

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ISPARTA BÖLGESİNDE
PERİMENAPOZAL KADINLARINDA
TİROİD HACMİNİN BELİRLEYİCİLERİ**

Dr. BANU KALE KÖROĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. M.NUMAN TAMER**

2010 - ISPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ISPARTA BÖLGESİNDE
PERİMENAPOZAL KADINLARINDA
TİROİD HACMİNİN BELİRLEYİCİLERİ

Dr. BANU KALE KÖROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. M.NUMAN TAMER

2010 – ISPARTA

ÖNSÖZ

Endokrinoloji uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her türlü desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. M. Numan TAMER'e başta olmak üzere Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalımızın değerleri hocaları Prof. Dr. Mehmet İŞLER, Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER, Doç. Dr. Ş. Ercan TUNÇ, Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN, Doç. Dr. M. Cem KOÇKAR, Yrd. Doç. Dr. Altuğ ŞENOL ve Yrd Doç Dr Murat KOÇER'e, her zaman desteğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU'na, tez çalışmasını beraber yürüttüğümüz, sevgili arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Z. Dilek AYDIN'a, beraber çalıştığımız Uzm. Dr. İ. Hakkı ERSOY'a, birlikte çalışmaktan gerçekten büyük bir zevk aldığım *TÜM ASİSTAN ARKADAŞLARIMA*, kliniğimizin yardımsever hemşiresi Emel BARAN'a, ve fedakarlıktan kaçınmayan aileme saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Banu KALE KÖROĞLU

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1.Giriş Ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tiroid Bezi.....	2
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomi ve Histolojisi.....	2
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	4
2.1.3. <i>Sodyum iyot symporter</i> -NIS.....	4
2.1.4. Tirotropin.....	6
2.2. Tiroidin Ultrasonografik Değerlendirilmesi.....	7
2.3. Guatr.....	8
2.4. İyot Eksikliği.....	9
2.4.1. Ülkemizde İyot Eksikliği.....	10
2.5. Prolaktin.....	11
2.5.1. Prolaktin Fonksiyonu.....	11
2.5.2. Prolaktin Sekresyonunu Etkileyen Faktörler.....	12
2.5.3. Prolaktin Reseptörleri.....	12
3. Materyal ve Metod.....	14
3.1. Çalışma Dizaynı.....	14
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	14
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması.....	16
3.4. Tiroid Ultrasonografisi.....	16
3.5. Çalışmanın Etik Yönü.....	17
3.6. İstatistik.....	17
4. Bulgular.....	18

4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	18
4.2. Tek ve Çok Değişkenli Analizler.....	21
5. Tartışma Ve Sonuç.....	25
5.1. Tiroid Hacmine Etki Eden Faktörler.....	25
5.2. Gebelik ve Tiroid Hacmi.....	26
5.3. Büyüme Faktörleri.....	28
5.4. Laktasyon ve Tiroid Hacmi.....	28
5.5. Prolaktin ve PRL-R.....	28
5.6. Çalışmanın Zayıf Yönleri.....	29
6. Özet.....	30
Summary	31
7. Kaynaklar.....	32

KISALTMALAR

BH	:	Büyüme hormonu
hPL	:	İnsan plasental laktojen
DM	:	Diabetes Mellitus
DIT	:	Diiyodotrinozin
HT	:	Hipertansiyon
MIT	:	Monoiyodotirozin
NIS	:	Sodyum iyot symporter
PRL	:	Prolaktin
PRL-R:		Prolakrin reseptörü
sT3	:	Serbest triiyodotironin
sT4	:	Serbest tiroksin
T3	:	3,5,3'-l-triiyodotironin
T4	:	3,5,3',5'-l-tetraiyodotironin (tiroksin)
TPO	:	Tiroid peroksidaz
TRH	:	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin)
TTV	:	Total tiroid hacmi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Prolaktin sekresyonunu etkileyen faktörler	13
Tablo 2. Kadınların pre ve postmenapozal olmalarına göre bazı verilerin ortalama ve sıklıkları.....	18
Tablo 3. Kadınların Reprodüktif Öyküsü.....	19
Tablo 4. Kadınların Aylık Gelirleri.....	20
Tablo 5. Kadınların Eğitim Durumları.....	20
Tablo 6. Erişkin yaşam boyunca iyotlu tuz kullanımı.....	20
Tablo 7. TSH Ortalamaları.....	21
Tablo 8. Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin Tek Değişkenli Analizleri...22	
Tablo 9. Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin Çok Değişkenli Analizleri...23	
Tablo 10. TSH düzeyi normal olan kadınlarda Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizleri.....	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid ve çevresindeki yapıların anatomisi.....	3
Şekil 2: Sodyum İyot Sympoter NIS.....	5
Şekil 3: Tiroidin Ultrasonografik görünümü.....	8
Şekil 4: İyot Döngüsü.....	9
Şekil 5: Tiroid Boyutlarının Ölçümü.....	17

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi hormon üretimi için özelleşmiş en büyük iç salgı bezidir. Boyunun ön kısmında, strap kaslarının hemen altında lokalize, diğer iç salgı bezlerine göre daha kolay ulaşılabilir konumda olması nedeniyle parankimde meydana gelen değişiklikleri (özellikle hacminde artışları) çok daha kolay gözlemleyebiliyoruz. Teknolojinin ve görüntüleme cihazlarının gelişimi ile daha önceden sadece palpasyonla muayene ve takip ettiğimiz tiroid bezindeki çok daha küçük değişiklikleri fark edebiliyoruz.

Tiroid ultrasonografisi, son 30 yıldır gelişimi sayesinde, bir kardiyologun steteskopu gibi tiroidologların gören elleri olmuştur. Tiroid patolojilerinde sonografik değerlendirme tanı basamaklarında oldukça önemli ve doldurulamaz bir yere sahiptir. Tiroid hacminde artma, uzun yıllardır araştırılan, kabul gören birkaç değişik hipotezin olduğu ancak mekanizması tam olarak anlaşılmayan bir konudur. Yaşla beraber, kadınlarda doğum sayısının artmasıyla ve en önemlisi iyot eksikliği ile tiroid hacminde artma, guatr olduğu bilinmektedir. Bunlar dışında tanımlanan başka nedenler de var ancak hala açıklanamayan bazı etmenlerin tiroid hacmini arttırdığını düşünmekteyiz.

Biz bu çalışmada, reproduktif dönemini tamamlamak üzere veya henüz tamamlamış, perimenapozal 44-61 yaş grubu Isparta bölgesinde yaşayan kadınlarda, tiroid hacmini etkileyebilecek, iyi bilinen nedenler (iyot eksikliği ve yaş) ile birlikte sosyoekonomik, sosyokültürel, reproduktif, ailesel, demografik bazı verilerin, epidemiyolojik bakış açısı altında, ultrasonografik olarak elde edilen boyutlarla hesaplanarak bulunan toplam tiroid hacmindeki belirleyiciliğini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi:

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi ilk olarak Antik Yunan Uygarlığı'nın en önemli hekimlerinden olan Galen (129 - 201) tarafından tanımlanmıştır [1]. 'Tiroid' (*thyroid*) ismini, tiroid kıkırdağına yakınlığından ötürü Thomas Wharton (1614–1673) vermiştir [1, 2]. *Thyreòs* Yunanca'da 'kalkan' (*shield*) anlamına gelmektedir[1].

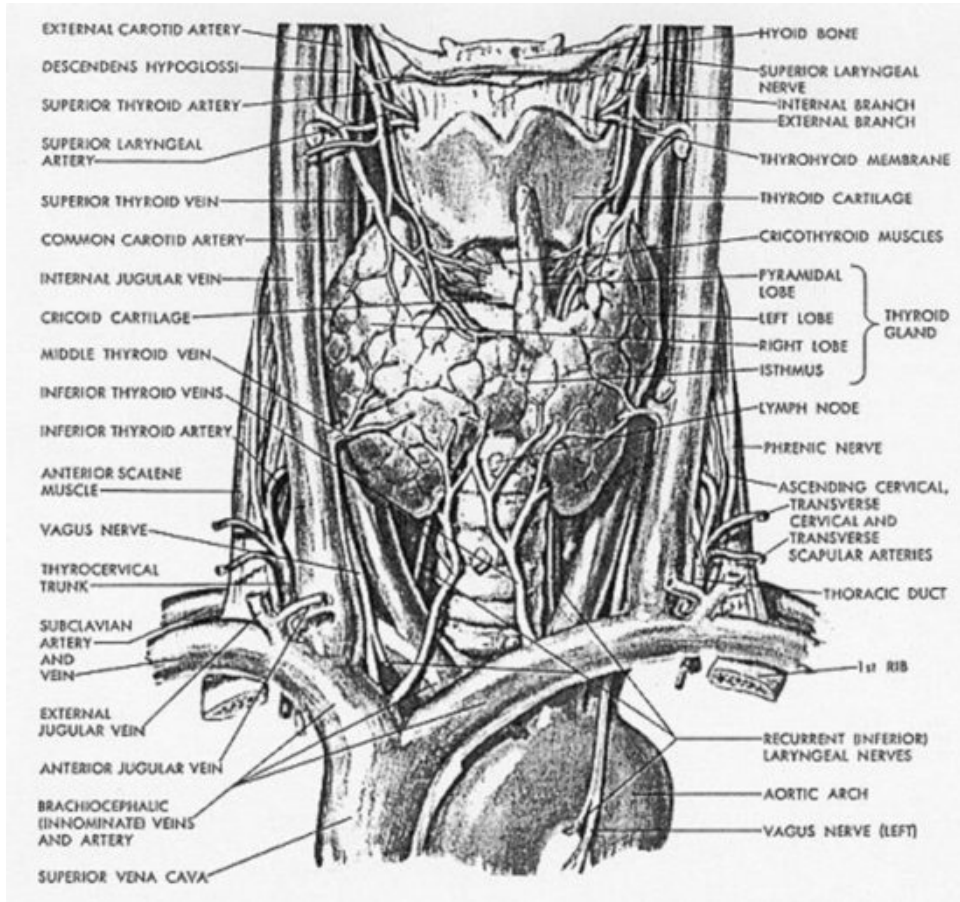
Tiroid, sağ ve sol lobları olması nedeniyle önden görünümü kelebeğe veya büyük H harfine benzeyen, anterioru konveks ve posterioru konkav olan, larinks ve trakeanın anterior ve lateral yüzlerine fibröz bir doku ile tutunmuş, vücuttaki hormon üretimi için özelleşmiş en büyük iç salgı bezidir[3].

Ön boyunda *anterior triangle* (ön üçgen) içinde yerleşmiş olup, cilt ve ciltaltı yağ dokusundan sonra hemen anterioru *strap muscles* adı verilen thyrohyoid, sternothyroid, sternohyoid ve omohyoid kasları ile sarılmıştır[4].

