

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

ORTA DERECEDE İYOT EKSİKLİĞİ BÖLGESİNDE TİP 1 DİABETES
MELLİTUSLU HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI

Uzmanlık Tezi

Dr.Şeker AKÇAY

Trabzon – 2005

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

ORTA DERECEDE İYOT EKSİKLİĞİ BÖLGESİNDE TİP 1 DİABETES
MELLİTUSLU HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI

Uzmanlık Tezi
Dr.Şeker AKÇAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşenur ÖKTEN

Trabzon – 2005

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. İyot Eksikliği..... | 3 |
| 2.1.1. Tanım ve Önemi..... | 3 |
| 2.1.2. İyot İhtiyacı | 4 |
| 2.1.3. İyot Kaynakları | 4 |
| 2.1.4. İyot Eksikliği Hastalıkları | 5 |
| 2.1.5. İyot Eksikliği Hastalıklarının Dünyadaki Yaygınlığı | 7 |
| 2.1.5.1. İyot Eksikliğinin Kitlesel Düzeltilmesi ve Sonuçları | 8 |
| 2.1.6. İyot Eksikliği Hastalıklarının Ülkemizdeki Durumu | 8 |
| 2.1.7. İyot Eksikliği Hastalıklarının Bölgemizdeki Durumu | 10 |
| 2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi | 11 |
| 2.2.1. Fizyolojik Sentez..... | 11 |
| 2.2.2. İyot Yetersizliği ve Tiroidin Adaptasyon Mekanizmaları | 13 |
| 2.2.3. İyot Fazlalığının Etkileri | 14 |
| 2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları | 16 |
| 2.3.1. Tanım | 16 |
| 2.3.2. Etiyopatogenez..... | 16 |
| 2.3.2.1. Hücresel İmmünite..... | 17 |
| 2.3.2.2. Humoral İmmünite ve Tiroid Otoantikorları | 17 |
| 2.3.2.3. Tiroid Hücresinde Hasara Yol Açan Mekanizmalar | 18 |
| 2.3.3. Sınıflama | 19 |
| 2.3.4. Hashimoto Tiroiditi..... | 20 |
| 2.3.5. Graves Hastalığı | 21 |
| 2.4. Diabetes Mellitus | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.4.1. Tanım | 22 |
| 2.4.2. Tip I DM'un Etyopatogenezi | 22 |
| 2.4.2.1. Genetik Yatkınlık..... | 23 |
| 2.4.2.2. Otoimmunité | 24 |
| 2.5. Otoimmün Diabetes Mellitus ve Otoimmün Tiroidit Birlikteliği | 26 |
| 3. MATERYAL METOD..... | 28 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA..... | 41 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 52 |
| 7. ÖZET | 54 |
| 8. SUMMARY | 56 |
| 9. KAYNAKLAR..... | 58 |

KISALTMALAR

| | |
|-------|--|
| İE | İyot Eksikliği |
| İEH | İyot Eksikliği Hastalıkları |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| DM | Diyabetes Mellitus |
| OİTH | Otoimmün Tirod Hastalıkları |
| ICCİD | İyot Eksikliği Hastalıkları Uluslararası Konseyi |
| TSH | Tiroid Stimulan Hormon |
| T4 | Tiroksin |
| T3 | Triiyodotirozin |
| TPO | Tiroid Peroksidaz Enzimi |
| Tg | Tiroglobulin |
| TSHRA | TSH reseptör antikoru |
| MİT | Monoiyodotirozin |
| DİT | Diiyodotirozin |
| TRH | Tiroid Releasing Hormon |
| H2O2 | Hidrojen Peroksit |
| HT | Hashimoto Tiroiditi |
| GH | Graves Hastalığı |
| GAD | Glutamik Asit Dekarboksilaz |
| BMI | Body Mass Index |

1. GİRİŞ

İyot Eksikliğinin (İE) endemik bölgelerde her yaşta guatra sebep olduğu iyi bilinen bir durumdur; ancak asıl önemli olan fetus ve bebekte beyin zedelenmesine yol açmasıdır. Günümüzde önlenebilir zeka geriliğinin en sık karşılaşılan nedeni olarak kabul edilmektedir (1). İyot Eksikliği Hastalıkları (İEH), birçok ülkede önem taşıyan yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre bugün dünya nüfusunun %20'si İE riski altındadır (2).

