodinated salt usages was %77 in whole subjects. It was found that rate of iodinated salt usage were higher in high socioeconomic state school children. Mean urinary iodine level was measured under $100 \mu\text{g/L}$ in 186 of whole subjects. Prevalences of iodine deficiency in Kırıkkale was determined as %46.1. Mean urinary iodine level was measured lower in goiter diagnosed children than others. Median urinary iodine level of non iodinated salts users was measured lower than users.

In conclusion , iodine deficiency is an important problem in our city. Iodinated salts usage and its efficacy should be increased. Goiter is endemic in Kırıkkale. Prevalence of goiter is higher in comparison to iodine deficiency, this findings considers that other goitrogens are effective in goiter.

Key words : Goiter, iodine, iodine deficiency, Kırıkkale

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v-vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii-ix
SİMGE VE KISALTMALAR	x-xi
ŞEKİLLER	xii-xiii
TABLolar	xiv-xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-68
2.1. Tiroid bezi	3-5
2.1.1. Anatomi	3
2.1.2. Histoloji	4
2.2. Tiroid hormonları	5-25
2.2.1. Tiroid hormon biyosentezi	5-10
2.2.2. T4 ve T3'ün dokulara taşınması	10-13
2.2.3. Tiroid hormonlarının etkileri	13-17
2.2.4. Tiroid hormonlarının metabolizması	17-21
2.2.5. Tiroid hormon salgılanmasının düzenlenmesi	22-25
2.3. İyot	26-57
2.3.1. İyot kaynakları	26
2.3.2. İyot metabolizması	26-28
2.3.3. İyot eksikliği	28-41
2.3.4. Toplum düzeyinde iyot beslenmesinin değerlendirilmesi ve izlemi	41-44
2.3.5. Dünya'da iyot beslenmesi durumu	45-48
2.3.6. Türkiye'de iyot beslenmesi durumu	48-54
2.3.7. İyot eksikliğinden korunma ve profilaksi	55-57

2.4. Guatr	58-68
2.4.1. Endemik guatr	62-68
GEREÇ ve YÖNTEM	69-71
BULGULAR	72-88
SONUÇLAR	89-90
TARTIŞMA	91-100
SONUÇ	101-102
KAYNAKLAR	103-119
EKLER	
EK 1: Kırıkkale ilinde 7-16 yaş grubu okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeyleri, tiroid volümleri ve guatr sıklığı araştırması bilgilendirme ve izin formu	
EK 2: Kırıkkale ilinde 7-16 yaş grubu okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeyleri, tiroid volümleri ve guatr sıklığı araştırması için form	
EK 3: Tüm olguların yaşları ve yüzdeleri	
EK 4: Tüm olguların idrar iyot düzeyleri	

SİMGE VE KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
CAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cDNA	: mRNA'da kaydı yapılmış tanımlayıcı DNA klonu
DİE	: Devlet İstatistik Enstitüsü
DİT	: Diyodotirozin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ICCIDD	: International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders
IDD	: İodine Deficiency Disorders
IGF	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
İEB	: İyot eksikliği bozuklukları
MDI	: Monodeiyodinaz
MİT	: Monoiyodotirozin
mRna	: Messenger RNA
NIS	: Sodyum iyot kanalları
rT3	: Reverse triiyodotironin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Pre Albumin
Tg	: Tiroglobulin
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimulating Hormon
TTR	: Transtiretin

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Tiroid bezinin anatomisi	3
2.2. Tiroid bezinin histolojisi	4
2.3. Tiroid hormon biyosentezi	5
2.4. NIS proteini	6
2.5. Na/I simport taşıyıcısı	7
2.6. Tiroglobulin iyodinizasyonu.	8
2.7. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyası	9
2.8. Çekirdek reseptörlerine tiroid hormon bağlanması	16
2.9. Tiroid hormon metabolizması	18
2.10. TSH'nın moleküler yapısı	22
2.11. Hipotalamohipofizer aks	24
2.12. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen	25
2.13. Beyin büyüme hızıyla ilişkili olarak fetal ve erken postnatal yaşam esnasında tiroid fonksiyonunun ontogenezi ve insanlardaki regülasyonu	36
2.14. Dünya'da iyot beslenme durumu	46
4.1. Olguların yaş dağılımı	72
4.2. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı	73
4.3. Olguların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı	73
4.4. Olguların sosyoekonomik düzeye göre dağılımları	74
4.5. Olguların guatr evrelemesi	75
4.6. Olguların cinsiyetlerine göre guatr sıklığı	76
4.7. Yaşla guatr sıklığı arasındaki ilişki	77
4.8. İyotlu tuz kullanım oranları	78
4.9. Sosyoekonomik düzey ve iyotlu tuz kullanımı	79
4.10. Yaşlara göre median idrar iyot düzeyi dağılımı	80
4.11. İyot eksikliği oranları	81
4.12. İyot eksikliği olan olguların dağılımı	82
4.13. Sosyoekonomik düzeye göre idrar iyot düzeyleri	83

4.14. Sosyoekonomik düzey ve ortanca idrar iyot düzeyleri	83
4.15. Palpasyonla guatr saptanan ve saptanmayan olguların ortanca idrar iyot düzeyleri	84
4.16. İdrar iyot düzeyine göre guatr prevelansı	85
4.17. İyotlu tuz kullanımına göre iyot eksikliği prevelansı	86
4.18. İyotlu tuz kullanımına göre ortanca idrar iyot düzeyleri	87
4.19. İyotlu tuz kullananlarda iyot eksikliği prevelansı	88
4.20. İyotlu tuz kullananmayanlarda iyot eksikliği prevelansı	88
4.21. İdrar iyot düzeylerine göre kız ve erkek olguların dağılımı	88
5.1. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmadığı 2002 yılından önceki ve iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştığı 2002 yılından sonraki idrar iyot düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda idrar iyot düzeyleri artan iller.	97
5.2. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmadığı 2002 yılından önceki ve iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştığı 2002 yılından sonraki idrar iyot düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda idrar iyot düzeyleri azalan iller	98
5.2. 2002 yılından sonra çalışma yapılan illerin idrar iyot düzeyleri	98

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. TBG sentezini etkileyen faktörler	11
2.2. Tiroid hormon bağlayan proteinlerin özellikleri	13
2.3. Tiroid hormon etkileri	15
2.4. T3'ün transkripsiyonunu arttırdığı genler	17
2.5. T3'ün transkripsiyonunu azalttığı genler	17
2.6. Steroid hormon retinoik asit reseptör superfamilyasına ait reseptörler	18
2.7. T4 den T3'e dönüşümü azaltan faktor ve durumlar	19
2.8. İyodotironin monodeiyodinaz enzimleri	21
2.9. TSH'nın tiroid metabolizmasındaki etkileri	23
2.10. TSH salınımına etki eden faktörler	24
2.11. İyot eksikliği nedenleri	29
2.12. Yaşa göre önerilen günlük iyot miktarları	30
2.13. İyot eksikliğinin primer hedef organı olan tiroid bezindeki olumsuz etkileri	31
2.14. İdrar iyot miktarına göre iyot eksikliğinin sınıflandırması	33
2.15. İyot eksikliği bozuklukları	34
2.16. Nörolojik kretenizm ve miksödematöz kretenizm karşılaştırılması	38
2.17. Hafif ve orta derecede iyot eksikliği durumlarında infantlarda okul çağı çocuklarında nöropsikoentellektüel defisitler üzerine yapılan çalışmalar	40
2.18. Bir bölgenin iyot durumunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	44
2.19. DSÖ 1993 - 2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeylerine göre ülkelerdeki iyot beslenme durumu	47
2.20. DSÖ 1993-2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında guatr prevelansı	48
2.21. Türkiye'de iyot eksikliği ve guatr prevelansı ile ilgili yapılan bazı çalışmalar	50-53

2.22. Erdoğan ve arkadaşları 2002 yılı 20 bölgede Türkiye İyot Durumu Monitörizasyon Projesi kesin raporu	54
2.23. İyotlama programı öncesi Türkiye'deki guatr prevalansı	57
2.24. Konjenital ve akkiz guatr yapan nedenler	60
2.25. Diffüz ve noduler guatr nedenleri	61
2.26. Endemik guatr oluşumunda sorumlu bulunan faktörler	63
3.1. İdrar iyot düzeylerine göre iyot durumu	71
4.1. Olguların yaşlara göre frekansları	72
4.2. Kız ve erkek olguların guatr evrelerine göre dağılımı	75
4.3. İdrar iyot düzeyleri	79
4.4. İyot eksikliği olan olguların idrar iyot düzeylerine göre dağılımı	81
5.1. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda palpasyon metodu ile saptanan guatr sıklık oranları	93
5.2. DSÖ'ne göre iyot yeterlilik kriterleri	95
5.3. DSÖ'ne göre 2002 yılında Türkiye'de iyot beslenme durumu	96

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde bir halk sağlığı sorunu olan iyot eksikliği, gelişmiş ülkelerde tamamen çözülmüş olmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1).

Bir toplumda günlük iyot alımı gereksinimi karşılamadığında bir dizi fonksiyonel ve gelişimsel bozukluklar ortaya çıkar. İyot eksikliği bozuklukları (İEB) (*Iodine deficiency disorders-IDD*) adı verilen bu bozukluklar arasında tiroid işlev bozuklukları, endemik guatr ve kretenizm, doğurganlıkta azalma, perinatal ve bebek ölüm hızında artma sayılabilir (2). Ciddi iyot eksikliği ile oluşan kretenizm retardasyon spektrumunun bir ucu iken, diğer ucunda ise mental yeteneğin hafif ve belirgin olmayan baskılanması vardır (3,4). İyot eksikliği, yalnızca her yaşta guatra yol açan bir sorun değil aynı zamanda çocuk sağlığı bakımından özellikle fetus ve bebekte beyin zedelenmesine yol açabilen günümüzde önlenabilir zeka geriliğinin en sık karşılaşılan nedeni olarak kabul edilmektedir (5).

Guatr, iyot eksikliği ile birçok çevresel ve beslenmeye ilişkin faktörlerin etkisiyle oluşur. İyot eksikliği en önemli nedendir ve diğer faktörlerin guatrojenik etkileri, iyot eksikliği zemininde belirgin olmaktadır. Bir yerleşim bölgesinde 6-12 yaş grubundaki çocuklarda %5'den daha fazla guatr olgusu varsa bu yerleşim bölgesine endemik guatr bölgesi denir. Endemik guatrın en sık nedeni iyot eksikliğidir (5).

İyot eksikliği bozuklukları Türkiye'de halen önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. İyot eksikliği bozukluklarını önlemek için temel yaklaşım günlük iyot alımını arttırmaktır. İyot alımını arttırmak için en iyi yöntem olarak tuzların iyotlanması benimsenmiştir. Sofra tuzlarının iyotlanma programı 1999 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu program öncesinde yapılan iyot taramalarında ülkemizde orta-ciddi derecede iyot eksikliği saptanmıştır. Ancak tuzların iyotlanmasından sonra ülkemizin iyot durumu hakkında yayınlanmış yeterli çalışma yoktur. Kırıkkale ilinin iyot durumunu gösteren bir

Çalışma bugüne kadar yayınlanmamıştır.

Bu alışmada Kırıkkale ilinde iyot eksikliği ve guatr prevelansının belirlenmesi amaçlandı.

Elde edilen verilerin ülke çapındaki iyot eksikliği tarama programına katkıda bulunacağı inancındayız.

GENEL BİLGİLER

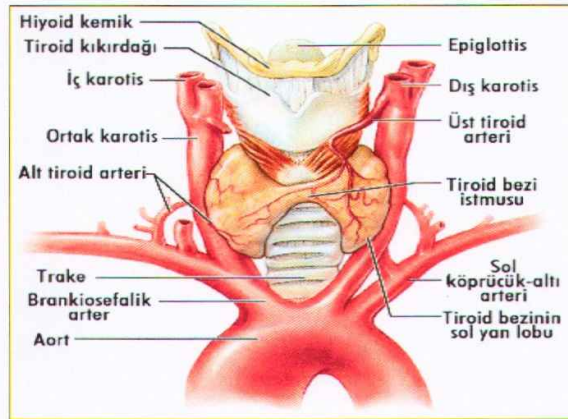
2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Anatomi

Tiroid bezi damar bakımından zengin bir iç salgı bezidir. Tiroid bezi ortalama 20-30 gr ağırlığında olup, bir istmusla birleşen iki lobdan oluşur. Trakeanın hemen önünde yerleşir ve kısmen trakeayı çevreler. Yüzde 70-80 oranında piramidal lob denen bir küçük lob daha bulunur. Piramidal lob daha çok sol lobdan köken alır.

Süperior ve inferior tiroid arterler ile beslenir. Lenfatik kapiller bir ağ tüm tiroid foliküllerini sarar, yüzeysel subkapsüler lenf pleksusuna açılır. Buradan parakapsüler bölgeye, pretrakeal, jugular ven ve rekürren sinir boyunca bulunan ilk kademe lenf bezlerine drene olur (Şekil 2.1).

Sinirleri; Nervus larengus inferior (N. Rekürrens) ve Nervus larengus süperior, nervus vagus'un dallarıdır (6).



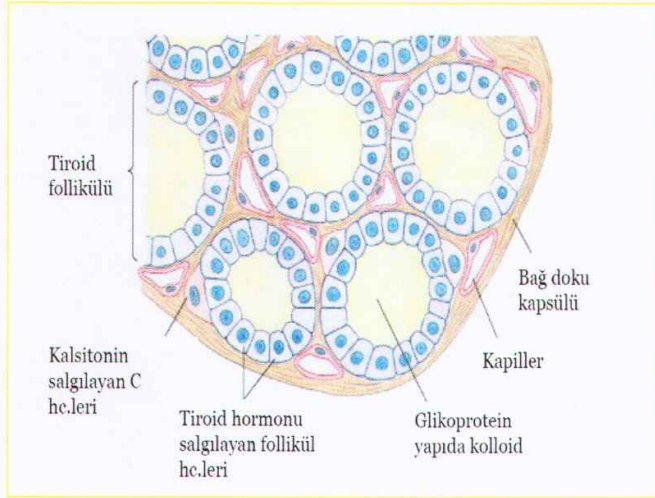
Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomisi

2.1.2. Histoloji

Tiroid parankim dokusu stroma içine yerleşmiş embriyolojik kökeni farklı 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur (Şekil 2.2).

Bu hücreler (6) ;

1. Follikül hücreleri: Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olup hücrelerin en büyük yüzdesini oluşturur.
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur. Follikül epitelyum hücreleri arasında veya tiroid interstisyumunda yer alırlar. Bu hücrelerin follikül hücrelerinden farkı, follikül lümenine sınırlı olmaması ve mitokondri yönünden zengin olmasıdır.
3. Ultimobrankial cisim artıklarından oluşan, görevini yitirmiş epitelyum hücreleri.



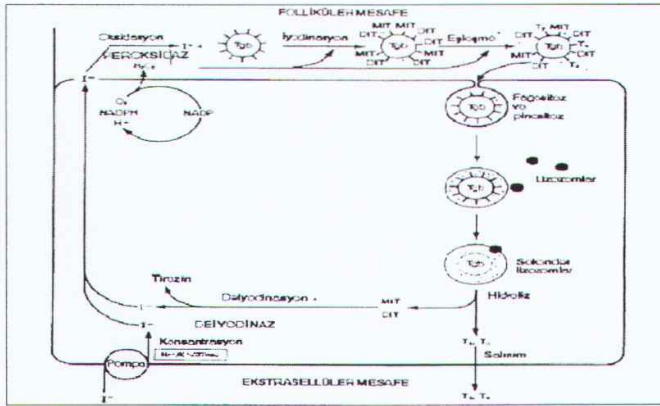
Şekil 2.2. Tiroid bezinin histolojisi

2.2. TİROİD HORMONLARI

2.2.1. Tiroid hormon biyosentezi

Tiroid hormonları tiroid folliküllerindeki epitelyal hücrelerde üretilir. Tiroid hormonunun sentez ve salınım basamakları sırasıyla (Şekil 2.3) (7):

1. Tiroid glandı tarafından iyodun yakalanması.
2. Tiroglobulin (Tg) sentezi.
3. Yakalanmış iyodun iyodotirozinler olarak organifikasyonu (monoiyodotirozin [MIT] ve diiyodotirozin [DIT]).
4. İyodotironinler oluşturmak üzere iyodotirozinlerin birleşmesi (T4 ve triiyodotironin [T3]) ve folliküler koloidde depolanması.
5. Kolloid damlacıkların piknositozu ve sitoplazmik fagolizozomlarda MIT, DİT, T4 ve T3 salılabilmek için Tg'nin hidrolizi.
6. MIT ve DİT'nin deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içindeki döngüsü.

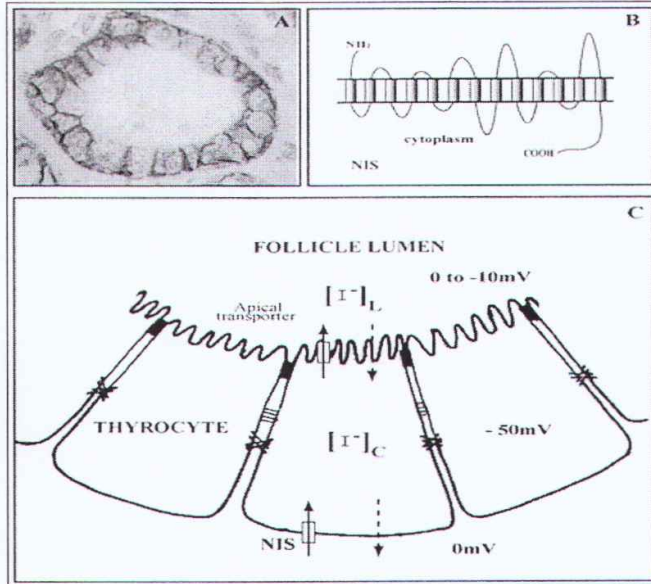


Şekil 2.3. Tiroid hormon biyosentezi

İyot tiroid hormon sentezindeki ana maddelerden biridir. Tiroid hücreleri bazal mebranı iyodu aktif olarak hücre içine pompalar. Tiroid hücreleri plazmadan iyodu alır ve konsantre eder (8,9). Tiroid bezi plazmadan 20-50 kat daha fazla iyot içerir (10). Tiroid bezinin aktivitesi alınan iyot miktarına bağlıdır. Graves gibi hipertiroidi durumlarında ise tiroid bezi plazmadan 100 kat daha fazla iyot içerir.

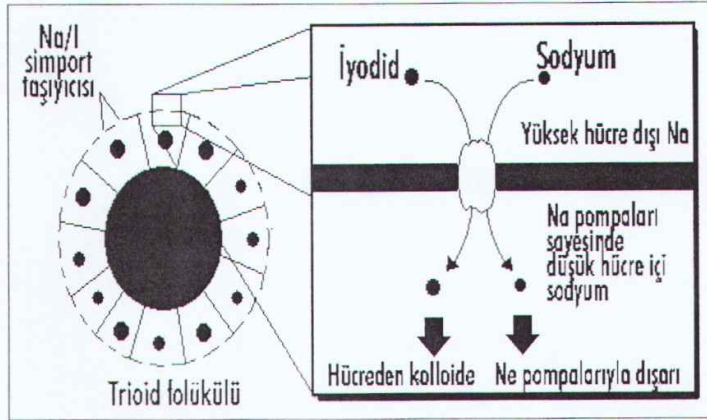
Tiroid bezi iyot dışında da bir çok iyonu (bromid, astatid, perteknetat, rhenate ve klorat) konsantre eder. Floridi ise konsantre edemez (11).

İyot alımı enerji bağımlıdır ve O₂'e ihtiyaç duyar. Qubain, digitoksin ve diğer kardiyak glikozidler invitro ortamda iyot alımını engeller (12). İyot alımı tiroid hücrelerinde membran ATP az bağımlıdır. İyot, Na-iyot kanalları ile hücre içine alınır (Şekil 2.4). Sodyum-iyot kanalları (NIS) tiroisitlerin hücre membranlarının bazolateralinde yer alır (13).



Şekil 2.4. NIS proteini (10) A) NIS proteinlerin immüno lokalizasyonu; tiroisitlerin hücre membranının bazolateralinde yer almaktadır. B) NIS polipeptit zincirinin membran topolojisinin şematik sunumu. C) Tiroid follikülüne ekstrasellüler sıvıdan iyot geçişi.

NIS in kontrol ettiği iyot alımı, Na bağımlı aktif bir transportla meydana gelir. Kullanılan enerji Na'un oluşturduğu elektrokimyasal gradient yoluyla oluşur. Sodyumun hücre içine girişi esnasında, iyot elektrokimyasal gradient farkına rağmen Na ile birlikte hücre içine girmektedir (Şekil 2.5) (13).

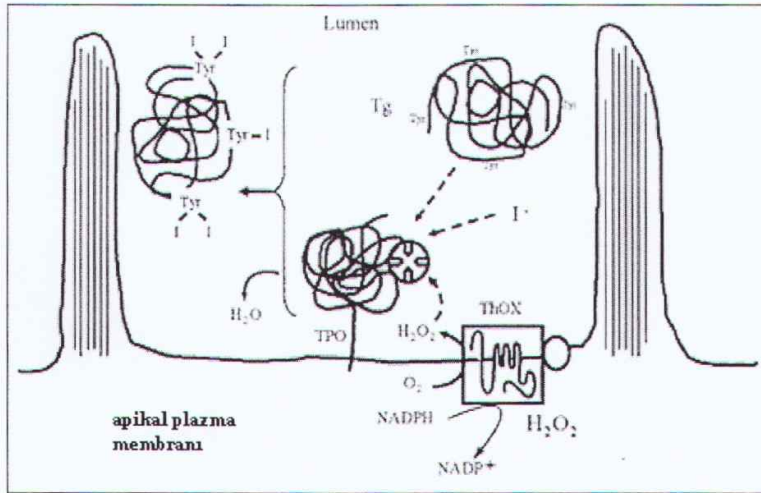


Şekil 2.5. Na / I simport taşıyıcısı

Dai ve arkadaşları tarafından NIS, cDNA'sı ilk kez fare RTL5 hücrelerinde klonlandı (14). Faredeki bu NIS geninin molekül ağırlığı 3kb'dır ve 1854 tane nükleotidden oluşan 618 aa'lık bir polipeptit zincirinden oluşmuştur. Olgun protein 85 kd ağırlığında bir glikoproteindir (15,16). Onüç tane alt grubu vardır. Karboksi terminalleri stoplazmada bulunurken, amino terminalleri hücre dışında bulunur (17). Leyvi ve arkadaşları modeline göre Na iyonu transport proteinine bağlanır bu bağlanma işlemi için iyot gereklidir (18). Bağlanma sonucunda kompleks, iki tane sodyum bir tane iyodun transferini sağlar. İnsan NIS geni 19. kromozomda lokalizedir (19). TSH, NIS geni ekspresyonunu ve iyot transportunu artırır (16,17). Fazla iyot alımı sonucunda tiroid bezine iyot transportunda azalma olur (Wolf- Chaikoff Etkisi). İyot transportunda ki bu azalmanın nedeni NIS ekspresyonunda olan azalmadır (20). Hem NIS mRNA'sı, hem de, NIS proteini TGFβ ve diğer iyot alımını engelleyen inhibitör faktörler tarafından baskılanır. (21,22). Son zamanlarda yapılan çalışmalar NIS'in fonksiyonel önemine odaklanmıştır (23,24). Defektif iyot transportuna neden olan birkaç NIS geni mutasyonu

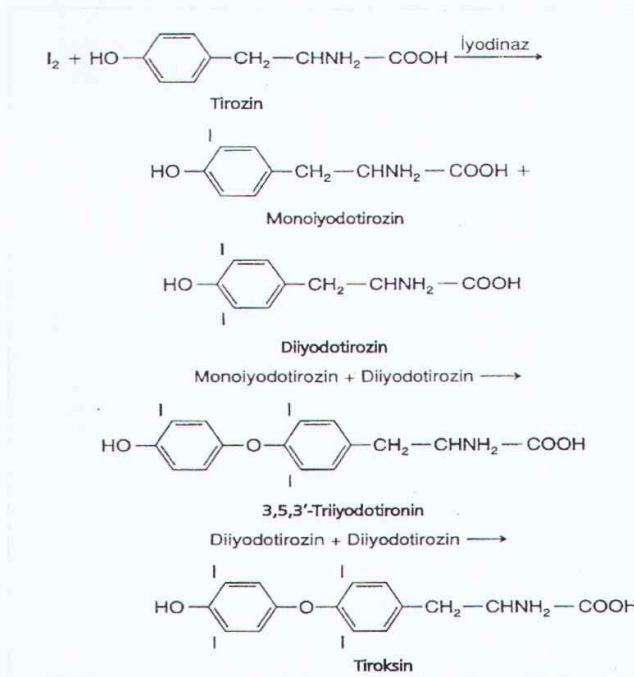
insanlarda rapor edilmiştir (25,26).

Tiroid içine alınan iyot çok kısa bir süre serbest halde kalır sonra hızlı bir şekilde okside edilir. İyodun oksidasyonuna, organifikasyon denir. Oksidasyon hücrenin apeksinde meydana gelir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyodun bağlanacağı protein olan tiroglobulin (TG) gereklidir. TPO geni 2. kromozomun kısa kolunda yer alır. Aktivitesi için hidrojen peroksit enzimine ihtiyaç duyar. Bu peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer. TG tiroid bezi içinde en fazla miktarda bulunan proteindir. Tiroid hormon sentezi ve depolanmasında iskelet görevi görür. TG endoplazmik retikulumda sentezlendikten ve golgi cisimciğinde karbonhidrat eklendikten sonra hücre apikal membranında TPO yanında yerini alır. Burada okside olmuş iyot TG üzerindeki tirozine TPO enzim etkisi ile bağlanarak MIT oluşturur. MIT'nin bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile DİT oluşur (organifikasyon) (Şekil 2.6). TG üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DİT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliği durumunda ise bu oranlar azalır (6).



Şekil 2.6. Tiroglobulinin iyodizasyonu (13)

Tirozin önce MIT'e sonra DİT'e iyotlanır. Birkaç dakika, saat ve hatta gün içinde giderek artan miktarda DİT birbirine kenetlenir. Kenetlenme mekanizması tam olarak anlaşılammıştır, ancak olasılıkla iki tiroglobulin molekülü arasında bir birleşme söz konusudur. Çünkü depolanan folliküler tiroglobulinin moleküler ağırlığı yaklaşık 670.000'dir ve bu orijinal olarak salgılanan tiroglobulinin iki katıdır. Kenetlenme reaksiyonunun ana hormonal ürünü tiroglobülin molekülünün bir parçası olarak kalan tiroksindir. Ayrıca bir molekül MIT'le bir molekül DİT birbirine kenetlenir ve depolanmış hormonun onbeşte biri kadar olan triiyodotironin oluşur (Şekil 2.7) (27).



Şekil 2.7. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyası (27)

Birleşme işlemi gerçekleştiğinde iyodotirozin molekülleri TG'e peptit bağları ile bağlı olarak bulunur. Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir tiroglobulin molekülü 1-3 tiroksin molekülü ve her 14 tiroksin

molekülü için ortalama 1 triiyodotironin molekülünü kapsar (27). T4 ve T3 içeren iyodotiroglobülin molekülleri, uyarım sonucunda kolloid içinden endositoz yoluyla follikül hücreleri içine alınır. Follikül hücreleri içinde oluşan salgısal damlacıklar, geçici olarak lizozomlarla birleşirler. Follikül hücrelerinin sekonder lizozomlarında proteolitik enzimlerle iyodotiroglobülin yıkılır; T4 ve T3 serbestleşirler. Serbestleşen T4 ve T3 mikrotubulleri ve mikroflamanları kapsayan bir salgılama işlemi sonucunda kana verilirler. Tiroidden salınan en önemli hormon T4'dür. Vücuttaki total T3'ün ancak %15'i tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferel dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur.

2.2.2. T4 ve T3 'ün dokulara taşınması

Tiroid hormonlarının, %1'lik bölümü hariç hepsi kanda taşıyıcı proteinlerle taşınırlar. Kan dolaşımına geçen T4'ün hemen hemen tümü plazma proteinlerine tutunur. Taşıyıcı proteinler; tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve albumindir. Bağlanma afinitelerinin en yüksekten en düşüğe sırası; TBG, TBPA (Tiroksin Bağlayan Pre Albumin) ve albumindir. Bağlayıcı proteinler tiroid hormonlarını yıkılmaktan koruyarak ve böbreklerden atılmalarını önleyerek plazmada kalma sürelerini uzatırlar. Ayrıca proteine bağlı T4 ve T3 hormonları, tiroid bezinin işlevinde geçici azalma hallerinde hedef dokulara hormon sağlayacak hazır bir depo görevi görürler. Tiroid hormonları da steroid hormonları gibi sadece serbest forma geçtiklerinde aktiftirler ve fizyolojik etkilerini, serbest T4 ve T3 aracılığı ile gerçekleştirirler (28).

Tiroksin bağlayan globulin (TBG)

TBG; glikoprotein yapısında ve 54 kDa ağırlığında, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ globulinleri arasında elektroforetik hareketliği olan ana bağlayıcı proteindir (28).

İlk kez 1952 yılında tanımlandı (29) ve 1982 yılında primer yapısı ortaya çıkarıldı. Karaciğerde 415 aa'li tek bir polipeptid zinciri olarak

sentezlenir (30). Geni X kromozomunun uzun kolundadır (Xq22.2) (31,32).

Serumdaki T4 ve T3 ün %75'i TBG'e bağlanır. Bu proteindeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler serumdaki iyodotironin düzeylerine önemli etkilerde bulunur . TBG, sadece 1 tane iyodotironin bağlar ve T4'e affinitesi T3'den daha fazladır (33). Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T4 için en önemli taşıyıcı protein TBG'dir. Bağlanma reaksiyonları tama yakındır, bu nedenle ötiroid durumlarda, serbest T4 ve T3, total hormon düzeylerinin yaklaşık sırasıyla %0.03 ve %0.30'ü kadardır. Absolut ortalama serbest T4 ve T3 konsantrasyonları yaklaşık olarak sırasıyla 20 ve 3pg/ml dir. Adolesan ve erişkinlerde TBG'nin plazma konsantrasyonu 1.0-3.0mg/dl, tiroksin-bağlayan prealbuminin 20-30mg/dl, albüminin ise 2-5g/dl'dir (28). Çocuklarda TBG düzeyi erişkinlerden yüksektir ve adolesan dönemde kademeli olarak erişkin seviyelere düşer (7).

Tablo 2.1. TBG sentezini etkileyen faktörler

TBG Artması	TBG Azalması
<ul style="list-style-type: none"> • Hamilelik • Östrojen • Tomaksifen • Kronik aktif hepatit • Akut intermittant porfiri • Biliyer siroz 	<ul style="list-style-type: none"> • Androjenler • Yüksek doz glukokortikoidler • Kronik karaciğer hastalıkları • Nefrotik sendromlar

Östrojenler TBG üretimini artırırken, androjenler ve anabolizan steroidler ise TBG üretimini azaltırlar (Tablo 2.1). Plazma proteininde ve diğer ilgili proteinlerde olan bozukluklar kendilerini tiroid hormonu ile ilgili bozukluklarmış gibi gösterebilirler. TBG'nin kanda arttığı durumlarda, TBG bir yandan tiroidden salgılanmakta olan T4'ü kendine bağlamayı sürdürürken, serumda serbest olarak dolaşan T4'ü de kendine bağlayıp, total plazma T4 yoğunluğunda artmaya, serbest T4 düzeyinde ise düşmeye neden olmaktadır (28).

Transtiretin (TTR)

Transtiretin; transportasyon, tiroksin ve retinol kelimelerinden üretilen bir tanımlamadır. Serumda tiroksin ve retinolü taşıyan proteini tanımlar. Transtiretinin serum elektroforezinde albüminden hemen önce gelmesinden dolayı Tiroksin Bağlayan Pre Albumin olarak da isimlendirilir.

TTR molekül ağırlığı 55 kDa olan karbohidrat içermeyen yüksek asiditesi olan ve 127 aa içeren tetramer yapısında bir proteindir (34). T4 bağlayabilme özelliği ilk kez 1958 yılında tanımlanmıştır (35). Vitamin A taşıma özelliği ise sonradan öğrenilmiştir (36,37). Geni 18. kromozomda (18q11.2-12.1) bulunur (38).

Ağır hastalıklar, nefrotik sendrom, karaciğer hastalıkları, kistik fibrozis, hipertiroidizm ve protein-kalori malnütrisyonlarında serum TTR konsantrasyonları azalır (39-41). İlet cell karsinomalı hastaların bazılarında serum TTR konsantrasyonları artar (42).