Lateral lobların üst ve alt polleri arasındaki uzaklık genellikle 30–40 mm, genişliği 15–20 mm ve kalınlığı 20–30 mm'dir. Yetişkinlerde normalde tiroid bezinin toplam ağırlığı 10–25 gram kadardır. İstmusu, krikoid kartilajın hemen altında trakeanın 1. ve 2. halkalarının ön yüzeyi boyunca uzanan, 12–20 mm uzunluğunda, 20 mm genişliğinde ve her iki lobu birbirine bağlayan yapıdır [1, 4].

Tiroid bezi kalın, fibröz ve bez içine doğru septalar olarak uzanım gösteren ve düzensiz, tam olmayan septasyonlar oluşturan bir kapsül ile çevrilidir[4].

Tiroid oldukça iyi kanlanan bir organdır. Superior tiroid arterler, *a. carotis communis*'lerden ve inferior tiroid arterler, *a. subclavia*'dan kaynaklanır. Tiroidin venöz dönüşleri inferior, superior ve lateral tiroid venleri yoluyla *v. jugularis interna* ve *v. subclavia*'ya taşınır. Her iki tiroid loblarının lateral bitişik komşuluğundan *a. carotis communis*ler ve *v. jugularis internalar* geçer (Şekil 1).



Şekil 1 Tiroid ve çevresindeki yapıların anatomisi[5]

Tiroid, ön hipofiz bezi gibi farinks divertikülünden gelişmiştir. Omurgalılarda tiroid bezi dual embriyogenik orijine sahiptir ve 3 germ tabakasından köken alan hücreler içerir. Tiroid bezi embriyoda dil kökünden yer alan 'Foramen cecum' dan kaynaklanır ve tiroglossal kanal boyunca kaudal olarak farinkse, trakeanın önüne göç eder. Her biri yaklaşık olarak 4 cm uzunlukta ve 2 cm genişlikte ve 1 cm kalınlıkta iki lateral lobu oluşturacak şekilde iki dala ayrılır. Piramidal lob, tiroglossal kanalın kaudal ucunun bir bakiyesidir [6].

Histolojik olarak tiroid bezinin, etrafı bir tabaka özel kübik tiroid epiteli, lümeni konsantre tiroglobulin içeren, kolloid ile dolu, folliküllerden (*acinus*) oluşan oldukça organize bir yapısı vardır [7].

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroidin esas fonksiyonu, yeterli miktarda tiroid hormonu, esas olarak 3,5,3',5'-l-tetraiyodotironin (tiroksin, T₄) ve daha az miktarda, temel olarak T₄'ün tiroid dışı deiyodinasyonu ile ortaya çıkan, 3,5,3'-l-triiodotironin (T₃) salgılamaktır.

Tiroid hormon üretimi için, tiroglobulin ve iyot, bir seri biyokimyasal reaksiyona girerler [8].

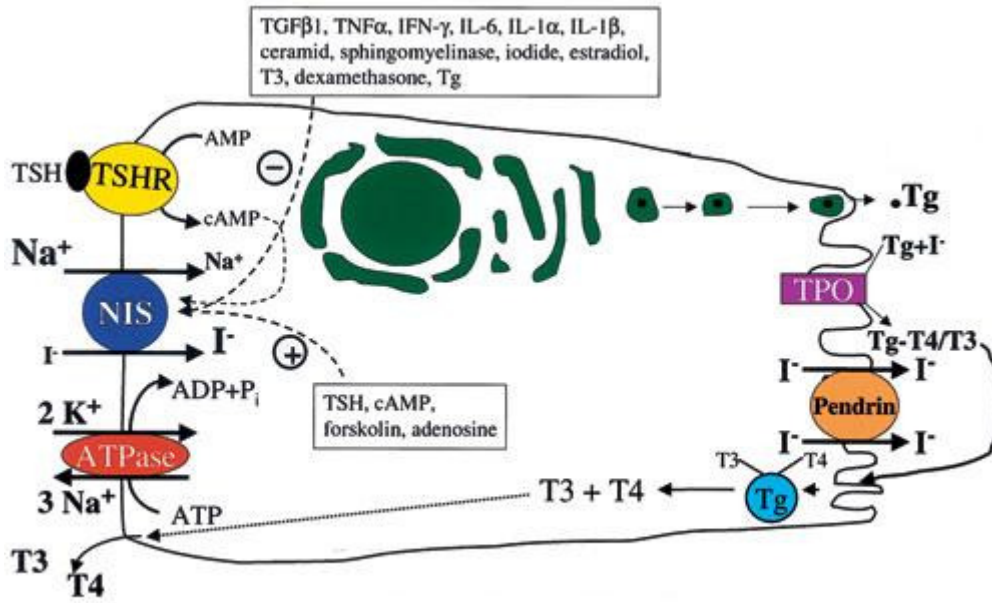
- 1- İyodun bazal membrandan folikül hücresi içine aktif transportu (*trapping*)
- 2- İyodun oksidasyonu ve tiroglobulindeki tirozil uçların bağlanması (*organification*)
- 3- İyodotirozin moleküllerinin [Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT)] tiroglobulin içinde T₃ ve T₄ iyodotironinleri meydana getirmek üzere çiftler olarak bağlanması (*coupling*)
- 4- Tiroglobulin proteolizisi, serbest iyodotironinler ve iyodotirozinlerin dolaşıma salınması
- 5- Tiroid hücre içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu
- 6- Tiroid içinde T₄'ün T₃'e 5'-deiyodinasyonu

Na⁺/I⁻ symporter (NIS) iyotu dolaşımdan hücre membranını geçirek tiroid içinde konsantre eder. Hücre içinde iyot apikal membrandan difüzyonla apikal (foliküler) lümene geçer (Şekil 2).

2.1.3. Sodyum iyot symporter- NIS

İyot, tirositlerin bazal membranını NIS tarafından taşınarak geçer. Na⁺/K⁺ ATPaz ile enerji gerektiren transport ile plazmanın 30–40 katı kadar yüksek serbest iyot tutulumu sağlar. Fizyolojik olarak tirotropin (TSH) tarafından uyarılır [8, 9]. Tiroid kanserlerinde radyoaktif iyodun folikül hücresi içerisinde konsantre edilmesinde de rolü vardır. Tükürük bezleri, meme dokusu, mide mukozası, koroid pleksus ve gözün silier kısmında da NIS eksprese edilir ve bu dokuların da iyot konsantre etme yetenekleri vardır. Ancak bu dokularda iyot organifikasyonu ve depolanması olmaz ve TSH uyarısından da etkilenmez.

Tiyosiyanat ve perklorat NIS'in iyot alımını inhibe etmesi tiroid dokusunda olduğu gibi diğer dokularda da gerçekleşir[9].



Şekil 2. Sodyum-İyot Symporter (NIS)

Tiroid folikül hücresi bazolateral ve apikal kısımları. NIS'i uyaran ve inhibe eden faktörler. TSH reseptörü ile ilişkisi

Meme dokusu diğer dokulardan farklı olarak laktasyon sırasında iyot organifikasyonu yapabilmektedir. İlginç olarak, laktasyonda bebeğin emmesi esnasında NIS ekspresyonu geri dönüşümlü olarak kontrol edilmektedir. In vivo çalışmalarda ovariektomize farelerde estradiol, oksitosin ve prolaktin kombinasyonunun verilmesi, meme dokusunda en yüksek NIS seviyelerine ulaşmasını sağlamaktadır [10]. Bu durum laktasyonda bebeğin annesini emmesi esnasındaki serumda hakim olan hormon profiline oldukça benzemektedir. Annenin eksojen iyot alımı ile ilişkili olarak, ortalama anne sütü iyot konsantrasyonunun 5.4 ile 2170 microg/L (median 62 microg/L) gibi geniş bir aralıkta olduğu gösterilmiştir [11]. NIS, meme dokusunda laktasyon sırasında çok kuvvetli bir iyot tutucu görevi görmektedir.

2.1.4. Tirotropin

Tirotroflar, hipofizden TSH salgılayan hücrelerdir. Glikoprotein içeriği nedeniyle bazofilitirler ve periodik asit-Schiff boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Hipofizde adenohipofizel hücrelerin %1-5'ini tirotroflar oluşturur. Tüm hipofize dağılmış olmakla birlikte ön hipofizin, mukoid çentiğin anteromedial kısmında, daha az olarak da anterolateral kısımda yoğunlaşırlar. Orta veya büyük boyutlarda yuvarlak veya ovoid hücrelerdir[12, 13].

TSH, non kovalent bağı alfa ve beta subünitden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur (MA 28000). Alfa subünit yapısı hipofizin diğer glikoprotein yapısındaki hormonları (FSH, LH, hCG) ile benzerdir ancak beta subünitesi farklıdır. Beta subünite biyolojik ve immünolojik özgülükten sorumludur[13, 14].

TSH, kanda serbest bir şekilde dolaşır, yarılanma ömrü 50-60 dakikadır. Sekresyonu, hipotalamusdan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile uyarılırken, somatostatin ile inhibe edilir.

TSH, tirozit hücresi bazolateral membranında yerleşmiş, özgül reseptörüne bağlanarak, hücre büyümesi ve hormon üretimini kontrol eder. TSH'nın reseptörlerine bağlanması, sinyal iletimi için hem siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve hem de fosfoinositol yollarını aktive eder. TSH reseptörü (TSH-R), 764 aminoasitli, tek zincirli bir glikoproteindir. A alt birimi, ektodomain, ligand bağlayan kısımdır. B alt birim, hücre büyümesi, hormon sentez ve salınımını kontrol eden sinyalizasyon yollarını aktivasyonundan sorumlu membran içi ve hücre içi kısımlarını içeren yedi-membran geçişli, GTP bağlayıcı proteinle eşleşmiş reseptör ailesinin bir üyesidir[14].

TSH, tiroid fonksiyonlarının uyarılmasında; iyot uptake'i ve organifikasyonu, tiroglobulin üretimi, iyodotironin üretimi ve salınımı ve 5'deiyodinaz aktivitesinin arttırılmasında rol alır. Tirozitlerin hipertrofiye ve hiperplaziye uğratılması ile tiroid büyümesini sağlar. Tirozitleri apoptozisten koruyarak '*survival factor*' olarak yer alır. Ontogenitede önemli bir rol oynar[13].

2.2. Tiroidin Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Son 20 yıldır yapılan çalışmalar tiroid hacminin veya büyüklüğünün değerlendirilmesinde tiroid palpasyonla muayenesi yerine ultrasonografik (Şekil 3) olarak incelenmesinin daha doğru sonuçlar vereceği, bu yöntemin hızlı, ucuz ve hastaya girişim yapılmaksızın uygulanabileceği anlaşılmıştır [15].