Ülkemizde şimdiye kadar bölgelere göre guatr sıklığı ve İE ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (3-5). Bu çalışmaların sonuçlarına göre genel olarak ülkemiz orta derecede İE bölgesi olarak kabul edilmektedir. Karadeniz bölgesi de orta derecede İE'nin olduğu bölgeler arasında yer almaktadır (1,6,7). Sağlık Bakanlığı 1995 yılından itibaren tüm illerde "İEH ve Kontrolü Programı" başlatmıştır. Bu program sonunda Trabzon bölgesinde idrarla iyot atılım miktarı 14µg/l' den 113µg/l'ye çıkmıştır. Bu nedenle bölgemiz düzeltilmiş İE bölgesi kabul edilmektedir (8,9).

Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OİTH), tiroid antijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özelliklerinin yanı sıra patogenetik ve klinik farklılıkları olan endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır. Otoimmün tiroid hastalıkları, klinik ve patolojik olarak bir tarafında hipotiroidi, diğer tarafında hipertiroidinin bulunduğu geniş bir yelpazede incelenmektedir (10).

Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmunitesine katkısı, son yıllarda üzerinde en çok durulan konudur. Yapılan toplum tabanlı populasyon çalışmalarının çoğunda İE bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevalansında artış görülmüştür (11-13).

Tip I Diyabetes Mellitus (DM), çocukluk çağında en sık görülen endokrin metabolik hastalık olup insülin salgılanmasında ya da etkisinde azalma sonucu gelişen karbohidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk çağında DM'lu hastaların çoğunluğu Tip I, yani insüline bağımlı DM sınıfındandır. Tip I DM genetik ve

çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, DM görülme oranı ülkeden ülkeye farklı olup %2 ile % 5 arasında değişir. Ülkemizde DM görülme oranı gelişmekte olan ülkelerle paralellik göstermekte olup %1 ile %2 arasındadır(14).

Tip I DM ile OİTH'nin birlikte görülme olasılığı yüksektir. Tip I DM'lu hastaların 1/5 inde tiroid otoantikörleri pozitif bulunur. Ancak bu Tip I DM'lu hastaların küçük bir kısmında hipotiroidi ya da hipertiroidi izlenmektedir. Bütün DM'lu çocuklar tiroid fonksiyonları ve otoantikörleri yönünden yakın takip edilmeli ve bu çocuklarda tiroid bezi periyodik olarak palpe edilmelidir (15).

Bu çalışmada birinci amacımız bölgemizde İE düzeltildikten sonra Tip I DM'lu hastalarımızda OİTH sıklığını saptamak ve iyot suplementasyonu öncesinde tespit ettiğimiz oranla karşılaştırmaktır. Diğer amacımız ise DM'lu hastalarda OİTH'nin erken tanı ve tedavisini gerçekleştirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İyot Eksikliği

2.1.1. Tanım ve Önemi

İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli bir eser element olup vücudumuzda toplam 15-20 mg kadar bulunur. Bir toplumda bireylerin günlük iyot alımının yetersiz olması birçok fonksiyonel ve gelişimsel anomalilere yol açar. İyot eksikliği halinde en büyük zararı; çocuklar, adolesanlar, gebeler ve anne karnındaki bebekler görür. Bugün dünyada milyonlarca insan İEH ve sorunları ile yaşamaktadır. İyot eksikliği önlenebilir toplumsal sağlık sorunları arasında ilk sırada yer alır (1, 16).

Besinler ile ne kadar iyot alındığının hesaplanması teknik olarak zor ve kitlesel çalışmalar için pratik değildir. İyot alımının değerlendirilmesinde en doğru yöntem idrar ile iyot atımının değerlendirilmesidir. Bir bölgedeki İE'nin ciddiyetinin belirlenmesinde izlenecek yöntem guatr prevelansı ve idrar ile iyot atılımının gösterilmesidir (17, 18). İE'nin derecelendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İyot eksikliğinin Derecelendirilmesi (17)

| | |
|------------------------------|--|
| Hafif iyot eksikliği | Bir bölgede yaşayan okul çağı çocuklarında (6-12 yaş grubu) guatr prevelansının %5-20 arasında olması ve günlük idrar ile iyot atılımının 50µg/g kreatininden az olmasıdır. |
| Orta derecede iyot eksikliği | Bir bölgede yaşayan okul çağı çocuklarında guatr prevelansının %30 olması ve idrar ile iyot atılımının 25-50µg/g kreatinin olmasıdır. |
| Ciddi iyot eksikliği | Bir bölgede yaşayan okul çağı çocuklarında guatr prevelansının %30'dan fazla olması, endemik kretinizm prevelansının %1-10 arasında olması ve idrar ile ortalama iyot atılımının 25µg/g kreatinin olmasıdır. |