ALBÜMİN (HSA)

HSA 66,5 kDa molekül ağırlığında, karaciğerde sentezlenen, yüksek miktarda sistin içeren ve karbohidrat içermeyen 585 aa'lık proteindir (43).

Spesifik taşıyıcı proteinlerin bağlama kapasiteleri aşıldığında albümine bağlanma olur. Geni 4. kromozomda (4q11-q13) bulunur (44). İyodotironinlere düşük afinitesi vardır. Serumdaki TT4'ün yaklaşık %3'ünü, TT3 'ün ise yaklaşık % 6'sını bağlar (28). Tiroid bağlayıcı proteinlerin özellikleri tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Tiroid hormon bağlayan proteinlerin özellikleri (45)

	TBG	TTR	ALBÜMİN
Moleküler ağırlık (k Dalton)	54	55	66,5
Yapı	Monomer	Tetramer	Monomer
Karbonhidrat %	20	-	-
T4 ve T3 bağlama bölgesi sayısı	1	2	Birkaç
T4 için K_a (M^{-1})	10 1X10	8 2X10	6 1,5X10
T3 için K_a (M^{-1})	9 1X10	6 1X10	5 2X10
Serum konsantrasyon (mg/lt)	16	250	40.000
T4 için dağılımı	75	20	5
T3 için dağılımı	75	<5	20
Yarılanma ömrü (gün)	5	2	15
Bozulma hızı (mg/gün)	15	650	17.000

2.2.3. Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid hormonlarının genel etkisi çok sayıda genin çekirdekdeki transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu yüzden vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır (27). Tiroid hormonlarının birçok sistem üzerinde etkileri vardır. Tiroid hormonlarının etkileri Tablo.2.3'de sunulmuştur.

T3'ün yaklaşık %80'i tiroid bezi dışında periferde T4'den oluşur. %20'si ise tiroid bezinde sentezlenerek dolaşıma verilir. Karaciğer, T3'ün tiroid dışı oluşumunda önemli rol oynar (46). Karaciğerden sonra, böbrekler ve iskelet kasları dönüşümde rol oynar (47).

Tiroid hormonlarının hedef hücelere pasif difüzyon aracılığı ile girdiği ilk bilgi olmasına rağmen hücreye girişinin taşıyıcı mediatörler aracılığı ile olduğu kesinleşmiştir (46).

Hücre membranlarında T4 ve T3'ün her biri için iki stereospesifik bağlayıcı yer tanımlanmıştır (48). Serbest hormon hücre membranına penetre olur. Hücre içine geçen tiroid hormonları bir çok etkinin ortaya çıkmasını sağlayan spesifik nükleer reseptörlere bağlanır (Şekil.2.8). T3 nükleer reseptörlere T4'den 10 kat daha fazla afinite göstermektedir (7). Spesifik nükleer reseptörlere bağlanmadan önce, T4 'ün hemen hemen tümü, bir iyodür iyonu deiyodine edilerek T3'e dönüşür. Sonuçta reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin yaklaşık %90'ı T3 ve yalnızca %10'u T4'dür (27). T3-reseptör bağlanması *messenger* RNA ve protein sentezini kontrol ederek gen transkripsiyonunu stimule eder ve birçok dokudaki tiroid hormonu etkisi ortaya çıkar (Tablo.2.4 ve Tablo.2.5).

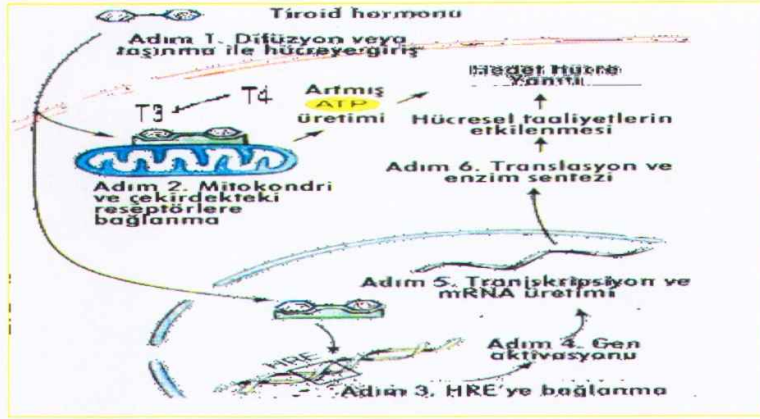
Tiroid hormon nükleer reseptörleri steroid hormon/retinoik asit reseptor superfamilyasındandır ve DNA transkripsiyon faktörü olarak çalışırlar (Tablo.2.6).

İnsanlarda tiroid hormon nükleer reseptörünü kodlayan iki tane gen vardır. Bir tanesi alfayı kodlayan ($TR\alpha$) 17. kromozom üzerinde, diğeri betayı kodlayan ($TR\beta$) 3. kromozom üzerindedir. Her gen birçok mRNA türlerini üretebilir ($TR\alpha1$, $TR\alpha2$, $TR\beta1$, ve $TR\beta2$).

$TR\alpha1$ ve $TR\beta1$ birçok dokuda bulunan ana reseptörlerdir. $TR\beta2$ hipofiz bezinde ve bazı beyin bölümlerinde, $TR\alpha2$ gelişen beyin dokusunda bulunur (7,49).

Tablo 2.3. Tiroid hormonlarının etkileri (49)

Santral sinir sistemi
Hücre migrasyonunu ve maturasyonunu uyarmak Dendritik arborizasyonu ve sinaptik yoğunluğu uyarmak Myelinogenesi arttırmak
Büyüme ve gelişme üzerine
Hipofizden büyüme hormonu sentezini ve sekresyonunu uyarmak Büyüme hormonunun IGF-1'üzerine olan etkilerini arttırmak Büyüme faktörlerinin yapısını arttırmak (epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, eritropoetin) Kemik metabolizmasını ve büyümesini uyarmak
Termojenik etkileri
Mitokondriyal enzim sentezini uyarmak Kahverengi yağ dokusunda ve kasta UCP-1 ve UCP-3'ü uyarmak Membran Na, K –ATP azını uyarmak
Metabolik etkileri
Karaciğerde, Lipojenik enzimleri uyarmak, hepatik glutamin sentetaz ve α -amiolevulinik asit sentetazı uyarmak, prolaktinin laktalbumin sentezini arttırmak, büyüme hormonunun beta 2 öglobulin sentezini arttırmak
Plazma membranında, Glukoz transportunu uyarmak Adrenerjik reseptör bağlanmasını arttırmak



Şekil 2.8. Çekirdek reseptörlerine tiroid hormon bağlanması

Tablo 2.4. T3'ün transkripsiyonunu arttırdığı genler (50)

Yağ asit sentetaz	Miyozin ağır zincir
GH	Fosfoenolpirüvat karboksikinas
Malic enzim	RC3
Moloney leukemia virus enhancer	Spot 14 lipogenik enzim
Miyelin basic protein	Tip I 5'-deiyodinas
	Uncoupling protein

Tablo 2.5. T3'ün transkripsiyonunu azalttığı genler (50)

1) Epidermal growth faktör reseptör	2) Miyozin ağır zicir β
3) Prolaktin/TSH α	4) TSH β
5) TRH	6) Tip II 5'-deiyodinas

Tablo 2.6. Steroid hormon/ retinoik asit reseptör superfamilyasına ait reseptörler

Tiroid hormon reseptörleri (TR)
Retinoik asit reseptörleri (RAR)
Progesteron reseptörleri (PR)
Mineralokortikoid reseptörleri (MR)

2.2.4. Tiroid hormonlarının metabolizması

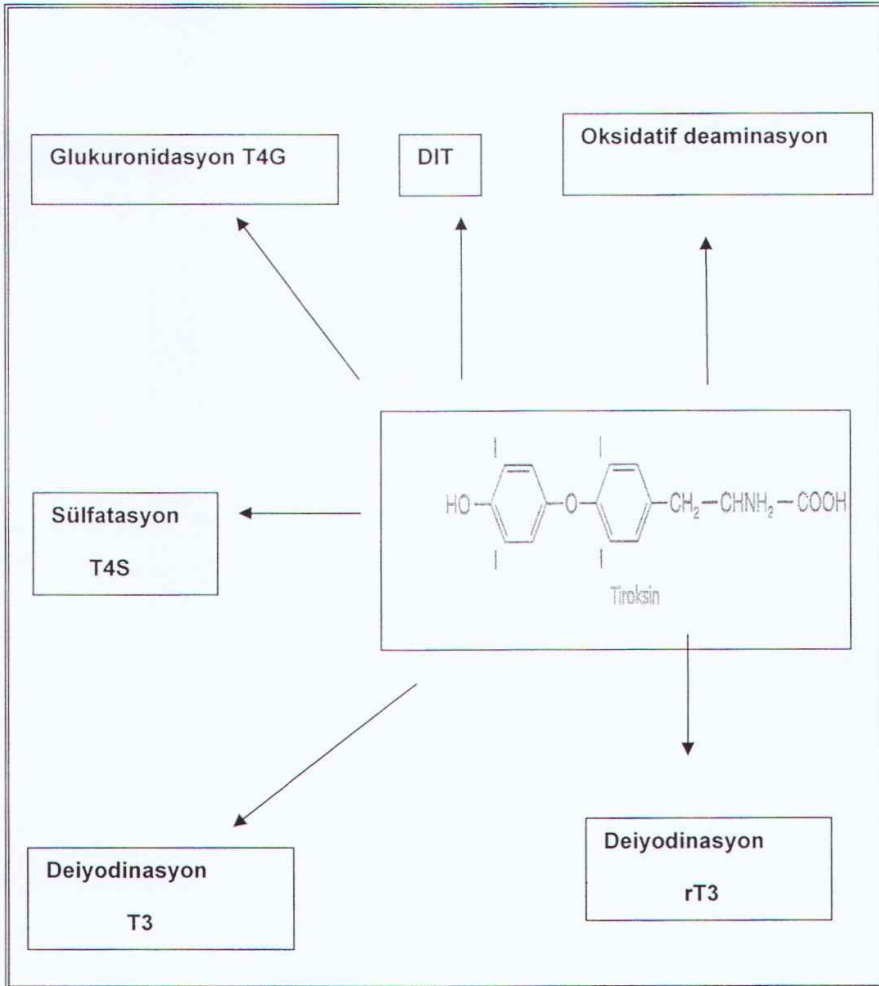
Tiroid hormon metabolizmasında en önemli yolu deiyodinasyon oluşturur (51). Tiroksin metabolizmasının ilk basamağı T3'e veya rT3'e deiyodinasyondur. Birçok dokuda bu enzimatik reaksiyonlar olabilirse de, karaciğer ve böbrek deiyodinasyon için en önemli bölgelerdir (52).

T3'ün çoğu T4'ün periferik dokulardaki enzimatik dış halka deiyodinasyonu ile oluşur. rT3 ise T4'ün iç halka deiyodinasyonu ile oluşan inaktif metabolittir. rT3'ün tiroid bezinden sekresyonu önemsenmeyecek kadar azdır. Normalde T4'ün 1/3'ü enzimatik dış halka deiyodinasyonu ile T3'e dönüşür. Yaklaşık 1/3'ü de enzimatik iç halka deiyodinasyonu rT3'e dönüşür. T4'ün kalanı ise glukuronidasyon ve sülfasyonla metabolize edilirler (53).

Diğer metabolik yollarla; dekarboksilasyon ve deaminasyon olayları sonucunda tetraiyodotiroasetik asit (tetrak) ve triiyodotiroasetik asit (triak) metabolitleri haline dönüştürülürler. Tetrak ve triak, ¼ oranında hormon aktivitesi gösterirler, fakat etkileri hızlı başlar ve hipokolesterolemik etkilidirler. T4 ve T3, karaciğerde glukuronik asitle ve daha az olarak da sülfat ile konjuge olur ve safra ile inaktif konjugatlar halinde atılırlar.

Bu deiyodinasyonları katalizleyen 3 enzim vardır. Bu enzimler monodeiyodinaz tip1, tip 2 ve tip 3 enzimleridir. Geçen son 10 yılda bu üç

enzimin yapıları anlaşıldı. Merkezlerinde selonosistein rezidüleri içeren 250-280 aa'lık homolog selenoproteinler saptandı. Bu gelişmeler ışığında tiroid hormonlarının üretimi ve metabolizmasının iyot ve selenyuma bağımlı olduğu anlaşıldı (53). Tiroid hormon metabolizmasında kullanılan yollar Şekil.2.9' da sunulmuştur.



Şekil 2.9. Tiroid hormon metabolizması (53)

Monodeiyodinaz tip 1

Deiyodinaz enzimleri arasında vücutta en fazla bulunan MDI enzimidir. Başlıca karaciğer parankim hücreleri, renal proksimal tübüllerde, ve tiroid folliküler hücrelerde bulunurlar (54-58). Ek olarak iskelet kasında, kalp kasında ve diğer dokularda bulunur.

249-278 aa içeren homolog protein yapısındadır. Gen lokasyonu 1p32-33 dür.

Karaciğerdeki monodeiyodinaz tip1 periferel T3 oluşumunun büyük bir kısmını ve plazma rT3'ün klirensini sağlar (54-57). Bu enzimin inhibisyonu T4'den T3 dönüşümünü azaltır. Hipertiroidide karaciğer ve böbrekteki enzim aktivitesi artarken, hipotiroidide enzim aktivitesi azalır. Diyetdeki selenyum eksikliği de T4'den T3 dönüşümünü engeller. T4 den T3'e dönüşümü azaltan faktörler ve durumlar Tablo.2.7 ' de sunulmuştur.

Tablo 2.7. T4 den T3'e dönüşümü azaltan faktörler ve durumlar (49)

Fetal yaşam
Kalori kısıtlanması
Karaciğer hastalıkları
Ciddi sistemik hastalıklar
Ilaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Propiltiyourasil • Glukokortikoidler • Propranolol (hafif etkili) • Iyotlu kontrast x-ray ajanları (iopanoik asit, ipodat sodium) • Amiadoron
Selenyum eksikliği

Monodeiyodinaz tip 2

En fazla beyinde, hipofiz bezi ve kahverengi yağ dokusunda bulunur (54-58). Gen lokasyonu 14q24.2-q24.3 dür. Ana görevi santral sinir sisteminde hücre içi T3 düzeyinin sağlanmasıdır. Intrauterin yaşamda, beyin ve kalp için T4 den T3 dönüşümü için deiyodinaz-II gerekmektedir. Bu sebeple monodeiyodinaz tip 2 en erken, intrauterin devreye giren enzimler

arasındadır. Beyin ve kalbin gelişimi ve işlevinde bu çok önemlidir. Kahverengi yağ dokusunda doğumu hemen takip eden saniyelerde, ısı oluşturabilmesi için bu enzime yeterince sahip olması gerekmektedir (59).

Hipotiroidide enzim aktivitesi artarken hipertiroidide enzim aktivitesi azalır. Monodeiyodinaz tip 1 den farklı olarak propiltiourasile dirençlidir.

Monodeiyodinaz tip 3

Plasentada, gebe uterusunda, embriyonik ve fetal dokularda bulunur. Gen lokasyonu 14q32 dir.

Gelişmekte olan fetusu tiroid hormonunun aşırı etkilerinden korur. Erişkinlerde ise plazma T3'ün temizlenmesinde ve rT3 oluşumunda önemli rol oynar (54-58).

İntrauterin dönemde plasenta dışında beyin ve derideki monodeiyodinaz tip 3 düzeyleri hipertiroidide artarken, hipotiroidide azalır (60).

Mortimer ve arkadaşları (61) 1996 yılında insanlarda izole edilen plasenta lobülünün T4 ile perfüzyonu sonucunda fetüs dolaşımında son derece az T4 saptanmasına karşılık, anne ve fetüs dolaşımında rT3 düzeyinin yükseldiğini fark etmişlerdir. Aynı araştırmada ortama monodeiyodinaz tip1 ve tip 3 inhibitörünün eklenmesi rT3 düzeyinde azalma yaratırken fetal dolaşımdaki T4 konsantrasyonunda önemli artışa neden olmuştur. Bu bulgular insan plasentasında monodeiyodinaz tip1 ve tip 3'ün anneden fetusa T4 geçişinin kontrolünde önemli bir faktör olduğunun kanıtı olarak ileri sürülmektedir. Sonuç olarak plasentada T4'ün iç halkasının deiyodinasyon derecesi T4'ün fetusa geçini kontrol eden ana faktördür (6). Böylece fetus ve beyni T4 eksikliğinden veya fazlalığından korumuş olur (62).

Monodeiyodinaz enzimlerinin özellikleri Tablo.2.8' de sunulmuştur.

Tablo 2.8. İyodotironin monodeiyodinaz enzimleri (53)

Enzim	Bulunduğu dokular	Tercih ettiği substratlar	Ürünler	Görevi	Km	Hipotiroidi	Hipertiroidi
Tip I	Karaciğer, böbrek, tiroid	$rT3 > T4 > T3$	T2, T3, T1S, T2 S	Plazma T ₃ düzeyini sağlar	0,1-10 mM	Azalır	Artar
Tip II	Beyin, hipofiz, kahverengi adipoz doku, keratinositler, plasenta	$T4 > rT3$	T3S, T2 S, T2, T3	Santral sinir sisteminde hücre içi T ₃ düzeyini sağlar	1 nM	Artar	Azalır
Tip III	Plasenta, beyin, epidermis	$T3 > T4$	RT3, T2	T ₄ ü, rT ₃ ve 3,3-T ₂ 'e dönüştürerek inaktif hale getirir.	10 nM	Azalır	Artar

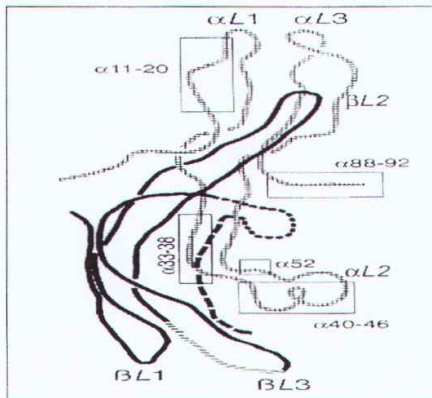
2.2.5. Tiroid hormon salgılanmasının düzenlenmesi

Vücutta metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için tiroid hormonunun her zaman uygun miktarlarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için hipotalamus ve ön hipofiz yolu ile işleyen özel feedback mekanizmaları, tiroid salgı hızını kontrol eder (27).

TSH

TSH, glikoprotein yapısında bir hormondur. Ön hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. Molekül ağırlığı 28000-30000 dalton arasındadır. Toplam 92 aa'ten oluşan α ve 118 aa'ten oluşan β olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (Şekil.2.10).

TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda, uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece en yüksek düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nun sirkadiyen ritmi denir (63,64). TSH'nın günde 50-200 mU arasında sentezlenir. Hipotiroidide ise 4000 mU/gün üzerindeki değerlere çıkabilir. Metabolik klirensi 25 ml/dk/m²'dir (65).



Şekil 2.10. TSH'nin moleküler yapısı

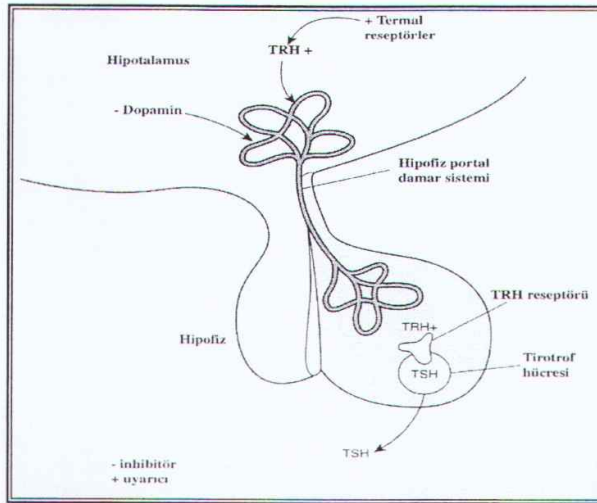
TSH tiroid folliküler hücrelerinin plazma membranında bulunan TSH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bağlanmadan sonra TSH reseptörleri hücre içi G proteinleri ile birleşir, adenilat siklaz aktive olur ve CAMP yapımı ve depolanması uyarılır. CAMP hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive etmek üzere bir ikincil haberci olarak görev yapar. Bunun sonucunda TSH'nın tiroid metabolizmasındaki etkileri ortaya çıkar. TSH tiroid glandüler hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır (Tablo.2.9) (27).

Tablo 2.9. TSH'nın tiroid metabolizmasındaki etkileri (27)

- 1) Folliküllerde daha önceden depo edilmiş olan tiroglobulinin proteolizisinin artması sonucu tiroid hormonlarının dolaşıma salınımı ve folliküler maddenin azalması
- 2) Glandüler hücrelerde iyodür tutulma hızını arttıran iyodür pompa aktivitesinin artması ve tiroid hormonu oluşumu için kenetlenmenin artması
- 3) Tirozinin iyotlanması artması ve tiroid hormonu oluşumu için kenetlenmenin artması
- 4) Tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitelerinin artması
- 5) Tiroid hücrelerinin sayısının artmasına ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelyumunun follikül içine çok sayıda katlantı oluşturması

TSH'nın yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan; TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı etkiye sahipken somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları ise baskılayıcı etkiye sahiptir (Tablo.2.10) (63).

TRH hipofiz portal damar sistemine salınır ve hipofizden TSH sentezini ve sekresyonunu uyarır (Şekil.2.11). TRH salınımı santral ve periferik termal sensörler tarafından düzenlenir. Ek olarak dopamin ve somatostatin TSH salınımını baskılar (49).



Şekil 2.11. Hipotalamohipofizer aks (49)

Tablo 2.10. TSH salınımına etki eden faktörler

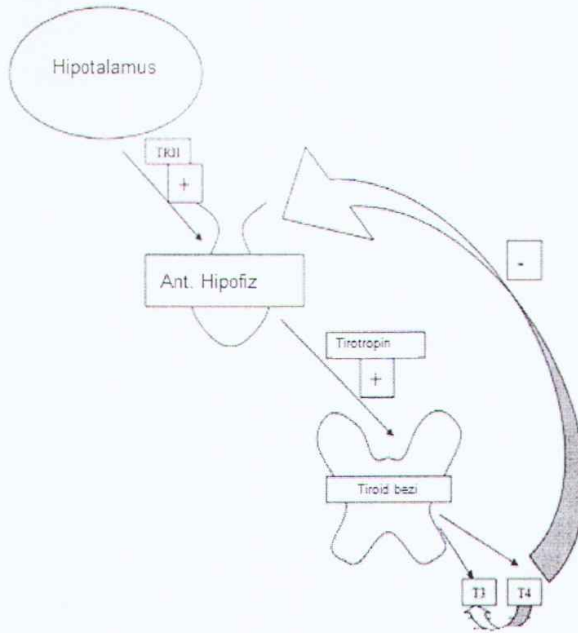
TSH SALINIMINI ARTTIRANLAR:	TSH SALINIMINI AZALTANLAR:
<ul style="list-style-type: none"> • TRH • Prostaglandinler • Adrenerjik agonistler • Opioidler • AVP • Glukagon-like peptit 1 (GLP-1) • Galanin • Leptin • Glukokortikoidler (in vitro) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroid hormonlar ve analogları • Dopamin • Gastrin • Opioidler (rat) • Glukokortikoidler (in vivo) • Serotonin • Kolesistokinin (CCK) • Gastrin-releasing peptide (GRP) • Vasopressin (AVP) • Nöropeptit Y (NPY) • Interlökin 1 ve 6 • Tümör nekrozis faktör α

TRH

TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29000 dalton molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir (61).

TSH'nın ön hipofizden sentezlenmesi ve salgılanması TRH tarafından kontrol edilir. TRH hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanır ve sonra buradan hipotalamo-hipofizer portal sistem içinde ön hipofize taşınır (Şekil.2.12).

TRH'nın yarı ömrü çok kısadır. Bu süre, hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (63).



Şekil 2.12. Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini (67)

2.3. İyot

İyot (Yunanca "mor" anlamına gelen *iodes* 'ten), sembolü I, atom numarası 53 olan bir elementtir. İyot başlıca tıpta, fotoğrafçılıkta ve boya imalatında kullanılır. Atom ağırlığı 126,9 olan iyot Elementler Tablosunun VII grubundadır.

Vücudumuza yiyecekler ve içtiğimiz su ile aldığımız iyot, yaşam için çok önemlidir. İyot, insan vücudunda çok az bulunur. İyotun en önemli işlevi, beyin gelişiminde ve büyümenin değerlendirilmesinde çok önemli rolleri olan tiroid hormonlarının sentezi için substrat olmasıdır (68).

2.3.1. İyot kaynakları

İyot başlıca toprakta olmak üzere su ve havada bulunan eser bir elementtir. Toprakta bölgelere göre değişmekle birlikte 50-500 µg/kg arasında bulunur. Okyanus sularında yaklaşık 50µgr iyot bulunmaktadır. İyot yeryüzünde sürekli bir devinim halindedir. Deniz yüzeyindeki iyodid güneş ışınları ile elementel iyota dönüşür ve buharlaşır. Yağmurla tekrar yeryüzüne döner. Bu nedenle toprağın üst katmanları iyot açısından daha zengindir (69,70).

İnsanlar için asıl iyot kaynağı deniz ürünleridir. Diğer iyot kaynakları; balık unu ile beslenen ve dezenfektan olarak sularına iodoform katılan hayvanlardan elde edilen etler ve yumurta, yemlerine yosun katılan hayvanların süt ve ürünleri, ekme ve ürünlerinde oksidan ve temizleme ajanı olarak iyodat kullanılması ve ilaç renk maddeleridir (Multivitamin ve mineral, antiasit, içecek, kozmetikler).

2.3.2. İyot metabolizması

Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. Emilim, mide ve

bağırsaklarda olur ve bir saatte tamamlanır. Diyetle alınan iyodin (I₂) gastrointestinal sistemde iyodide (I⁻) dönüşür ve hızla kana karışır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5 µg/dl arasındadır (71). Plazmadaki iyodun %20'si tiroid hücrelerine aktif transportla geçer. Geri kalan %80'i böbrek ekskresyonu ile dolaşımdan çekilir (72). Dolaşımda uzun zaman kalmazlar. Çünkü, böbreklerin iyodür iyonları için plazma klerensi çok yüksektir (35 mg/dk). Renal iyodid pasif olarak reabsorbe olur. Renal klirens glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır serum konsantrasyonundan etkilenmez. Son dönem böbrek yetmezliği olan kişilerde renal klirens azalmıştır ve serum I⁻ konsantrasyonu artmıştır (73). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (64).

İyotun fekal yolla atılımı yok denecek kadar azdır. Terleme ile vücuttan %1-2 oranında iyot kaybı olur ancak fazla terleme ile bu oran %5-10'a kadar çıkabilir. Bu nedenle idrarla atılan iyot oral alıma denk gelmektedir (74).

Tiroid bezleri dışında tükrük bezleri, gastrik mukoza, koroid pleksus, ve meme bezleri de iyot konsantre edebilirlerse de bu durum sadece tiroid bezinde TSH bağımlıdır.

Büyümenin ve gelişmenin prepubertal ve pubertal dönemlerinde tiroid bezi kademeli (progresif) olarak büyür, Tg, iyodotironin depoları giderek artar ve T4 yapım hızında artış olur (49, 75-77). Süt çocuklarında, daha büyük çocuklara, adolesanlara veya erişkinlere oranla (vücut ağırlığına göre) iyot daha fazladır ve iyodun tiroid tarafından temizlenmesi (*clearance*) erişkinlere göre 3 kat fazladır. Aynı şekilde renal iyot temizlenmesi de süt çocuklarında yüksektir ve yaşla birlikte azalır. Tiroid iyot temizlenmesinin yaşla birlikte kademeli olarak düşmesi kısmen renal iyot temizlenmesinin değişimine ikincil olabilir.

İyot eksikliği olmayan bölgelerde yaşayan çocuklarda, tiroid bezinin büyümesi vücut büyümesine paralel gider (47). Ultrasonografi ile ölçülen bez hacmi yenidoğanda 1 gr iken 10 yaşında 5 gr'a kadar ulaşır. Ortalama tiroid

iyot içeriği doğumda 0.3mg'dan adolesan ve erişkinlerde 16 mg'a kadar çıkar (7). Ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde bulunan yenidoğanlarda tiroid ağırlığı 2-3gr ve iyot içeriği 40 μ g gibi çok düşük düzeylerde olabilir (76). İyot miktarı yaşla birlkte artsa bile vücut ağırlığına göre değerlendirildiğinde oranın düştüğü görülmektedir. Tiroidde iyot temizlenmesi ve T4 yapımı yaşla birlikte azalır (49).

2.3.3. İyot eksikliği

İyot, tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir eser elementtir. Bir toplumda günlük iyot alımı gereksinimi karşılanmadığında bir dizi fonksiyonel ve gelişimsel bozukluklar ortaya çıkar. İyot eksikliği bozuklukları adı verilen bu bozukluklar arasında tiroid fonksiyon bozuklukları, endemik guatr ve kretenizm, doğurganlıkta azalma, perinatal ve bebek ölüm hızında artma sayılabilir. İyot eksikliği bozuklukları içinde ana ocuk sağlığı açısından en önemlileri, obstetrik komplikasyonlar, fetusun hayatta kalma şansının azalması ve ağır iyot eksikliği bölgelerinde grlen ciddi zeka geriliği ile nörolojik sekellerdir (2).

Dünyada, geniş coğrafik bölgelerde günlük iyot alımı sınırdı ya da düşüktür. Sıklıkla dağlık bölgeler, şiddetli sağanak yağışların olduğu bölgeler, okyanusa uzak olan kıtaların i kesimlerinde, geniş nehir yataklarının çevresinde, topraktaki iyot sel ve taşkınlar sırasında topraktan uzaklaştırıldığında iyot eksikliği görülmektedir.

DSÖ'nün 1990 yılındaki verilerine göre, 118 ülkede 1,5 milyardan fazla insan iyot eksikliğinin yol açtığı hastalıkların riski altında idi ve 655 milyon kişide guatr, 11,2 milyon endemik kretenizm ve 43 milyon kişide ciddi zihinsel gerilik iyot eksikliğine bağlı olarak saptanmıştır (78). Dünya liderleri 1990 yılında Birleşmiş Milletler'in Dünya ocuk Zirvesi'nde bu veriler işığında iyot eksikliğine bağlı hastalıkları önlemek için bir araya geldiler ve iyot eksiliğini önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedeni olarak açıkladılar ve 2000 yılına kadar ortadan kaldırılması planlandı. İkininli yıllara gelindiğinde ise iyot eksikliği sorunu hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda

durmaktadır. DSÖ ve UNICEF'in son verilerine göre bugün 130 ülkede 2 milyardan fazla kişi iyot eksikliği bölgelerinde ve iyot eksikliği bozuklukları riskinde yaşamaktadır ve 741 milyon kişide guatr mevcuttur. Bu yönü ile iyot eksikliği bugün de hala önlenabilir zeka geriliğinin başlıca nedenini oluşturmaktadır (2).

Kuzey Amerika, Japonya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi bazı gelişmiş bölgelerde ise iyot eksikliği ortadan kaldırılmıştır.

İyot eksikliği nedenleri

İyot eksikliği çeşitli yaş gruplarına göre farklı nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (79). İyot eksikliği nedenleri Tablo.2.11'de sunulmuştur.

Tablo 2.11: İyot eksikliği nedenleri (79)

1. Diyetle iyot eksikliği
2. İyodun bağırsaklardan yetersiz emilimi
 - Protein – enerji malnütrisyonu
 - Malabsorbsiyon
 - Nonabsorban bileşiklere bağlanma
3. Fekal, üriner organik iyot kaybının artması
4. İyodun renal klirensinde artma
5. Laktasyon
6. Vücudun tiroid hormonlarına veya iyoda gereksiniminin artması
7. Antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi
8. Prodüktif bronşit ve aşırı terleme gibi yollardan iyot kaybının artması

Tiroid hormon fizyolojisine ve gelişim dönemlerine göre günlük iyot gereksinimi değişkenlik göstermektedir. Adolesan ve erişkinler için diyetle alınması önerilen günlük miktar 150µg/gün, hamile ve süt veren kadınlarda 200µg/gün, bu miktar 0-59 ay arası bebeklerde 90 µg/gün ve 6-12 yaş arasındaki çocuklarda 120 µg/gündür (Tablo.2.12) (80).