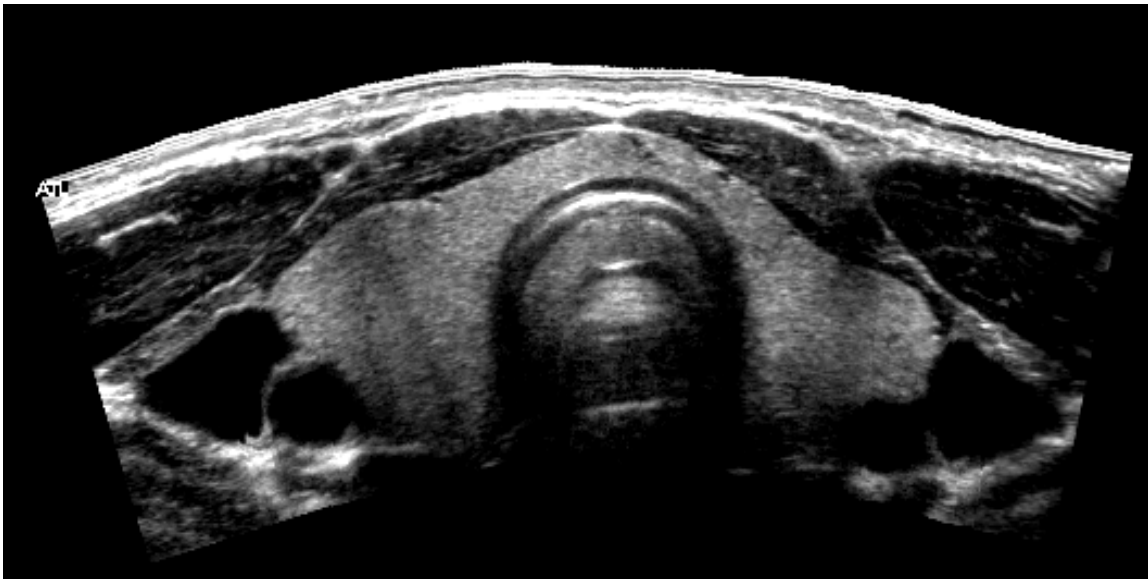
Ultrasonografi ile tiroid hacminin değerlendirmesi için; hasta sırtüstü pozisyonda iken, boyun hiperekstansiyona getirilir. Operatör, genellikle hastanın sağ tarafına oturur, sağ eli ile prob ile tarama yaparken sol el ile makinayı kullanır. Tiroid, ön trakeal duvarın (genellikle 1. veya 2. kartilaj halkası düzeyinde) anterior bitişik komşuluğunda yer alan istmusun birleştirdiği trakeanın her iki yanına yerleşik sağ ve sol loblardan oluşmuştur. Tiroid posteriorunda *m. longus colli*, anteriorunda strap kasları ve lateralde *m.*

sternocleidomastoideus ekojenik olarak izlenirler. Her iki lobun lateralinde ana damarlar (*arteria common carotid* ve *vena jugularis interna*) ile yakın komşuluğu vardır. Sol lob posteromedialinde çizgili halkalar şeklinde esofagus izlenir [16, 17].

Tiroidin sağ lob ve sol lob transvers, sagittal ve anteroposterior uzunlukları ölçülür, elipsoid formüle göre [$\text{Hacim}=(\pi/6) \times \text{transvers} \times \text{sagittal} \times \text{anteroposterior uzunluk}$] her birinin hacmi bulunur. Bulunan iki hacim toplanarak total tiroid hacmi (TTH) hesaplanır [17, 18]. Tiroid hacminin iki boyutlu ultrasonografik cihazlarla hesaplanması uygun görülmektedir[19]. Tiroid hacmi her iki cinsiyette 5-20 ml arasında değişmektedir [20]. Tiroid hacminde üst sınır kadınlarda 18 ml ve erkeklerde 25 ml olması gerektiği bildirilmektedir [21].

Ankara bölgesinde erişkinlerde ultrasonografi ile yapılan ortalama normal tiroid hacmi çalışması sonuçlarında; tiroid hacmi ortalaması kadınlarda $11,1 \pm 3,2$ ml, erkeklerde $13,7 \pm 3,2$ ml, tüm vakalarda ise $12,2 \pm 3,55$ ml saptanmıştır[22].

Tiroid hacmi; yaş, kilo, boy ve vücut yüzey alanı (VYA) ile ilişkili olup, özellikle VYA ve kilo ile daha kuvvetli ilişkili olduğu bildirilmiştir. Antropometrik ölçümlerin bireysel farklılıklarının fazla olmasından dolayı ve adölesan ve çocuklarda, tiroid hacmini daha doğru değerlendirmek için, birim VYA başına tiroid hacminin oranlandığı, 'Echobody' indeksi (TTH/VYA) (ml/m^2) de kullanılmaktadır[23].



Şekil 3: Tiroidin Ultrasonografik görünümü

Hegedüs, 1990'da ultrasonografik değerlendirmeler sonucunda tiroid hacminin her iki cinsde yaş ve vücut ağırlığı ile korele olduğunu göstermiştir. Ağırlık ve yaşa göre normal populasyonda şu formül ile tiroid hacminin hesaplanabileceğini de göstermiştir[15].

$$\text{Tiroid hacmi (ml)}=1.97+0.21 \times \text{ağırlık(kg)} + 0.06 \times \text{yaş}$$

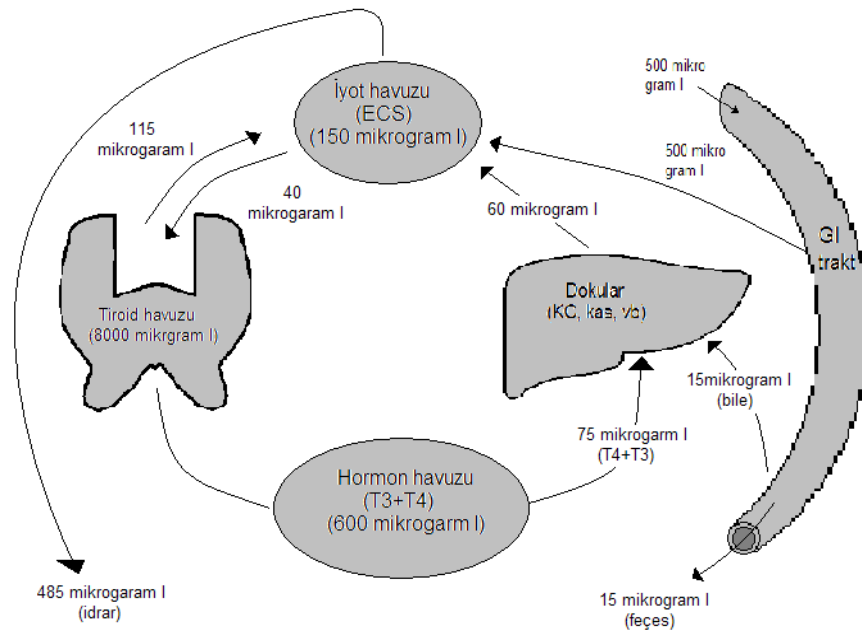
2.3 Guatr

Guatr, ne sebeple olursa olsun tiroid bezinin büyümesi durumu için kullanılan bir terim olup, diffüz veya nodüler şekilde olabilir. Guatr patogeneğinde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Bir bölgede yaşayan nüfusun %10'undan veya 6-12 yaş okul çağı çocuklarının %5'inden fazlasında guatr bulunmasına *endemik guatr* denir. Endemik guatr gelişmesinde; iyot eksikliğinin yanı sıra, guatrojen denilen besin maddeleri, yiyeceklerde bulunan tiyosiyanatlar, suda bulunan kalsiyum miktarı ve floridler de rol oynamaktadır. Bunlar içerisinde en önemli etken iyot eksikliği olup, diğer faktörlerin guatrojenik etkileri iyot eksikliği zemininde belirgin olmaktadır[24].

Klinik olarak guatr iyi tanımlanmış olsa da normal tiroid hacminin ne olduğu ve nereden sonra büyümeye başladığını kestirmek neredeye imkânsızdır. Teorik olarak, normal tiroid dokusu, dışarıdan ve içeriden büyümesi için uyarılmaya gerek kalmadan, organizmanın hormon ihtiyacını karşılayabilmelidir [25]. Belirlenen ve kullanılan bazı kriterler olmakla beraber, kişiye özgü normal tiroid hacminin ne olduğu hala tartışmalıdır.

2.4. İyot Eksikliği

Çok büyük kısmı tiroidde olmak üzere vücudumuzda toplam 15–25 mg kadar iyot bulunur. Tiroid hormonlarının ağırlıklarının yaklaşık % 60'ını oluşturan ve anahtar yapısal bir bileşeni olan, esansiyel bir mikroelementtir[26]. İdrar iyot miktarı, iyot yeterliliğini gösteren en iyi göstergedir. Günlük 500 mcg iyot alan kişide iyot döngüsü gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: İyot döngüsü

Dünya Sağlık Örgütü, günlük olarak, erişkinde 150 mcg, gebe ve laktasyondakiler için 200 mcg ve çocuklar için 50–120 mcg iyot alımını önermektedir[27]. İyot eksikliği olmayan bölgelerde de gebelik esnasında gizli iyot eksikliğinin izlendiği bildirilmiştir[28]. Delange ise laktasyonda kadının günlük iyot ihtiyacının 225–350 mcg'a kadar çıktığını ve bu dönemde mutlaka iyot desteği yapılması gerektiğini savunmaktadır[29].

Klasik bilgilerimizde, diyetel iyot eksikliği, folikül içi depo iyot miktarında azalma, tiroglobulindeki MIT'in DIT'e oranını ve salgılanan T₄'e göre T₃'ün oranını artırır. Hipotalamo-pitüiter-tiroid aksı da tiroid hormon eksikliğine TSH sekresyonunu artırarak cevap verir. Sonuç olarak, verimsiz tiroid hormon üretimini kompanze edebilecek yeterlilikte tiroid bezi büyümesi (guatr) ortaya çıkar[8]. Bu mekanizma şiddetli iyot eksikliği (günlük alımım <50 mcg) olduğu durumlarda çalışır. Kronik iyot eksikliğinde yüksek TSH düzeyleri bildirilmiştir [30]. Ancak bunun yanı sıra guatr ve TSH seviyelerinde korelasyonun olmadığı, hatta tam tersi korelasyon[21] bulunduğu da bildirilmiştir. Bu durum, yüksek TSH seviyelerinin süresindeki, tiroidin TSH'ya cevabındaki farklılıklara, diğer büyüme faktörlerine (büyüme hormonu, epidermal büyüme ve fibroblast faktörleri, insülin, kortizon, siklik GMP veya diğer intratiroidal mekanizmalar) veya çevresel farklı guatrojenlere maruziyete bağlı olarak değişmektedir[31]. Tajtakova, 45 yıllık başarılı iyot profilaksisi yapılmış olan Slovakya'da yaptığı bir çalışmada yaklaşık 6300 kişinin %25'inde tiroid hacminde büyüme kaydetmiştir[32].