2.1.2. İyot İhtiyacı

Diğer eser elementlerde olduğu gibi iyodun fizyolojik gereksiniminin tam olarak belirlenmesi güçtür. İyot gereksinimi yaş, cinsiyet, aktivite, beslenme şekli, hamilelik gibi birçok faktöre bağlı olarak değişir. Vücuda alınan iyot miktarını belirleyen en önemli faktör, yaşanan bölgedeki toprak, su ve besinlerin iyot içeriğidir (19, 20).

Dünya Sağlık Örgütü, UNICEF ve “İyot Eksikliği Hastalıkları Uluslararası Konseyi (ICCIDD)”nın önerdiği günlük iyot alımları Tablo 2’de gösterilmiştir (20).

Tablo 2. Yaşa göre günlük önerilen iyot miktarları (DSÖ, UNICEF, ICCIDD)

| Yaş grupları(yaş) | Önerilen iyot(μ g) |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Okul öncesi (0-6) | 90 |
| Okul çocukluğu (6-12) | 120 |
| 12 yaş üzeri çocuk ve erişkin (>12) | 150 |

İyot eksikliğinin en önemli sebebi diyetle alınan iyodun yetersiz olmasıdır. Diyetle alınan iyot yeterli olsa bile bazı durumlarda İE görülebilir (21). Bu durumlar Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. İyot eksikliğinin nedenleri (21).

- İyodun bağırsaklardan yetersiz emilimi (protein kalori malnutrisyonu, malabsorbsiyonu ve non-absorban bileşiklere bağlanması).
- Fekal, üriner organik iyot kaybının artması.
- İyodun renal klirensinde artma
- Laktasyon
- Vücudun tiroid hormonlarına veya iyoda ihtiyacının artması
- Antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi
- Produktif bronşit ve aşırı terleme gibi yollardan iyot kaybının artması

2.1.3. İyot Kaynakları

İyot toprak, su ve havada bulunur (20). Yaklaşık olarak deniz suyunda 50 μ g/l, havada 0.7 μ g/m³, toprakta ise bölgelere göre değişmek üzere 50-9000 μ g/kg civarında bulunmaktadır (22). Yiyecek maddelerinin büyük kısmında iyot miktarı genellikle düşüktür. En yüksek iyot içeren gıdalar balık, süt ve süt ürünleridir. Etin iyot içeriği

bunlardan biraz daha az, meyve ve sebze de ise oldukça düşüktür. Gelişmiş ülkelerde en önemli iyot kaynağı, tuz ve süt gibi ürünlere katılan “iodophore” iyotlu bileşiktir (23).

Ancak besinlerdeki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir. Besinleri hazırlama şekli de iyot miktarını etkilemektedir (24).

2.1.4. İyot Eksikliği Hastalıkları

İyot eksikliğinin büyüme, gelişme ve beyin fonksiyonlarının üzerine olan olumsuz sonuçları, İEH olarak tanımlanmaktadır. İnsanda beyin gelişimi fetal hayatta başlar ve ilk üç yaş en hassas dönemi oluşturur (25). İyot eksikliğinden etkilenen hastaların çekilen bilgisayarlı tomografilerinde kortikal ve subkortikal alanlarda atrofi gösterilmiş ve bu hastalarda özellikle bazal ganglionlara, globus pallidusa ve putamene ait bulguların geliştiği saptanmıştır (26). İE bölgesinde yaşayan çocukların IQ skorunun 13 puan düşük olduğu gösterilmiştir (27). Bir toplumda günlük iyot alımı gereksinimi karşılanamadığında bir dizi fonksiyonel ve gelişimsel bozukluk ortaya çıkar. (Tablo 4) (28).