Tablo 2. 12 Yaşa göre önerilen günlük iyot miktarları (80)

DSÖ VE UNİCEF VE ICCIDD NİN BELİRLEDİĞİ GÜNLÜK İYOT ALIMI MİKTARLARI	
OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLAR İÇİN (0 -59 AY)	90 MCG
OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARI İÇİN (6 -12 YAŞ)	120 MCG
ERİŞKİNLER İÇİN (12 YAŞIN ÜZERİNDEKİLER)	150 MCG
GEBE VE EMZİREN KADINLAR İÇİN	200 MCG

İyot eksikliği patofizyolojisi

Günlük iyot alımı yetersiz olduğunda, tiroid bezi iyot yakalama mekanizmasını harekete geçirir. Bunun yanı sıra, tiroid içi iyot metabolizmasında, tiroid hormon sentezinin diğer basamaklarında da değişiklik ve hızlanma görülür. Yetersiz iyot düzeyine tiroid bezi, iyot tutucu özelliğini arttırarak uyum sağlar. Bu artış tiroid bezinin membranının iyot tutma yeteneğinin artmış olması ve artan TSH'nın iyot pompasını uyarması sonucudur. Tiroid bezinde TSH'dan bağımsız yol ile de iyot tutulumu gerçekleşebilir. Bu tiroid otonomisi ile oluşmaktadır. Kronik TSH uyarısına bağlı olarak tiroid kitlesi artar ve guatr oluşur. Azalmış iyot, tiroglobulinin iyodinizasyonunu etkileyerek, az iyodinize olmuş tiroid metabolitlerini, yani MIT ve T3'ü artırır. Ağır iyot yetersizliği durumunda tiroid bezi fonksiyonu bozulur. Bu hastalarda yapılan incelemelerde, dolaşımdaki TSH düzeyleri genellikle artmış olarak bulunur. Tiroid bezindeki radyoaktif iyot up-take'i çok hızlanmıştır. Düşük veya normal T4 düzeyleri, normal veya artmış T3 düzeyleri bulunabilir. Tiroid bezinin hacmi TSH artışına paralel olarak büyür (69,70).

Serumda ve hedef dokularda artan oranlarda bulunan T3 organizmayı iyot eksikliğinden korumaya çalışır. Çünkü T3, T4'e göre daha potent bir hormondur. Metabolik aktivite açısından dört kat aktiftir. Ayrıca sentezi için daha az miktarlarda iyot gerektiğinden organizma bir miktar iyot tasarrufu da yapmış olur (69-72). Metabolizma için daha etkin, ancak daha az iyot gerektiren T3'ün artışı, organizmanın iyot eksikliğine karşı savunmasıdır (81). İyot eksikliğinin tiroid bezindeki olumsuz etkileri Tablo.2.13'de sunulmuştur.

Tablo 2.13. İyot eksikliğinin primer hedef organı olan tiroid bezindeki olumsuz etkileri (69)

1. TSH ile uyarılımda artış
2. İyot tutulumunda artma
❖ TSH'dan bağımsız membran iyot tutulumu (trapping)
❖ TSH'ya bağlı olan iyot pompasının stimülasyonu
❖ İyodun renal klirensinde azalma
❖ İyodun tiroid klirensinde artma
3. Tiroid içi iyot metabolizmasındaki değişiklikler
❖ Hormon üretiminin her aşamasında hızlanma
❖ MIT ve T3 sentezinde artma
❖ DIT ve T4 sentezinde azalma
❖ MIT/ DIT ve T3/T4 oranlarında artma
❖ DIT/T4 oranında artma
4. Dolaylı tiroid hormonlarındaki değişiklikler
❖ Düşük T4
❖ Normal veya yüksek T3
❖ Yüksek TSH
❖ TRH uyarı testine abartılı TSH yanıtı
❖ TBG konsantrasyonu, birlikte protein malnutrisyonu yoksa normal bulunur
❖ Serum tiroglobulin konsantrasyonu yüksekliği
❖ Antitiroglobulin ve antimikrozomal antikor yüksekliği insidansı düşüktür.
5. Morfolojik değişiklikler
Başlangıçta diffüz tiromegali
○ Parankim artışı
○ Follikül epitel hücrelerinin yüksekliklerinde artış
○ Kolloidde azalma
Zamanla küçük nodül oluşumu

İyot eksikliğinin muayene ve laboratuvar bulguları

Tiroid palpasyonu

İyot eksikliğinin çocuklarda en kolay ve en fazla gösterilebilir bulgusu guatrdır. Guatr tiroid bezinin palpasyonu ile değerlendirilir. Kolay invaziv olmayan ve hızlı sonuç alınan bir yöntem olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Palpasyon ile saptanan guatrın evrelendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri esas alınır.

Evre 0: Guatr yok

Evre Ia: Görülemeyen sadece palpasyonla fark edilen tiroid büyümesi

Evre Ib: Boyun ekstansiyonda iken görülen tiroid büyümesi

Evre II: Baş normal pozisyonda iken gözle görülen belirgin tiroid büyümesi

Evre III: Uzaktan görülebilen, ileri derecede büyük guatr

Ultrasonografik İnceleme (USG):

Noninvaziv, kolay ve hızlı sonuç alınabilen bir yöntemdir. USG ile tiroid hacmi hesaplanır, yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılır. Guatrlı olgularda tiroid hacmi 97.persentilin üzerinde saptanır.

İdrar iyot düzeyi ölçümü

İdrarla atılan iyot miktarı vücut iyot düzeyini gösterir ve tanıtıcı testtir (82). İyot eksikliğinin prevalansı ve ağırlığını saptamada en uygun ve güvenilir yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür.

Günlük iyot alımı, 24 saatlik idrarda veya random spot idrardaki miktarlar ölçülerek değerlendirilir. Spot idrar değerlendirmeleri idrar iyotunun kreatinine oranına ya da litredeki idrar iyotuna göre yapılır. Son zamanlarda random spot idrar iyot ölçümü diğer ölçümlere tercih edilmektedir (49).

Dünya Sağlık Örgütüne göre yeterli iyot bulunan bölgelerde median iyot konsantrasyonu 100µg/L'nin üzerinde olmalıdır ve idrar iyot miktarı 50 µg/L'nin altında olanlar toplumun %20'sinden fazla olmamalıdır.

İdrar iyot miktarına göre iyot eksikliği sınıflandırılmıştır (Tablo.2.14). Normal idrar iyotu 100-200µg/L arasında olmalıdır. İdrar iyot miktarı 200µg/L'nin üzerinde ise iyot fazlalığını gösterir.

Tablo 2.14. İdrar iyot miktarına göre iyot eksikliğini sınıflandırması (83)

Median idrar iyodu (µg/L)	İyot Beslenmesi
<20	Ağır iyot eksikliği
20-49	Orta iyot eksikliği
50-99	Hafif iyot eksikliği
100-199	Optimal
200-299	İyodla-indüklenmiş hipertiroidizm riski
>300	Yan etki riski

Tiroid hormonları

İyot eksikliği bölgelerinde yaşayanların serum tiroid hormon düzeylerinde dikkat çeken özellik TT4 ve sT4'ün azalması, TT3'ün normal veya artması, TSH'nin normal veya yükselmesidir. Serum TT3/TT4 iyot eksikliğine bağlı uyumu belirtmede kullanılır. Bir bölgede iyot bol ise bu oran 15/1 iken endemik guatr bölgesinde 20/1 - 34/1'dir (TT3 ng/dl, TT4 µgr/dl olarak) (84).

Özellikle yenidoğan ve kord kanında TSH konsantrasyonu iyot alımını değerlendirmekte çok iyi bir göstergedir (85).

İyot eksikliği bozuklukları

İyot eksikliğini eskiden sadece guatr yaptığı düşünülürken geniş bir klinik tablo oluşturması nedeni ile Hetzel 1983 yılında, iyot eksikliği hastalıkları (*IDD, İodine Deficiency Disorders*) terminolojisinin kullanımını önermiştir (10). Tüm yaş grupları etkilense de en riskli grup hamileler, fetus, yenidoğan ve süt çocuklarıdır (86).

İyot eksikliği hastalıkları arasında guatr, hipotiroidizm, nörogelişimsel hastalıklar, kretenizm, azalmış fertilité, ölü doğumlar, artmış perinatal mortalite sıralanabilir (87,88). Ciddi iyot eksikliği ile oluşan kretenizm retardasyon spektrumunun bir ucu iken, diğer ucunda ise mental yeteneğin hafif ve belirgin olmayan baskılanması vardır (3).

Guatr buzdağının sadece görünen kısmıdır çok daha fazla kişi bu durumdan etkilenir. Mental işlevler değişik derecelerde etkilenir (4). İyot eksikliği bozuklukları Tablo 2.15.'de sunulmuştur.

Tablo 2.15. İyot eksikliği bozuklukları (89)

FETUS	Erken-geç düşükler Ölü doğum Düşük doğum ağırlıkları Konjenital anomaliler Fetal guatr Tiroidin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma Perinatal mortalitede artış Endemik kretenizm
YENİDOĞAN	Neonatal guatr Neonatal hipotiroidizm Endemik mental retardasyon Konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırma oranında artma Tiroidin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
SÜT ÇOCUĞU, ÇOCUKLUK VE ADOLESAN ÜZERİNE ETKİLERİ	Guatr Hipotiroidi İnfant mortalitesinde artış Fagosit fonksiyonlarında ve geç hücrel immün yanıtta yetersizlik Fizik gelişim yetersizliği, adolesan gecikmesi Mental fonksiyon yetersizliği Okul başarısızlığı EEG bozukluğu (6 kat fazla) Tiroidin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
ERİŞKİN	Hipotiroidizm Guatr, nodül oluşumu Mental fonksiyon bozukluğu Fiziksel performansta yetersizlik İyot yüklenmesi ile oluşabilecek hipertiroidizm ve otoimmün tiroidit riskinde yükselme Foliküler ve anaplastik tip tiroid karsinomda 10 kat artma Tiroidin nükleer radyasyona duyarlılığında artma

Fetusta iyot eksikliği

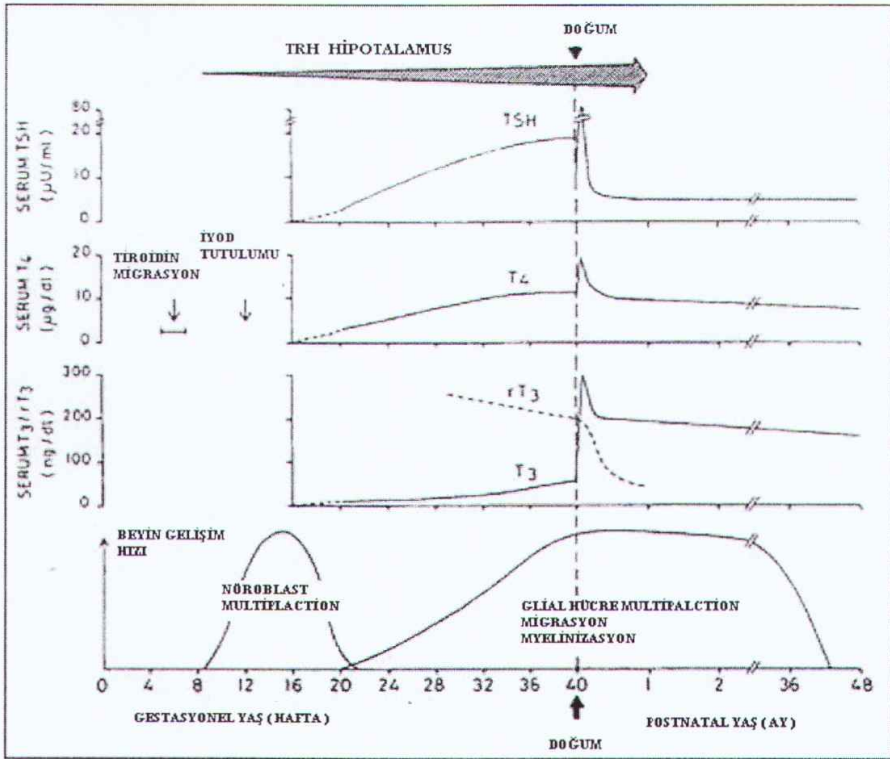
Tiroid bezi intrauterin 16-17. gestasyon gününde görülür hale gelir. Dördüncü faringeal yarıktan köken alarak 7. haftada normal yerleşim yerini alır. Fetal tiroid bezi gebeliğin 8. haftasında faaliyet göstermeye, 10. haftadan itibaren de iyot yakalamaya başlamaktadır. Fetal TRH hipotalamustan 8. haftadan, TSH 12. haftadan sonra hipofiz bezinden salgılanır. Yirminci haftadan sonra hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı tam çalışmaya başlar. Tiroid folliküler hücre fonksiyonu TSH ve iyot seviyeleri ile regüle edilir.

Intrauterin dönemde özellikle ilk trimesterde bebeğin ihtiyacı olan tiroid hormonu anneden plasenta yolu ile geçen tiroksin ile karşılanır. T4 fetusta monoyodotironin deiyodinaz enzimi ile T3'e dönüşür (90). T3 fetal ve erken postnatal dönemde beyin hücrelerinde gen ekspresyonunu sağlar. Farklı gelişim basamaklarında hücre differansiasyonunda ve gen ekspresyonunda etkilidir. Tiroid hormonlarının santral sinir sisteminde, nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonda rolleri vardır. Beyin gelişiminde, iki kritik dönem vardır (91). İlki birinci ve ikinci trimester arasında gestasyonun üçüncü ve beşinci ayındadır. Bu dönemde nöronal çoğalma, migrasyon ve organizasyon olur. İkinci kritik dönem üçüncü trimesterden postnatal ikinci üçüncü yıla kadar sürer. Bu dönemde glial hücrelerde çoğalma, migrasyon ve miyelinizasyon meydana gelir. İlk evrede beyin gelişimine maternal tiroid hormonları etkili iken ikinci evrede ise fetal tiroid hormonları etkilidir (92). Gerek gebeliğin ilk yarısında, henüz fetal tiroid hormon sentezi başlamamışken, gerekse de ikinci yarısında, tiroid hormonlarının anneden bebeğe geçip geçmediği uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar anneden bebeğe tiroid hormon geçişi olduğunu, erken dönemde bu geçişin fetusu çeviren sıvılar aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir (2).

Hipotiroidizmde neokorteksteki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde

geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (93,94).

Fetustaki iyot eksikliği annedeki iyot eksikliğinin sonucudur. Anne ve fetustaki iyot eksikliği tiroid hormonlarının yetersiz sentezlenmesine neden olur. Yeterli tiroid hormonun üretilmemesi fetusun beyin gelişimini etkiler ve mental retardasyona neden olur. Hipotiroidizmde neokorteksteki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (93,94). Fetal ve erken postnatal dönemde tiroid fonksiyonunun beyin gelişimine etkisi Şekil 2.13'de sunulmuştur.



Şekil 2.13. Beyin büyüme hızıyla ilişkili olarak fetal ve erken postnatal yaşam esnasında tiroid fonksiyonunun ontogenezi ve insanlardaki regülasyonu (95)

Endemik Kretenizm

İyot eksikliğinin önemli etkilerinden biri de endemik kretenizmdir. Endemik kretenizm gebelikte 20µgr / gün'den az iyot alımlarında karşımıza çıkar. Nörolojik, miksödematöz ve mikst tip olmak üzere üç tip endemik kretenizm vardır. Gebeliğin ilk döneminde olan iyot yetersizliği nörolojik tip endemik kretenizme yol açarken, üçüncü trimesterde ve doğumda iyot eksikliğinin varlığı miksödematöz kretenizme neden olduğu düşünölmektedir (96).

Nörolojik Kretenizm

Sir Robert McCarrison bu yüzyılın ilk dekadında Kuzey-Batı Hindistan'da kretenizmi tanımladı (97). Tanımladığı hastalarda ağır nöromotor defektler, şaşılık, sağırlık, spastik dipleji ve yürüme- koordinasyon bozuklukları vardı. Nörolojik kretenizm en sık görölen kretinizmdir. 3 karakteristik özelliği vardır. Şiddetli mental retardasyon, sağırlık, dilsizlik ve karakteristik olarak kollarda ve bacaklarda spastisite ile giden motor bozukluklardır. Sağırlık en çok göze çarpan özelliştir. Kretenizmin diğer bulguları olan bireylerin bazılarında işitme kaybı görölmeyebilir. Nörolojik bulgular ön plandadır. Karakteristik motor bozukluk her iki alt ve üst ekstremitede ve gövdede olan proksimal rijiditedir. Hastalarda guatr sıklıkla saptanırken hipotiroidi saptanmaz (98).

Miksödematöz Kretenizm

Zeka geriliğinin derecesi, nörolojik kretenizm olgularında daha düşüktür. Yaşamın erken döneminde aşırı derecede şiddetli konjenital hipotiroidi bulguları ile ortaya çıkarlar. Şiddetli büyüme geriliği, nazolabial konfigürasyon, seyrek saçlar, vücut oranlarında, seksüel gelişmede gerilik, miksödem ve deri kuruluğu görölen bulgulardır (98,99). Guatr genellikle yoktur ve sıklıkla tiroid palpe edilemez ve bu da tiroid dokusunda atrofiyi akla getirir. Yapılan tiroid görüntölemelerinde; tiroid normal yerinde görölmüş fakat heterojen ve küçük saptanmıştır. Radyoyodinin tiroide alımı genel popülasyona göre çok düşük saptanmıştır. Serumdaki tiroid hormon düzeylerinde ise; T4 ve T3 aşırı derecede düşüktür ve sıklıkla ölçölemeyecek

değerlerdedir, TSH ise belirgin yüksektir. Sella tursika'nın belirgin geniş olması demonstratiftir ve hipofiz adenomunu akla getirir (98-100). Hareketler ağırdır ve refleksler sıklıkla uzamıştır. Bununla birlikte hiperrefleksi ve babinski pozitifliği literatürde bildirilmiştir. İyot eksikliği dışında tiyosiyanat gibi guatrojen maddelerin, selenyum eksikliği ve immünolojik mekanizmaların etyolojide rol oynadığına dair çalışmalar vardır (98).

Endemik kretenizmde tiroid hormonları ile tedavi nörolojik bulguları tedavi etmez. Nörolojik bulgular kalıcıdır sadece hipotiroidi bulguları tedavi edilebilir. Papau Yeni Gine'de yapılan bir çalışmada gebeliğin ilk 3 ayı içinde yapılan iyot enjeksiyonları kretenizmden korumuştur (98-101). Nörolojik ve miks ödematöz kretenizm karşılaştırılması Tablo 2.16'da sunulmuştur.

Tablo 2.16. Nörolojik kretenizm ve miksödematöz kretenizm karşılaştırılması (102)

NÖROLOJİK KRETENİZM:	MİKSÖDEMATÖZ KRETENİZM:
Ağır mental retardasyon sağırılık ve dilsizlik	Orta derecede mental retardasyon
Piramidal bulgular: <ul style="list-style-type: none"> • Spastik parazi veya paralizi • Ekstensör plantar yanıt • Hipertoni ve klonus 	Derin hipotiroidi bulguları <ul style="list-style-type: none"> • Dwarfizm • Kuru deri ve saçlar • Seksüel gelişme geriliği
Nadir ekstrapiramidal bulgular	Nadir piramidal bulgular
Ataksi	Epifizyel disgenenezis
Şaşılık	Sintigrafilerde zor saptanan küçük tiroidler
Guatr prevelansı yöre ile aynı	Guatr genellikle yok
Normal tiroid fonksiyonları	Çok düşük T4, T3 ve çok artmış TSH

Yenidoğanlarda ve süt çocuklarında iyot eksikliği

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda iyot depolarının erişkinlere göre daha az olduğu, bundan dolayı da yenidoğanların iyot eksikliğine daha duyarlı olduğu görülmüştür (103). Erişkinlerin tiroid işlevlerinin etkilenmediği, endemik iyot eksikliğinin bulunduğu yerlerde yenidoğanların tiroid fonksiyonlarında değişiklikler saptanmıştır (104). İyot eksikliğinin az görüldüğü bölgelerde bile prematürelde geçici konjenital hipotiroidi sık görülmüştür (105). Endemik guatr bölgelerinde yenidoğanların TSH düzeyleri diğer yaş gruplarından çok daha yüksek saptanmıştır. Bundan dolayı yenidoğanların iyot taramalarında TSH kullanılmaktadır (106).

Zaire'de yapılan bir çalışmada iyot eksikliğinin perinatal mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada gebelikte intramuskuler iyotlu yağ enjeksiyonu yapılmış ve enjeksiyonu takiben doğum ağırlığında, bebek ölüm hızında anlamlı düzelmeler görülmüştür (107,108). Papua Yeni Gine'de yapılan kontrollü bir çalışmada iyot eksikliği olan bölgelerde iyotlu yağ enjeksiyonu yapılan annelerin çocuklarının uzun dönem incelenmesinde motor ve entelektüel işlevlerinin daha iyi olduğu görülmüştür (109). Endonezya'da benzer çalışmalar yapılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır (110).

İyot eksikliği; perinatal mortaliteyi, düşük doğum ağırlığı riskini ve konjenital anomali hızını artırır (98,111). Orta ve ağır derecede iyot eksikliği fetal dönemde ve erken neonatal period sırasında meydana gelirse, çocukların entelektüel gelişimi etkiler. Fakat iyot eksikliğinin fetal dönemde mi yoksa erken postnatal dönemde mi olduğunu ayırt etmek zordur (112).

Çocukluk çağı ve ergenlik döneminde iyot eksikliği

Çocukluk ve ergenlik çağında iyot eksikliği sıklıkla guatr ile ortaya çıkar. Guatr, iyot yetersizliği hastalıklarının buzdağının üzerinde kalan bölümüdür. Çocuklarda ve ergenlerde iyot yetersizliği, guatrın yanı sıra fiziksel ve mental gelişme geriliğine neden olur ve çok daha fazla kişi bu durumdan etkilenir. Değişik derecelerde mental retardasyon ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada iyot yetersizliğinin

zihinsel işlevlere etkisine bakılmıştır. Birçoğunda iyot yetersizliğinin mental fonksiyonlara olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır (Tablo2.17.) (98).

Tablo 2.17 Hafif ve orta derecede iyot eksikliği durumlarında süt çocuklarında ve okul çağı çocuklarında nöropsikoentellektüel açıklar üzerine yapılan çalışmalar (98)

BÖLGE	UYGULANAN TEST	BULGULAR	YAZARLAR
İspanya	BAYLEY McCARTHY CATTELL	Kontrol grubuna göre düşük psikomotor ve mental gelişim	Bleichrodt ve arkadaşları 1989
İtalya			
Sicilya	BENDER GESTALT	Nöromuskuler ve nörosensoryal anormallikler	Vermiglio ve arkadaşları 1990
Tuskani	WECHSLER RAVEN	Sözel IQ, algılama, motor ve dikkat fonksiyonlarında düşüklük	Fenzi ve arkadaşları 1990
Tuskani	WISC Reaksiyon zamanı	Görsel uyarılara motor ve sözel cevapta azalma	Vitti ve arkadaşları 1992 Aghini-Lombardi ve arkadaşları 1995
Hindistan	SÖZLÜ,RESİMSEL ÖĞRENME TESTLERİ	Öğrenme kapasitesinde düşüklük	Tiwari ve arkadaşları 1996
İran	BENDER GESTALT RAVEN	Psikomotor gelişimde gerilik	Azizi ve arkadaşları 1993
Malawi	DİLDE AKICILIĞI İÇEREN PSİKOMETRİK TESTLER	Kontrol grubuna göre IQ'da 10 puan düşüklük	Shrestha 1994

Onsekiz çalışmayı kapsayan bir meta analizde; endemik guatrlı (17 ağır, 1 orta derecede iyot eksikliği) bölgelerle, iyotlu yağ kullanımı sonrası düzeltilmiş iyot yeterli bölgelerdeki kretinizm bulguları olmayan ve ötiroid olan kişiler karşılaştırılmış ve iyot yeterli olmayan bölgelerin, ortalama IQ puanları 13,5 puan düşük saptanmıştır (113).

Bolivya'da 5-12 yaş arasında guatrlı çocuklara randomize iyot desteği sonrası IQ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (114). Shrestha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise iyot suplementasyonu sonucu mental ve psikomotor fonksiyonlarda anlamlı düzelleme saptanmıştır (115).

2.3.4. Toplum düzeyinde iyot beslenmesinin değerlendirilmesi ve izlemi

DSÖ ve ICCIDD, toplumun iyot düzeyinin saptanmasında 6-12 yaş grubundaki çocukların takibini önermektedir. Bir bölgede iyot eksikliğinin değerlendirilmesinde uzun yıllar guatr prevelansı ve idrar iyot atılımı olmak üzere iki yöntem kullanılmıştır. İyot eksikliğinin prevalansı ile ağırlığını saptamada en uygun ve güvenilir yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür (116). Yenidoğanlardaki TSH düzeyleri de bölgenin iyot düzeyi hakkında bilgi verir. İyot eksikliğinin derecelendirilmesinde bugüne dek en çok kullanılan yöntem guatr sıklığıdır. İnceleme ve palpasyon tiroid hacminin belirlenmesinde kullanılan geleneksel yöntemlerdir (117). Okul çağı çocuğundaki tiroid bezinin boyutu çocuğun önceki yıllarda maruz kaldığı iyot eksikliğinin ağırlığını yansıtmayı, kolay invaziv olmayan ve hızlı sonuç alınan bir yöntem olmasından dolayı epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Palpasyon ile saptanan guatrın evrelendirilmesinde DSÖ'nün kriterleri esas alınır. Orta ve ağır derecede iyot eksikliği olan bölgelerde muayene yapan kişiler arasında farklılıklar az olmakla beraber, hafif iyot eksikliği bölgelerinde özellikle küçük evreli guatrlarda muayene edenler arasındaki farklılıkların % 40'a kadar yükseldiği gösterilmiştir (69).

USG ise noninvaziv, kolay ve hızlı sonuç alınabilen bir yöntemdir. USG ile tiroid volümü hesaplanır ve yaşa göre normal değerlerle karşılaştırılır. İnceleme ve palpasyona göre daha objektif bir yöntemdir.

Ultrasonografi %10'luk maksimum sapma ile tiroid boyut ve morfolojisini tekrar tekrar değerlendirebilmekte, daha kesin ve daha objektif sonuçlar verebilmektedir (118-119).

Her bir lobun derinlik (d), genişlik (w) ve uzunluğunu (l) ölçmeyi mümkün kılan longitudinal ve transvers skenler yapılır (120).

Lobun hacmi hesaplanır;

$$V (ml) = 0,479 \times d \times l (cm)$$

Tiroid volümü her iki lobun volümlerinin toplamıdır. İstmusun volümü dahil edilmez. İyot yeterli bölgelerde USG ile ölçülen tiroid volümlerinin, yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanının fonksiyonu olarak standardize edilmiştir (121,122). Hem yaş hem de vücut yüzey alanının fonksiyonu olarak tiroid volümü için medyan ve 97. persentili için normal değerler geliştirilmiştir. Ultrasonografik kriterler kullanılarak, iyot eksikliği olmayan populasyonlardaki yaş cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre tsaptanan 97.persentilin üzerinde tiroid volümüne sahip kişide guatr varlığından bahsedilir (120).

Guatr prevelansı uzun süredir devam eden iyot eksikliğinin derecesinin göstergesidir. Bu yüzden, iyot beslenme durumunda yeni gelişmiş değişiklikleri değerlendirmede idrar iyodundan daha az duyarlıdır (123).

DSÖ, UNİCEF ve ICCIDD'ye göre bir toplumda 6-12 yaş arasındaki okul çocuklarının % 5'den fazlasında guatr varsa, bu durum guatr endemisi olarak tanımlanmakta ve bundan, çevresel bir etmenin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Guatr endemisinin en önde gelen nedeni iyot eksikliğidir (2).

Alınan iyodun yaklaşık olarak % 90'ı veya daha fazlası sonunda idrara çıktığı için anlık iyot alımının en iyi göstergesi idrarla iyot atılımının ölçümüdür (120). Günlük iyot alımı, 24 saatlik idrarda veya random spot idrardaki miktarlar ölçülerek değerlendirilir. Spot idrar değerlendirmeleri idrar iyotunun kreatinine oranına yada litredeki idrar iyotuna (UI) göre yapılır. Son zamanlarda random spot idrar iyot (UI) ölçümü diğer ölçümlere tercih edilmektedir(49).

Günlük iyot atılımını hesaplamak için 24 saatlik idrar biriktirmek pratik bir yöntem olmadığı için, saha çalışmalarında spot idrarda iyot atılımı yada iyot/kreatinin oranı kullanılmaktadır (2). DSÖ göre yeterli iyot bulunan bölgelerde median iyot konsantrasyonu $100\mu\text{g/L}$ 'nin üzerinde olmalıdır ve idrar iyot miktarı $50\mu\text{g/L}$ 'nin altında olanlar toplumun %20'sinden fazla olmamalıdır. İdrar iyot miktarına göre iyot eksikliği sınıflandırılmıştır. Normal idrar iyotu $100\text{-}200\mu\text{g/L}$ arasında olmalıdır. İdrar iyot miktarı $100\mu\text{g/L}$ 'nin altında ise iyot eksikliğini gösterir (116).

Serum tiroid hormon düzeyleri iyot eksikliğinin diğer bir göstergesidir. İyot eksikliği durumlarında tiroid hormon sentezinin basamaklarında sırasıyla şu değişiklikler olur:

1. TSH ile stimulyasyonda artış
2. İyot tutulumunda artma
3. MIT ve T3 sentezinde artma
4. DİT ve T4 sentezinde azalma
5. MIT/ DİT ve T3/T4 oranlarında artma
6. DİT/T4 oranında artma
7. Düşük T4
8. Normal veya yüksek T3
9. Yüksek TSH

Özellikle TSH artışı, tiroid bezinde büyümeye yol açar. Ancak iyot eksikliği bölgelerinde TSH ile guatr gelişimi arasında her zaman güçlü korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca bu bölgelerde yaşayan kişilerin TSH düzeylerinin çok değişken olduğu da bildirilmiştir (2). İyot eksik popülasyonlar iyot yeterli gruplara göre daha yüksek TSH düzeylerine sahiptir. Serum TSH düzeyi, bireylerdeki tiroid hastalığının tanısı için en yaygın olarak kullanılan bir test iken TSH'daki artışın hala normal sınırlarda kalabilmesi nedeni ile okul çağı çocukları ve erişkinlerde kan TSH konsantrasyonları iyot eksikliği için pratik bir marker değildir ve okul bazlı taramalarda rutin kullanımı önerilmemektedir (120). TSH ölçümü özellikle yenidoğanlarda önemlidir. Yenidoğanların %3'den fazlasında $\text{TSH}>5\text{mIU/L}$ olması iyot eksikliğinin

göstergesidir.

Bir bölgenin iyot durumunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler Tablo 2.18'de sunulmuştur.

Tablo 2.18. Bir bölgenin iyot durumunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (2)

	HEDEF NÜFUS	HAFİF	ORTA	AĞIR
Guatr sıklığı (%)	OÇÇ	5-19,9	20-29,9	>= 30
USG ile 97. persentilden büyük olanların yüzdesi (%)	OÇÇ	5-19,9	20-29,9	>= 30
Ortanca idrar iyot düzeyi (mg/L)	OÇÇ	50-99	20-49	< 20
Anne sütünde medyan iyot düzeyi (mg/dl)	5. GÜN	3,5-5	2-3,5	< 2
Ortanca idrar iyot düzeyi (mg/dl)	YD	3,5-5	1,5-3	< 1,5
YD taramasında kapiller tam kanda TSH>5 mU/L (%)	YD	3-19,9	20-39,9	>= 40
Ortanca Tg (ng/ml)	Ç/E	10-19,9	20-39,9	>40

OÇÇ: Okul çağı çocukları

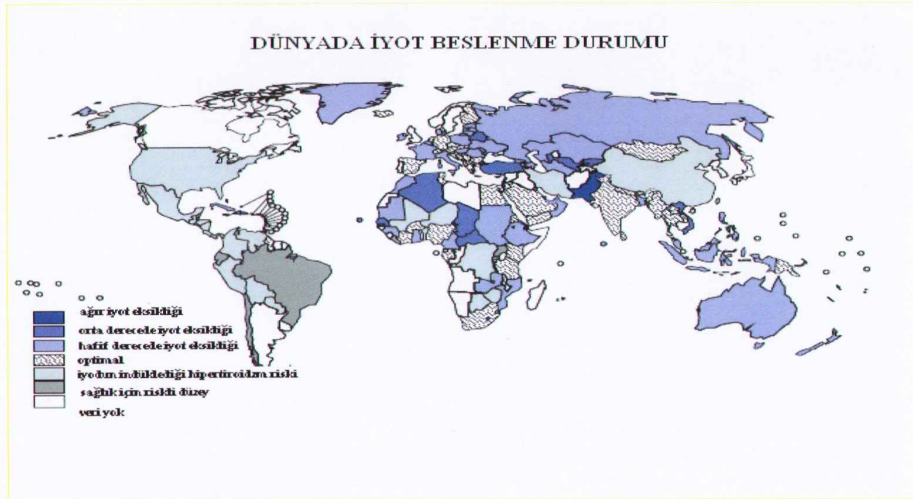
YD: Yenidoğan

Ç/E: Çocuk ve erişkin

2.3.5.Dünya'da iyot beslenmesi durumu

Dünyada geniş coğrafik bölgelerde günlük iyot alımı sınırdan ya da düşüktür. Sıklıkla dağlık bölgeler, şiddetli sağanak yağışların olduğu bölgeler, okyanusa uzak olan kıtaların iç kesimlerinde, geniş nehir yataklarının çevresinde iyot eksikliği sık görülür. Topraktaki iyot sel ve taşkınlar sırasında topraktan uzaklaştırıldığında iyot eksikliği görülme sıklığı artmaktadır (83). 1990 yılındaki DSÖ verilerine göre 118 ülkede 1,5 milyardan fazla insan iyot eksikliğini yol açtığı hastalıkların riski altında idi ve 655 milyon kişide guatr, 11,2 milyon endemik kretenizm ve 43 milyon kişide ciddi zihinsel gerilik iyot eksikliğine bağlı olarak saptanmıştır (78).