2.4.1 Ülkemizde İyot Eksikliği

Genel olarak ülkemizde iyot yetersizliğine bağlı endemik guatr önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de endemik guatr ile ilgili çalışmalar Atay ve Onat’ın 1948’de guatrın endemik olduğunu bildirmeleri ile başlamıştır. Koloğlu 1960’ta yaptıkları çalışmada; Karadeniz Bölgesinin gıda ve suyunda iyot içeriğinin düşük olduğunu saptamışlardır. İstanbul Üniversitesi’nden Urgancıoğlu ve Hatemi’nin değişik yörelerden getirilen içme sularının iyot konsantrasyonlarını düşük bulmalarını takiben, 1980 yılından itibaren ülkemizde guatr epidemiyolojisi araştırılmaya başlandı. Değişik coğrafi bölgelerden 74.000 kişide Dünya Sağlık Örgütü’nün kriterlerine uyularak yapılan endemik guatr çalışmasında prevalansı %30,5 olarak belirlenmiştir [33].

Yaklaşık 6000 okul çağındaki çocuklarda 1997-1999 yılları arasında, ülkemizde 20 ilde yapılan ultrasonografik olarak tiroid hacminin değerlendirildiği ve idrar iyot atılımına bakılarak iyot eksikliği derecesi belirlenen çalışmada, Isparta ilimizin de iyot eksikliği ve endemik guatr bölgesi olduğu bildirilmiştir[34].

2.5. Prolaktin

Prolaktin, biyokimyasal olarak ilk ayrıştırılan hipofizer hormondur. Yakın zamanda prolaktinin fizyolojik ve biyokimyasal yapısı ortaya kondu, Aslında biyolojik olarak laktasyona hazırlık gibi oldukça temel bir fonksiyonu olmakla birlikte aynı zamanda son derece karmaşık bir etkisi olduğu da görüldü. Tüm omurgalı canlılarda osmoregülasyon, metabolizma, metamorfoz, göç hareketleri, immün sistem, parental davranışlar, üreme ve laktasyonda muhtelif etkileri vardır[35, 36].

Prolaktin, ön hipofizdeki laktotrofik (asidofilik hücreler olup, ön hipofizin %20-50’sini oluştururlar) hücrelerden sentezlenen ve salgılanan 198 aminoasitli, molekül ağırlığı 2000 A° olan polipeptid bir hormondur. Laktotrofların gelişiminde birçok faktör rol oynar. Bunlardan en önemlisi estrojendir[37].

Hipofiz dışında, meme bezinde, uterus desidua ve miyometriumda prolaktin geni eksprese edilir. Amniotik sıvıda da yüksek konsantrasyonda prolaktin vardır[38]. Büyüme hormonu (BH) ve insan plasental laktojen (hPL) ile ortak kökene sahip bir hormondan gelişmesine rağmen, başlangıç birimiyle %16’lık bir benzerlik sağlar[36, 39].

2.5.1. Prolaktinin Fonksiyonu:

Prolaktin, gebelik sırasında süt salınımına hazırlık esnasında diğer hormonlarla birlikte meme gelişimine katkıda bulunur ve postpartum dönemde laktasyonun başlamasından ve devamından sorumludur. Pubertede normal meme dokusunun gelişimine etkisi gösterilememiştir[36].

Prolaktin, gonadal fonksiyonların regülasyonunda fizyolojik bir role sahip değilse de hiperprolaktinemi hipogonadizme neden olur. Prolaktinin gonadal fonksiyonlar üzerindeki inhibe edici etkisinin mekanizması net değildir ancak gonadotropin sekresyonunun hipotalamik-hipofizer kontrolünde bir değişime neden olduğu düşünülmektedir[36].

Bilinen hipofizer bir hormon olması dışında prolaktin vücudumuzun birçok dokusu tarafından sentez edilir ki bu özelliği ile onun aslında bir *sitokin* olduğu da söylenebilir. Prolaktin, otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmaları kullanan, immüno ko-mitojenik sitokin olarak fonksiyon gösteren bir büyüme faktörüdür[40]. Prolaktin aynı zamanda immünmodülasyonda da rol oynar. Hipofiz dışı sentezi T- lenfositlerde de olur ve prolaktin reseptörü T ve B lenfositler ve makrofajlar üzerinde bulunur. İmmün hücre proliferasyonunu ve ömrünü düzenler ve uyarır[41].

Meme dokusu önemli bir ekstrapitüiter prolaktin sentez ve sekresyon yeridir. Ekstrapitüiter prolaktin promoter bölgesi, pitüiter prolaktinden farklıdır[42]. Meme dokusunda lokal sentezlenen prolaktin, meme epitel ve meme kanser hücreleri için büyüme faktörü olarak görev alır[43].

2.5.2. Prolaktin Sekresyonunu Etkileyen Faktörler

Prolaktin sekresyonunun hipotalamik kontrolü predominat olarak inhibitör yöndedir ve dopamin en önemli inhibitör faktördür. Normal sekresyon paterni, 2-3 saatte bir, amplitudleri değişken pikler yapar ancak asıl önemli miktarda hormon REM uykusu sırasında salgılanır[44]. Prolaktin sekresyonunu etkileyen faktörler tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

2.5.3. Prolaktin Reseptörleri

Prolaktin reseptörü (PRL-R), sitokin reseptör ailesinden olup en yakın akrabası BH reseptörüdür. Birçok hematopoetik sitokin reseptörü, [eritropoetin, birçok interlökinler ve

granülosit- makrofaj koloni stimülatıng (GM-CS) faktör gibi] prolaktin reseptörüne benzemektedir. Prolaktin reseptörüne bağlanması ile *Janus kinase-Signal transducer* (Jak-Stat), MAPK ve PI3K gibi birçok yolak aktive olmaktadır. Sonuç olarak diferansiyasyon, proliferasyon, sekresyon ve survival üzerine etkiler göstermektedir [45].

Tablo 1.Prolaktin sekresyonunu etkileyen faktörler[41]:

Arttıranlar	Azaltanlar
Fizyolojik Gebelik, emzirme, meme başı stimülasyonu, egzersiz, stres (hipoglisemi), uyku, neonatal	
Farmakolojik TRH, Estrogen, Dopamin antagonistleri (risperidon, haloperidol, metoklopramid, rezerpin...) MAO inhibitörleri, Simetidin	GABA, Dopamin agonistleri (levodopa, bromokriptin, kabergolin)
Patolojik Hipofiz tümörleri, Hipotalamo-hipofiz sap lezyonları, hipotiroidi, göğüs duvarı ve spinal kord lezyonları, kronik böbrek yetmezliği	Psödohipoparatiroidi, hipofiz destrüksiyonu, lenfositik hipofizit

3.MATERYAL METOD

3.1 Çalışma Dizayını:

Bu çalışma, Eylül 2006-Şubat 2008 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın öncülük ettiği multidisipliner "Menopoz, Sağlık ve Yaşam Biçimi Çalışması" ile eş zamanlı olarak aynı gönüllü kadın katılımcılarda, ayrı bir kol olarak yapılan bir araştırmadır. Çalışma, kesitsel analitik bir araştırmadır.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri olan Isparta ve çevresinde yaşıyor olmak ve 44–61 yaş grubunda olmak (1962–1946 doğumlular) gönüllü katılımcı kadınların başvurularının ilk günü eğitimli bir anketör hemşire tarafından bir anket formu dolduruldu. Anket formunda kadınların yaş, menopoz durumları, reproduktif öyküye ait gebelik sayısı, doğum sayısı ve tüm yaşamları boyunca laktasyonda kaldıkları süre ay olarak sorgulandı. Menopoz durumu son adet tarihinin üzerinden ≥ 12 ay geçmesi olarak tanımlanmış[46] ve gönüllülerin menopoz durumu pre ya da post-menopozal olarak kodlanmıştır.

Özgeçmişlerine ait olarak tüm erişkin yaşamları boyunca diyabet, hipertansiyon, anemi ve depresyon gibi bazı kronik hastalık tanısı alıp almadıkları sorgulandı. Soy geçmiş olarak annede, babada ve kardeşlerden en az birisinde guatr olup olmadığı sorgulandı.

Ankette hastaların kullandıkları tuz da sorgulandı. İyotlu tuz kullanımı ile ilgili olarak tüm yaşamları kastedilerek; aşağıdaki soru yönetildi;

'Kullandığınız tuzların iyotlu olmasına dikkat ettiniz mi?'

- çoğu zaman dikkat ettim
- dikkat ettiğim ve etmediğim süreler eşittir
- çoğu zaman dikkat etmedim

Sigara ve alkol tüketimi sorgulandı. Sigara paket-yıl olarak tüketimi hesaplandı. Haftalık tüketim sıklığı ve tüketilen yılların sayısının çarpımı ile kümülatif alkol tüketimi elde edildi.

Sosyoekonomik açıdan aylık gelirleri, eğitim durumları sorgulandı.

Eğitim düzeyi sınıflandırması şu şekilde yapıldı:

- Okur-yazar değil

- Okur-yazar
- İlk okul mezunu
- Ortaokul mezunu
- Lise mezunu
- 2 yıllık yüksekokul mezunu
- Üniversite mezunu

Aylık gelir sorgulamasında da aşağıdaki soru yönetildi;

'Halen ailenizin aylık ortalama geliri ne kadar?' (lütfen tüm gelirleri dikkate alınız: kira, bağ-bahçe geliri, maaş vs...) (YTL olarak):

- <500
- 500-1000
- 1000-2000
- ≥2000

Çalışmanın dışlanma kriterleri olarak aşağıdakiler belirlendi.