İE'ne bağlı en fazla görülen hastalık endemik guatr olmasına karşın, en olumsuz klinik tablolar, endemik kretenizm ve endemik mental retardasyondur. Bunlar fetal ve erken postnatal dönemde, maternal ve fetal İE'nin, gelişmekte olan beyin üzerine etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır (20).

Tablo 4. İyot Eksikliği Hastalıklarının Değişik Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

| Yaş grubu | Hastalık |
|------------|--|
| Fetus | Abortus |
| | Ölü doğum |
| | Konjenital anomaliler |
| | Perinatal mortalite |
| Yenidoğan | Endemik kretenizm |
| | Guatr |
| | Hipotiroidi |
| Çocuk | Guatr |
| | Hipotiroidizm |
| | İnfant mortalite artışı |
| | Fizik gelişim yetersizliği |
| | Mental fonksiyon bozukluğu |
| Erişkin | Guatr ve Komplikasyonları |
| | Hipotiroidizm |
| | Mental fonksiyon bozukluğu |
| Tüm Yaşlar | Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma |

Endemik Guatr

Endemik guatr, epidemiyolojik açıdan, tiroid hiperplazisinin belli bir coğrafi bölgede yoğunlaşmasıdır (29). Dünya sağlık örgütü, UNICEF ve ICCIDD'ye göre bir toplumda 6-12 yaş arasındaki okul çocuklarının %5'den fazlasında guatr varsa, bu durum guatr endemisi olarak tanımlanmaktadır (20). Tiroid fonksiyonu açısından genellikle ötiroid (basit guatr) olmakla birlikte bazen hipotiroidi nadiren de hipertiroidi görülebilir (30).

Endemik guatrın meydana gelmesinde en çok suçlanan faktör İE'dir. Bundan sonra da guatrojenler gelir. Guatrojenlerin en iyi bilineni kara lahanada bulunan "goitrin"dir. Guatrojenler, sadece beslenmede lahana türünün bulunması ile ortaya çıkan bir sorun olmayıp ayrıca su kaynaklarının çevre kirlenmesi etkisiyle "kontamine" oluşundan da kaynaklanabilir (18, 31). Beslenme bozuklukları özellikle protein yetersizliği, A avitaminozu, selenyum eksikliği gibi etmenler de sorumlu tutulan diğer faktörlerdir (24).

Guatr, İE'ne karşı adaptasyon sağlamak için Tiroid Stimulan Hormon (TSH) uyarısının artışına bağlı oluşmaktadır. Başlangıçta tiroid de diffüz hiperplazi söz konusudur, yıllar içinde diffüz hiperplazi, nodüler hiperplaziye dönüşebilir (33). Guatrın patogeneğinde bezin stimülasyonu, infiltrasyonu ve inflamasyonu da rol oynamaktadır(34). Bezin büyüklüğüne göre guatrın evrelemesi yapılır (20), (Tablo 5).

Tablo 5. Guatr evrelemesi (DSÖ 1994)

| Evre | Guatr derecesi |
|----------|---|
| Evre 0: | Guatr yok |
| Evre Ia: | Guatr sadece palpasyon ile saptanır |
| Evre Ib: | Guatr palpe edilebilir. Boyun ekstansiyonda iken görülebilir. |
| Evre II | Boyun normal pozisyonda iken guatr görülebilir. |
| Evre III | 5 metre uzaktan görülebilen ileri derecede büyük guatr |

Özellikle çocuklarda guatrın en doğru değerlendirilmesi ultrasonografik yöntem ile yapılır. Bu yöntem ile guatr volümü hesaplanarak daha doğru evreleme yapılabilir. Bir toplumda 6-12 yaş grubu okul çocuklarında guatr sıklığı toplumdaki İE'nin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. DSÖ ve ICCIDD ortak raporuna göre bir bölgede İE'nin halk sağlığı bakımından değerlendirilmesi ve buna bağlı önleme stratejileri Tablo 6'daki ölçütlere göre yapılmaktadır (35). Türkiye'nin endemik guatr özelliği bölgeden

bölgeye farklılıklar göstermekle birlikte, bu sorunun görülmediği hiçbir bölgesi bulunmamaktadır (18).