UNİCEF, ICCIDD ve DSÖ 1999 da beraber çalışarak iyot eksikliğine bağlı problemlerin dünyadaki durumunu yeniden değerlendirdiler. DSÖ 1999 yılında 191 ülkenin 130'unda iyot eksikliğine bağlı problemler olduğunu saptadı. Yaklaşık 740 milyon insanda (dünya nüfusunun %13'ü) guatr saptandı (124). DSÖ'nün 126 ülkede 1993-2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında ortanca idrar iyot düzeylerine ait verilerine göre (83); 54 ülkenin ortanca idrar iyot düzeyi 100 µg/L'nin altında bulundu. Bu ülkelerin 1'inde ağır derecede iyot eksikliği, 13'ünde orta derecede iyot eksikliği, 40'ında hafif derecede iyot eksikliği mevcuttu. 43 ülkede iyot alımı yeterli (ortanca idrar iyot düzeyi 100-199 µg/l), 24 ülkede normalin üzerinde iyot alımı (ortanca idrar iyot düzeyi 200-299 µg/l) ve 5 ülkede ise aşırı iyot alımı (ortanca idrar iyot >300 µg/l) saptandı (Şekil 2.14 ve Tablo 2.19) (83).



Şekil 2.14. Dünya'da iyot beslenme durumu (83)

Tablo 2.19. DSÖ 1993 - 2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeylerine göre ülkelerdeki iyot beslenme durumu (83)

Ülkeler	Ağır derecede iyot eksikliği	Orta derecede iyot eksikliği	Hafif derecede iyot eksikliği	Optimal iyot alımı	İyotun indüklediği hipertiroidi riskinde artış	Yan etki riski	Veri olmayan ülke sayısı
Afrika	0	6	8	11	7	2	12
Amerika	0	1	1	3	12	3	15
Güney-Doğu Asya	0	0	3	5	1	0	2
Avrupa	0	4	19	15	0	0	14
Doğu Akdeniz	1	0	5	6	3	0	6
Batı Pasifik	0	2	4	3	1	0	17
Toplam	1	13	40	43	24	5	66

DSÖ'nün 100 ülkede 1993-2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında guatr prevelansı verilerine göre (83); dünya genelinde guatr sıklığı yaklaşık %15,8, Amerika'da değişkenlik göstermekle birlikte %4,7, Afrika'da değişkenlik göstermekle birlikte %28,3 olarak saptandı ve 1993 yılındaki verileri 2003 yılındaki verilerle karşılaştırıldığında dünya genelinde guatr sıklığında %31,7 oranında artış saptandı (Tablo2.20).

Tablo 2.20. DSÖ 1993-2003 yılları arasında okul çağı çocuklarında guatr prevelansı (83)

Ülkeler	1993 yılındaki guatr prevelansı %	2003 yılındaki prevelansı %	Değişiklik %
Afrika	15,6	28,3	+ 81,4
Amerika	8,7	4,7	- 46,0
Güney-Doğu Asya	13,0	15,4	+ 18,5
Avrupa	11,4	20,6	+ 80,7
Doğu Akdeniz	22,9	37,3	+ 62,9
Batı Pasifik	9,0	6,1	-32,2
Toplam	12,0	15,8	+31,7

Bu yönü ile iyot eksikliği bugün de hala önlenebilir zeka geriliğinin başlıca nedenini oluşturmaktadır (2).

2.3.6. Türkiye'de iyot beslenmesi durumu

Türkiye'de iyot durumunu değerlendirmeye yönelik ilk çalışmalar 1935'de başlamıştır (125). 1950 yılında Satı Eser'in yapmış olduğu çalışmalarda ülkemizin endemik guatr bölgesinde olduğu bildirilmiştir (126,127). 1960'lı yıllarda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Selahattin Koloğlu ve arkadaşları guatr epidemiyolojisi ve patogenezi hakkında çalışmalar yapmışlar, Karadeniz bölgesinde besinlerde ve içme sularında iyot içeriğinin düşük olduğunu saptamışlardır (128).

Türkiye'nin iyot durumu hakkında ilk geniş ölçekli çalışmalar 1980 yıllarında yapılmaya başlanmıştır. 1980 -1987 yılları arasında İstanbul

Üniversitesinden Urgancıoğlu ve Hatemi 115 yerleşim bölgesinde 73.757 kişide DSÖ' nün kriterlerine uyularak yapılan Endemik Guatr çalışmasında guatr prevalansı %30.5 olarak saptamıştır. Bu veriler ışığında Türkiye ağır iyot eksikliği bölgesi olarak kabul edilmiştir (129,130). Erdoğan ve arkadaşları 1997-1999 yılları arasında 20 ilde okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada tiroid USG'si ile guatr sıklığını % 31,8 buldular. İller arasında guatr sıklığını %5-56, medyan idrar iyot düzeyleri 14-78 µgr/L arasında saptadılar (131). Ayrıca 1995 yılında Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ile Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ile birlikte yürütölen projede 15 ilde 6-12 yaş grubu 400'er okul çağı çocuğunun palpasyon ile taranması sonucunda, Türkiye geneli için guatr prevalansı %30.3 olarak hesaplanmış ve Trabzon (%68.5), Malatya (%46.5), Bayburt (%44.3) ve Kastamonu (%35.3) sırası ile guatrın en sık rastlandığı 4 ilimiz olarak bildirilmiştir.Ülkemizde guatr sıklığı %31,8 olarak (117) bildirilmekle beraber özellikle dağlık bölgelerde guatr sıklığı ve iyot eksikliğinin daha sık olduğu tahmin edilmektedir.

DSÖ'nün 2007'de yayınladığı 2002 yılındaki verileri kaynak aldığı raporda Türkiye'yi orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak değerlendirilmiştir (117)

Günümüze kadar birçok bölgede ve ilde guatr prevelansı ve iyot eksikliği insidansını saptamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmı Tablo 2.21, 22 ve 23.'de sunulmuştur.

Tablo 2.21. Türkiye'de iyot eksikliği ve guatr prevelansı ile ilgili yapılan bazı çalışmalar (132)

TARİH	ALAN	CİNS	YAŞ	KİŞİ	GUATR PREVELANS			İDRAR İYODU $\mu\text{g/L}$					MED	MEAN	SD	REF	
					1	2	TGP	SINIR %									PREVEL %
								<20	20-49	50-99	100-299	>300					
2006	MALATYA OÇÇ	H	7-12	568							89,1		97,9	65,9		Egri M ve arkadaşları	
2005	ERZURUM YAŞLI	H	20-77	340				15,6	22	26,8			64,4	65,4		Akarau E ve arkadaşları	
	ERZURUM YAŞLI	H	20-77	340			5,6										
2004	KAYSERİ YD	H	0-0	70									238			Kurtoglu S ve arkadaşları	
	KAYSERİ KADIN	K	70				33	33	24			90	302				
2003	BOLU OÇÇ	H	8-13	342									31,0			Simsek E ve arkadaşları	
2003	DUZCE OÇÇ	H	8-13	384									49			Simsek E ve arkadaşları	
2003	ZONGULDAK OÇÇ	H	8-13	320									98			Simsek E ve arkadaşları	

Tablo 2.21 (Devamı A)

2003	BATIANAD OÇÇ	H	9-11	727					38,0	20,8	15,7			74,6					Simsek E ve akadajlan
2002	ANKARA	H	9-12	324										90	113	102		Erdogan G ve akadajlan	
	ANTALYA	H	9-12	866										47	81	97			
	ARTVIN	H	9-12	299										150	174	129			
	AYDIN	H	9-12	203										44	79	85			
	BAYBURT	H	9-12	189										66	100	108			
	BITLIS	H	9-12	380										19	31	52			
	BOLU	H	9-12	199										57	76	66			
2002	BURDUR OÇ	H	9-12	194										19	44	71		Erdogan G ve akadajlan	
	BURSA	H	9-12	193										73	87	80			
	ÇORUM	H	9-12	200										29	58	72			
	DIYARBAKIR	H	9-12	201										19	44	73			
	EDİRNE	H	9-12	225										99	107	71			
	ERZINCAN	H	9-12	181										50	60	43			
	ERZURUM	H	9-12	200										18	43	75			
	ESKİŞEHİR	H	9-12	392										110	130	97			
	HATAY	H	9-12	300										70	97	94			
	ISPARTA	H	9-12	201										44	65	66			
	İSTANBUL	H	9-12	1813										122	148	112			
	LZNR	H	9-12	1823										94	107	87			
	K.MARAŞ	H	9-12	351										19	31	58			
	KASTAMONU	H	9-12	197										111	111	85			

Tablo 2.21. (Devamı B)

TARİH	ALAN	CİNS	YAŞ	kişi	GUATR PREVELANS			İDRAR İYODU µg/L					MED	MEAN	SD	REF	
					1	2	TGP	SINIR %									PREVEL %
								<20	20-49	50-99	100-299	>300					
2002	ZONGULDAK OÇÇ	H	7-13	304	16,1	3,3	19,4			12,83			39,3	143,5		Demirel F ve arkadaşları	
2001-2002	EGE OÇÇ	H	6-13	2300			12,1							53,0	54,9	27,9	Darcan S ve arkadaşları
2001	ANKARA OÇÇ	H	NS	359										87			Erdogan M F ve arkadaşları
2001	ISPARTA OÇÇ	H	6-12	500									72	70	75	48	Çetin H ve arkadaşları
2000-2002	BOLU YD	H	0-0	64										61,2	77,8		Şimşek E ve arkadaşları
2000-2002	DÜZCE YD	H	0-0	72										82,7	80,3		Şimşek E ve arkadaşları
2000-2002	ZONGULDAK	H	0-0	76										154,6	122,5		Şimşek E ve arkadaşları
2000	ANKARA OÇÇ	H	NS	308										32,5			Erdogan M F ve arkadaşları

Tablo 2.21. (Devamı C)

2000	ANTALYA OÇÇ	H	6-12	605	27,4	7,6	35,0											Semiz S ve arkadaşları
1999	İSTANBUL OÇÇ	H	6-17	1573				2,3				46,2	105					Gür E ve arkadaşları
2001	BOYUK KENT OÇÇ	H	9-12	5948									36					Erdoğan G ve arkadaşları
1997- 1999	BOLU	H	9-12	187									53,0					Erdoğan G ve arkadaşları
	BURDUR	H	9-12	394									21,0					
	BURSA	H	9-12	385									51,0					
	ÇORUM	H	9-12	230									61,5					
	DIYARBAKIR	H	9-12	243									43,5					
	EDİRNE	H	9-12	384									78,0					
	ERZİNCAN	H	9-12	394									48,0					
	ERZURUM	H	9-12	383									19,0					
	ISPARTA	H	9-12	394									28,0					
	KASTAMONU	H	9-12	303									30,5					
	KAYSERİ	H	9-12	288									25,5					
	KUTAHYA	H	9-12	178									59,5					
	KONYA	H	9-12	187									41,0					
	MALATYA	H	9-12	151									78,0					
	SAMSUN	H	9-12	151									20,0					
	TRABZON	H	9-12	314									14,0					
	VAN	H	9-12	386									37,0					

Tablo 2.22. Erdoğan ve arkadaşları 2002 yılı 20 bölgede Türkiye iyot durumu monitörizasyon projesi kesin raporu (117)

Anket Yılı	Anket Düzeyi	Hedef Nüfus	Örnek Sayısı	Median İdrar iyot (µg/l)	İdrar iyot Düzeyi <100 µg/l (%)	Referans	İyot Beslenme Durumu	İyot Eksikliği Derecesi	Etkilenen Nüfus 2002 yılındaki nüfusa göre tahmini kişi sayısı (x10 ³)	
									OÇÇ	Genel Nüfus
2002	Ulusal	OÇÇ	11134	75	60,9	Erdoğan ve ark 2002	Yetersiz	Orta derecede iyot eksikliği	6163	42824

Tablo 2.23. İyotlama programı öncesi Türkiye'deki guatr prevelansı (117)

Anket Yılı	Anket Düzeyi	Hedef Nüfus	Örnek Sayısı	Total guatr prevelansı (%)		Referans
				Palpasyon	USG	
1997-1999	Ulusal	OÇÇ	5948		31.8	Erdoğan ve ark 2002

2.3.7. İyot eksikliğinden korunma ve profilaksi

İyot eksikliği bölgelerinde, kişilerin en az 150 mikrogram iyot almaları sağlanmalıdır. Düşük iyot seviyelerini düzeltmek için geniş alanlarda kullanılmak üzere çeşitli metodlar geliştirilmiştir. İyot eksikliğinin giderilmesinde toplumsal düzeyde en etkili yöntem, tuzların iyotlanmasıdır, ancak bunun dışında yerel başka uygulamalar yapılmaktadır. Şehir şebeke veya içme sularının iyotlanması, ekmeğe iyot katılması, vitaminlere iyot desteği, lugol solüsyonu, iyot tabletlerinin kullanımı, enjeksiyon veya ağız yolu ile iyotlu yağ kullanımı şeklinde özetlenebilir (2).

Tuzların iyotlanması

İyot eksikliğine bağlı bozuklukların kontrolü ve önlenmesinde ana strateji evrensel tuz iyotlama programlarıdır. Bu işlem ABD, Kanada ve İsviçre'de 1920'lerden bu yana başarıyla uygulanmış ve toplumdaki iyot eksikliğinde çok çarpıcı düzelmeler görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün ve UNICEF' in teşviki ile gelişmekte olan ülkelerde de iyotlu tuz kullanımına ilişkin çalışmalar yürütülmektedir. Dünya Sağlık Asemblisi'nde 1990 yılında iyot eksikliğine bağlı bozuklukların tüm ülkeler için önemli bir halk sağlığı problemi olduğu ve ortadan kaldırılması gerektiği kararı verildi. Aynı yıl dünya liderleri, Dünya Çocuk Zirvesinde iyot eksikliğine bağlı bozuklukların ortadan kaldırılması gerektiği kararını onayladı.

Tuzun birçok toplumda diette kullanılıyor olması iyotlama için büyük avantaj oluşturur. Tuzun iyotlanması; kolay, ucuz, güvenli hızlı ve etkili bir yöntemdir. Tuza iyot konması tadında ya da kokusunda etki yapmaz. Ayrıca tüm yıl boyunca kullanılan bir besin olması ve birkaç merkezde üretiminin olması ve üretim kontrolünün yapılabilir olması iyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmasını sağlamıştır. Tuza iyot eklenmesi; potasyum iyodid (KI), potasyum iyodat (KIO₃) veya sodyum iyodidle yapılmaktadır. Sıklıkla potasyum tuzları kullanılır. İyodat formundaki tuzlar iyodid formundaki tuzlardan daha pahalı olmalarına rağmen, neme daha dayanıklı olmaları ve

iyot içeriklerinin daha az kaybolması nedeni ile tropikal bölgelerde ve dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaktadır. Birkaç ülkede; Avrupa ülkelerinin bir kısmı, Kanada ve A.B.D iodic tuz kullanmaktadır (117).

İyotlu tuzun avantajları (133);

- ❖ Tuz ekonomik düzeyden bağımsız olarak toplumun hemen hemen her kesiminde kullanılmaktadır.
- ❖ Üretimi yaygın olan diğer gıdalara oranla tuz çok daha az sayıdaki merkezlerde üretilir (kontrolü daha kolay).
- ❖ Tuza iyot eklenmesi basit bir işlemdir, kimyasal reaksiyonlara yol açmaz.
- ❖ Tuzun iyotlanması ile rengi, tadı ve kokusu değişmez.
- ❖ İyotlama maliyeti düşüktür.

İyotlu tuz kullanımı sırasında,

- ❖ Koyu renkli, kapaklı bir kaptan veya dolap içinde ışık almayacak şekilde saklanmalı.
- ❖ Saklandığı yer nemli olmamalı.
- ❖ Tuzda bulunan iyotun yemek pişerken kaybolmaması için tuz, yemek ateşten indirilirken veya sofrada yerken konmalıdır.

İyotlanmış yağ

İyotlanmış yağ, ağır iyot eksikliği bölgelerinde çocuklar, gençler, doğurganlık çağındaki kadınlara ve gebelere öncelik verilerek uygulanır.

Oral yoldan veya enjeksiyonla kullanılır. Oral verilince bağırsaktan emilir, bir bölümü tiroid dokusunda, bir bölümü de yağ dokusunda depolanır, kalanı atılır. Etkisi kısa sürelidir. Oral dozun etkisi enjeksiyonla uygulamanın yarısı kadardır. Enjeksiyon yolu ile uygulanırsa yavaş serbestleşerek dolaşıma katılır. İyotlanmış yağlar %40 oranında iyot içerir (98,117).

İyotlanmış yağ, ilk kez Papua Yeni Gine'de kullanılmıştır, daha sonra Afrika, Çin, Latin Amerika ve çok şiddetli endemik iyot eksikliği olan

bölgelerde kullanılmaya başlanmıştır (134). Papua Yeni Gine'de McCullagh'ın yaptığı çift körlü çalışmada, iyotlanmış yağ enjeksiyonunu sonrası 3 yılın üzerinde takip sonucu guatrı önlemede başarılı olduğu saptanmıştır (135). Aynı popülasyonda Buttfield ve Hetzel 4ml'lik tek doz iyotlu yağ enjeksiyonu sonrası iyot eksikliğinin 4,5 yıllık periyotta düzeldiğini saptamışlardır (136). Papua Yeni Gine'de yapılan diğer bir kontrolü bir çalışmada endemik kretinizmi önlemek için gebelik öncesi dönemde iyotlu yağ enjeksiyonu yapılan popülasyonda fetal ve neonatal ölümlerde azalma saptanmıştır (137). İyotlu yağ enjeksiyonu ile 1-3 ayda guatrda azalma olmaktadır.

1974'den bu yana 20 milyon iyotlu yağ enjeksiyonu yapılmıştır ve çok az yan etki saptanmıştır (98). İyotlu yağ kullanımı iyot eksikliğine bağlı hastalıkların önlenmesinde yeni bir kapı açmıştır (117).

Diğer yöntemler

Ekmeğe iyot katılması birçok ülkede kullanılmaktadır. Avrupa ülkelerinde, Avusturalya ve Rusya Federasyonu bu ülkeler arasındadır. Ekmeğin günlük tüketimindeki kişisel farklılıkların çok çarpıcı olması nedeni ile pratik değildir (117).

İyodize su kullanımı, Asya ülkelerinde, İtalya, Mali ve Tayland gibi birkaç ülkede başarı ile uygulanmıştır. Çin'de ağır iyot yetmezliği olan bölgelerde sulama suyuna iyot katılmasının bebek ölüm hızının düşmesinde önemli bir etken olduğu saptanmıştır (98). Maliyetinin pahalı olması ve suyun tadını değiştirmesi dezavantajdır (117).

Guatelema ve Sudan pilot ülkeler olarak seçilmiş, şekerler iyotlanmış ve Çin'dede çayların iyotlanması denenmiştir (117). Vitaminlere iyot desteği, lugol solüsyonu, dondurulmuş gıdalara ve endüstriyel süt ürünlerine iyot katılmasında kullanılan diğer yöntemler arasındadır.

Kullanılacak iyotlama metodu, toplumun sosyoekonomik düzey ve kültürel durumuna uygun olmalı ve fiyat-yararlılık, risk-yararlılık oranı analizleri yapılmalıdır.

2.4. Guatr

Guatr, doğumdan itibaren her yaşta saptanabilen çocukluk yaş grubunun en sık görülen tiroid bezi hastalığıdır (6).

Guatr hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif ve metabolik bozukluklar sonucu tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır (138). Guatr tiroid bezinin palpasyonu ile değerlendirilir. Kolay invaziv olmayan ve hızlı sonuç alınan bir yöntem olduğu için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Palpasyon ile saptanan guatrın evrelendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri esas alınır.

Evre 0: Guatr yok

Evre Ia: Görülemeyen sadece palpasyonla fark edilen tiroid büyümesi

Evre Ib: Boyun ekstansiyonda iken görülen tiroid büyümesi

Evre II: Baş normal pozisyonda iken gözle görülen belirgin tiroid büyümesi

Evre III: Uzaktan görülebilen, ileri derecede büyük guatr

Tiroid bezi hacminin ultrasonografi ile ölçümü, büyüklüğün değerlendirilmesinde daha objektif bir methoddur. Tiroid volümü her iki lobun volümlerinin toplamıdır. İstmusun volümü dahil edilmez. İyot yeterli bölgelerde USG ile ölçülen tiroid volümlerinin, yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanının fonksiyonu olarak standardize edilmiştir (121,122). Hem yaş hem de vücut yüzey alanının fonksiyonu olarak tiroid volümü için medyan ve 97. persentili için normal değerler geliştirilmiştir. Ultrasonografik kriterler kullanılarak, iyot eksikliği olmayan popülasyonlardaki yaş cinsiyet ve vücut yüzey alanına göre tespit edilen 97. persentilin üzerinde tiroid volümüne sahip kişide guatr varlığından bahsedilir (120). Klinikte özellikle büyük çocuklarda tiroid bezi büyüklüğünün derecesinin belirlenmesi için 'başparmak kuralı' pratik bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Normal tiroid bezi büyüklüğünün, muayenesi yapılan çocuğun başparmak terminal falanklarından küçük olması beklenir, eğer büyük ise guatr olarak tanımlanır ve bu büyüklük tiroid volümünde 4-5 kat artış olduğunu göstermektedir (6,139).

Guatr çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmalardan biri, toksik olmayan ve toksik olan guatrdır. Tiroid fonksiyonlarının genellikle normal sınırlarda bulunduğu, iltihabi reaksiyon veya malign dejenerasyon göstermeyen tiroid bezi büyümelerine ötiroid guatr veya toksik olmayan guatr denilmektedir (140). Ötiroid guatr, endemik ve sporadik guatr olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki durumdada tiroid bezi büyümüştür ve tiroid fonksiyonları normaldir. DSÖ, UNICEF ve ICCIDD'ye göre bir toplumda 6-12 yaş arasındaki okul çocuklarının %5'den fazlasında guatr varsa, bu durum guatr endemisi olarak tanımlanmakta ve bundan, çevresel bir etmenin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Guatr endemisinin en önde gelen nedeni iyot eksikliğidir (2). Yeterince iyot içeren gıdaların tüketildiği bölgelerde, guatr olguları daha nadir olarak görülür. Bu bölgelerde görülen guatra sporadik guatr denilir. Sporadik guatr genellikle toplumun %3'den daha azında ortaya çıkmaktadır. Diğer bir sınıflama ise diffüz ve noduler guatrdır. Tiroid bezi büyümesi, düzenli olarak bütün tiroid bezini kaplıyorsa diffüz guatr denilmektedir. Bu durum genellikle çocuklarda, gençlerde ve genç erişkinlerde görülür. Tiroid bezi, palpe edilebilen, görülebilen veya teknik yöntemlerle saptanabilen bir veya birden fazla nodül oluşturabilir. Bu durumda nodüllü guatr adı verilmektedir (140, 141). Guatr sınıflamalarından bir diğeri de konjenital ve akkiz guatrdır. Konjenital ve akkiz guatr nedenleri Tablo 2.24, diffüz ve nodüler guatr nedenleri Tablo 2.25'de sunulmuştur.

Tablo 2.24. Konjenital ve akkiz guatr yapan nedenler (6)

A) Konjenital guatr nedenleri:	B) Akkiz guatr yapan nedenler
<p>1) Tiroid hormon sentezinin doğumsal bozuklukları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dishormonogenezis 	<p>1) İnflamatuar nedenler (tiroiditler):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Kronik otoimmün tiroidit (hashimoto tiroiditi) ❖ Subakut granülamatoz tiroidit ❖ Akut süpuratif tiroidit
<p>2) Maternal antikorların plasenta yolu ile geçişi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ TSH reseptör blokan antikorlar ❖ TSH reseptör stimulan antikorlar 	<p>2) Kolloid guatr:</p>
<p>3) Annenin antitiroid ilaç veya guatrojen kullanımı:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ PTU, matimazol veya karbimazol ❖ İyot veya iyot içeren ilaç alımı 	<p>3) İyot eksikliğine bağlı guatr:</p>
<p>4) Genetik mutasyonlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Tsh reseptörlerini aktive edici mutasyonlar ❖ Konjenital nonotoimmün hipertiroidizm ❖ G protein alfa alt birimini aktive edici mutasyonlar 	<p>4) Guatrojen alımına bağlı guatr:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ İyot ❖ Lityum, amiadaron gibi ilaçlar ❖ Guatrojen madde içeren yiyecek maddeleri
<p>5) Tiroid hemigenezi:</p>	<p>5) Toksik guatr:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Graves hastalığı ❖ Otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomları
<p>6) Tiroid tümörleri:</p>	<p>6) Noduler guatr:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Soliter ❖ Multinoduler
	<p>7) Tiroid adenomları:</p>
	<p>8) Tiroid karsinomları:</p>
	<p>9) Tiroidin infiltratif hastalıkları:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Histiyoizitozis ❖ Sistinozis

Tablo 2.25. Diffüz ve nodüler guatr nedenleri (69)

DİFFÜZ GUATR NEDENLERİ	NODÜLER GUATR NEDENLERİ
<p>1. OTOİMMÜN TİROİDİT: (Hashimato)</p> <p>2. TİROTOKSİKOZ :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Graves hastalığı ❖ Toksik tiroidit ❖ TSH salgılayan adenom ❖ Tiroid hormonlarına hipofizer direnç <p>3. GUATROJEN ALIMİ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Antitiroid ilaçlar ❖ Antitiroid besinler <p>4. AİLESEL DİSHORMONOGENEZ</p> <p>5. AKUT SUBAKUT TİROİDİT</p> <p>6. İDİOPATİK GUATR</p>	<p>A. OTOİMMÜN TİROİDİT: (Hashimato)</p> <p>B. TİROİD KİSTİ</p> <p>C. TİROİD TÜRÖRÜ</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Adenom ❖ Karsinom ❖ Diğer tümörler

2.4.1. Endemik guatr:

Endemik guatr tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmasıdır ve sıklıkla neden iyot eksikliğidir (98). DSÖ, UNİCEF/ICCIDD tarafından 1992 yılında alınan kararlara göre, bir bölgede, 6-12 yaş arasındaki çocukların %5'ten fazlasında, tiroid hiperplazisi varsa, bölgede endemik guatr varlığından söz edilir (2).

İyot eksikliği endemik guatr oluşumunda en önemli faktördür. Bir bölgenin toprak ve suyunda iyot miktarının azlığı ile o bölgede yaşayanlarda guatrın görülmesi arasında bir ilişki olması, diyeteye iyot eklendiği zaman guatr insidansında azalma gözlenmesi, guatr nedeni olarak iyot eksikliğini destekleyen bulgulardır (142,143).

Yeterli iyot alımına rağmen bazı bölgelerde guatr endemisinin gözlenmesi, iyot eksikliği olan bazı bölgelerde guatr gözlenmemesi, iyotlu tuz kullanımına karşın bazı bölgelerde prevelansın düşmemesi, iyot yetersizliği dışında bazı etkenlerinde göz önünde tutulması gerektiğini göstermektedir (144).

Bu gözlemler endemik guatr etyoloji ve patogenezinde, iyot eksikliğinden başka faktörlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Çevreden kaynaklanan birçok etken tiroid fonksiyonlarını ve morfolojisini bozabilir. Tiroidin büyümesine neden olan bu ajanlara çevresel guatrojenler adı verilir (69). İyot eksikliği ve guatrojen faktörlerin yanı sıra, otoimmünite, mikroorganizmalar, çeşitli mineraller, A vitamini yetersizliği ve aşırı iyot alınımı da rol alan faktörlerdendir (146).

Edemik guatr etyolojisinde etken olduğu düşünülen maddeler Tablo 2.26'da sıralanmıştır.

Tablo 2.26. Endemik guatr oluşumunda sorumlu bulunan faktörler (145)

<p>A. İYOT YETERSİZLİĞİ:</p> <p>B. DOĞAL GUATROJENLER:</p> <p>I. Sebzeler;</p> <p>1-Cruciferae ailesi bitkiler: guatrojen faktör içeriği; tiyosiyanat, izotiyosiyanat, tiyoglikozit, polisülfid</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Brassica türü bitkiler; <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tohum ve yenen kısmı guatrojen faktörleri olanlar; beyaz başlı lahanalar ve karalahana (Brassica oleracea acephala) ➤ Yalnız tohumu guatrojen olanlar: beyaz turp, şalgam, İsveç şalgamı, kolza, Brüksel lahanası, Çin lahanası, broccoli, kohlabi, karnabahar ○ Raphanus; kırmızı turp tohumu <p>2-Lilliceae ailesi bitkiler; guatrojen faktör içeriği; alifatik disülfid. Soğan, sarımsak</p> <p>3-Euphorbiaceae ailesi: guatrojen faktör içeriği; siyanojenik glikozitler. Cassava (acı ve tatlı)</p> <p>4-Darı (Pennisetum Millet): guatrojen faktör içeriği; C- glikozil flaronlar, tiyosiyanat</p> <p>5- Leucaena leucocephala (tropikal sebze): guatrojen faktör içeriği; tohum ve yapraklarda mimosin= 3,4 dihidroksipiridin= kuvvetli antitiroid ajan</p> <p>6-Şüpheli antitiroid etkisi olan bitkiler; Soya fasulyesi, pancar, havuç, mercimek, marul, bezelye, ispanak, şeftali, armut, çilek, yer fıstığı, darı, deniz yosunu, çam fıstığı</p> <p>II. Süt: Goitrin, cheilorine, tiyosiyanat</p> <p>III. Suların Antitiroid İçeriği Ve Diğer Çevresel Guatrojen, Antitiroid Etkili Ajanlar; (Gaitan)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-Polihidroksifenoller ve fenol deriveleri 2-Polisiklik aromatik hidrokarbonlar 3-Fitalat esterleri ve metabolitleri (PVC ve plastik materyalin %40'ı) 4-Bifeniller (poliklorinli ve polibrominli) ve diğer organik klorürler (DDT. V.s) <p>IV. Aşırı İyot, Lityum Gibi İnorganik Ajanlar</p> <p>V. Sigara</p> <p>C. OTOİMMÜNİTE</p> <p>D. MİKROORGANİZMALAR: E.Coli, paraclostridium grubu, clostridium perfringens, yersinia enterocolitica</p> <p>E. MİNERALLER: Kalsiyum, flor</p> <p>F. A VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ</p>
--

Endemik guatr oluşumunda sorumlu bulunan faktörler

İyot yetersizliği:

Dünyada yaklaşık 1,5 milyar insan iyot eksikliği riski taşımaktadır. İyot eksikliğinde en sık görülen bulgu endemik guatrdır. Özellikle ağır iyot eksikliğine bağlı guatr prevelansının en yüksek olduğu yaş grubu adölesan yaş grubudur. Orta ve ağır derece iyot eksikliğine bağlı guatrı olan çocuklarda subklinik, hafif veya aşikar hipotiroidizm görülür. Bu hastalarda T3 düzeyi genellikle yüksek bulunur. T3 yüksekliği iyot eksikliği durumunda tiroid bezinden T3 yapılmasının tercih edilmesine bağlıdır (6). İyot eksikliğine bağlı guatr, kızlarda erkeklerden daha yüksek oranda görülür. Hastalığın görüldüğü popülasyonda su ve yiyeceklerdeki düşük iyot içeriği ile yakın ilişkisinin olması ve diete iyot eklenmesi ile guatr insidansında azalma olması endemik guatrın nedeninin iyot eksikliği olduğunu destekler (98).