- Menapoz öncesi jinekolojik cerrahi (Histerektomi ± Ooferektomi)
- Menapoz yaşının değerlendirilmesini engelleyecek şekilde hormon tedavisi kullanmış/kullanıyor olmak
- Gebelik ve emzirme
- Hipotalamo-pitüiter hastalık, cerrahi, radyoterapi
- Tip 1 Diabetes Mellitus
- Bilinen tiroid bezi disfonksiyonu (hipo/hipertiroidi)
- Adrenal bezin endokrin hastalıkları (Non-fonksiyone insidentalomalar hariç)
- Otoimmün hastalıklar
- Sistemik malign hastalık
- Kemoterapi / radyoterapi almış olmak
- Klinik kalp yetmezliği tanısı / kalp yetmezliği için ilaç tedavisi alıyor olmak
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1. 2)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Nörolojik hastalık ve majör nörolojik defisit
- Halen anoreksiye bağlı amenore mevcudiyeti

3.2. Antropometrik Ölçümler:

Ölçüme dayanan faktörler içerisinde boy, kilo ve beden kitle endeksi (BKİ) ve vücut yüzey alanı (VYA) yer almaktadır.

Vücut ağırlığı hafif giysilerle ve ayakkabılar çıkarıldıktan sonra, dijital bir tartı ile tartılmıştır. Boy bir mezru ile ayakkabısız olarak ayakta dururken ve omuzlar normal pozisyonda iken ölçülmüştür. Beden kitle endeksi (BKİ) vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Vücut yüzey alanı (VYA) = $(\text{kg}^{0.5378})(\text{cm}^{0.3964})$ formülünden m^2 olarak hesaplandı[47].

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması:

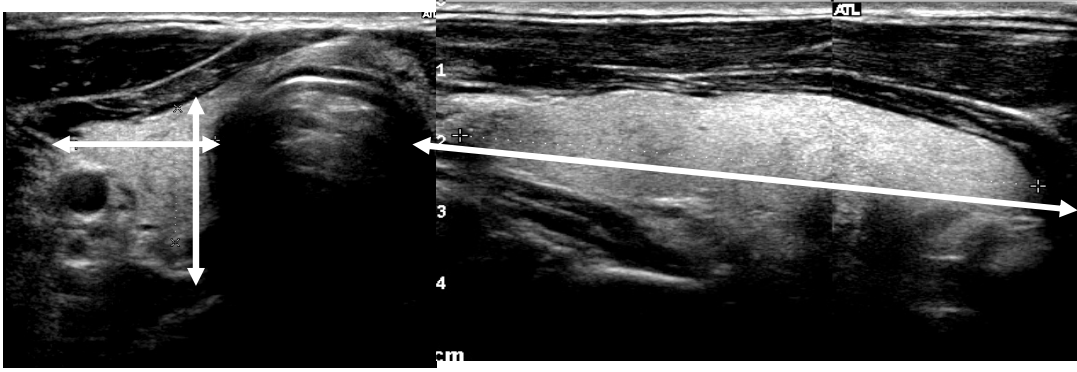
Hastalardan serum örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-09.00 arasında alınmıştır. Hastaların serum TSH değerleri Roche -Hytachi P 800 otoanalizör ile IRMA yöntemle aynı gün içinde çalışıldı (Diagnostic Products Corporation, LA, USA).

3.4. Tiroid Ultrasonografisi:

Tiroid ultrasonografi değerlendirilmesi için Shimadzu marka SDU 2200 XPlus model 2 boyutlu görüntü veren, yüksek rezolüsyonlu, renkli, spektral doppleri ve 7–12,5 MHz ‘*broad band lineer*’ probu olan bir ultrasonografi cihazı (Shimadzu, Japan) kullanıldı. Tüm tiroid ultrasonografik değerlendirmeler ve ölçümler tecrübeli tek bir uzman hekim tarafından yapıldı.

Katılımcılar sedye üzerine supin pozisyonda yatırılıp, boyun ekstansiyona getirilerek; sağ lob ve sol lob olmak üzere iki lobun da, transvers, sagital, anteroposterior boyutları tek tek ölçüldü (Şekil 5).

Tiroidin hacim hesaplaması için; tiroidin her bir lobunun hacmi, “ $\text{hacim}=(\pi/6) \times \text{transvers} \times \text{sagital} \times \text{anteroposterior} \text{ uzunluk}$ ” formülü ile hesaplandı ve bulunan değerler toplanarak TTH hesaplandı.



. Şekil 5: Tiroid Boyutlarının Ölçümü [48]

3.5. Çalışmanın Etik Yönü:

Araştırma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı. Gönüllü katılımcı kadınlara hazırlanmış olan bilgilendirme onay formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.6. İstatistik:

Veriler normal dağılıma uymadığı için önce normal dağılıma uygun hale getirmek için doğal logaritmik transformasyona tabi tutulmuştur. Tanımlayıcı analizler ve tek değişkenli (TDA) ve çok değişkenli (ÇDA) regresyon analizlerinin tümü aynı örneklem üzerinde yapılmıştır. Toplam tiroid hacmine etki eden değişkenler tek tek TDA ve tüm değişkenlerin bir arada incelendiği ÇDA incelenmiştir. Analizlerde elde edilen hazard oranlarının 1'den büyük olması belirleyicinin artmış tiroid hacmi ile, 1'den küçük olması azalmış tiroid hacmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ÇDA'de adımsal model seçim algoritması kullanılmış ve $p < 0.15$ olan faktörler modelde yer almıştır.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular:

Araştırmaya, 44-61 yaş arası perimenapozal dönemde, Isparta ili ve çevresinde yaşayan, gönüllü olarak katılan 994 kadın dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması $51,1 \pm 4,0$ olarak bulundu. Çalışmaya katılan 994 kadından 556'sı (%56) premenapozal ve 438'i (%44) postmenapozal idi.

Kadınların boy, kilo, VYA ve BKİ gibi antropometrik ölçümleri değerlendirildi. Kadınların boy ortalaması $155,8 \pm 5,9$ cm. (ortanca: 155 cm, 136-174 cm) ve vücut ağırlığı ortalaması $73,4 \pm 12,2$ kg (ortanca: 72 kg, 46-176 kg) olarak ölçüldü. Ortalama VYA, $1,72 \pm 0,13$ m² (en düşük 1.38 m² ve en yüksek 2.20 m²) olarak hesaplandı. Ortalama BKİ, $30,4 \pm 7,4$ kg/m² (en düşük 17.63 kg/m² ve en yüksek 37.79 kg/m²) şeklinde hesaplandı. Pre ve postmenapozal olmalarına göre kadınların yaş, BKİ ve VYA ortalamaları tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Kadınların pre- ve post-menapozal olmalarına göre bazı özelliklerin ortalamaları ve sıklıkları

	Premenapozal (n=556)	Postmenapozal (n=438)	Toplam (n=994)	p
Yaş	48,7±2,6	54,0±3,4	51,1±4,0	<0,0001
BKİ (kg/m ²)	30,3±9,1	30,5±4,6	30,4 ±7,4	0,6
VYA (m ²)	1,73±0,1	1,71±0,1	1,72±0,13	0,009
Doğum sayısı	2,4±0,9	2,6±1,2	2,5±1,1	0,0007
Laktasyon süresi(ay)	27,5±19,3	33,8±24,1	30,1±21,8	<0,0001
TTV (mL)	15,9±10,6	16,6±11,6	16,2±11,1	0,36
TSH (µU/mL)	1.7±1.5	1.5±1.4	1.6±1.4	0.02
HT	121(%21.8)	131(%29.9)	252(%25.3)	
DM	35(%6,3)	64(14,6)	99(%10.0)	
Anemi	272(%49.0)	169(%38.6)	441(%44.4)	
Sigara	86(%15.5)	49(%11.2)	135(%13.6)	
Alkol	17(%3)	11(%2.5)	28(%2.8)	
Ailede guatr	199(%35.9)	137(%31.3)	336(%33.8)	
Annede guatr	91(16.4)	66(%15,1)	157(%15.8)	

Kadınların reproduktif özgeçmişleri ile ilgili alınan öyküye dayanarak toplam gebelik sayıları, toplam doğum sayıları ve toplam laktasyonda kaldıkları süreler hesaplanmıştır. Kadınların ortalama gebelik sayısı $4,0\pm 2,0$ (en fazla 12 gebeliği olan kadın vardı) ve ortalama doğum sayısı $2,5\pm 1,1$ (en fazla doğum sayısı 8 idi) olarak hesaplandı. Kadınların toplam laktasyonda kaldıkları süre ay olarak sorgulandı ve ortalama $30,1\pm 21,8$ ay (toplam laktasyon süresi en fazla olan kadının 234 ay) idi (Tablo 3). Kadınların pre ve postmenapozal olmalarına göre doğum sayıları ve laktasyon süreleri ortalamaları tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 3. Kadınların Reprodüktif Öyküsü

	Ortalama	Ortanca	Maksimum
Gebelik sayısı	$4,0\pm 2,0$	3,3	12
Doğum sayısı	$2,5\pm 1,1$	1,9	8
Laktasyon süresi (ay)	$30,1\pm 21,8$	26,5	234

Kadınların sadece %13.6’sı sigara ve %2.8’i alkol kullanıyordu (Tablo 2).

Çalışmaya katılan kadınların 99’unda (%9.97) diyabet, 252’sinde (%25) hipertansiyon ve 41’inde (%4,4) erişkin yaşamlarının herhangi bir döneminde aldığı anemi tanısı öyküsü vardı (Tablo 2). Postmenapozal kadınlarda hipertansiyon ve diyabet sıklığı anlamlı olarak artmıştı.

Olgularımızın 157’sinde (%15,8) annede, 41’inde (%4,1) babada, 336’sında (%33,8) kardeşler dâhil ailenin herhangi bir bireyinde guatr olduğu öğrenildi. Pre ve postmenapozal olmalarına göre dağılımlar tablo 2’de izleniyor.

Ultrasonografik değerlendirme sırasında tiroide nodüller de saptandı. Kadınların %22.3’ünde soliter nodül saptanırken, %32’sinde multiple nodüller izlendi. Kadınların %45.7’sinde nodül izlenmedi.

Olgularımızın aylık gelirleri incelendiğinde 128’inde (%12.9) <500YTL, 411’inde (%41.4) aylık geliri 500-1000 YTL, 289’unda (%29.1) aylık geliri 1000-2000 YTL, 165 (%16.6) kadının aylık geliri ise >2000 YTL/ay idi (Tablo 4).

Tablo 4. Kadınların Aylık Gelirleri

	n	%
<500 YTL	128	12.9
500-1000 YTL	411	41.4
1000-2000 YTL	289	29.1
≥2000 YTL	165	16.6

Kadınların sosyokültürel durumlarını değerlendirmek için sorulan eğitim durumları Tablo 5 da özetlenmiştir.

Tablo 5. Kadınların Eğitim Durumları

Eğitim düzeyi	n	%
Okur-yazar değil	37	3.7
Okur-yazar	42	4.3
İlkokul mezunu	487	49.0
Ortaokul mezunu	60	6.0
Lise mezunu	163	16.4
2 yıllık Yüksekokul	120	12.1
Üniversite mezunu	84	8.5

Olgularımızın % 24.9'u çoğunlukla iyotlu tuz kullandığı, %62.1'i ise çoğunlukla iyotsuz tuz kullandıklarını belirttiler (Tablo 6).