Doğal guatrojenler

Endemik guatrla iyot eksikliği arasında iyi bir ilişki olmasına rağmen, diğer faktörlerde endemik guatra neden olabilir. Bu doğal faktörler guatrojenik ajanlar olarak tanımlanır (147,148). Bu doğal guatrojenler, tiroid bezinin iyot yakalamasını veya yakalanan iyodun tiroid hormon sentezine dahil olmasını önleyerek guatr gelişimine neden olurlar (140).

Bu ajanların çoğu sadece hayvanlarda test edilmiştir ve invitro çalışmalarda antitiroid etkilere sahip olduğu görülmüştür (98).

Guatrojenler kimyasal gruplarına göre (98);

- ❖ Kükürtlü organikler (tiyosiyanat, izotiyosiyanat, goitrin ve disülfidler),
- ❖ Flavanoidler (polifenoller),
- ❖ Polihidroksifenoller ve fenol türevleri,
- ❖ Piridinler,
- ❖ Fitat esterleri ve metabolitleri,
- ❖ Poliklorinat (PCP) ve ploibrominat (pbb) bifenilleri,

- ❖ Diğer organoklorinler (DDT),
- ❖ Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH),
- ❖ İnorganik iyodin
- ❖ Lityumdur

Gaitan, guatrojenik ajanları tiroid bezine direkt ve indirekt etki edenler olmak üzere ayırmıştır(98,148).

Tiroid bezine direkt etki eden guatrojenlerin etki basamakları;

- 1.Tiroide iyot transportunun bozulması (tiyosiyanat ve izotiyosiyanat benzerleri)
- 2.Tiroide iyot alınması ve organifikasyonunda bozulma (goitrin, flavanoidler, fenoller)
- 3.Proteoliz ve tiroidden hormon salınımının bozulması (fazla iyot alımı ve lityum)

İndirekt guatrojenler tiroid hormon metabolizmasını arttırmırlar (2-4 dinitrofenol, PCB ve PBB). Birçok üçüncü dünya ülkesinde soyafasulyesi önemli bir protein kaynağıdır. Tiroid hormonlarının enterohepatik siklusunu engeller ve iyot alımının yeterli olmadığı yerlerde guatra neden olabilirler (98).

Bu guatrojenlerin bir kısmı sentetiktir ve tıpta kullanılır. Diğerleri ise yediğimiz bitkilerde bulunmaktadır. İlk kez Chesney ve arkadaşları 1928'de yaptığı çalışmada, lahana yiyen tavşanlarda guatr geliştiğini gösterdiler. Barker 1936'da hipertansiyonun tedavisinde yüksek doz tiyosiyanat kullanımı sonrası guatr geliştiğini saptadı. Hercus ve Purves 1936 yılında, brassica türü bitkilerin ratlarda guatra neden olduğunu saptadılar. Mackenzie ve Astwood 1940'da ratlara tiyoüre verildiğinde tiroid bezinde hiperplaziye neden olduğunu saptadılar. Bu araştırmalar tiyonamid türü antitiroid ilaçların geliştirilmesini sağladı (98).

Tiyosiyanat ve tiyosiyanat prekürsörleri gibi siyanoglikosidler diğer bir doğal antitiroid maddelerdir. Bunlar manioc bitkisinde (ince uzun olan kökü

patates gibi (kızartma, pure, köfte) yenen, Güney Amerika yerlilerinin karbonhidrat kaynağı olan bitki) büyük miktarda bulunur. Manioc bitkisi ile beslenen farelerde guatr görülmüştür (98).

Siyanoglukosidler sindirildikten sonra siyanid açığa çıkar ve siyanid tiyosiyanata metabolize olur. Tiyosiyanat, tiroid içinde iyot transportunu baskılar ve yüksek düzeylerde organifikasyonu inhibe eder. Siyanoglukosid içeren gıda maddeleri manioc bitkisi, lima fasulyeleri, bambu kökleri ve tatlı patatestir (6).

Bir başka guatrojen de tiyoglukosidlerdir. Tiyoglukosidler *Cruciferae* sebze familyasında bulunur. Lahana, karalahana, karnıbahar ve brokolide tiyoglukosid vardır. Ayrıca hayvanlar tarafından tüketilen bu sebzeler sindirime uğradıktan sonra tiyosiyanat ve isotiyosiyanat açığa çıkar. Hayvanın sütüne geçen bu maddeler insanlar tarafından tüketildiğinde guatrojen etki gösterir. İçme suyuna karışan birtakım kimyasal maddelerin de tiroid hormon sentezini bozarak guatrojen etki gösterdiği ve endemik guatra neden olduğu da bilinmektedir (6).

Otoimmünite

Tiroid peroksidaz, tiroglobulin otoantikor, TSH reseptör antikor gibi antikorlarda guatr nedeni olabilir. Tiroid peroksidaz tek başına guatrın %1,5-2'sinden sorumludur (149).

Mikroorganizmalar

Bazı mikroorganizmaların (E.Coli, paracolobacterium grubundaki bakteriler, clostridium perfiringes, yersinia enterocolitica gibi) bir kısım tiroid hiperplazilerinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (140). Birçok çalışmada endemik guatrın patogeneğinde bakterial kontaminasyonunda etkili olabileceği saptanmıştır. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada endemik alanlardaki bazı köylerin içme sularındaki E.Coli kontaminasyonu düşük endemik alanlardaki köylere oranla daha yüksek olarak saptandı (150).

Bazı bakterilere gelişen antikorların tiroid bezinde büyümeye neden olabileceği saptandı ve bu mekanizmanın endemik guatra neden olabileceği düşünüldü. Kolombiya'da yapılan bir çalışmada su borularındaki total bakteri sayısı ve guatr prevelansı arasında anlamlı ilişki saptandı (151). Himalayalar'da yapılan başka bir çalışmada ise bazı suların E.Coli içeriğinin bölgesel endemiden sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Gram negatif bakterilerin "phtalate" degradasyonuna neden olduklarından bazı bölgelerde guatr sıklığı ile suların bakteriyel kontaminasyonu arasında paralellik gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak bu gözlemler kesinlik kazanmamıştır (140).

Diğer faktörler:

Çinko, manganez, vitamin A eksikliği ve şiddetli protein malnütrisyonu gibi besin eksiklikleri iyottan yeterli yararlanımını azaltarak guatra neden olurlar (152-155). İçme sularındaki, yüksek kalsiyum ve magnezyum ve bazı bakteriler guatrojenik etki yaparlar. Beslenme yetersizliklerinin düzeltilmesi ve sağlıklı içme sularının sağlanması guatrın önlenmesinde ve tedavisinde önemlidir (156,157). Guatrlı bireylerin serum Vitamin A-E düzeyleri, guatrsız benzer bireylerden daha düşük saptanmıştır (158,159). Hayvan çalışmalarında vitamin C-E ve beta karoten birleşimi ilavesi iyot eksikliğine bağlı ortaya çıkan guatrdan korumaktadır. Vitamin E'nin tek başına uygulanması ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. İnsanlarda bu etkileri gösteren çalışmalar yoktur (160). Çinko ve manganezin her ikisinde iyot eksikliğine bağlı guatr oluşumuna katkıda bulunurlar. Bununla birlikte bazı hayvan çalışmalarında manganez fazlalığının guatra neden olduğu saptanmıştır (152,153)

Selenyum tiroid hormon metabolizmasında önemli rol oynar. Selenyum, organizmada glutatyon peroksidaz enziminin bir komponenti olarak görev yapmaktadır. Glutatyon peroksidaz enziminden başka yapısında selenyum bulunduğu gösterilmiş olan ikincil seloenzim tip 1 iyodotirozin deiyodinaz enzimidir. Bu enzim T4 hormonunu daha etkili bir

hormon olan T3 hormonuna çevirir. Selenyum eksikliğinde T4 düzeyleri artarken T3 düzeylerinde azalma gözlenmekte TSH ise etkilenmemektedir. İyot ve selenyum eksikliğinin birlikte olması durumunda TSH oldukça yüksek seviyelere çıkmaktadır. Bu artış yalnız başına iyot eksikliği olanlarda daha az olmaktadır (69).

Günde 2 mg'ın üzerinde iyot girdisi proteolizi engelleyerek tiroid hormonların salınımını azaltır. Bu durum bazı insanlarda iyodür guatrı ve hipotiroidizme neden olur. İyottan zengin deniz yosununu uzun süre besin maddesi olarak kullanılan Japonyanın sahil kesimlerinde, sahil guatrı denilen tiroid hiperplazisi oluşmaktadır (140).

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel olarak planlanan bu araştırma Mayıs-Haziran 2006 tarihleri arasında Kırıkkale il merkezinde yapıldı. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan (karar no: 01.03.2005/2005-033) izin alındı. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (proje no:2005-028) desteklendi.

Kırıkkale il merkezinde ilköğretimde okuyan 34355 öğrenci olduğu İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden öğrenildi. Prevalansın bilinmediği durumlar için kullanılan 0.5 sıklık değeri temel alınıp aşağıda verilen örnek büyüklüğü formülünden yararlanılarak yeterli örneklem sayısına ulaşmak için taranması gerekli çocuk sayısının 500 civarı olduğu hesaplandı.

$$n = t^2 pq / d^2 + t^2 pq$$

n=örnek büyüklüğü

t= α =0.05 düzeyinde ve sonsuz serbestlik derecesinde tablo t değeri

p=sıklık

Q=1-p

d=kesinlik derecesi

İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden gerekli izin alınarak kendi içinde rastgele tabakalı örnekleme yöntemi ile seçilen 2 ilköğretim okulunda okuyan, yaşları 7-16 arasında değişen toplam 403 çocukta aileler bilgilendirilip gerekli izin alınarak (Bilgilendirme ve izin formu Ek-1'de sunulmuştur) antropometrik ölçümler, idrar iyodu analizi ve guatr taraması yapıldı. Her çocuğun öz ve soy geçmişinin özellikle tiroid hastalıkları, evde iyotlu tuz kullanımı ve beslenme alışkanlıkları açısından sorgulandığı anket formları aileler tarafından dolduruldu. Fizik incelemesi ile guatr evrelendirilmesi ve

antropometrik ölçümleri yapılarak veriler önceden hazırlanmış formlara kaydedildi (Anket formu Ek-2'de sunulmuştur) .

Bütün olguların antropometrik ölçümleri vücut ağırlıkları ve ayakta boyları ölçüldü.

İdrar iyot ölçümü için sabah ilk idrar örnekleri, üzerleri kapalı olarak analiz yapılacak güne kadar – 20 °C'de donmuş olarak deiyonize tüplerde saklandı. İdrar iyot düzeyi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji laboratuvarında çalışıldı. İdrar iyot atımı WHO-ICCIDD'nin önerdiği şekilde kolorimetrik metod (*Calorimetric ceric ion arsenous acid wet ash method based on Sandell Kothoff Reaction*) ile ölçüldü. Bu ölçüm *Fisher reagentleri ve spektronik 20, Genesis autoanalyzer* kullanılarak yapıldı ve sonuçlar litre idrardaki mikrogram iyot olarak hesaplandı ($\mu\text{g/L}$). İdrar iyot düzeyleri DSÖ kriterlerine göre iyot eksikliği durumuna göre sınıflandırıldı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. İdrar iyot düzeylerine göre iyot durumu

Median idrar iyodu ($\mu\text{g/L}$)	İyot Beslenmesi
<20	Ağır derecede iyot eksikliği
20–49	Orta derecede iyot eksikliği
50–99	Hafif derecede iyot eksikliği
>100	Yeterli iyot

Guatr tanısı için palpasyon yöntemi ile fizik inceleme yapılarak, guatr evrelendirmesi için basitleştirilmiş skollama sistemi kullanıldı.

Evre 0: Guatr yok

Evre Ia: Görülemeyen sadece palpasyonla fark edilen tiroid büyümesi

Evre Ib: Boyun ekstansiyonda iken görülen tiroid büyümesi

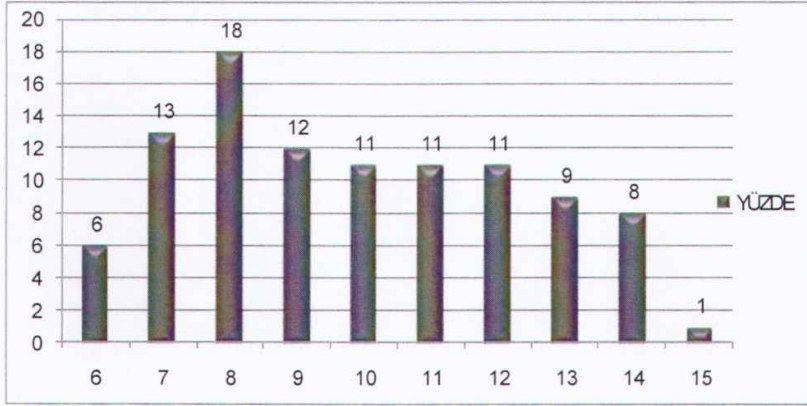
Evre II: Baş normal pozisyonda iken gözle görülen belirgin tiroid büyümesi

Evre III: Uzaktan görülebilen, ileri derecede büyük guatr

Bütün data işlemleri SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), *Windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL)11.5 software* kullanılarak yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; ortalama, medyan ve standart deviasyon gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında non parametrik testlerden Kİ KARE testi, 2 den fazla grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. $P < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Kırıkkale il merkezinde sosyoekonomik düzeyi farklı 2 ilköğretim okulunda yaşları 7-16 arasında değişen toplam 403 okul çağı çocuk alındı. Yaş ortalaması $10,36 \pm 2,38$ yıl olan olguların yaş dağılımları 6,4–15,9 yıl arasında değişmekteydi. Olguların yaş gruplarına göre yüzdeleri ve frekansları Şekil 4.1 ve Tablo 4.1'de görülmektedir.

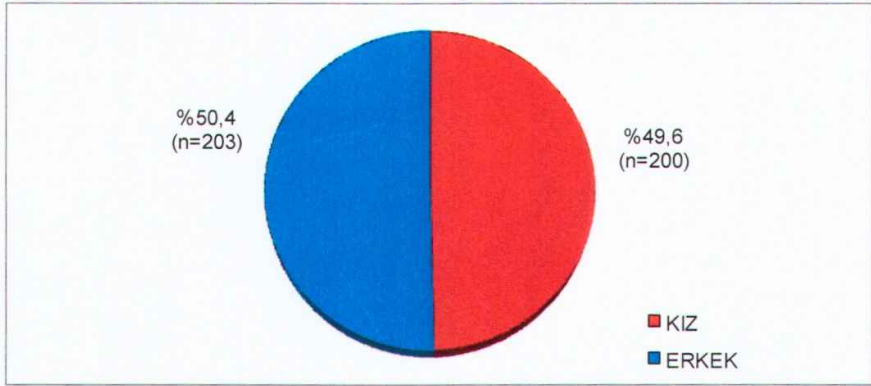


Şekil 4.1. Olguların yaş dağılımı

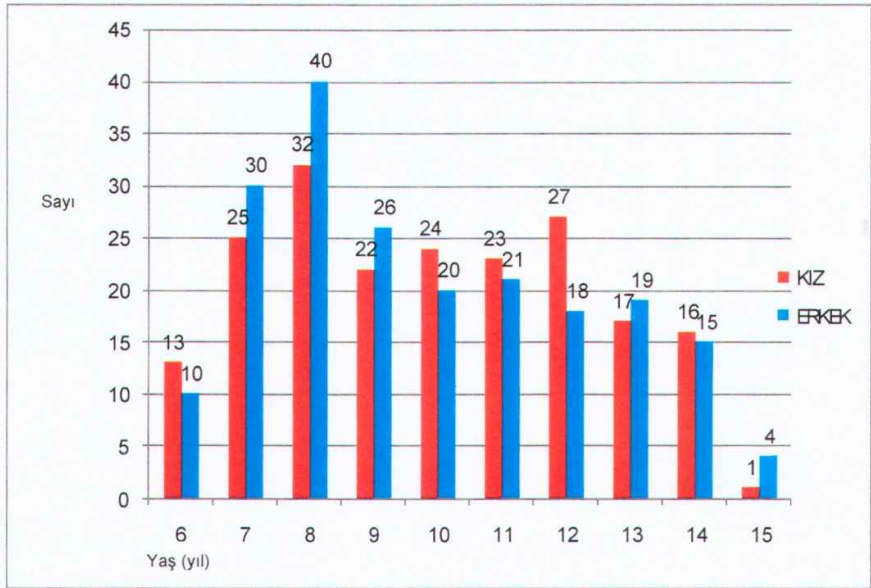
Tablo 4.1. Olguların yaşlara göre frekansları

Yaş	Frekans	Yüzde (%)
6 - 6,9	23	5,7
7 - 7,9	55	13,6
8 - 8,9	72	17,9
9 - 9,9	48	11,9
10 - 10,9	44	10,9
11 - 11,9	44	10,9
12 - 12,9	45	11,2
13 - 13,9	36	8,9
14 - 14,9	31	7,7
15 - 15,9	5	1,3
TOPLAM	403	100,0

Çalışmaya alınan 403 okul çağı çocuğunun, 203'ü (%50,4) erkek ve 200'ü (%49,6) kızdı. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı şekil 4.2'de, yaş ve cinsiyete göre dağılımları ise Şekil 4.3.'de görülmektedir.

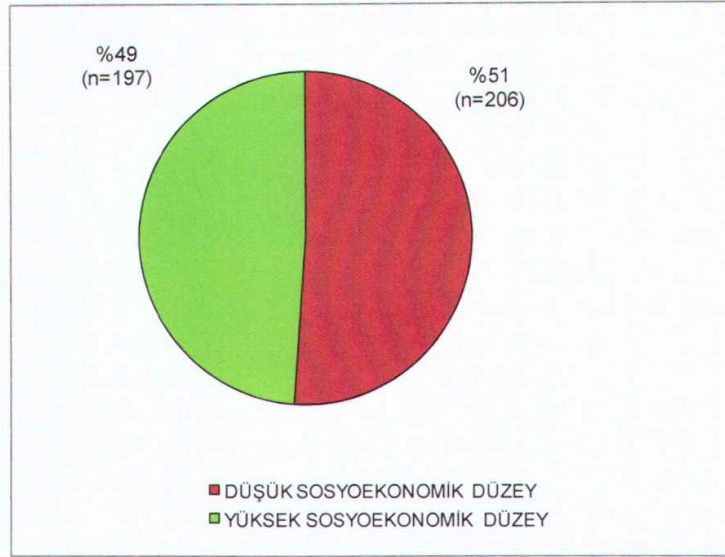


Şekil 4.2. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı



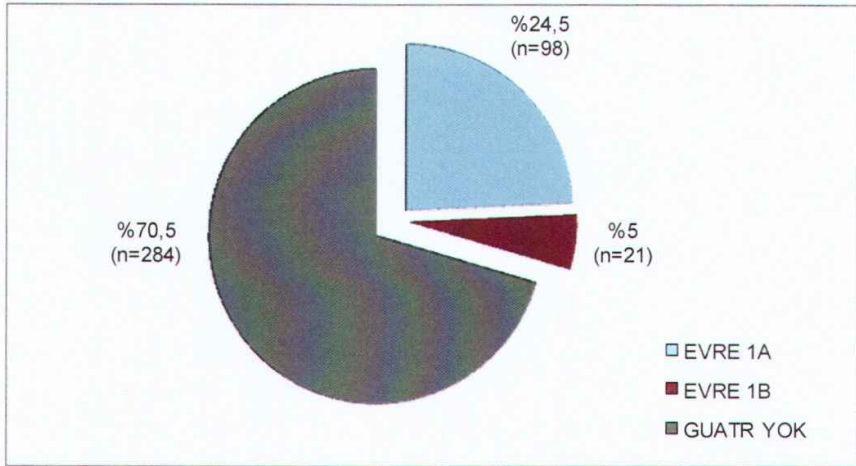
Şekil 4.3. Olguların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı

Çalışmada okullar sosyoekonomik düzeye göre 2 gruba ayrıldı. Olguların %51'i (n=206) düşük sosyoekonomik düzeyli okuldan ve %49'u (n=197) yüksek sosyoekonomik düzeyli okuldan çalışmaya alındı. Olguların sosyoekonomik düzeye göre dağılımları Şekil 4.4'de görülmektedir.



Şekil 4.4. Olguların sosyoekonomik düzeye göre dağılımları

Guatr tanısı için palpasyon yöntemi ile yapılan fizik incelemede 119 olguda (%29,5) guatr saptanırken, 284 olguda (%70,5) guatr saptanmadı. Guatr saptanan olgular DSÖ kriterlerine göre evrelendirildi. Olguların 98'inde (%24,5) evre 1a ve 21'inde (%5) ise evre 1b guatr saptandı. Olguların guatr evrelemesi Şekil 4.5'de görülmektedir. Evre 2 ve evre 3 guatr hiçbir olguda saptanmadı. Bu çalışma ile bölgemizde guatr sıklığı %29,5 olarak belirlendi.



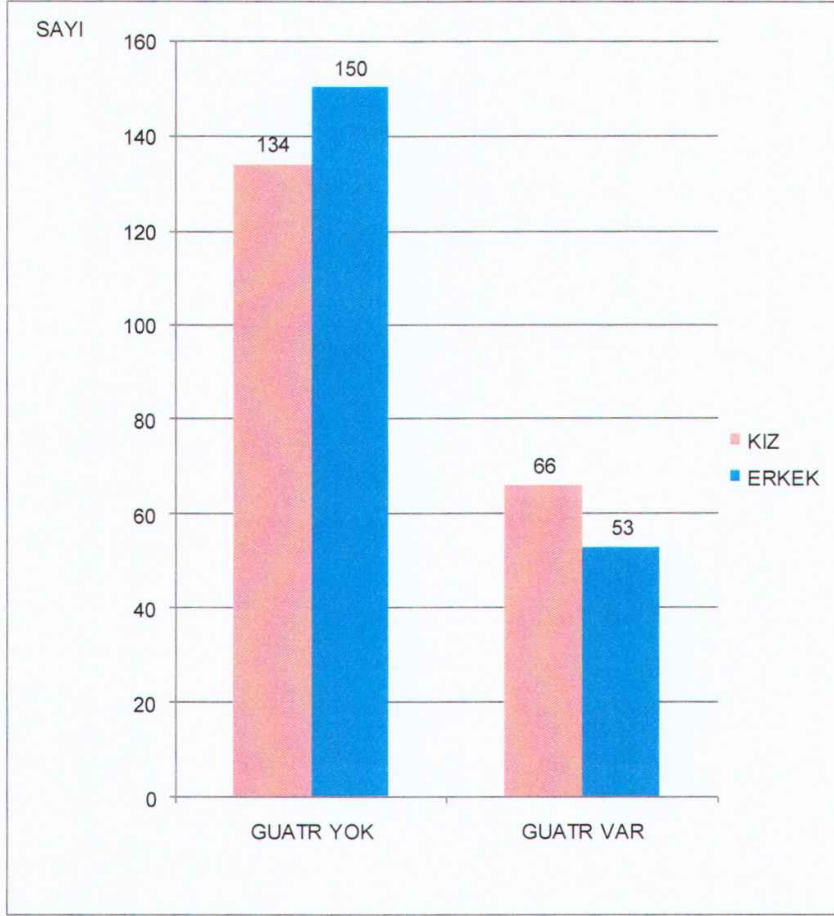
Şekil 4.5. Olguların guatr evrelemesi

Palpasyon yöntemiyle guatr saptanan olguların 53'ü (%44,5) erkek, 66'sı (%55,5) kızdı. Çalışmada guatrlı olguların cins ve guatr evrelerine göre dağılımları incelendiğinde kızların %33'ünde erkeklerin %26'sında guatr saptandı. Olguların cinsiyetlerine göre guatr evreleri Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Kız ve erkek olguların guatr evrelerine göre dağılımı

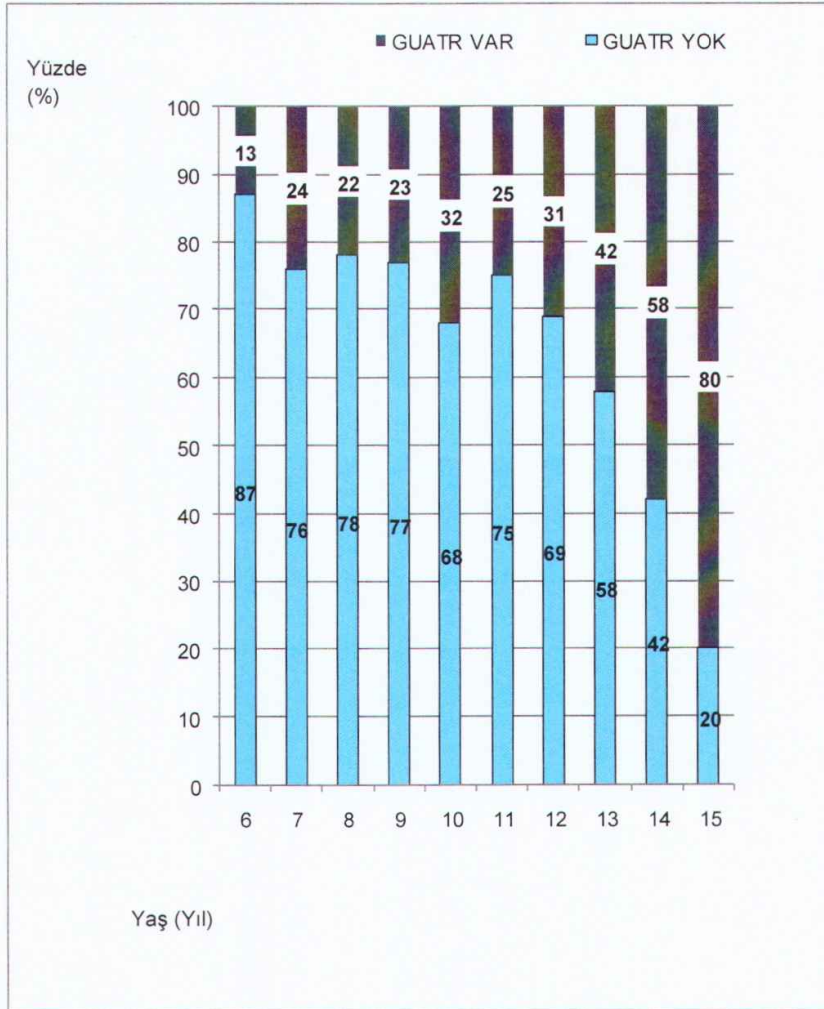
	GUATR YOK	EVRE 1A	EVRE 1B	GUATRLI OLGU SAYISI	TOPLAM
KIZ	134 (%67)	54 (%27)	12 (%6)	66 (%33)	200 (%100)
ERKEK	150 (%73,9)	44 (%21,7)	9 (%4,4)	53 (%26,1)	203 (%100)
TOPLAM	284 (%70,5)	98 (%24,4)	21 (%5,1)	119 (%29,5)	403 (%100)

Her iki cins arasında guatr sıklığı açısından anlamlı fark yok idi. Olguların cinsiyetlerine göre guatr sıklığı Şekil 4.6'da görülmektedir.



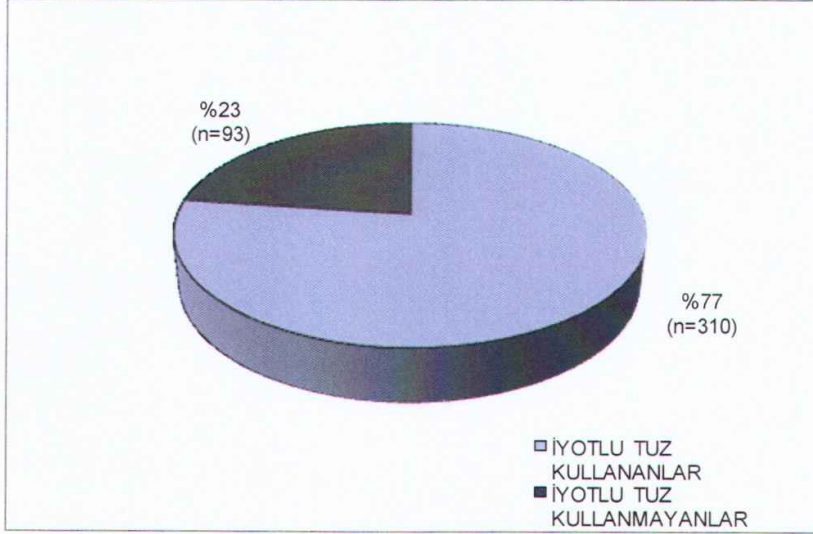
ŞEKİL 4.6. Olguların cinsiyetlerine göre guatr sıklığı. Kız ve erkekler arasında guatr sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Guatr ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$) ($r = 0,22$). Yaş arttıkça guatr sıklığının arttığı görüldü. (Şekil 4.7)



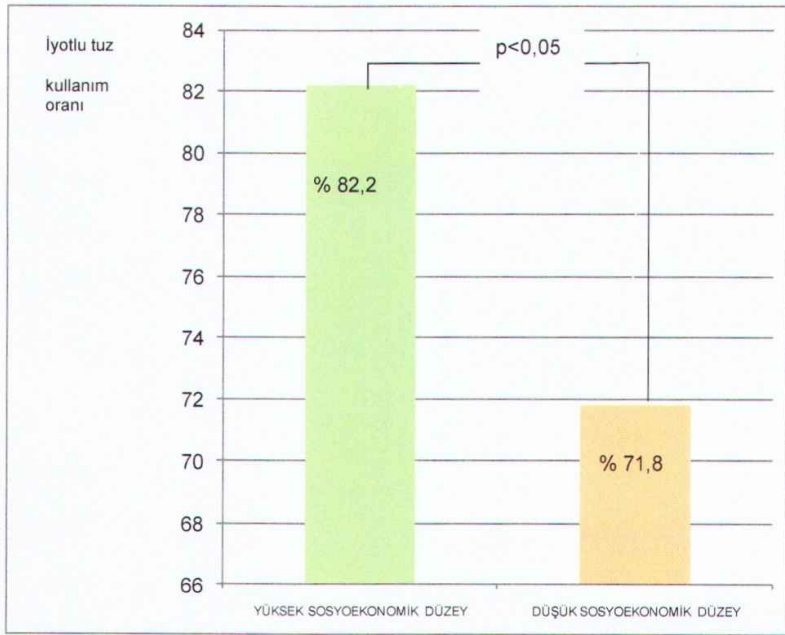
Şekil 4.7: Yaş ile guatr sıklığı arasındaki ilişki

Ailede guatr öyküsü ile guatr sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Anketlerden elde ettiğimiz sonuçlara göre bütün olgular içinde evde iyotlu tuz kullanım oranı %77'idi. (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. İyotlu tuz kullanım oranları. Bütün olgular içinde evde iyotlu tuz kullanım oranı %77 olarak bulundu.

Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okulda, iyotlu tuz kullanım oranı %82,2 (n=162) iken düşük sosyoekonomik düzeye sahip okulda bu oran %71,8 (n=148) idi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek okuldaki olguların iyotlu tuz kullanım oranları, düşük sosyoekonomik düzeyli okullardaki olgulara göre yüksek bulundu ($p<0,05$). (Şekil 4.9).



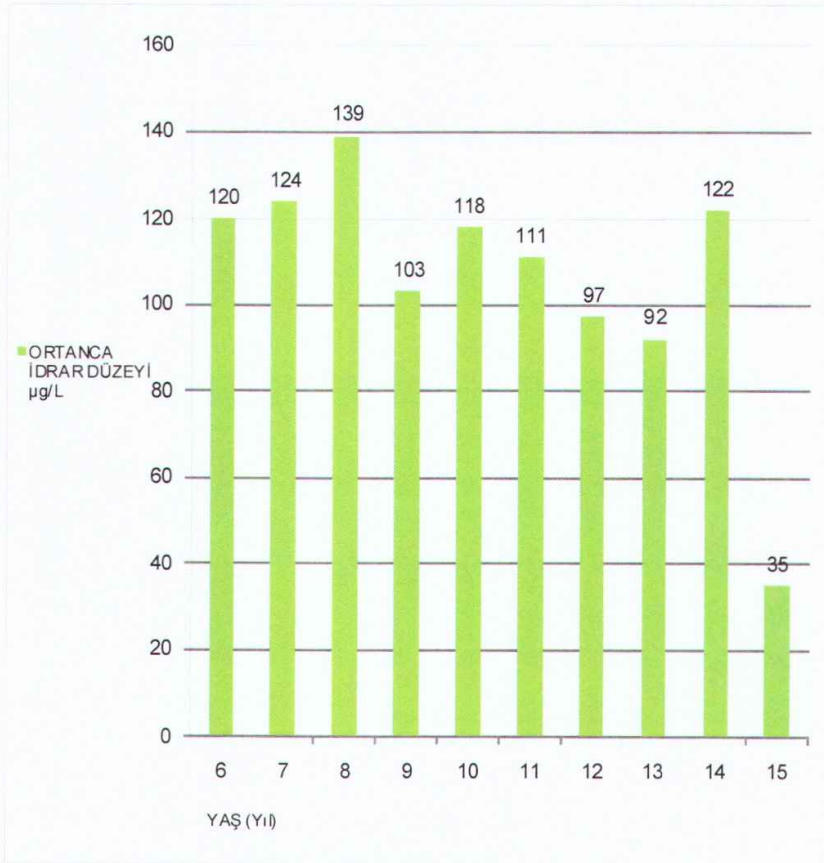
Şekil 4.9. Sosyoekonomik düzey ve iyotlu tuz kullanımı. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan okulda iyotlu tuz kullanım oranı yüksekti ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan 403 olgunun idrar iyotu ortancası 115 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Olguların ortalama ve ortanca idrar iyot düzeyleri ve en düşük iyot düzeyleri Tablo 4.3'de görülmektedir.

TABLO 4.3. İdrar iyot düzeyleri

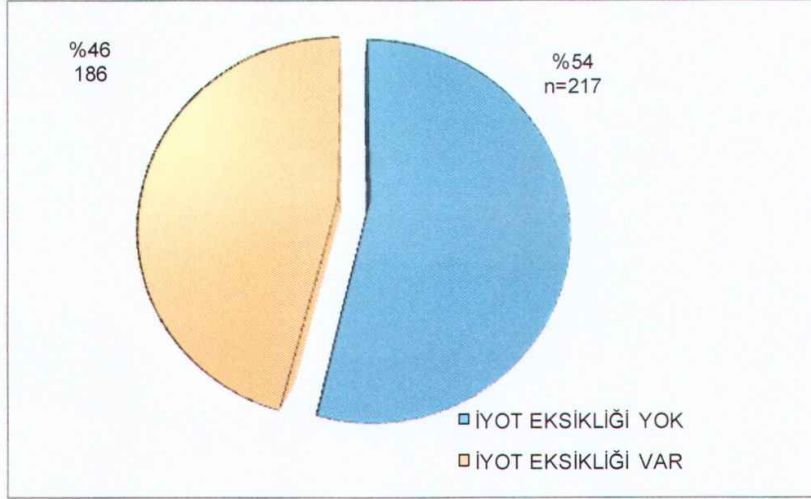
ORTANCA	115 $\mu\text{g/L}$
ORTALAMA \pm STANDART SAPMA	146,87 \pm 116,27 $\mu\text{g/L}$
EN DÜŞÜK İDRAR İYOT DÜZEYİ	7,00 $\mu\text{g/L}$
EN YÜKSEK İDRAR İYOT DÜZEYİ	420 $\mu\text{g/L}$

Yaşlara göre ortalanca idrar iyot düzeyi dağılımı Şekil 4.10'da görülmektedir



Şekil 4.10. Yaşlara göre ortalanca idrar iyot düzeyi dağılımı

186 olguda ortalanca idrar iyotu $100 \mu\text{g/L}$ nin altında bulundu. Kırıkkale ilinde iyot eksikliği prevalansı % 46,1 olarak belirlendi. (Şekil 4.11).

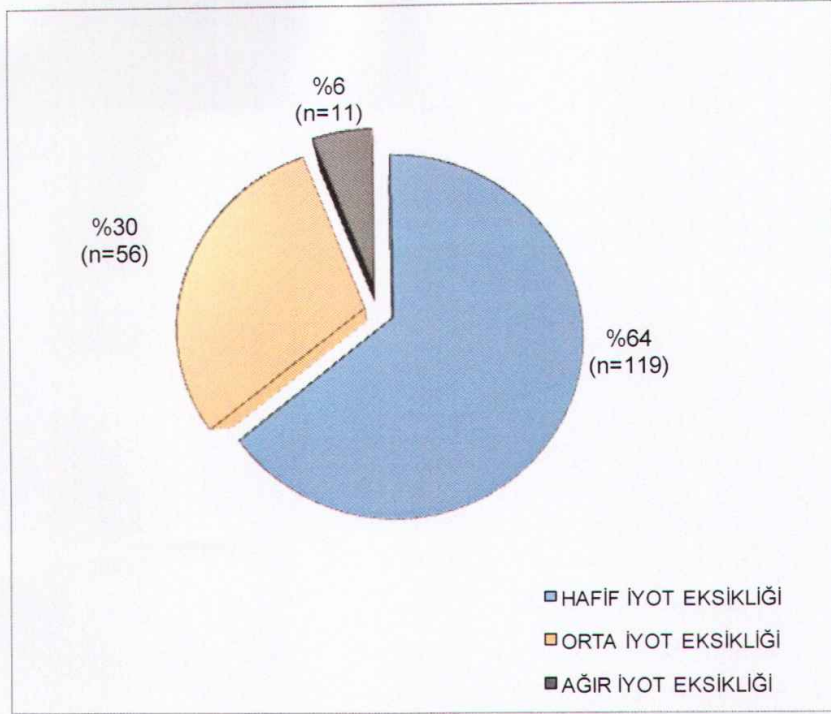


Şekil 4.11. İyot eksikliği oranları

Olguların idrar iyot dağılımlarına bakıldığında; 11'inde (%2,7) ağır, 56'sında orta (%13,9) ve 119'unda (%29,5) ise hafif düzeyde iyot eksikliği saptandı (Tablo 4.4. ve Şekil 4.12).

Tablo 4.4. İyot eksikliği olan olguların idrar iyot düzeylerine göre dağılımı

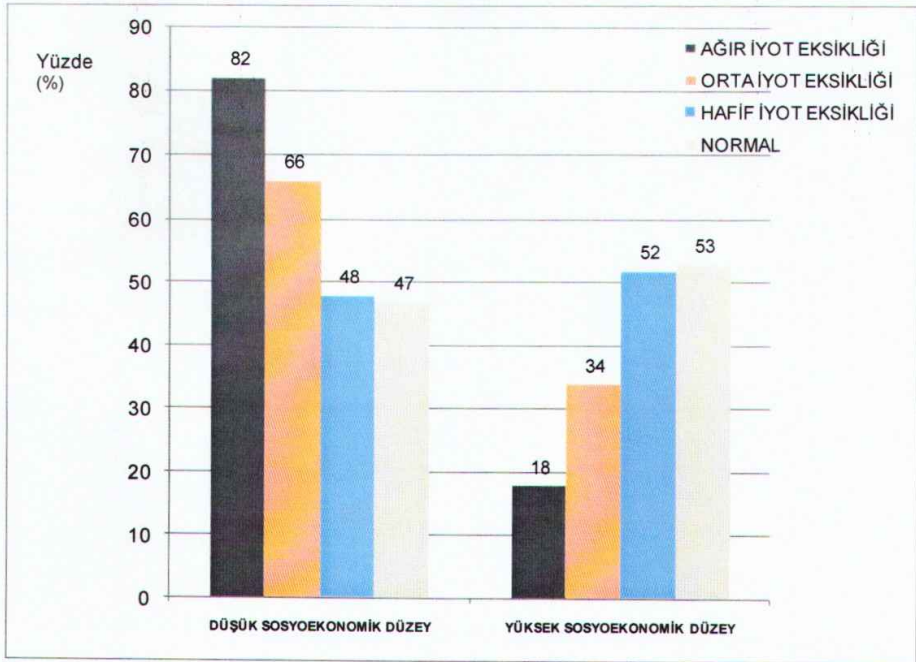
	Sayı	Yüzde (%)
Ağır iyot eksikliği	11	2,7
Orta iyot eksikliği	56	13,9
Hafif iyot eksikliği	119	29,5
İyot eksikliği olmayan	217	53,8
Toplam	403	100,0



Şekil 4.12. İyot eksikliği olan olguların dağılımı

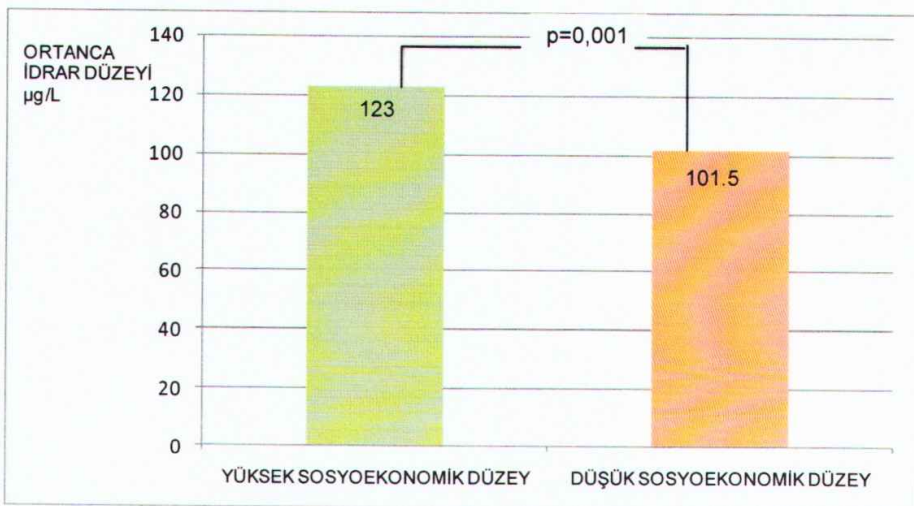
Sosyoekonomik düzeye göre 2 gruba ayrılan okullarda iyot eksikliği açısından anlamlı fark bulundu. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan okulda idrar iyot düzeyi daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

Düşük sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların %4,4'ünde, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların %1'inde ağır iyot eksikliği saptandı. Ağır iyot eksikliği saptanan olguların %81,8'i düşük sosyoekonomik düzeye, %18,2'si yüksek sosyoekonomik düzeye sahipti. (Şekil 4.13.).



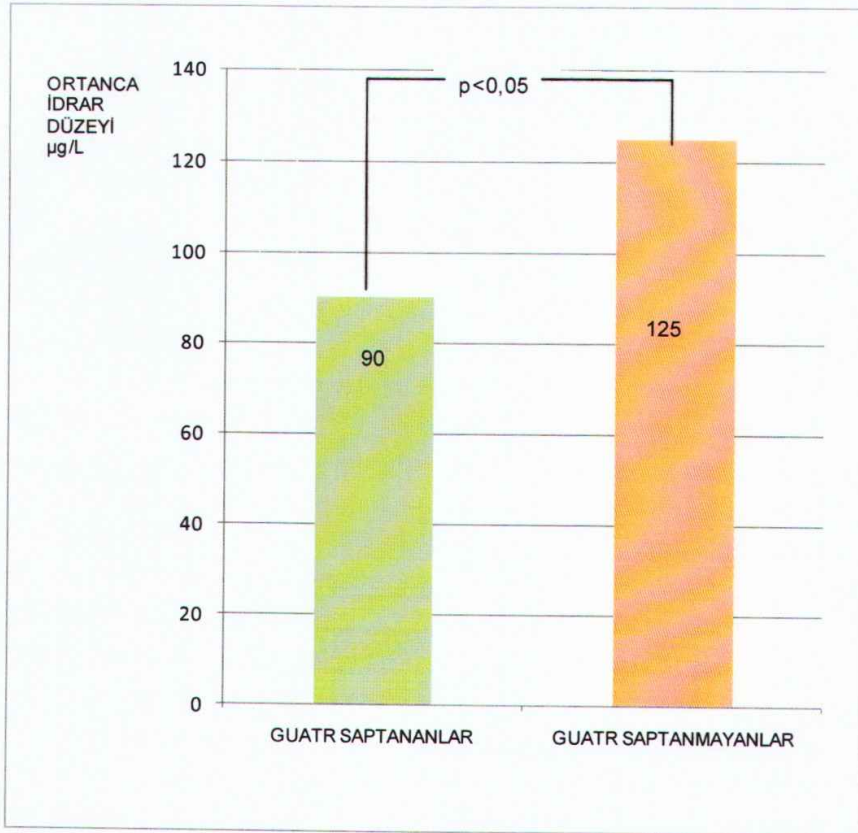
Şekil 4.13. Sosyoekonomik düzeye göre idrar iyot düzeyleri

Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki ortanca idrar iyot düzeyi, düşük sosyoekonomik düzeye sahip okula göre yüksek saptandı ($p=0,001$) (Şekil 4.14).



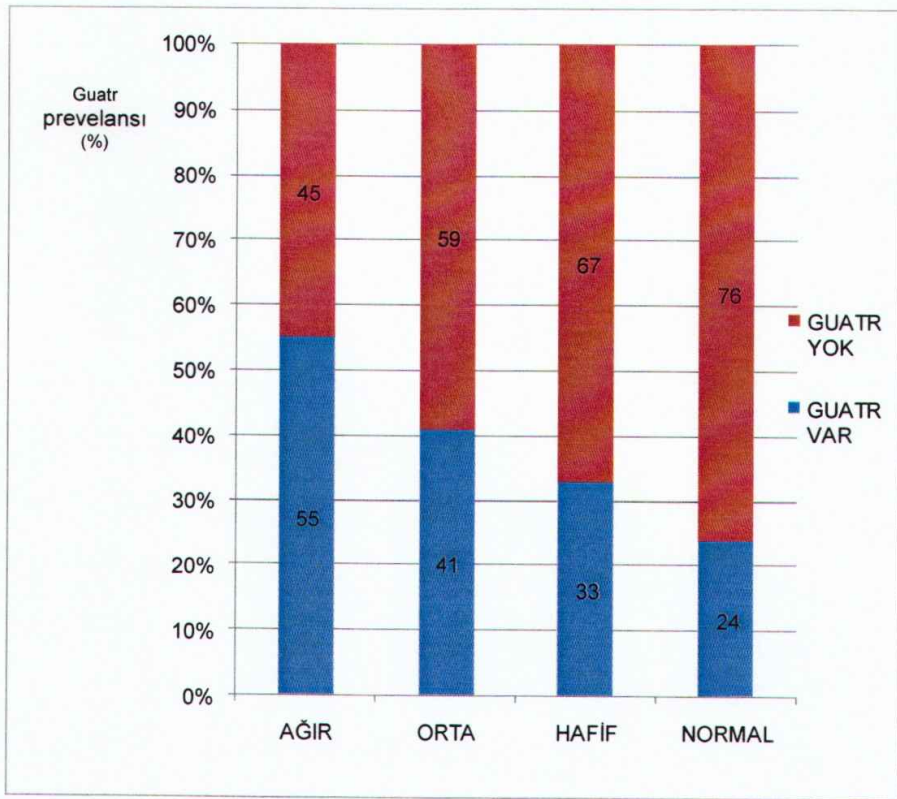
Şekil 4.14. Sosyoekonomik düzey ve ortanca idrar iyot düzeyleri

Guatr sıklığı ile iyot eksikliği düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ($P<0,002$). Guatr saptanan olguların, guatr saptanmayan olgulara göre ortalanca idrar iyot düzeyleri düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.15).



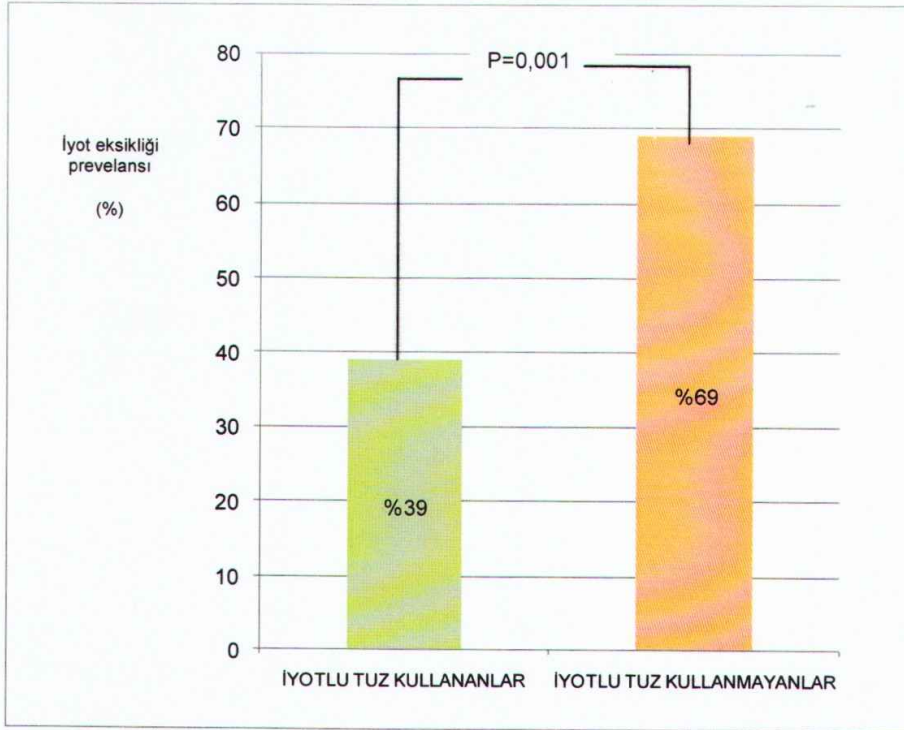
Şekil 4.15. Palpasyonla guatr saptanan ve saptanmayan olguların ortalanca idrar iyot düzeyleri

Ağır iyot eksikliği saptanan 11 olgunun 6'sında (%55), orta derecede iyot eksikliği saptanan 56 olgunun 23'ünde (%41), hafif iyot eksikliği saptanan 119 olgunun 39'unda (%33) ve iyot eksikliği olmayan 217 olgunun 51'inde (%24) guatr saptandı (Şekil 4.16). İyot eksikliği düzeyi ağırlaştıkça guatr sıklığında artış olduğu belirlendi. Ancak bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.



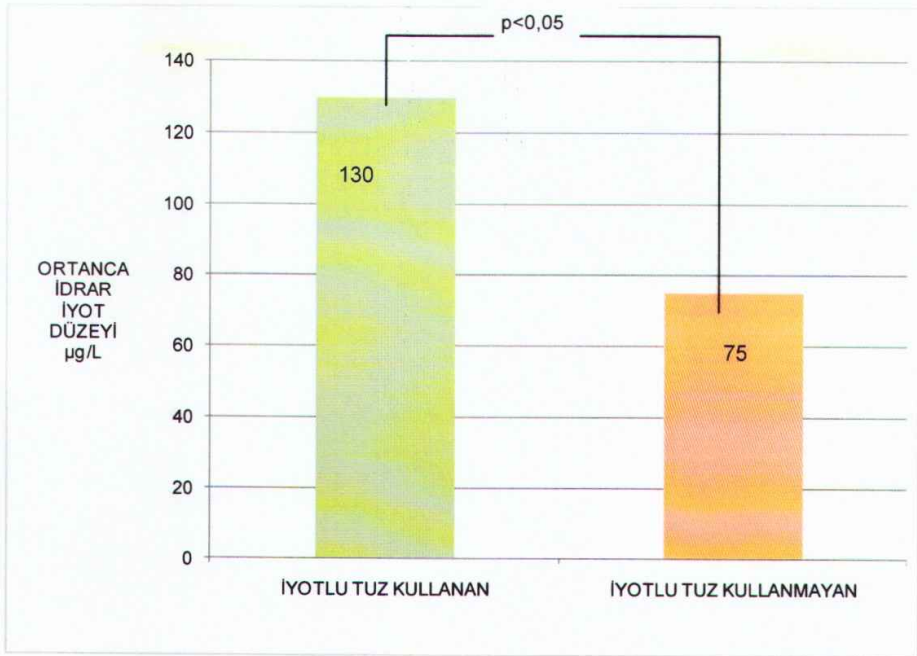
Şekil 4.16. İdrar iyot düzeyine göre guatr prevalansı

İyotlu tuz kullanımı ile iyot eksikliği arasında anlamlı ilişki bulundu. İyotlu tuz kullananlarda iyot eksikliği prevalansı, iyotlu tuz kullanmayanlara göre düşük bulundu ($p= 0,001$). İyotlu tuz kullananların %39'unda, iyotlu tuz kullanmayanların % 69'unda iyot eksikliği belirlendi (Şekil 4.17).



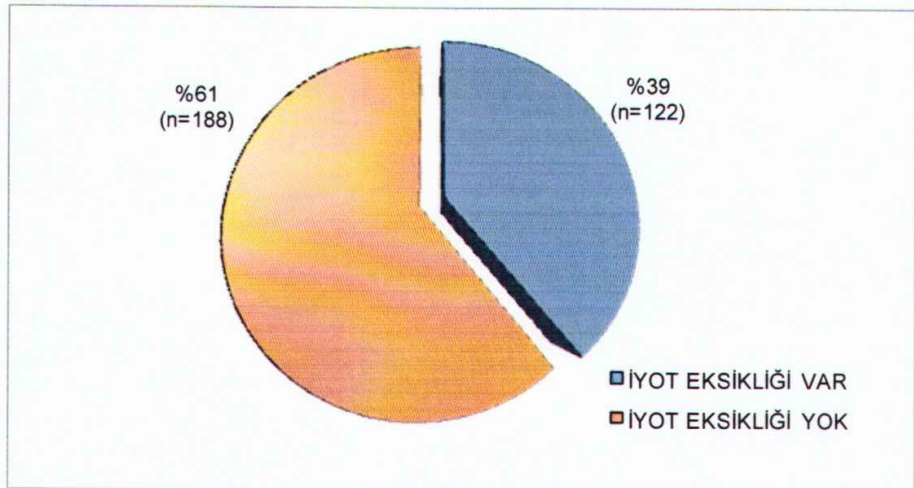
Şekil 4.17. İyotlu tuz kullanımına göre iyot eksikliği prevalansı

İyotlu tuz kullanmayan olguların ortalama idrar iyot düzeyi, iyotlu tuz kullanan olguların ortalama idrar iyot düzeylerine göre düşük bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.18).



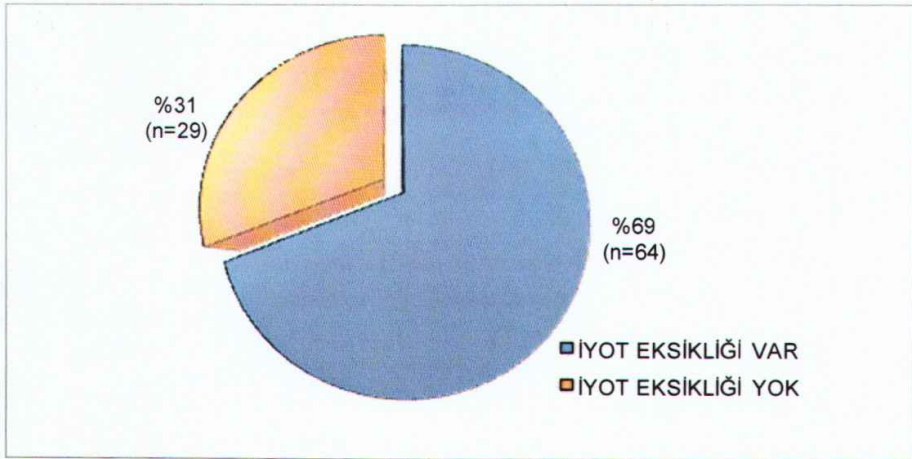
Şekil 4.18. İyotlu tuz kullanımına göre ortanca idrar iyot düzeyleri

İyotlu tuz kullananan toplam 310 olgunun, 122'sinde (%39) iyot eksikliği bulunurken 188'inde (%61) iyot eksikliği bulunmadı (Şekil 4.19).



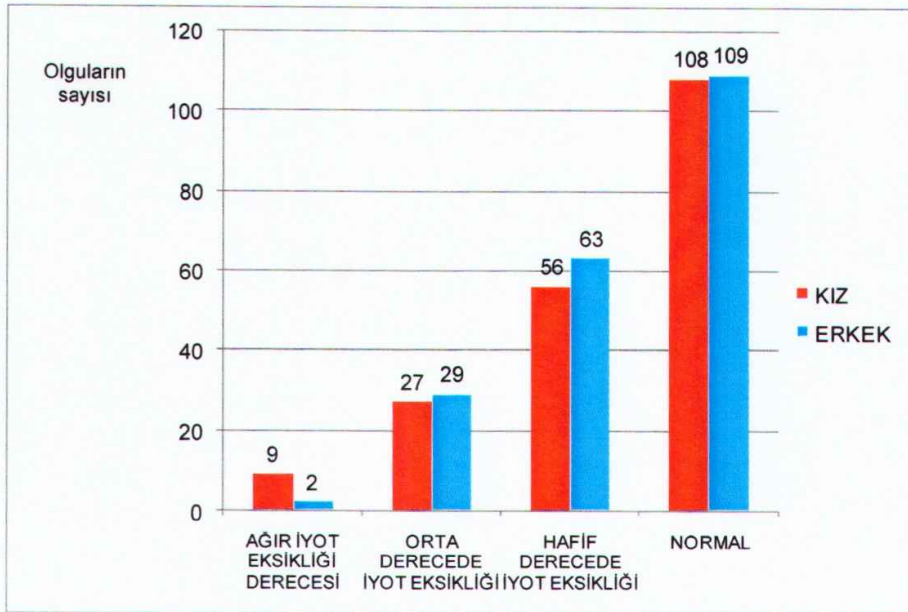
Şekil 4.19. İyotlu tuz kullananlarda iyot eksikliği prevalansı

İyotlu tuz kullanmayan toplam 93 olgunun, 64'ünde (%69) iyot eksikliği bulunurken 29'unda (%31) iyot eksikliği belirlenmedi (Şekil 4. 20).



Şekil 4.20. İyotlu tuz kullanmayanlarda iyot eksikliği prevalansı

İyot eksikliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak ağır iyot eksikliği saptanan 11 çocuğun 9'u kızdı (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. İdrar iyot düzeylerine göre kız ve erkek olguların dağılımı

SONUÇLAR

1. Guatr tanısı için palpasyon yöntemi ile yapılan fizik incelemede 119 olguda (%29,5) guatr saptarken, 284 olguda (%70,5) guatr saptamadık. Olguların 98'inde evre 1a (%24,5) ve 21'inde (%5) evre 1b guatr saptadık. Evre 2 ve evre 3 guatrı hiçbir olguda gözlemedik. Bu çalışma ile bölgemizde guatr sıklığını %29,5 olarak bulduk.
2. Kızların %33'ünde, erkeklerin %26'sında guatr saptadık ve her iki cins arasında guatr sıklığı açısından anlamlı fark bulmadık.
3. Guatr ile yaş arasında anlamlı ilişki bulduk. Yaş arttıkça guatr sıklığının arttığını gözledik.
4. Bütün olgular içinde evde iyotlu tuz kullanım oranını %77 bulduk. Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okulda iyotlu tuz kullanım oranı %82,2 (n=162) iken düşük sosyoekonomik düzeye sahip okulda bu oran %71,8 (n=148) idi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek okuldaki öğrencilerin iyotlu tuz kullanım oranlarını, düşük sosyoekonomik düzeyli okullardaki öğrencilere göre yüksek bulduk.
5. Çalışmaya alınan 403 olgunun idrar iyotu ortancasını 115 µg/L olarak bulduk. İyot eksikliği prevalansını %46,1 olarak tespit ettik. Olguların %2,7'sinde ağır, %13,9'unda orta ve %29,5'inde ise hafif derecede iyot eksikliği saptadık.
6. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan okuldaki ortanca idrar iyot düzeyini, düşük sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların idrar iyot düzeylerine göre yüksek bulduk.
7. Guatr tespit edilen olgulardaki ortanca idrar iyot düzeyini, guatr saptanmayan olgulardaki ortanca idrar iyot düzeylerine göre düşük saptadık.
8. İyot eksikliği düzeyi ağırlaştıkça guatr sıklığında artış olduğunu belirledik. Ancak bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.
9. İyotlu tuz kullananlarda iyot eksikliği prevalansını, iyotlu tuz kullanmayanlara göre daha düşük bulduk. İyotlu tuz kullananların %39'unda iyot eksikliği saptarken, iyotlu tuz kullanmayanların ise

TARTIŞMA

İyot, tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir eser elementtir. Yetersiz iyot alımı bir dizi fonksiyonel ve gelişimsel bozukluklara yol açar. İyot eksikliği bozuklukları (İEB) adı verilen bu bozukluklar arasında tiroid fonksiyon bozuklukları, endemik guatr ve kretenizm, doğurganlıkta azalma, perinatal ve bebek ölüm hızında artma sayılabilir. İyot eksikliği bozuklukları içinde ana çocuk sağlığı açısından en önemlileri, obstetrik komplikasyonlar, fetusun hayatta kalma şansının azalması ve ağır iyot eksikliği bölgelerinde görülen ciddi zeka geriliği ile nörolojik sekellerdir (2).

DSÖ'nün iyotlama programı yaygınlaşmadan önce, 1990 yılı verilerine göre 118 ülkede 1,5 milyardan fazla insan iyot eksikliğini yol açtığı hastalıkların riski altında idi. Altıyüz ellibeş milyon kişide guatr, 11,2 milyon kişide endemik kretenizm ve 43 milyon kişide ise ciddi zihinsel gerilik iyot eksikliğine bağlı olarak bildirilmişti (78).

Guatr, doğumdan itibaren her yaşta saptanabilen çocukluk yaş grubunun en sık görülen tiroid bezi hastalığıdır (6). Guatr, hormonal veya immunolojik bir uyarı, inflamatuvar, proliferatif, infiltratif veya metabolik bozukluklar sonucu tiroid bezinde büyüme hali olarak tanımlanmaktadır (138). Guatr tanısı; palpasyon ve ultrasonografi olmak üzere 2 yöntemle konulabilir. Kolay, invaziv olmayan ve hızlı sonuç alınmasından dolayı epidemiyolojik çalışmalarda en yaygın kullanılan yöntem palpasyondur.

Endemik guatr tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmasıdır ve sıklıkla neden iyot eksikliğidir (98). DSÖ, UNICEF/ICCIDD tarafından 1992 yılında alınan kararlara göre, bir bölgede 6-12 yaş arasındaki çocukların %5'ten fazlasında tiroid hiperplazisi varsa, bu bölgede endemik guatr varlığından söz edilir (2). Yeterince iyot içeren gıdaların tüketildiği bölgelerde, guatr olguları daha nadir görülür. Böyle bölgelerde görülen guatr sporadik guatr olarak tanımlanır. Bir toplumda sporadik guatr görülme oranı genellikle %3'ün altındadır.

İyot eksikliği endemik guatr oluşumunda en önemli faktördür. Bir

bölgenin toprak ve suyunda iyot miktarının azlığı ile o bölgede yaşayanlarda guatrın görülmesi arasında bir ilişki olması ve diyetle iyot eklendiği zaman guatr insidansında azalma gözlenmesi guatr nedeni olarak iyot eksikliğini destekleyen bulgulardır (142,143).

Bu çalışmaya Kırıkkale il merkezinde sosyoekonomik düzeyi farklı 2 ilköğretim okulunda yaşları 7 ile 16 arasında değişen toplam 403 okul çağı çocuk alındı. Guatr tanısı için palpasyon yöntemi ile yapılan fizik incelemede guatr sıklığı % 29,5 olarak saptandı. Guatr saptanan olguların %24,3'ünde evre 1a ve %5,2'sinde ise evre 1 b guatr belirlendi. Evre 2 ve evre 3 guatr hiçbir çocukta bulunmadı. Bu değer bölgemizde guatrın endemik olduğunu göstermekte ve orta derecede iyot eksikliğine işaret etmektedir.