Tablo 6. Erişkin yaşam boyunca iyotlu tuz kullanımı

İyotlu tuz kullanımı	Premenapozal (n=556)	Postmenapozal (n=438)	Toplam (n=994)	%
Çoğunlukla iyotlu tuz kullananlar	120	127	247	24.9
İyotlu ve iyotsuz tuz eşit	78	51	129	13.0
Çoğunlukla iyotsuz tuz kullananlar	357	260	617	62.1

Kadınların toplam tiroid hacimlerinin ortalaması $16,2 \pm 11,1$ mL olup, ortanca değer 13,5 mL (minimum:3.5 mL, maksimum: 114,00 mL)olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). Postmenapozal kadınlarda tiroid hacimleri daha büyük olarak izlendi.

TTH >18 mL olan 292 (%29.4) kadın vardı. Bu kadınların ortalama TTH: $27,4 \pm 14,7$ mL olarak hesaplandı. (Ortanca 22,5 mL ve maksimum 114 mL). Tiroid hacimleri >18 mL olan kadınların yaş ortalamaları 51,4 ve ortalama TSH: 0.8 μ U/mL olarak bulundu. Guatrı olan kadınların TSH değerleri, tüm kadınların ortalama TSH değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

TSH ölçümü, tüm kadınlar dâhil edildiğinde ortalama 1.58 ± 1.44 μ U/mL (minimum 0.0002 μ U/mL ve maksimum 18.8 μ U/mL) idi. TSH için median değer 1.18 μ U/mL olarak bulundu. TSH ölçümü normal referans aralığı (0.35 ile 4.5 μ U/mL) nda olmayan yüksek ve düşük değerler (toplam 80 kadın) dışlandığında ise ortalama TSH 1.44 ± 0.86 μ U/mL olarak hesaplandı. TSH değeri >4.5 μ U/mL'den yüksek olan 36 kadının sadece 4 tanesinde bu değer >10 μ U/mL'den bulundu. TSH normal referans aralığının alt sınırının altında, yani <0.35 μ U/mL olan 44 kadının 12 tanesinde bu değer <0.1 olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 7. TSH Ortalamaları

n	Ortalama	Minimum	Maksimum	Ortanca
994	1.58 ± 1.44	0.0002	18.8	1.18
911	1.44 ± 0.86	0.35	4.5	1.17
800	1.19 ± 0.53	0.35	2.5	1.11

4.2 Tek ve Çok Değişkenli Analizler

Toplam tiroid hacmine etki eden değişkenler tek tek TDA ve tüm değişkenlerin birarada incelendiği ÇDA incelenmiştir. Analizlerde elde edilen hazard oranlarının 1'den büyük olması belirleyicinin artmış tiroid hacmi ile, 1'den küçük olması azalmış tiroid hacmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

ÇDA'de adimsal model seçim algoritması kullanılmış ve $p < 0.15$ olan faktörler modelde yer almıştır.

Tablo 8. Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin Tek Değişkenli Analizleri

	r	p
Menapoza girmiş olmak		
Yaş	0.008	0.02
BKİ (kg/ m ²)	0.007	0.0006
VYA (m ²)	0.42	0.0002
Laktasyon süresi (ay)	0.003	<.0001
Gebelik sayısı	0.01	0.1
Doğum sayısı	0.04	0.01
Ailede guatr öyküsü	0.09	0.004
Annede guatr öyküsü	0.12	0.004
İyotlu tuz kullanımı	-0.08	<.0001
HT öyküsü	0.04	0.24
DM öyküsü	-0.07	0.14
Anemi öyküsü	-0.07	0.03
Aylık gelir	-0.06	0.0001
Eğitim durumu	-0.04	0.0003
TSH (μU/mL)	-0.10	<.0001

Tek değişkenli analizde, TTH'ne etki eden en önemli 3 faktörden genel olarak bilinen iki tanesi iyotlu tuz kullanımı ve serum TSH düzeyleridir. Her ikisindeki artış TTH'ni azaltıcı yönde etki etmektedir. Bunların dışında 3. kuvvetli faktör literatürde henüz hiç tanımlanmamış olan bir kadının yaşamı boyunca toplam laktasyonda kaldığı sürenin TTH'ne olan etkisidir. Laktasyon süresi ne kadar uzarsa kadının tiroidi o kadar büyümektedir. Bunların dışında yaş, BKİ, VYA, ailede (özellikle annede) guatr öyküsü, doğum sayısı da pozitif yönde TTH'ni etkilemektedir. Aylık gelir ve eğitim düzeyi ise, iyotlu tuz kullanımı ve TSH seviyeleri gibi negatif yönde TTH ile ilişkilidir (Tablo 8).

Tablo 9. Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin Çok Değişkenli Analizleri

	r	p
Yaş	0.00904	0.0358
VYA(m ²)	0.46542	0.0001
Laktasyon süresi (ay)	0.00377	<.0001
Annede guatr öyküsü	0.16217	0.0003
İyotlu tuz kullanımı	-0.06652	0.0005
DM öyküsü	-0.09233	0.0975
Anemi öyküsü	-0.04840	0.1404
HT öyküsü	-0.05640	0.1483
TSH (μU/mL)	-0.09267	<.0001

ÇDA'de bu faktörlerden laktasyon süresi, yaş, VYA, annede guatr öyküsü TTH'ni arttırıcı ve erişkin yaşamda iyotlu tuz tercihi ve TSH ise TTH'ni negatif yönde etkilediği görüldü (Tablo 9).

TSH düzeylerinin normal referans aralığının ($4.5 > TSH > 0.35$) dışında olan kadınlar çıkartıldıktan sonra, toplam 911 kadında yapılan ÇDA'de ise TTH'ni etkileyen faktörlerde yaş dışında değişiklik saptamadık. Laktasyon süresi yine kuvvetli anlamlılığını korumaktaydı. TSH düzeylerinde toplumsal farklılıklar olduğu, aslında yeni normal referans aralığının ($2.5 > TSH > 0.35$) daha düşük olması gerektiği savunulmaktadır. Bu şekilde düzenleme yapıldıktan sonra da, toplam 800 kadında ÇDA'de yine aynı faktörlerin (bir önceki analizde olduğu gibi yaş dışında diğer) anlamlılığını koruduğu izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. TSH düzeyleri normal olan kadınlarda Toplam Tiroid Hacmini etkileyen faktörlerin Çok Değişkenli Analizleri

	4.5>TSH>0.35 (n=911)		2.5>TSH>0.35 (n=800)	
	r	p	r	p
VYA(m ²)	0.47879	<.0001	0.41167	0.0002
Laktasyon süresi (ay)	0.00375	<.0001	0.00319	0.0011
Doğum sayısı	-0.03793	0.0389	-0.03615	0.0601
Ailede guatr öyküsü	--	--	0.07128	0.0294
İyotlu tuz kullanımı	-0.05391	0.0017	-0.05526	0.0026
TSH (μU/mL)	-0.09267	<.0001	-0.25731	<.0001

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Tiroid Hacmine Etki Eden Faktörler:

Tiroid hacmine etki eden birçok faktör kompleks bir mekanizma ile birbirleriyle ilişki içindedirler. Bu faktörlerin birçoğu halen bilinmiyor [15]. Bilinen en önemli faktörler, iyot alımı, serum TSH düzeyi, cinsiyet, yaş, BKİ, vücut ağırlığı ve sigara içimidir[21]. Erkeklerin tiroid hacminin daha yüksek olduğu bilinmektedir[15, 49].

BKİ ile tiroid hacmi ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. TDA'lerde bu ilişkiyi biz de bulduk. Ancak, daha yeni çalışmalarda VYA ile tiroid hacmi arasında daha iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiş hatta daha da ötesi çocuklarda tiroid hacminin VYA ile oranlanması gerektiği bildirilmiştir [23]. ÇDA'lerde BKİ anlamlılığını yitirirken, VYA hala TTH ile ilişkisini korudu.

Sigara içiminin, guatr sıklığında yaklaşık 10 kat bir artış yaptığı gösterilmiştir. Bunun hem tiroidin artmış sempatik uyarıya maruz kalması ve hem de tiyosiyanit inhalasyonu sonucu rölatif iyot eksikliğine maruz kalma nedeniyle olduğu, hatta iyot eksikliği olan bölgelerde tiroid hacmindeki artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir [15, 50]. Kronik alkolizmde tiroid hacminin azaldığı da bulunmuştur [51]. Bizim çalışmamızda kadınların sigara kullanım (%13,6) ve alkol tüketim (%2,8) oranları oldukça düşük olmasından dolayı bu etkiyi göremediğimizi düşünüyoruz.

Yine tiroid dışı hastalıkların da tiroid hacmin de azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir[15]. Bizim sonuçlarımızda TDA'lerde TTH'de, hipertansiyonu olan kadınlarda anlamlılığa ulaşmayan bir artış, diyabeti olan kadınlarda yine anlamlılığa ulaşmayan bir azalma izlendi. Anemi öyküsü olması ise anlamlı olarak TTH'ni azaltmaktadır (p=0.03).

Aylık gelir ve eğitim durumu ile TTH'nin azalmasını sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyin artması ile iyotlu tuz kullanımını artması veya çevresel guatrojenlere maruziyetin azalması ile ilişkilendirebiliriz.

Kadınların toplam tiroid hacimlerinin ortalaması $16,2 \pm 11,1$ mL olarak bulundu. Bu değer, Isparta gibi bir iyot eksikliği bölgesi olan Trabzon'da aynı yıllarda yapılan bir çalışmadaki kadınlarda toplam tiroid hacmi ortalamaları ile uyumludur (Yayımlanmamış tez çalışması, Dr Mustafa Koçak, Trabzon).

TSH değerleri TTH ile ters olarak kuvvetli ilişkilidir. Yani TSH azaldıkça TTH artmaktadır. TTH>18 ml olan yani guatrı olan kadınların TSH değerleri, tüm kadınların ortalama TSH değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçlar, iyot eksikliği olan bölgelerde guatrın başlangıç mekanizması kabul edilen artmış TSH'nın uyardığı tiroid hacminin kronik dönemde tiroid hacmi ile ters korelasyon göstermesini desteklemektedir[30].