Ülkemizde guatr prevalansını göstermek üzere birçok çalışma yapılmıştır. İstanbul Üniversitesinden Urgancıoğlu ve Hatemi tarafından 1980-1987 yılları arasında 115 yerleşim bölgesinde, 73.757 kişide DSÖ kriterlerine uyularak yapılan endemik guatr çalışmasında, guatr prevalansı %30.5 olarak saptanmıştır (129,130). Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ile Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünün 1995 yılında birlikte yürüttükleri projede 15 ilde 6-12 yaş arası 6000 okul çağı çocuk taranmış ve Türkiye geneli için guatr prevalansı %30.3 olarak bulunmuştur. Erdoğan ve arkadaşları 1997-1999 yılları arasında 20 ilde okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada tiroid USG'si ile guatr sıklığını %31,8 olarak bildirmişlerdir (131). İlimizin bulunduğu İç Anadolu bölgesinde yapılan çalışmalarda; Güney ve arkadaşları 1982 yılında Kayseri ili Hacılar ilçesinde ilk ve ortaokul öğrencilerinde guatr sıklığını % 36,3 olarak saptamışlardır (161). Yordam ve arkadaşları 1999 yılında Ankara'da 6-15 yaş arası çocuklarda guatr sıklığını % 34 olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda guatr sıklığı %14,2 ile 92 arasında değişmekle birlikte DSÖ'nün 2002 yılı verileri kaynak olarak hazırladığı ve 2007 yılında yayınladığı rapora göre guatr prevalansı %31,8 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada Kırıkkale ilinde belirlediğimiz guatr prevalansı bölgemizde bildirilen prevalanslara göre biraz daha düşük olmakla

birlikte belirgin farklılık göstermemektedir (133, 162-170). (Tablo 5.1)

Tablo 5.1: Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda palpasyon metodu ile saptanan guatr sıklık oranları (133,162-170)

Tarih	Yöre	Yaş Aralığı (Yıl)	Guatr sıklığı (%)	Referans
1993	Elazığ (Arıcak ilçesi)	6-15	87	Uygun ve ark (162)
1994	İzmir	12-20	25	Sermez ve ark (163)
1996	Trabzon	6-12	68,5	Budak ve ark (164)
1997	İstanbul	3-12	14,3	Süoğlu Ö (165)
1998	İstanbul	13-18	40	Alagöl ve ark (166)
1999	Ankara	6-15	34,8	Yordam ve ark (167)
1999	Kayseri	5-24	92	Yordam ve ark (167)
2000	Kocaeli	İlkokul 5	14,2	Hatun ve ark (168)
2001	Antalya	6-11	35	Semiz ve ark (169)
2002	Erzurum	7-14	35,3	Özkan ve ark (170)
2006	Kırıkkale	7-16	29,5	Sunulan çalışma

Guatr sıklığı aynı bölgede hatta aynı ilin sınırları içerisinde farklılık göstermektedir. Taramanın yapıldığı yerin coğrafik faktörleri, sosyoekonomik düzeyi, taranan popülasyonun yaş grubu ve beslenme durumu guatr sıklığını etkilemektedir.

Guatr ve ileri evre guatr sıklığını belirleyen faktörlerden biri de yaştır. Erişkin ve çocukluk yaş gruplarının tarandığı bazı çalışmalarda, ileri evre

(evre2-3) guatr, erişkinlerde çocuklara oranla daha fazla görülmüştür. Etkilenme süresi arttıkça guatr sıklığı ve derecesi artmaktadır (143). Kırıkkale ilinde yaptığımız bu çalışmada da guatr ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Yaş arttıkça guatr sıklığının arttığı görüldü.

Cinsiyet ile guatr sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunluğunda kızlarda guatr sıklığı erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (140,143-144,149). Lazarus ve arkadaşları (171) Senagal'de 15 yaş ve üzerindeki kızlarda guatr sıklığını erkeklere göre 1,42 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Guatr sıklığını Baki ve arkadaşları (172) Doğu Karadeniz bölgesinde kızlarda %47, erkeklerde %29, Bilgen ve arkadaşları (170) Erzurum il merkezinde kızlarda %42, erkeklerde %29, Sermez ve arkadaşları (163) İzmir'de kızlarda %35, erkeklerde %18 saptamışlardır. Bazı çalışmalarda ise kızlarda daha yüksek olmakla beraber her iki cins için yakın değerler saptanmıştır. Guatr sıklığını Semiz ve arkadaşları (169) Antalya'da kızlarda %37,5, erkeklerde %32,5, Hatun ve arkadaşları (143) Kocaeli'nde kızlarda %14,2, erkeklerde %12,4 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda guatr saptanan olguların %44,5'i erkek, %55,5'i kızdı. Kızların %33'ünde, erkeklerin %26'sında guatr saptandı. Guatr sıklığı açısından bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İyot eksikliği olan bölgelerde guatr etiolojisinde başlıca neden iyot eksikliğidir. Bu çalışma iyot eksikliğinin guatr etiolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Guatr saptanan olguların ortanca idrar iyot düzeyini, guatr saptanmayan olgulara göre düşük bulduk ($p<0,05$). Ağır, orta ve hafif iyot eksikliği olan olguların sırasıyla; %55, %41 ve %33'ünde guatr saptadık. İyot eksikliği olmayanlarda ise guatr prevelansını %24 olarak belirledik. Guatr sıklığının iyot eksikliği derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte arttığını gördük.

DSÖ ve ICCIDD, bir toplumun iyot düzeyinin belirlenmesinde 6-12 yaş grubu çocukların taranmasını önermektedir. İyot eksikliğini belirlemede en uygun ve güvenilir yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür (116).

Bu çalışmada iyot eksikliği prevelansını %46 ($n=186$) olarak belirledik. İyot eksikliği olan olgularda ağır, orta ve hafif iyot eksikliği oranlarını sırasıyla

%6, %30 ve %64 olarak bulduk. Olguların yarısına yakın bir kısmında iyot eksikliği belirlenmesine rağmen, çalışma grubumuzda ortalama idrar iyot düzeyini iyot eksikliği sınırının üzerinde bir değer olan 115 µg/L olarak saptadık. DSÖ bir bölgenin iyot yeterli bölge olarak adlandırılabilmesi için 4 belirleyici kriter saptamıştır. Buna göre belirlenen toplumda; ortalama idrar düzeyi 100 µg/L'nin üzerinde, idrar iyot düzeyi 50 µg/L'nin altında olanların oranı %20'den az, iyotlu tuz kullanım oranı %90'dan fazla olmalı ve 10 program belirleyicisinden en az 8'nin sağlanmış olması gerekmektedir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: Dünya Sağlık Örgütüne göre iyot yeterlilik kriterleri (123)

<p>A. Ortalama idrar iyot düzeyi > 100 µg/L</p> <p>B. İdrar iyot düzeyi < 50 µg/L olanların oranı < % 20</p> <p>C. İyotlu tuz kullanım oranı > %90</p>
<p>D. Program belirleyicileri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İyot eksikliği bozukluklarını (İEB) ortadan kaldırmaya yönelik Ulusal Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluk alması 2. Tuzların iyotlanmasına ve İEB ortadan kaldırmaya yönelik siyasal kanıt 3. İEB ortadan kaldırma programına yönelik sorumlu bir birim olması 4. Tuzların iyotlanmasına dair kanun veya yönetmelik olması 5. Tuzda ve idrarda iyot ölçen laboratuvarlara ulaşım 6. İEB 'nin ve iyotlu tuz kullanımının öneminin anlaşılması sağlayan halk eğitimi 7. İyotlanmış tuzlarda fabrikada, satışta ve evde düzenli kontrol 8. Okul yaş çocuklarının düzenli idrar iyot düzeyi kontrolü 9. Tuz endüstrisi ile 'kalite' için işbirliği 10. Düzenli tuz ve idrarda iyot taramasının ve yapılabiliyorsa yenidoğan TSH taramasının veri tabanına kayıt edilmesi

Bu belirleyicilere göre verilerimizi değerlendirdiğimizde; bölgemizde idrar iyot düzeyi 50 µg/L altında olanların oranı % 20'den az ve ortanca idrar iyot düzeyi 100 µg/L üzerindedir. Ancak iyotlu tuz kullanım oranı %90'dan azdır. İyotlama programının etkili ve sürekli olabilmesi için çok önemli olan program belirleyicileri değerlendirdiğimizde; 10 maddeden en az 8'inin sağlanmış olması gerekirken çalışmamızda sadece 4'ünün sağlandığı tespit edilmiştir. Bu durumda DSÖ'nün yeterlilik belirleyicileri bütünüyle gerçekleşmemiş; 4 belirleyiciden sadece 2'si sağlanmıştır. Bölgemizde iyot eksikliği sorunu bir miktar giderilmiş ancak tamamen çözülmüştür.

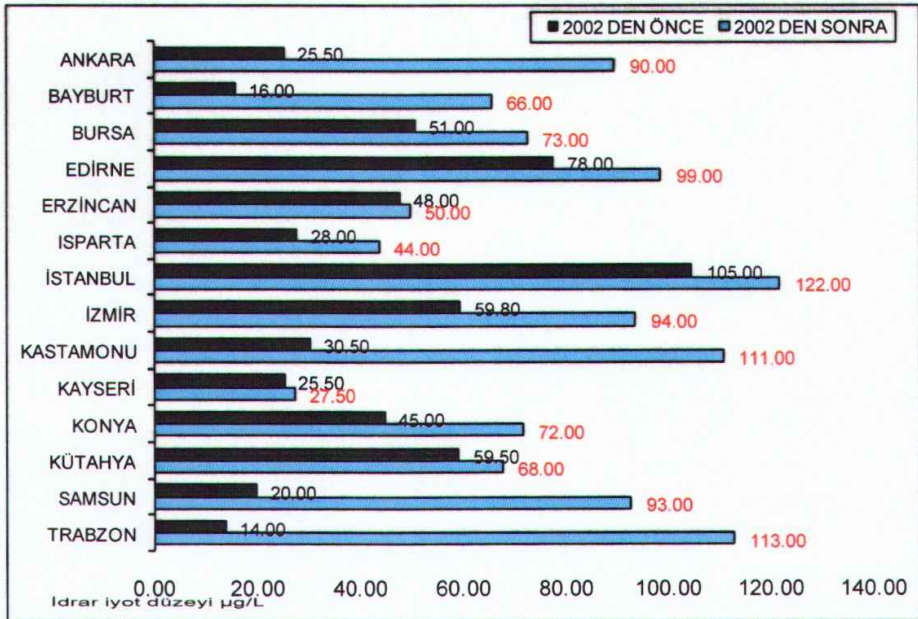
Bu çalışmada guatr prevelansını %29,5 olarak bulduk. Bu yüksek prevelans bölgemizde endemik guatr olduğunu göstermektedir ve iyot eksikliği bozuklukları prevelans göstergelerine göre orta derecede bir eksikliğe işaret etmektedir. Oysa bölgemizde ortanca idrar iyot düzeyi 115 µg/L'dir ve bu düzey 100 µg/L üzerinde olduğu için iyot eksikliği sınırlarının üzerindedir. Guatr prevelansını ortanca iyot düzeyine göre daha yüksek bulduk. Bu durum bölgemizde guatr etiolojisinde iyot eksikliği dışında diğer guatrojen faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüze kadar Türkiye'de iyot eksikliğini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve ortanca idrar iyot düzeyleri çok farklı aralıklarda bulunmuştur. DSÖ, 2002 yılı verilerini kaynak alarak hazırladığı ve 2007'de yayınladığı raporda Türkiye'yi orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak belirtmiştir (Tablo 5.3) (117).

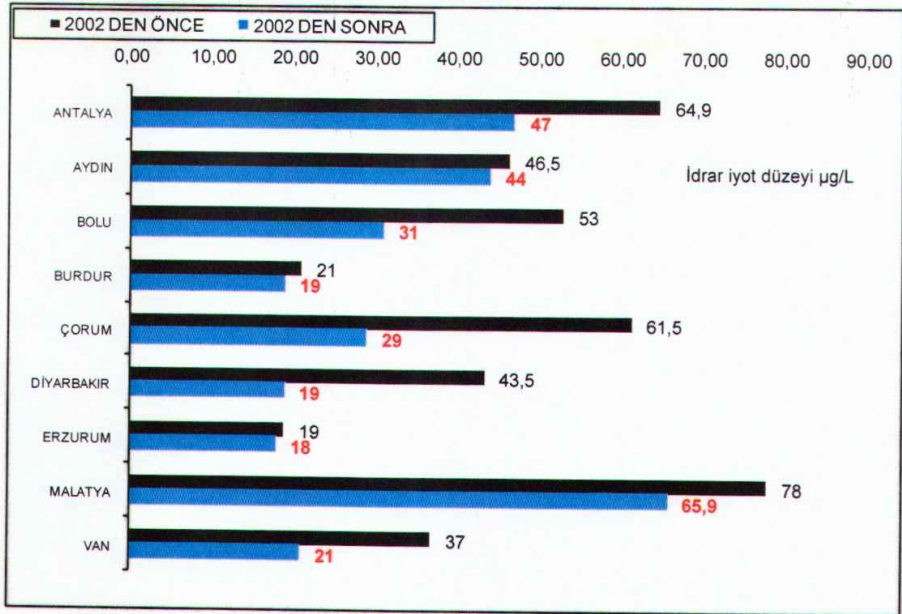
Tablo 5.3: Dünya sağlık örgütüne göre 2002 yılında Türkiye'de iyot beslenme durumu (117)

POPULASYON	OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARI
ÖRNEK SAYISI	11134
ORTANCA İDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	75
İDRAR İYOTU <100 µg/L (%)	60,9
İYOT BESLENME DURUMU	ORTA DERECEDE İYOT EKSİKLİĞİ
ETKİLENER TAHHİMİNİ POPULASYON (X10³)	6-12 YAŞ ÇOCUK SAYISI : 6163 TÜM NÜFUS: 42824

DSÖ'nün iyot eksikliği evrensel veri bankasının Türkiye ile ilgili verileri kaynak alındığında; iyot beslenme durumunu değerlendirmek için iyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmadığı 2002 yılından önceki ve iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştığı 2002 yılından sonraki verileri karşılaştırıldığında; 23 ilin 14'ünde idrar iyot düzeyleri artarken, 9 ilin idrar iyot düzeylerinin azaldığı görülmüştür (132) (Şekil 5.1 ve 5.2). Toplam 23 ilin verilerinin değerlendirildiği bu raporda; 2002 yılından önce sadece 1 ilde iyot eksikliği saptanmamıştır, 8 ilde hafif, 11 ilde orta ve 3 ilde ağır iyot eksikliği bulunmuştur; 2002 yılından sonra 3 ilde iyot eksikliği saptanmazken, 10 ilde hafif, 7 ilde orta ve 3 ilde ağır iyot eksikliği belirlenmiştir. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmasından sonra, Ankara, Bayburt, Bursa, Edirne, Erzincan, Isparta, İstanbul, İzmir, Kastamonu, Kayseri, Konya, Kütahya, Samsun ve Trabzon illerinde ortanca idrar düzeyleri artarken; Antalya, Aydın, Bolu, Burdur, Çorum, Diyarbakır, Erzurum, Malatya ve Van illerinde ortanca idrar düzeyleri azalmıştır.

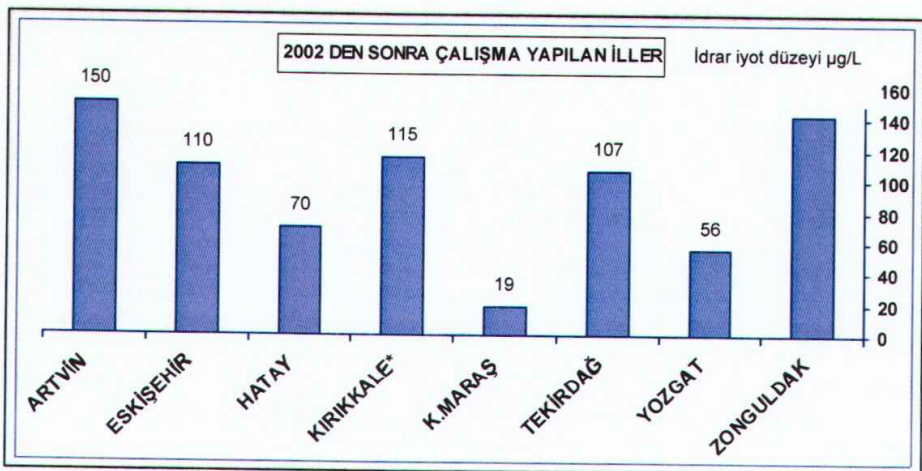


Şekil 5.1. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmadığı 2002 yılından önceki ve iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştığı 2002 yılından sonraki idrar iyot düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda idrar iyot düzeyleri artan iller (132).



Şekil 5.2: İyotlu tuz kullanımının yaygınlaşmadığı 2002 yılından önceki ve iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştığı 2002 yılından sonraki idrar iyot düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda idrar iyot düzeyleri azalan iller (132).

İyotlama programı öncesine ait veri olmayan 8 il Şekil.5.3'de görülmektedir. Kırıkkale ili de iyotlama programı öncesine ait veri olmayan iller arasında olması nedeni ile iyotlama programının etkisini ilimiz için değerlendirememekteyiz.



Şekil 5.3: 2002 yılından sonra çalışma yapılan illerin idrar iyot düzeyleri (132) (* Sunulan çalışma).

İyot eksikliğine bağlı bozuklukların kontrolü ve önlenmesinde ana strateji evrensel tuz iyotlama programlarıdır. Bu işlem ABD, Kanada ve İsviçre'de 1920'lerden bu yana başarıyla uygulanmış ve toplumdaki iyot eksikliğinde çok çarpıcı düzelmeler görülmüştür. DSÖ'nün ve UNICEF' in teşviki ile gelişmekte olan ülkelerde de iyotlu tuz kullanımına ilişkin çalışmalar yürütülmektedir. Ülkemizde iyot eksikliğine bağlı hastalıklardan korunmak için 1994 yılında "İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması Programı" başlatılmıştır. 9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı Resmi Gazete ile "Türk Gıda Kodeksi Yemeklik Tuz Tebliği'ne" göre sofrata tuzlarının iyotlanması zorunlu hale getirilmiştir. Türkiye'de iyotlu tuz tüketimi konusunda fazla araştırma bulunmamakla birlikte DİE ve UNICEF işbirliğinde gerçekleştirilen araştırmada 1995 yılında iyotlu tuz kullanım oranı %18,2 olarak saptanmıştır. Bu oran kırsal ve kent arasında farklı olup kentte %23,6 iken kırsalda %9,6'ya kadar düşmektedir (173).

Çalışmamızda Kırıkkale ilinde iyotlu tuz kullanım oranını %77 bulduk. İyotlu tuz kullanmayan toplam 93 olgunun, 64'ünde (%68,8) iyot eksikliği saptarken, 29'unda (%31,2) iyot eksikliği belirlemedik. İyotlu tuz kullanan toplam 310 olgunun, 122'sinde (%39) iyot eksikliği bulurken, 188'inde (%61) iyot eksikliği saptamadık. İyotlu tuz kullanmayan olguların ortanca idrar iyot düzeyini, iyotlu tuz kullananların ortanca idrar iyot düzeyine göre düşük bulduk ($p < 0,05$). Bu veriler iyotlu tuz kullanımının iyot eksikliğini önlemede etkili olduğunu ancak yeterli olmadığını göstermektedir.

Sosyoekonomik düzeye göre 2 gruba ayrılan okullarda iyot eksikliği açısından anlamlı fark bulduk. Sosyoekonomik düzeyi iyi ve kötü olan okulların ortanca idrar iyot düzeyleri karşılaştırıldığında, sosyoekonomik düzeyi iyi olan okulun ortanca idrar iyot düzeyini daha yüksek saptadık ($p = 0,001$). Düşük sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların %4,4'ünde, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların %1'inde ağır iyot eksikliği saptadık. Ağır iyot eksikliği saptanan olguların %81,8'i düşük sosyoekonomik düzeye sahip okuldan, %18,2'si ise yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okuldan idi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan okulda iyotlu tuz kullanım oranı %82,2 iken düşük sosyoekonomik

düzeyle okulda bu oran %71,8 idi. Aradaki bu farkı anlamlı bulduk ($p<0,05$). Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan okulda iyot eksikliğinin diğer okula oranla daha az görölmesinin nedeni iyotlu tuz kullanım oranının daha yüksek olmasına bağladık. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan okulda iyotlu tuz kullanım oranının yüksek olması ailelerin bu konuda daha bilinçli olduğunu göstermektedir.

Kırıkkale il merkezinde yaptığımız çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiğimizde; Kırıkkale ilinde iyot yetersizliği önemli bir sorundur. İyotlu tuz kullanımı yeterince yaygınlaştıılamamıştır. Tuzların iyotlanması iyot eksikliğini azaltmasına rağmen sorunu çözememiştir. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması ve etkinliğinin artırılması gerekmektedir.

Kırıkkale ilinde guatr endemiktir ve iyot eksikliği tek neden gibi görünmemektedir. Guatr etiyojisinde rol oynayabilecek diğer çevresel ve genetik nedenlerin araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

1. Kırıkkale ilinde guatr prevelansını %29,5 bulduk. Olguların 98'inde evre 1a (%24,5) ve 21'inde (%5) evre 1b guatr saptadık.
2. Bütün olgular içinde evde iyotlu tuz kullanım oranını %77 bulduk. Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip okulda iyotlu tuz kullanım oranı %82,2 (n=162) iken düşük sosyoekonomik düzeye sahip okulda bu oran %71,8 (n=148) idi. Sosyoekonomik düzeyi yüksek okuldaki öğrencilerin iyotlu tuz kullanım oranlarını, düşük sosyoekonomik düzeyli okullardaki öğrencilere göre yüksek bulduk.
3. Kırıkkale ilinin idrar iyotu ortancasını 115 µg/L olarak belirledik. İyot eksikliği prevelansını %46,1 olarak tespit ettik. Olguların %2,7'sinde ağır, %13,9'unda orta ve %29,5'inde ise hafif derecede iyot eksikliği saptadık.
4. Sosyoekonomik düzeyi iyi olan okuldaki ortanca idrar iyot düzeyini, düşük sosyoekonomik düzeye sahip okuldaki olguların idrar iyot düzeylerine göre yüksek bulduk.
5. Guatr tespit edilen olgulardaki ortanca idrar iyot düzeyini, guatr saptanmayan olgulardaki ortanca idrar iyot düzeylerine göre düşük saptadık. İyot eksikliği düzeyi ağırlaştıkça guatr sıklığında artış olduğunu belirledik.
6. İyotlu tuz kullananlarda iyot eksikliği prevelansını, iyotlu tuz kullanmayanlara göre daha düşük bulduk. İyotlu tuz kullananların %39'da iyot eksikliği saptarken, iyotlu tuz kullanmayanların ise %69'da iyot eksikliği saptadık.

Kırıkkale ilinde iyot yetersizliği önemli bir sorundur. İyotlu tuz kullanımı yeterince yaygınlaştırılmamıştır ve tuzların iyotlanması da iyot eksikliğini azaltmasına rağmen sorunu çözmemiştir. İyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması ve tuz iyotlama programının etkinliğinin artırılması gerekmektedir.

Kırıkkale ilinde guatr endemiktir. İyot eksikliği prevalansına göre, guatr prevalansının daha yüksek olması guatr oluşturabilecek başka etkenlerin varlığına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yordam N., Özön A., İyot eksikliği. *Pediatride gelişmeler*. Ankara 1999; 868-880.
2. Özön A., Yordam N., İyot Eksikliğinin Çocuk Sağlığındaki Önemi, *Katkı Pediatri Dergisi*, Sayı: 3-4, Ağustos, 2003;347-356.
3. Dunn, J.T., Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81 (4): 1332-1355.
4. Hetzel B.S., Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*, 1983; 2:1126-1129
5. Delange F., et al., Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium. *Eur J Endocrinol*, 2000; 143 (2):189-196.
6. *Pediatric Endocrinoloji Kitabı, Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Yayınları* 1. Basım Aralık 2003, Çocuk Ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları 8:280-82.
7. Fisher, D.A., Thyroid disorders in childhood and adolescence, in *pediatric endocrinology*. S. Mark, Editor. 2002, Saunders: Pittsburgh Pennsylvania. 187-209.
8. Pitt-Rivers R., Trotter W.R., The site of accumulation of iodide in the thyroid of rats treated with thiouracil. 1953; *Lancet* 2:918.
9. Andos G., Wollman S.H., Autoradiographic localization of radioiodide in the thyroid gland of the mouse. *Am J Physiol* 1967; 213:198.
10. Berson S.A., Yalow R.S., The iodide trapping and binding functions of the thyroid. 1955 *J Clin Invest* 34:186.
11. Wolff J., Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol Rev* 1964; 44:45.
12. Wolff J., Thyroidal iodide transport. I. Cardiac glycosides and the role of potassium *Biochim Biophys Acta* 1960;38:316.

13. J. De Groot, M.D., Georg Hennemann, M.D., And A Group Of Thyroid Experts From Around The World Thyroid Hormone Synthesis And Secretion Revised By Bernard A. Rousset, Phd., And John T. Dunn, M.D., 13 April 2004 Thyroid Disease Manager© Was Developed By Leslie (Elektronik yayın) Erişim noktası :[www.Thyroidmanager. Org/Chapter 2/Chapter 2.Pdf](http://www.Thyroidmanager.Org/Chapter 2/Chapter 2.Pdf)
14. Dai G, Levy O, Carrasco N: Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996; 379:458-460.
15. Levy O, Dai G, Riedel C, Ginter CS, Paul EM, Lebowitz AN, Carrasco N: Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:5568-73.
16. Paire A, Bernier-Valentin F, Selmi-Ruby S, Rousset B: Characterization of the rat thyroid iodide transporter using anti-peptide antibodies. Relationship between its expression and activity. *J Biol Chem* 1997; 272:18245-9.
17. Levy O., de la Vieja A., Ginter C.S., Riedel C., Dai G., Carrasco N., N-linked glycosylation of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter (NIS). Implications for its secondary structure model. *J Biol Chem* 1998; 273:22657-63.
18. Eskandari S., Loo D.D., Dai G., Levy O., Wright E.M., Carrasco N., Thyroid Na⁺ / I symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997; 272:27230-8.
19. Smanik P.A., Ryu K.Y., Theil K.S., et al., Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 1997; 138:3555-3558.
20. Eng P.H., Cardona G.R., Fang S.L., Previti M., Alex S., Carrasco N., Chin W.W., Braverman L.E., Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140:3404-3410.
21. Pekary A.E., Hershman J.M., Tumor necrosis factor, ceramide,

- transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1998; 139:703-712.
22. Costamagna E, Garcia B, Santisteban P: The functional interaction between the paired domain transcription factor Pax8 and Smad3 is involved in transforming growth factor-beta repression of the sodium/iodide symporter gene. *J Biol Chem* 2004; 279:3439-3946.
23. Riedel C., Dohan O., de la Vieja A., Ginter C.S., Carrasco N., Journey of the iodide transporter NIS: from its molecular identification to its clinical role in cancer. *TrendsBiochem Sci* 2001; 26:490-496.
24. Dohan O., de la Vieja A., Paroder V., Riedel C., Artani M., Reed M., Ginter C.S., Carrasco N., The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24:48-77.
25. Fujiwara H., Tatsumi K., Miki K., et al., Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter (letter). *Nature Genetics* 1997; 16:124-125.
26. Pohlenz J., Duprez L., Weiss R., Vassart G., Refetoff S., Costagliola S., Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutant sodium iodide symporters. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2366-2369.
27. Guyton A., *Tıbbi Fizyoloji*, çev. 9. Edisyon İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; Finici .S.1996; 76: 945-956.
28. Refetoff . S., Chapter 3a. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins: Structure, Properties, Genes and Transcriptional Regulation, *Thyroid Disease Manager*© Was Developed By Leslie (Elektronik yayın) Last Revised: February 5, 2007 Erişim: [www. Thyroidmanager.Org/](http://www.Thyroidmanager.Org/) Chapter 3a
29. Robbins J., Thyroxine transport and the free hormone hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,1992;131: 546-547.

30. AprMurata Y., Magner J., Refetoff S., The role of glycosylation in the molecular conformation and secretion of thyroxine-binding globulin. *Endocrinol.*, 1986;118: 1614-1621.
31. Trent J.M., Flink I.L., Morkin E., Van Tuinen P., Ledbetter D.H., Localization of the human thyroxine-binding globulin gene to the long arm of the X chromosome (Xq21-22). *Am. J. Hum. Genet.*, 1987;41: 428-435.
32. Mori Y., Miura Y., Oiso Y., Seo H., Takazumi K., Precise localization of the human thyroxine-binding globulin gene to chromosome Xq22.2 by fluorescence in situ hybridization. *Hum. Genet.*, 1995;96: 481-482.
33. Hocman G., Human thyroxine binding globulin. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.*, 1981;81: 45-88.
34. Irace G., Edelhoch H., Thyroxine induced conformational changes in prealbumin. *Biochem.*, 1978;17: 5729-5733.
35. Ingbar S.H., A thyroxine-binding protein of human plasma. *Endocrinol.*, 1958; 63: 256-259.
36. Kanai M., Raz A., Goodman D., Retinol-binding protein: The transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest*, 1968;47: 2025-2044.
37. Peterson P.A., Characteristics of a vitamin A-transporting protein complex occurring in human serum. *J Biol Chem.*, 1971;246: 34-43.
38. LeBeau M.M., Geurts van Kessel G., Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 18. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1991;58: 739-750.
39. Inada M., Sterling K., Thyroxine turnover and transport in Laennec's cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.*, 1967; 46: 1275-1282.
40. Ingenbleek Y., deVisscher M., deNayer P., Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet*, 1972;106-108.
41. Smith F.R., Underwood B.A., Denning C.R., Varma A., Goodman D.S.C., Depressed plasma retinol-binding protein levels in cystic fibrosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1972; 80: 423-433.

42. Rajatanavin R., Liberman C., Lawrence G.D., D'Arcangues C.M., Young R.A., Emerson C.H., Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine-binding prealbumin excess in islet cell carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985; 61: 17-21.
43. Peters T., Jr., Serum albumin. *Adv. Prot. Chem.*, 1985; 37: 161-245.
44. Murray J.C., Van Ommen G.J.B., Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 4. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1991; 58: 231-260.
45. *Molecular Endocrinology: Basic concepts and clin correlations*, Raven Pres Ltd 1995
46. Docter R., Krenning E.P., Role of cellular transport systems in the regulation of thyroid hormone bioactivity. In: MA G (ed) *The Thyroid Gland.*, Raven Press, New Yrok, 1990; 233-254
47. Larsen P.R., 1997 An update on thyroxine activation in humans. *Thyroid Int* 1997; 4: 8-14
48. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 451-476.
49. Evliyaoğlu O, *Pediatric Endocrinoloji ve Metabolizma Yan Dal Uzmanlık Tezi 'Çocukluk ve adölesan yaş grubunda guatrılı olgularda iyot eksikliği insidansı, subklinik hipotiroidi ve kronik lenfositik tiroidit oluşumu ile vücut iyot düzeyi ilişkisinin araştırılması'* Ankara 2003.
50. Yen P., Cellular Action of Thyroid Hormone. *Thyroid Disease Manager*© Was Developed By Leslie Last Revised: March 25, 2006 Erişim: www.Thyroidmanager.Org/ Chapter 3d.
51. Kohrle J., Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol.*, 1999; 151(1-2): p. 103-19.
52. Reed H., Thyroid physiology: synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport, in *Principles and practice of endocrinology and metabolism*, K. Becker, Editor. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia; 2001, 314-320.
53. Theo J., Visser, Chapter 3c. Hormone Metabolism. *Thyroid Disease*

- Manager© was developed by Leslie J. De Groot, M.D., Georg Hennemann, M.D., and a Group of Thyroid Experts from around the world; 10 January 2003; Erişim: www.thyroidmanager.org/Chapter3c.pdf
54. Hennemann G., Visser T.J., Thyroid hormone synthesis, plasma membrane transport and metabolism. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol128; Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland (Weetman AP, Grossman A, Eds). Springer, Berlin, 1997; 75-117.
 55. Leonard J.L., Köhrle J., Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) The Thyroid, 8th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2000; pp 136-173
 56. St.Germain D.L., Galton V.A., The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997;7: 655-668
 57. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R., Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.*, 2002;23: 38-89
 58. Polk D.H., Thyroid hormone metabolism during development. *Reprod Fert Dev.*, 1995; 7: 469-477
 59. *Endokrinolojide Diyalog Dergisi* 2004; 4: 14- 6
 60. St.Germain D.L., Biochemical Study of type III iodothyronine deiodinase. In: Wu SY, Visser TJ (eds) *Thyroid Hormone Metabolism: Molecular Biology and Alternate Pathways*. CRC Press, Baco Raton, 1994; 45-66.
 61. Mortimer R.H., Galligan J.P., Cannel G.R., Addison R.S., Roberts M.S., Materna to fetal throxine transmission in the human term placenta is limited by iner ring deiodination *J Clin Endocrinol Metab.*, 1996;81:2247-2249
 62. Greenspan, F.S., The thyroid gland, in *Basic and clinical endocrinology*, F.S. ,Greenspan, Editor. Appleton and Lange: Stamford. ,1997; p. 193-262
 63. Kaynaroğlu Z.V., *Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri*. Sayek İ (ed).

- Temel Cerrahi.2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996;1523-1524.
64. Gökhan N., Çavuşoğlu H., Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. Gökhan N., Çavuşoğlu H., (çeviri ed). Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989. 1293-1309.
65. Ridgway E.C., Weintraub B.D., Maloof F., Metabolic clearance and production rates of human thyrotropin. J Clin Invest. ,1974;53: 895.
66. Grossmann M., Weintraub B.D., Szkudlinski M.W., Novel insights into the molecular mechanisms of human thyrotropin action: structural, physiological, and therapeutic implications for the glycoprotein hormone family. Endocr Rev., 1997;18: 476.
67. Bouknight A.L., Throid physiology and thyroid function testing. Otolaryng Cli N Am. 2003; 36: 9-15.
68. Lamberg P.A., İodine Deficiency Disorders and Endemic Goitre Eur J Clin Nutr., 1993; 47 1-8.
69. Karakaş D., Pediatrik Uzmanlık Tezi 'Ankara'nın Gölbaşı İlçesinde Okul Çağı Çocuklarında Guatr Prevalansı, Etiyolojide İyot Ve Selenyum Eksikliğinin Rolü, Zeka Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, 2000; Ankara.
70. Giray B., Teziç T., Gedik Y., Ökten A., Yıldırım A., Hıncal F., İyot Eksikliği Olan Bireylerde Antioksidan Statü Değişiklikleri. 4. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Ve Pediatrik Endokrinolojide Aciller Eğitim Kursu Kitabı, Sözlü Bildiriler, 1999, 155
71. De Lange F., Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism. Fisher D.A., Gilnoer D.(ed). Research in Congenital Hypothyroidism. 1st ed. New York: Plenum Pres; 1989.173-185
72. Wolf J., C.I., Goldberg, Meier J.R., The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. Endocrinology, 1949.45: p. 504-513.
73. Braverman, L.E., Iodine and the thyroid: 33 years of study. Thyroid, 1994. 4(3): p. 351-6.

74. Delande F., Iodine. *Annales Nestle*, 1994;52; 81-93.
75. Fisher, D.A. and F. Delange, Thyroid hormone and iodine requirements in man during brain development., in *Iodine in Pregnancy*, J. Stanbury, et al., Editors. Oxford University Press: Delhi. 1998; p. 1-33.
76. Ponchon G., C. Beckers, and M. De Visscher, Iodine kinetic studies in newborns and infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 1966. 21: 1392.
77. Oline L., et al., Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1957. 17: p. 67.
78. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 1994. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: WHO publ. WHO/NUT/1994.6. 1-55 pp.
79. Cantürk G., Nuhoğlu A., *Çocukluk Çağı ve Tiroid: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* Ed: İşgör A. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; s. 489-506.
80. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization; 1996
81. Neyzi O., Ertuğrul T., Yazarlar. *Pediatric 2 İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*, 2002:1229-1247
82. Dunn J.T..et al., Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid*, 1993.3(2): 119-23.
83. Iodine status worldwide WHO Global Database on Iodine Deficiency. Editors: Bruno de Benoist, Maria Andersson, Ines Egli, Bahi Takkouche, Henrietta Allen Geneva 2004
84. Boyagges S.C., Iodine deficiency disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 587-591.
85. Kung A.W.C., Lao T.T., Low L.C.K., Iodine Insufficiency And Neonatal Hyperthyrotropinemia In Hong Kong. *Clin Endocr*, 1997; 46: 315.
86. Fisher D.A., Thyroid Hormone Effect on Growth and Development of Human Brain, In: Delange F, Fisher DA, Malvaukx P, (eds). *Pediatric Thyroidology*. Basel Karger Publ, 1985; 75-89.

87. Delange, F., Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*, 2001. 77(906): p. 217-220.
88. Rovet J. and R. Ehrlich, Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2000. 105: p. 515-22.
89. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination A guide for programme managers Second edition 2001
90. Cinas P., *Klinik Pediatri*, 2003;2(2): 59-63.
91. Dobbing J., and Sands J., Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis. Child.*, 1973; 48:757-767.)
92. Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J., and Escobar del Rey, F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000;85:3975-3987
93. Bernal J., Guadano-Ferraz A., Morte B., Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13:1005-12.
94. Oppenheimer J.H., Schwartz H.L., Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr Rev.*, 1997; 18:462-75
95. Hollowell J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A. and Braverman, L.E. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87 :489-499.
96. Gaitan E., Nelson N., Poole G., Endemic Goiter and Endemic Thyroid Disorders *World J Surg*, 1991;15:205-215.
97. McCarrison R., 1908. Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit valleys. *Lancet* , 1275-1280
98. The Iodine Deficiency Disorders; By George Mastorakos, Markella Nezi, and Charalampos Papadopoulos Chapter 20. *Thyroid Disease Manager*©

was developed by Leslie J. De Groot, M.D., Georg Hennemann, M.D., and a Group of Thyroid Experts from around the world (Erişim noktası) www.thyroidmanager.org/Chapter20/chapter20.pdf

99. Delange F., Endemic goitre and thyroid function in Central Africa. Monographs in Pediatrics. Basel: S. Karger publ. ,1974;1-171.
100. Melot G.J., Jeanmart-Michez, L., Dumont, J., Ermans, A.M., and Bastenie, P. Les aspects radiologiques du crétinisme endémique. J. Belg. Radiol.,1962; 45 :385-403.
101. Pharoah, P.O.D., and Connolly, K.J., A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism : a long-term follow-up. Intern. J. Epidemiol.,1987;16:68-73.
102. Erdoğan G., Erdoğan M., Türkiye ve Dünyada Endemik Guvatr ve iyot Eksikliği Rahatsızlıkları T. Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:106-113
103. Delange F., Iodine deficiency. [LE Braverman and RD Utiger, editors]. Philadelphia: Lippincott In The thyroid. A fundamental and clinical text, 2000, 295-316
104. Sava L., Delange F., Belfiore A., Purrello F. & Vigneri R., Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1984;59, 90-95.
105. DeLonge R., Iodination of Irrigation Water and Infant Mortality. Lance, 1997;13:791.
106. Delange F., Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid, 1998, 8:1185-1192
107. Thilly, C.H., Lagasse, R., Roger, G., Bourdoux, P., and Ermans, A.M. 1980. Impaired fetal and postnatal development and high perinatal death-rate in a severe iodine deficient area. In Thyroid Research VIII.
108. J.R. Stockigt, S. Nagataki, E. Meldrum, J.W. Barlow, and P.E. Harding, editors. Canberra: Australian Academy of Science publ. 20-23.

109. Pharoah P.O.D., and Connolly, K.J. A .,controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism : a long-term follow-up. *Intern. J. Epidemiol.*,1987;16:68-73.
110. Cobra, C., Muhilal, Rusmil, K., Rustama, D., Djatnika, Suwardi, S.S., Permaesih, D., Muherdiyantiningsih Martuti S., and Semba, R.D., Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *J. Nutr.* 1997;127:574-578
111. Delange F., Hetzel B.S.,The iodine defi ciency disorders. Hennemann G, DeGroot L, eds. *Endocrine Education, Inc.*, 2003.
112. Delange F., Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgraduate Medical Journal*, 2001; 77:217-220
113. Bleichrodt N., Born M. A., Metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development., in *The damaged brain of iodine deficiency*. J.B. Stanbury, Editor. Cognizant Communication Corp: New York.1994; 195-200.
114. Bautista, A., et al.,The effects of oral iodized oil on intelligence, thyroid status, and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr.*, 1982;35:127-134.
115. Shrestha R.M., Effect of Iodine and Iron Supplementation on Physical, Psychomotor and Mental Development in Primary School Children in Malawi 1994 Doctoral thesis Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands
116. Delange F., de Benoist B., Bürgi H., ICCIDD Working Group. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull oWorld Health Organ* 2002; 80 (8): 633-636)
117. Iodine Defi ciency in Europe: A continuing public health problem EDITORS: Maria Andersson Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Switzerland, Bruno de Benoist World Health Organization

Geneva, Switzerland Ian Darnton-Hill UNICEF New York, NY, USA, François Delange International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, Brussels, Belgium, World Health Organization 2007

118. Delange F., Bastani S., Benmiloud M., DeMaeyer E., Isayama M.G., Koutras D., Muzzo S., Niepomnizche H., Pandav C.S. and Riccabona G. Definitions of endemic goitre and cretenism, classification of goitre size and severity of endemias, and survey techniques. In towards the eradication of endemic goiter, cretenism and iodine deficiency. J.T Dunn, E. Pretell, C.H. Daza and F.E. Viteri, eds. Washington: Pan American Health Organization, PAHO Sc. publ. 1986; 373-376.
119. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpusch U., Stubbe P., Friedrich H.J., Wood W.G., Scriba P.C., Goitre epidemiology: Thyroid volume, iodine excretion thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. Acta Endocrinol (Copenh) 1986;112(4):494-501.
120. Cesur Y., İyot Eksikliğinin Klinik ve Laboratuar Bulguları. 9.Ulusal pediatrik endokrinoloji ve diyabet kongresi kongre kitabı 2004;116-135.
121. Delange F., Benker G., Caron P., Eber O., Ott W., Peter F., Podoba J., Simescu M., Szybinsky Z., Vertongen F., Vitti P., Wiersinga W., Zamrazil V., Thyroid volume and urinary iodine in European school children: standardization of values for assesment of iodine deficiency. Eur J Endocrinol, 1997; 136:180-187
122. WHO and ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. Bull WHO 1997;75: 95-97.
123. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assesment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO publ. WHO/NHD/01.01.2001;1-107.
124. WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards elimination of iodine deficiency disorders. Geneva, World Health Organization, 1999
125. Atay K., 3.Ulusal Cerrahi Kurultayına Rapor, 1935.
126. Eser S., Yurdumuzda Guatr. İstanbul Üniv Tıp Fak Mec 1956;19:114.

127. Eser S., Velicengil S., Isparta'da Guatr. İstanbul Üni Tıp Fak Mec 1956; 19:129
128. Koloğlu S., Türkiye'de endemik guatr etyopatogenezi. İstanbul Tıp Kurultayı tutanakları (Tiroid Hastalıkları Sempozyumu) İstanbul, 1977:63
129. Urgancıoğlu I., Hatemi H., Türkiye'de Endemik Guatr. İstanbul: Emek Matbaacılık, 1989:5-64
130. Hatemi H., Urgancıoğlu I., Kaya H., Uslu I., Önsel Ç., Benli M., Gündoğdu S., Endemik guatr derecelendirilmesinde bir indeks önerisi, Cerrahpaşa Guatr indeksi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yayını 1987
131. Erdogan G., Erdogan M.F., Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest., 2002 Mar;25(3):224-8
132. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS) 2007-01-08
133. Barutçugil. M., Uzmanlık Tezi 'Bakırköy Bölgesi Bir İlköğretim Okulu Öğrencilerinde İdrar İyot Atılımı Ve Guatr Prevalansı' 2005 İstanbul.
134. Wolff J., Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. Medicine, 2001, 80:20-36
135. McCullagh, S.F., The Huon peninsula endemic :I. The effectiveness of an intramuscular depot of iodized oil in the control of endemic goitre. Med. J. Aust.1963; 1:769-777
136. Buttfeld, I.H., and Hetzel, B.S., Endemic goitre in Eastern New Guinea.With special reference to the use of iodized oil in prophylaxis and treatment. Bull WHO 1967;36:243
137. Pharoah P.O.D., Buttfeld I.H. and Hetzel, B.S. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. Lancet, 1971;308-310
138. Simonoski K., Does this patient have a goiter? JAMA 1995;273:813-

817, 22

139. Delange F., Bastani, S., Benmiloud, M., Demaeyer, E., Isayama M. G. Koutras. Definitions of endemic goitre and cretinism, classification of goitre size and severity of endemias and survey techniques. In towards the eradication of endemic goitre, cretinism and iodine deficiency. Pan American Health Organization, PAHO 1986; 373-376
140. Nevzat B., Uzmanlık Tezi 'Elazığ ili Keban ilçesinde endemik guatr sıklığı ve tiroid fonksiyonları ile iyot düzeylerinin tiroid volümü üzerine olan etkisi' 2003, Elazığ
141. Hehrmann R., Tiroid bezi hastalıkları. Nedenleri, tanı, korunma ve tedavi. Editör; Taşan E. Tüce reklam, dağıtım ve yayıcılık, Tavaslı matbaacılık 3. baskı Ekim 1999;1-163
142. Netto G.M., İodine Deficiency Disorders In: Endocrinology (ed LJ DeGroot) 3rd ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1995; 821-830
143. H Olgun, Uzmanlık Tezi 'Artvin İli Yusufeli İlçesi Alanbaşı- Bağlar, Çevreli Meydan, Kınalıçam Köyleri 6-15 Yaş grubu Okul Çocuklarında Guatr Sıklığı ve İyot Eksikliği İle İlişkisi, Erzurum 2002
144. Borazan B., Uzmanlık Tezi. 'Kayseri İli Tomarza İlçesi Ve Bu İlçeye Bağlı Alakuşak Köyünde Endemik Guatr Prevelansının, Tiroid Fonksiyonlarının Ve İyot eksikliğinin Değerlendirilmesi, Kayseri 1999
145. Koloğlu S., Ötiroid Guatr. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10: 376-398
146. Koloğlu S., Ötiroid Guatr. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Medical Network ve Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara. 1.Baskı: 1996;201-235
147. Gaitan E., Goitrogens in the etiology of endemic goiter. In Endemic goiter and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease. J.B. Stanbury, and B.S. Hetzel, editors. New York: JohnWiley publ. 1980;219-236.
148. Gaitan E.,1989.Environmental goitrogenesis.Boca Raton: CRC Press

publ.1-250 pp.67-68

149. Murat. M., Uzmanlık Tezi 'Sivas İl Merkezinde Okul Çağı Çocuklarında İyot Eksikliği Ve Guatr Prevalansı' Sivas. 2000
150. Malamos B., Koutras D.A., Pigopoulos G.A. et Al., Endemic goiter in Greece, some new epidemiologic studies. *J Cli Endo.*, 1971; 32:130-9.
151. Gaitan E., Medina P., Derouen T.A., Zia M.S., Goiter prevalence and bacterial contamination of water supplies. *J Clin Endocrinol Meta*, 1980: 51: 957-961
152. Ozata M., Salk M., Aydın A., et al., Iodine and zinc, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter. *Biol Trace Elem Res.*, 1999;69:211-6.
153. Kawada J., Nishida M., Yoshimura Y., Yamashita K., Manganese ion as a goitrogen in the female mouse. *Endocrinol Jpn* 1985;32:635-43.
154. Ingenbleek Y., Luypaert B., De Nayer P., Nutritional status and endemic goitre. *Lancet* 1980;1:388-91.
155. Osman A.K., Fatah A.A., Factors other than iodine deficiency contributing to the endemicity of goitre in Darfur Province (Sudan). *J Hum Nutr* 1981;35:302-9.
156. Gaur D.R., Sood A.K., Gupta V.P., Goiter in school children of the Mewat area of Haryana. *Indian Pediatr*, 1989;26:223-7.
157. Gaitan E., Goitrogens in food and water. *Annu Rev Nutr* 1990;10:21-39
158. Keyvani F., Yassai M., Kimiagar M., Vitamin A status and endemic goiter. *Int J Vitam Nutr Res* 1988;58:155-60.
159. Mesaros-Kanjiski E., Kontosic I., Kusic Z., et al., Endemic goitre and plasmatic levels of vitamins A and E in the school-children on the island of Krk, Croatia. *Coll Antropol* 1999;23:729-36.
160. Mutaku J.F., Many M.C., Colin I., et al. Antigoitrogenic effect of combined supplementation with dl-alpha-tocopherol, ascorbic acid and

- beta-carotene and of dl-alpha-tocopherol alone in the rat. *J Endocrinol*, 1998;156:551-61.
161. Güney O., Pekcan H., Hacılar Bucak merkezinde guatr görülme sıklığı. *Kayseri Üniversitesi GNTF Mecmuası* 1982; 4 201-209.
162. Uygun V., Güvenç H., Aygün A.D., Ökten A., Kocabay K., Bektaş S., Elaziğ'in kırsal alanında ilkokul öğrencileri arasında guatr sıklığı. *T Klin Pediatri* 1993; 2: 158– 161
163. Sermez Y., Keskin A., Koç E. ve ark. İzmir'de orta dereceli okullarda guatr insidansı. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1994; 4: 43–46.
164. Budak M., Haznedaroğlu D., Pekcan G., Akın A., 15 ilde 6–12 yaş grubu çocuklarda iyot yetersizliği hastalıklarının görülme sıklığı ve iyotlu tuz kullanım oranı araştırılması. *MN Doktor* 1996; 4: 322–326.
165. Süoğlu Ö., Uzmanlık Tezi 'İstanbul'da 3–12 yaş arası çocuklarda idrarda iyot sekresyonu' İstanbul, 1997.
166. Alagöl F., Boztepe H., Tanakol R, ve ark. İstanbul'da orta ve yüksek öğrenim öğrencilerinde guatr prevalansı ve idrarla iyot atılımı. XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul, 1998: 30.
167. Yordam N., Özön A., Alikışıfoğlu A., et al., Iodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 501–505
168. Hatun Ş., Baykal S., Dünder Y., Evliyaoğlu O., Prevalance of goitre and its relationship with iodine deficiency in school children in Kocaeli, Turkey. *Turk J Med Sci*, 2000; 30: 285–287
169. Semiz S., Şenol U., Bircan U., et al., Thyroid hormone profile in children with goiter in an endemic goiter area. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001; 14: 171–176.
170. Özkan B., Bilgen E., Orbak Z., ve ark. Erzurum'da 7–14 yaş grubu okul çocuklarında guatr sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 4: 312-317.
171. Lazarus J.H., Parkers A.B., John R., Endemic goitre in Senagal-thyroid function etiological factors and treatment with oral iodized oil. *Acta*

Endocrinologica, 1992;126:149-154

172. Baki A., Torul O., Tüfekçi M., ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesi ilk ve orta okul öğrencilerinde guatr sıklığı, içme suyu iyot konsantrasyonu, normal ve guatrlı çocuklarda serum tirotropin, tiroksin ve tiriiodotironin düzeyleri. Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1986; 1: 130–143
173. UNİCEF TÜRKİYE Basın Merkezi 2005/07/14 Erişim noktası:
http://www.unicef.org/turkey/pc/_mc30.html

EKLER

EK 1: KIRIKKALE İLİNDE 7-16 YAŞ GRUBU OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA İDRAR İYOT DÜZEYLERİ, TİROİD VOLÜMLERİ VE GUATR SIKLIĞI ARAŞTIRMASI BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU

Biz bu çalışmamızda Kırıkkale ilinde 7-16 yaş grubu okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeyleri, tiroid volümleri ve guatr sıklığını araştırmayı amaçladık.

İyot eksikliği ve guatr ülkemizde ve bölgemizde önemli bir problemdir. Bu durum zeka ve el becerilerini olumsuz etkiler. En önemli nokta hastalığın önlenebilir olması ve erken tanı konulursa tedavisinin mümkün olmasıdır. Bölgemizde de bu sorunun boyutu bilinmemektedir.

Bu nedenle çocuğunuzu muayene etmeyi, guatr olup olmadığını anlamak için bir miktar idrar örneği almayı ve tiroid bezinin USG(ULTRASONOGRAFİ) ile boyutlarının ölçülmesini ve gerekli gördüğümüz takdirde çocuğunuzu ileri inceleme için hastanemize davet etmeyi planladık.

Lütfen araştırmayı kabul edip etmediğinizi belirtin

- A) Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmiyorum
B) Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kendi rızamla kabul ediyorum

Bu çalışma ile ilgili olarak aşağıdaki soruları cevaplamanız rica olunur.

1. Ailede guatr yada tiroid hastalığı olan var mı?
 - a) YOK
 - b) VAR (kimler olduğunu belirtiniz)
(1) 2)..... 3)..... 4)..... 5).....)
2. İyotlu tuz kullanıyor musunuz?
 - a) EVET
 - b) HAYIR
3. Lahana, pancar, patates, fasulye sebzelerini haftada kaç kez tüketiyorsunuz

Velisi:

Adı – Soyadı:

Adres:

TELEFON NO:

İMZA

**EK 2: KIRIKKALE İLİNDE 7-16 YAŞ GRUBU OKUL ÇAĞI
ÇOCUKLARINDA İDRAR İYOT DÜZEYLERİ, TİROİD VOLÜMLERİ VE
GUATR SIKLIĞI ARAŞTIRMASI İÇİN FORM**

Adı- Soyadı:

Adres:

Yaş:

Cinsiyet:

Vücut Ağırlığı:

Boy:

VYA (Vücut Yüzey Alanı):

Ecbody İndex: (VYA/m²):

Şikayeti:

Hikayesi:

Aile Öyküsü:

Beslenme Şekli:

İyotlu Tuz Kullanımı:

Guatr Evrelemesi:

Evre Ia: Görülmeyen sadece palpasyonla fark edilen tiroid büyümesi

Evre Ib: Boyun ekstansyondayken görülen tiroid büyümesi

Evre II: Baş normal pozisyondayken gözle görülen belirgin tiroid büyümesi

Evre III: Uzaktan görülen büyük guatr

EK 3: Tüm olguların yaşları ve yüzdeleri

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
6,37	1	0,2
6,43	1	0,2
6,49	1	0,2
6,55	1	0,2
6,60	1	0,2
6,61	1	0,2
6,63	1	0,2
6,66	2	0,5
6,71	1	0,2
6,72	1	0,2
6,73	1	0,2
6,77	4	1,0
6,78	1	0,2
6,86	1	0,2
6,90	1	0,2
6,92	2	0,5
6,96	1	0,2
6,98	1	0,2
7,01	2	0,5
7,02	1	0,2
7,04	1	0,2
7,05	1	0,2
7,07	1	0,2
7,10	2	0,5
7,18	1	0,2
7,19	1	0,2
7,24	3	0,7
7,25	1	0,2
7,32	1	0,2
7,35	1	0,2
7,38	3	0,7
7,40	1	0,2
7,41	2	0,5
7,44	1	0,2
7,45	1	0,2

EK 3 (Devamı A)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
7,47	1	0,2
7,49	1	0,2
7,53	1	0,2
7,57	1	0,2
7,59	1	0,2
7,62	1	0,2
7,66	1	0,2
7,67	2	0,5
7,69	1	0,2
7,70	3	0,7
7,77	2	0,5
7,78	1	0,2
7,80	3	0,7
7,83	2	0,5
7,85	1	0,2
7,86	1	0,2
7,87	2	0,5
7,88	1	0,2
7,91	1	0,2
7,93	1	0,2
7,95	1	0,2
7,98	1	0,2
7,99	1	0,2
8,00	1	0,2
8,01	1	0,2
8,04	1	0,2
8,05	1	0,2
8,06	1	0,2
8,07	1	0,2
8,10	1	0,2
8,15	1	0,2
8,16	4	1,0
8,19	1	0,2
8,20	1	0,2
8,22	3	0,7
8,23	1	0,2
8,24	1	0,2
8,26	1	0,2
8,30	1	0,2
8,31	2	0,5

EK 3 (Devamı B)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
8,34	1	0,2
8,35	1	0,2
8,37	1	0,2
8,38	1	0,2
8,39	1	0,2
8,40	2	0,5
8,43	1	0,2
8,46	1	0,2
8,47	3	0,7
8,49	2	0,5
8,50	2	0,5
8,51	1	0,2
8,56	3	0,7
8,64	1	0,2
8,67	3	0,7
8,71	1	0,2
8,72	1	0,2
8,74	2	0,5
8,77	1	0,2
8,79	1	0,2
8,80	4	1,0
8,81	1	0,2
8,82	2	0,5
8,84	2	0,5
8,89	1	0,2
8,90	4	1,0
8,91	2	0,5
8,92	1	0,2
8,93	2	0,5
9,02	1	0,2
9,11	1	0,2
9,13	1	0,2
9,14	1	0,2
9,16	1	0,2
9,18	1	0,2
9,20	2	0,5
9,22	1	0,2
9,24	1	0,2
9,25	1	0,2
9,27	1	0,2
9,30	3	0,7

EK 3 (Devamı C)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
9,34	1	0,2
9,38	1	0,2
9,40	3	0,7
9,48	1	0,2
9,51	1	0,2
9,53	1	0,2
9,58	1	0,2
9,59	1	0,2
9,60	1	0,2
9,61	1	0,2
9,62	1	0,2
9,63	1	0,2
9,64	1	0,2
9,67	2	0,5
9,73	1	0,2
9,74	1	0,2
9,79	1	0,2
9,80	3	0,7
9,83	1	0,2
9,84	1	0,2
9,87	2	0,5
9,88	1	0,2
9,90	1	0,2
9,91	1	0,2
9,92	1	0,2
9,96	2	0,5
10,04	1	0,2
10,05	1	0,2
10,06	1	0,2
10,09	1	0,2
10,14	1	0,2
10,16	1	0,2
10,17	1	0,2
10,19	1	0,2
10,20	1	0,2
10,22	1	0,2

EK 3 (Devamı D)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
10,24	1	0,2
10,27	1	0,2
10,31	1	0,2
10,34	1	0,2
10,35	1	0,2
10,37	1	0,2
10,38	1	0,2
10,40	1	0,2
10,42	2	0,5
10,45	2	0,5
10,47	1	0,2
10,50	2	0,5
10,56	1	0,2
10,57	2	0,5
10,59	1	0,2
10,62	1	0,2
10,65	1	0,2
10,67	2	0,5
10,69	1	0,2
10,70	1	0,2
10,76	1	0,2
10,77	1	0,2
10,79	1	0,2
10,80	2	0,5
10,81	2	0,5
10,85	1	0,2
10,93	1	0,2
11,02	2	0,5
11,04	2	0,5
11,05	1	0,2
11,12	1	0,2
11,16	2	0,5
11,25	1	0,2
11,29	2	0,5
11,40	1	0,2
11,47	1	0,2
11,55	1	0,2

EK 3 (Devamı E)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
11,56	1	0,2
11,58	1	0,2
11,59	2	0,5
11,62	2	0,5
11,63	1	0,2
11,64	2	0,5
11,65	1	0,2
11,66	1	0,2
11,69	1	0,2
11,71	1	0,2
11,72	1	0,2
11,73	2	0,5
11,75	1	0,2
11,76	1	0,2
11,77	2	0,5
11,78	2	0,5
11,79	1	0,2
11,80	1	0,2
11,82	2	0,5
11,89	1	0,2
11,90	1	0,2
11,95	1	0,2
11,96	1	0,2
12,01	1	0,2
12,02	1	0,2
12,05	1	0,2
12,10	1	0,2
12,11	2	0,5
12,13	1	0,2
12,17	2	0,5
12,19	1	0,2
12,20	3	0,7
12,21	1	0,2
12,24	1	0,2
12,26	1	0,2
12,28	2	0,5
12,31	1	0,2
12,35	1	0,2
12,39	1	0,2
12,40	2	0,5

EK 3 (Devamı F)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
12,41	1	0,2
12,44	1	0,2
12,47	1	0,2
12,50	1	0,2
12,52	1	0,2
12,57	1	0,2
12,59	1	0,2
12,61	1	0,2
12,62	1	0,2
12,63	2	0,5
12,65	1	0,2
12,67	1	0,2
12,70	1	0,2
12,71	1	0,2
12,74	1	0,2
12,78	2	0,5
12,87	1	0,2
12,91	3	0,7
13,02	1	0,2
13,05	1	0,2
13,09	2	0,5
13,10	1	0,2
13,26	2	0,5
13,27	1	0,2
13,28	1	0,2
13,35	1	0,2
13,37	1	0,2
13,46	1	0,2
13,49	1	0,2
13,51	1	0,2
13,52	1	0,2
13,60	1	0,2
13,61	1	0,2
13,62	1	0,2
13,63	2	0,5
13,64	1	0,2
13,65	1	0,2
13,66	2	0,5
13,67	2	0,5
13,69	2	0,5

EK 3 (Devamı G)

YAŞ	FREKANS	YÜZDE
13,75	1	0,2
13,80	1	0,2
13,83	1	0,2
13,88	1	0,2
13,91	1	0,2
13,95	2	0,5
13,98	1	0,2
14,00	3	0,7
14,04	3	0,7
14,10	1	0,2
14,12	1	0,2
14,13	1	0,2
14,17	1	0,2
14,18	1	0,2
14,22	1	0,2
14,23	1	0,2
14,24	1	0,2
14,26	1	0,2
14,32	1	0,2
14,34	1	0,2
14,35	1	0,2
14,37	1	0,2
14,40	2	0,5
14,41	1	0,2
14,60	1	0,2
14,61	1	0,2
14,63	1	0,2
14,64	1	0,2
14,66	1	0,2
14,69	1	0,2
14,83	1	0,2
14,95	1	0,2
14,96	1	0,2
15,06	2	0,5
15,10	1	0,2
15,36	1	0,2
15,91	1	0,2
TOPLAM	403	100,0

EK 4 Tüm olguların idrar iyot düzeyleri

İDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
7,00	1	,2
10,00	1	,2
12,00	1	,2
13,00	1	,2
15,00	1	,2
17,00	3	,7
19,00	1	,2
20,00	2	,5
22,00	2	,5
23,00	1	,2
24,00	3	,7
26,00	3	,7
27,00	3	,7
28,00	2	,5
29,00	1	,2
32,00	1	,2
33,00	5	1,2
35,00	3	,7
36,00	2	,5
37,00	4	1,0
38,00	1	,2

EK 4 (Devamı A)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
39,00	1	,2
40,00	1	,2
41,00	1	,2
42,00	4	1,0
43,00	3	,7
44,00	2	,5
45,00	4	1,0
46,00	2	,5
47,00	2	,5
48,00	3	,7
49,00	1	,2
50,00	1	,2
51,00	1	,2
52,00	2	,5
53,00	1	,2
54,00	4	1,0
55,00	3	,7
57,00	3	,7
58,00	3	,7
60,00	1	,2
62,00	2	,5

EK 4 (Devamı B)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
63,00	4	1,0
65,00	6	1,5
66,00	2	,5
67,00	1	,2
68,00	2	,5
69,00	3	,7
72,00	3	,7
73,00	2	,5
74,00	4	1,0
75,00	3	,7
76,00	3	,7
77,00	5	1,2
79,00	3	,7
80,00	3	,7
81,00	3	,7
82,00	3	,7
83,00	3	,7
85,00	1	,2
86,00	6	1,5
87,00	5	1,2
88,00	2	,5

EK 4 (Devamı C)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
89,00	2	,5
90,00	5	1,2
91,00	1	,2
92,00	7	1,7
93,00	1	,2
94,00	4	1,0
95,00	3	,7
96,00	4	1,0
97,00	1	,2
99,00	1	,2
100,00	3	,7
101,00	3	,7
103,00	3	,7
104,00	1	,2
105,00	2	,5
107,00	2	,5
111,00	1	,2
112,00	1	,2
113,00	1	,2
115,00	2	,5
116,00	2	,5

EK 4 (Devamı D)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
117,00	1	,2
118,00	3	,7
120,00	4	1,0
122,00	1	,2
123,00	1	,2
124,00	2	,5
125,00	7	1,7
127,00	2	,5
128,00	2	,5
130,00	4	1,0
132,00	1	,2
133,00	6	1,5
134,00	1	,2
135,00	2	,5
136,00	5	1,2
137,00	1	,2
138,00	4	1,0
140,00	5	1,2
142,00	1	,2
145,00	8	2,0
146,00	1	,2

EK 4 (Devamı E)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
147,00	1	,2
150,00	7	1,7
151,00	3	,7
153,00	3	,7
154,00	1	,2
155,00	2	,5
156,00	1	,2
159,00	1	,2
162,00	3	,7
165,00	1	,2
167,00	1	,2
170,00	3	,7
175,00	3	,7
177,00	2	,5
178,00	1	,2
180,00	6	1,5
181,00	1	,2
185,00	2	,5
186,00	2	,5
190,00	1	,2
192,00	2	,5

EK 4 (Devamı F)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
193,00	1	,2
194,00	1	,2
195,00	5	1,2
197,00	2	,5
198,00	1	,2
200,00	11	2,7
225,00	1	,2
228,00	1	,2
231,00	1	,2
237,00	1	,2
252,00	1	,2
255,00	2	,5
258,00	1	,2
270,00	1	,2
273,00	1	,2
276,00	1	,2
288,00	1	,2
291,00	1	,2
294,00	1	,2
300,00	1	,2
306,00	1	,2

EK 4 (Devamı G)

IDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
318,00	1	,2
324,00	2	,5
327,00	1	,2
333,00	1	,2
336,00	4	1,0
339,00	2	,5
345,00	1	,2
354,00	1	,2
357,00	1	,2
360,00	2	,5
366,00	1	,2
381,00	2	,5
384,00	1	,2
387,00	2	,5
390,00	1	,2
399,00	1	,2
417,00	1	,2
420,00	3	,7

EK 4 (Devamı H)

İDRAR İYOT DÜZEYİ (µg/L)	FREKANS	YÜZDE
420,00	3	,7
426,00	,1	,2
435,00	2	,5
444,00	1	,2
450,00	3	,7
451,00	17	4,2
TOPLAM	403	100,0