Brabant, geçtiğimiz yıl TSH'nın referans aralığı ile ilgili olarak 0.3 ve 2.5 mU/L arasında olması gerektiğini yazdı[52]. Daha önceden de Surks ve Boucai de subklinik otoimmün tiroid hastalıklarını ekarte etmek için TSH üst sınırının 2.5- 3 mU/L arasına çekilmesi gerektiğini bildirmişlerdi[53-55]. Bu nedenle çalışmamızda TSH düzeylerinin yeni normal referans aralıkta olan 800 kadında ÇDA'ı tekrarladık. TTH'ne etki eden temel faktörlerde bir farklılık izlemedik.

5.2.Gebelik ve Tiroid Hacmi:

Gebelik sırasında, tiroid bezi 3 sinerjistik mekanizmanın etkisi altında uyarılmakta ve hacmi de artmaktadır[56]:

- Human koryonik gonadotropinin direk uyarıcı etkisi
- Artmış tiroksin bağlayıcı globulin ve azalmış serbest hormon konsantrasyonları ile negatif feedback mekanizmalar
- Artmış renal klirens ve fetoplasental ünite tarafından kullanılmasına bağlı iyodun artmış kaybı

Rasmussen yaptığı bir çalışmada gebelikte, tiroid hacminin ortalama %30 arttığı ve bu artışın tiroid fonksiyon testlerindeki değişimle korele olmadığını göstermiştir [57].

Ultrasonografi kullanılarak insidental saptanan tiroid nodülü prevalansı, kullanılan cihazın sensitivitesine bağlı olarak %10-%60 arasında değişmektedir [58]. Gebelik sırasında tiroid boyut ve nodüleritesinin neden arttığı belirsizdir. En muhtemel nedenlerden birisi iyot eksikliğidir. Guatr prevalansı ile iyot alımı arasındaki negatif ilişki su götürmez bir gerçektir[49]. Hatta iyot alımındaki ufak oynamaların bile anlamlı olarak boyut farklılıklarına yol açtığı gösterilmiştir[59]. Hafif iyot eksikliği olan bir bölgede yapılan çalışmada tiroid hacminin 40-45 yaşına kadar arttığı sonra değişmediği izlenmiştir[59]. İyot alımı yeterli olan başka bir bölgede yapılan bir çalışmada ise tiroid hacminin 40 yaşından sonra azaldığı gözlenmiştir[60]. İyot eksikliğinin guatrın en önemli neden olduğu bilinmekle beraber tiroid nodüler hastalığın patogenezi halen net açıklanamamıştır. Epidemiyolojik veriler nodüler

guatrın kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü göstermiştir[61]. İyot replasmanın yeterli yapıldığı ve sınırdaki iyot replasmanı yapılan 2 grup kadın arasında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada iyot replasmanı yetersiz ise gebelik sayısı ile tiroid nodülü sayısı arasında bir korelasyon bulunurken, iyot yeterli ise gebelik sayısının artışı ile nodül sayısı artmamaktadır[62].

Kung arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik ve tiroid nodül sıklığı incelenmiştir [63]. Prospektif olarak gebeliklerinin ilk trimesterinde takibe alınan 202 kadının postpartum 3. aya kadar olan izlemlerinde tiroid nodül sayısı ve boyutlarında anlamlı olarak artış izlenmiştir. Yeni nodül oluşumu gözlenen kadınların gebelikleri süresince idrar iyot atımlarının fazla olması da negatif iyot dengesinin göstergesidir [63].

Endemik guatr bölgesi olmayan Hong Kong'da yapılan bir çalışmada gebelik sırasında kadınların iyot alımlarının sınırdaki kaldığı ve tiroid hacimlerini ortalama %30 arttığı gösterilmiştir [64].

Erdoğan'ın 1999'da yaptığı çalışmada, Isparta'da guatr sıklığı %25, idrar iyot konsantrasyonu 28 µg/L bulunmuştur [34]. Erdoğan ve ark.'nın son verilerine göre; Isparta'da iyot profilaksisi ile 1999'da 28 µg/L olan idrar iyot düzeyi, 2002 yılında 44 µg/L'ye ve 2007 yılında da 115 µg/L gibi normal değerlere yükselmiştir [65, 66]. Bölgemiz, iyot replasmanı başarıyla yapılan bir yer olmasına rağmen, çalışmamıza katılan kadınların yaşları nedeniyle, uzunca bir süre iyot eksikliğine maruz kaldıkları açıktır. Bu nedenle iyot eksikliğinin uyardığı tiroid hacim artışını göz ardı edemeyiz. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak doğum sayısı ile artmış tiroid hacmini korele olarak bulunmuştur.

5.3. Büyüme Faktörleri:

Guatr gelişiminde birçok tiroid büyüme uyarıcı faktörün etkisiyle artmış folikül hücresi replikasyonu rol oynamaktadır. Bu faktörler sistemik dolaşımdan (endokrin etki) veya tiroid foliküler ve stromal hücrelerden (otokrin veya parakrin) kaynaklanabilir. TSH, en önemli ekstratiroidal büyüme faktörüdür[67]. Klasik bilgi TSH uyarısı sonucu tiroisit proliferasyonun olduğuna dair görüşlerdir. Ancak Studer ve Derwahl tiroid nodüleritesinin ve büyümesinin TSH'dan bağımsız olduğunu söylerler [68]. *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *epidermal growth factor* (EGF) ve *fibroblast growth factor* (FGF) gibi büyüme faktörleri folikül hücresi büyümesinde etkilidir[67-69]. In vivo olarak ratlarda intravenöz FGF verilmesi tiroid ağırlığını arttırır[70]. İnsanlarda IGF-1 ve FGF'nin ekspresyonu nodüler guatra neden

olduğu gösterilmiştir[71, 72]. Akromegalili hastalarda IGF-1 düzeyi ile tiroid hacmi pozitif korele olması bu tezi desteklemektedir[73]. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) de tiroid hacminin genişlemesinde rol oynamaktadır [69]. Bazı çalışmalar, tiroid büyüme uyarıcı antikörlerin varlığını iddia etseler de sonrasında yapılan birçok çalışma bunları gösterememiştir[74]. İntratiroidal iyot azalması da TSH'dan bağımsız folikül büyümesini uyarabilir [75].

5.4. Laktasyon ve Tiroid Hacmi

NIS, çok yüksek yoğunlukta iyot konsantre etme yeteneği olan bir hücre membran taşıyıcısıdır. Tiroid folikül hücresi dışında meme dokusunda da bulunur ve laktasyon sırasında süte yoğun bir iyot geçişi sağlar. Laktasyon sırasında annenin bu yoğun iyot ihtiyacı ek replasmanla karşılanmazsa iyot eksikliği meydana gelecektir.

Bölgemiz çok kısa bir zaman öncesine kadar iyot eksikliği bölgesiydi ve çalışmamızdaki kadınların sadece ¼'ü iyotlu tuz kullanımına dikkat etmişlerdi. TTH'nin en önemli belirleyicilerinden biri olan ve henüz literatürde hiç tanımlanmamış olan laktasyon süresinin, iyot eksikliğine de neden olarak tiroidi uyardığını düşünüyoruz. Bu bağlamda laktasyon sırasında annelere mutlaka iyot desteği sağlanmalıdır.

Delange'nin yaptığı bir çalışmada gebe kadınlar ve özellikle yenidoğanlarda iyot eksikliğinin derecesi ile ilişkili olarak serum TSH seviyeleri artıp, serum tiroksin seviyeleri de azalmaktadır. Bu etkiler normal toplumdakinden çok daha fazladır[29].

5.5. Prolaktin ve PRL-R

Prolaktinin reseptörüne bağlanması ile hücre içi sinyal yolları aktive olmaktadır. Bunlardan en önemli başlangıç olay reseptörün dimerinizasyonu '*ligand-induced dimerization*' ve spesifik tirozin kinaz aktivasyonudur. JAK2 (*Janus kinase 2*) tirozin kinaz aktivasyonu da STAT-5 (*signal transducer and activator of transcription-5*) transkripsiyon faktörün fosforillenmesine neden olur. STAT-5, meme bez faktörüdür[35].

Costa ve arkadaşları, ilk olarak insan tiroid dokusunda prolaktin ve PRL-R ekspresyonunun yapıldığını gösterdiler. Aslında onların amacı immünohistokimyasal olarak malign tiroid dokularındaki ekspresyonu göstermekti ancak normal tiroid dokusunda çok daha büyük oranda prolaktin ve PRL-R granüler ve sitoplazmik boyanma örnekleri izlediler [76].

Prolaktin, vücuttaki büyüme faktörlerinden olup, tiroid dokusunda da reseptörü olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak laktasyon sırasında dolaşımında yüksek düzeyde bulunan prolaktinin tirodi de uyarması ve büyümeye neden olması muhtemeldir.

5.6. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışmanın zayıf yönü örneklemin, aynı örneklem grubunda eş zamanlı devam eden diğer çalışmalar nedeniyle, seçilmiş bireylerden oluşması ve gelişigüzel olarak toplumdan seçilmemiş olmasıdır. Çalışmaya genel topluma kıyasla daha sağlıklı bireyler seçilmiş olabilir.

Sonuç olarak, tiroid hacmini artırdığı bilinen doğum sayısı, aile öyküsü, yaş, iyotlu tuz kullanmama gibi faktörlerin yanı sıra, ilk kez kadınların yaşamları boyunca toplam laktasyonda kaldıkları sürenin tüm bu faktörlerden daha önemli bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

6. ÖZET

ISPARTA BÖLGESİNDE PERİMENAPOZAL KADINLARDA TİROİD HACMİNİN BELİRLEYİCİLERİ

Tiroid bezinin büyümesinin, guatrın oluş mekanizması ile ilgili teoriler vardır. Biz, bu çalışmada sağlıklı, Isparta'da yaşayan perimenapozal kadınlarında total tiroid hacmini etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Isparta, Menapoz, Sağlık ve Yaşam Tarzı Projesi kapsamında, ultrasonografik olarak tirodin incelenip TTH hesaplanan 994 adet 44-61 yaş grubu kadın katılımcılar bu çalışmaya dahil edildi. Vücut yüzey alanı (VYA), Beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Doğum sayısı, toplam laktasyon süresi, ailede guatr öyküsü (özellikle annede), iyotlu tuz kullanımı, her bir katılımcı için ayrı ayrı kaydedildi. Total tiroid hacmini bağımsız belirleyicileri çok değişkenli analize dâhil edildi. Bir gece açlık sonrası serum tirotropin düzeyleri (TSH) ölçüldü.

Katılımcıların, ortalama yaşı 51.05 ± 3.95 , ve %44'ü postmenapozaldı. Katılımcıların ortalama BKİ: 30.4 kg/m^2 , toplam yaşamları boyunca laktasyonda kaldıkları süre 30.1 ± 7.4 ay ve total tiroid hacimleri $16,2 \pm 11,1$ mL olarak bulundu.

Yaş, VYA, annede guatr öyküsü, iyotlu tuz kullanımı, toplam laktasyon süresi ve serum TSH düzeyleri, TTH'nin bağımsız belirleyicileridir. Artmış TTH'nin en önemli belirleyicileri yaş, BKİ, VYA, ailede, özellikle annede guatr öyküsü, doğum sayısı ve laktasyon süresidir. Ve azalmış TTH, iyotlu tuz kullanımı, eğitim düzeyi ve ailenin aylık geliri ile anlamlı olarak ilişkiliydi.

Sonuç olarak, bu çalışma literatürdeki, tiroid hacmi ile laktasyon süresinin ilişkisini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: toplam tiroid hacmi, laktasyon süresi

SUMMARY

PREDICTORS OF TOTAL THYROID VOLUME IN PERIMENOPAUSAL WOMEN IN ISPARTA REGION

There were many theories about the mechanisms of the formation of the goiter, increased thyroid volume. We aimed to investigate the predictors of the total thyroid volume (TTV) in healthy perimenopausal women in Isparta region.

Total of n=994, 44–61 year old women participants of Isparta Menopause, Health and Lifestyle Project, ultrasonographic evaluation of thyroid with the measurement of TTV were included in this study. Body surface area (BSA), body mass index (BMI) were calculated. Number of birth, total lactation duration, family history of goiter (especially in mother), usage of iodized salt were noted for all individual participants. Independent predictors of total thyroid volume were assessed in multivariate regression models. Serum thyrotrophin (TSH) levels were measured after a whole night fasting.

Mean age of the participants are 51.1 ± 4.0 , 44% were postmenopausal. Participants had a mean BMI of 30.4 kg/m^2 , a mean total lactation duration of 30.1 ± 7.4 months and a mean total thyroid volume of $16,2 \pm 11,1 \text{ mL}$

Age, BSA, history of goiter in mother, usage of iodized salt, lactation duration and serum TSH levels are independent predictors of TTV. The most significant predictors for a increased TTV are age, BMI, BSA, history of goiter in family especially in mother, number of birth and duration of lactation. And decreased TTV is significantly associated with, usage of iodized salt, degree of education and monthly income of the family.

This is the first study in literature that shows the relationship between thyroid volume and duration of lactation.

Key Words: Total thyroid volume, duration of lactation

7.KAYNAKLAR

1. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid A fundamental and clinical text. In Sawin CT. (ed) The heritage of the thyroid, Edition 9. ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkonson 2005; 4-7.
2. Thomas Wharton's Adenographia. (Original: Wharton T. Adenographia: sive glandularum totius corporis descriptio. Noviomagi (now Nijmegen): Andreas ab Hoogenhuysse, 1664.). Oxford Clarendon Press 1996.
3. Fujita H. Functional morphology of the thyroid. *Int Rev Cytol* 1988; 113: 145-185.
4. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. In Felice MD, Lauro RD (ed) Anatomy and Development of the thyroid, Edition 5. ed. Philadelphia: Elsevier 2006.
5. Netter F. The Ciba Collection of Medical Illustrations. In Endocrine system and selected metabolic diseases, Edition 1965.
6. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid A fundamental and clinical text. In Santisteban P. (ed) Development and Anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, Edition 9. ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkonson 2005;8-25.
7. Mauchamp J, Mirrione A, Alquier C, Andre F. Follicle-like structure and polarized monolayer: role of the extracellular matrix on thyroid cell organization in primary culture. *Biol Cell* 1998; 90: 369-80.
8. Gardner DG SD. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. In Cooper DS GF, Ladenson PW (ed) The Thyroid Gland, Edition 8. ed. McGraw-Hill Company 2007.
9. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24: 48-77.
10. Dohan O, Carrasco N. Advances in Na(+)/I(-) symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213: 59-70.
11. Dorea JG. Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16: 207-20.
12. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid A fundamental and clinical text. In Cohen RN, Wondisford FE (ed) Chemistry and Biosynthesis of Thyrotropin Edition 9. ed. Boston Lippincott Williams and Wilkonson 2005;159-75.
13. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. In Szkudlinski MW, Kazlauskaitė R, Weintraub BD (ed) Thyroid stimulating hormone and regulation of the thyroid axis, Edition 5. ed. Philadelphia: Elsevier 2006.
14. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992; 13: 596-611.
15. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990; 37: 249-63.
16. Butch RJ, Simeone JF, Mueller PR. Thyroid and parathyroid ultrasonography. *Radiol Clin North Am* 1985; 23: 57-71.
17. Hegedus L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 339-60.
18. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 260-63.

19. Ying M, Yung DM, Ho KK. Two-dimensional ultrasound measurement of thyroid gland volume: a new equation with higher correlation with 3-D ultrasound measurement. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 56-63.
20. Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text* In Hegedüs L, Bennedbaek FN (ed) *Nonisotopic Techniques of Thyroid Imaging* Edition Lippincott Williams & Wilkins 2005; 373-83.
21. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN et al. Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2071-77.
22. Gürbüz Erdoğan. *Klinik Endokrinoloji*. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları 2003.
23. Delange F, Benker G, Caron P et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 180-187.
24. Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text* In Hermus AR, Huysmans DA (ed) *Pathogenesis of Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter* Edition 9. ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005; 873-8.
25. Langer P. Minireview: discussion about the limit between normal thyroid goiter. *Endocr Regul* 1999; 33: 39-45.
26. Hays MT. Estimation of total body iodine content in normal young men. *Thyroid* 2001; 11: 671-75.
27. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. In WHO/NHD (ed) Edition Geneva: World Health Organization 2001; 107.
28. Yan YQ, Chen ZP, Yang XM et al. Attention to the hiding iodine deficiency in pregnant and lactating women after universal salt iodization: A multi-community study in China. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 547-553.
29. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1571-80; discussion 1581-73.
30. Delange F, Hershman JM, Ermans AM. Relationship between the serum thyrotropin level, the prevalence of goiter and the pattern of iodine metabolism in Idjwi Island. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 261-68.
31. Braverman LE, Utiger RD. Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text* In Delange FM, Dunn JT (ed) *Iodine Deficiency*, Edition 9. ed. 2005; 265-88.
32. Tajtakova M, Langer P, Fodor G et al. [Epidemiological profile of thyroid volume and disorders in Slovakia]. *Vnitr Lek* 2000; 46: 756-63.
33. H. H. Endemik Guatr (Ötroid Diffüz ve Nodüler Guatr). In *Tiroid Hastalıkları Sempozyumu*, Edition İstanbul: 1999; 7-14.
34. Erdogan G, Erdogan MF, Emral R et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 224-28.
35. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-68.
36. DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. In Horseman ND (ed) *Prolactin*, Edition 5. ed Philadelphia: Elsevier 2006; 309-22.
37. Cai A, Bowers RC, Moore JP, Hyde JF. Function of galanin in the anterior pituitary of estrogen-treated Fischer 344 rats: autocrine and paracrine regulation of prolactin secretion. *Endocrinology* 1998; 139: 2452-58.
38. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev* 1996; 17: 639-69.

39. Forsyth IA, Wallis M. Growth hormone and prolactin--molecular and functional evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7: 291-312.
40. Montero A, Giovannoni AG, Sen L. [Immunological properties of prolactin]. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 515-20.
41. Gardner DG SD. Basic and Clinical Endocrinology. In Aron DC FJ, Blake JT (ed) *Hypothalamus and Hypophysis*, Edition 8th. McGraw-Hill 2009.
42. Gellersen B, DiMattia GE, Friesen HG, Bohnet HG. Prolactin (PRL) mRNA from human decidua differs from pituitary PRL mRNA but resembles the IM-9-P3 lymphoblast PRL transcript. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 64: 127-30.
43. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003; 24: 1-27.
44. Sassin JF, Frantz AG, Kapen S, Weitzman ED. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 436-40.
45. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008; 29: 1-41.
46. WHO. Research on the Menopause in the 1990s. In no.866 WTSDs (ed) Edition Geneva, Switzerland: 1996.
47. Sivanandam A, Siva S, Bhandari M, Menon M. Variance inflation in sequential calculations of body surface area, plasma volume, and prostate-specific antigen mass. *BJU Int* 2008; 102: 1573-80.
48. Erdoğan M. Boyun ve tiroid ultrasonografisi nasıl uygulanır. In 3. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi, Edition Trabzon, Türkiye: 2008.
49. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002; 12: 879-88.
50. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D et al. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 287-92.
51. Valeix P, Faure P, Bertrais S et al. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 988-95.
52. Brabant G. [New normal ranges for TSH: when to treat?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2510-2513.
53. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-96.
54. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575-82.
55. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 788-93.
56. Glinöer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 102-16.
57. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1216-20.
58. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-40.
59. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T et al. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 479-85.

60. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N et al. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 629-34.
61. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY et al. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 87-90.
62. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 7-9.
63. Kung AW, Chau MT, Lao TT et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1010-14.
64. Kung AW, Chan LW, Low LC, Robinson JD. Existence of iodine deficiency in Hong Kong--a coastal city in southern China. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 569-72.
65. Erdoğan M. Türkiye'de iyot durumu. In 3. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi, Edition Trabzon: 2008.
66. Kutlucan A, Danişman; Tamer MN. Isparta'da okul çağı çocuklarda florozis ve iyot durumunun tiroid volümüne etkisi In İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi, Edition Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi 2007.
67. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992; 72: 667-97.
68. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995; 16: 411-26.
69. Bidey SP, Hill DJ, Eggo MC. Growth factors and goitrogenesis. *J Endocrinol* 1999; 160: 321-32.
70. Huber AC, Van Zwieten MJ, DeVito WJ, Braverman LE. The daily intravenous administration of acidic fibroblast growth factor induces goiter in rats. *Trans Assoc Am Physicians* 1991; 104: 273-7.
71. Minuto F, Barreca A, Del Monte P et al. Immunoreactive insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I-binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 621-26.
72. Thompson SD, Franklyn JA, Watkinson JC et al. Fibroblast growth factors 1 and 2 and fibroblast growth factor receptor 1 are elevated in thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1336-41.
73. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T et al. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 973-78.
74. Dumont JE, Roger PP, Ludgate M. Assays for thyroid growth immunoglobulins and their clinical implications: methods, concepts, and misconceptions. *Endocr Rev* 1987; 8: 448-52.
75. Eggo MC, Sheppard MC. Autocrine growth factors produced in the thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 100: 97-102.
76. Costa P, Catarino AL, Silva F et al. Expression of prolactin receptor and prolactin in normal and malignant thyroid: a tissue microarray study. *Endocr Pathol* 2006; 17: 377-86.