Tablo 6. İyot Eksikliğinin Halk Sağlığı Bakımından Değerlendirilmesi (36)

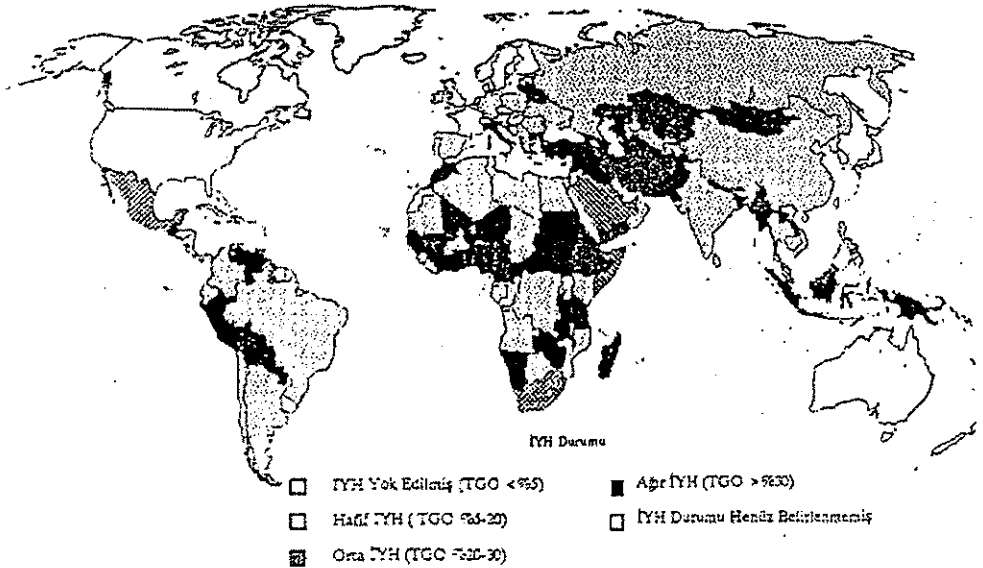
| Parametre | Hedef grup | Hafif | Orta | Ağır |
|------------------------------------|------------|----------|----------|------|
| Guatr evre>0 | OÇÇ | %5-19.9 | %20-29 | >%30 |
| USG ile tiroid hacmi>%97 | OÇÇ | %5-19.9 | %20-29 | >%30 |
| Ortanca idrar iyot düzeyi (mcg/dL) | OÇÇ | 5-9.9 | 2-4.9 | <2 |
| TSH>5mU/L | YD | %3-19.9 | %20-39.9 | >%40 |
| Serum Tiroglobulin(ng/ml) | Ç/E | %10-19.9 | %20-39.9 | >%40 |

OÇÇ:Okul çağı çocukları, Ç/E:Çocuk ve erişkin, YD:Yenidoğan

2.1.5. İyot Eksikliği Hastalıklarının Dünyadaki Yaygınlığı

Dünya nüfusunun yaklaşık %15'i İE bölgelerinde yaşamakta olup, %4-5'i İEH'ndan etkilenmiş durumdadır. Bu nedenle İE, dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir (36). DSÖ'nün 1994 yılındaki raporuna göre, dünyada yaklaşık 1 milyar 600 milyon kişi İE riski altında olup, 656 milyon kişide guatr, 43 milyon kişide ise mental gelişim bozuklukları bulunmaktadır (28).

Dünyada İEH'nın son durumu Şekil 1'deki haritada gösterilmiştir (37).



Şekil 1. İyot Yetersizliği Hastalıklarının Son Durumu, Dünyadaki Dağılımı-1995, Okul Çağı Çocuklarında Toplam Guatr Oranı (TGO)

2.1.5.1. İyot Eksikliğinin Kitlesele Düzeltilmesi ve Sonuçları

İE'ne bağılı guatrın önlenmesi çalışmaları ilk kez 1917 yılında Ohio'da Marine ve Kimbal tarafından başlatılmıştır (38). Endemik kretenezmin İE'nin düzeltilmesiyle önlenip önlenemeyeceğinin belirlenmesi için Papua Yeni Gine'de yapılan çalışmada gebelik öncesi uygulanan iyotlu yağ enjeksiyonunun, bebeklerde, endemik kretenezmin nörolojik sendromlarının oluşumunu önleyebileceği kanısına varılmıştır (39). Yeni Gine, Zaire, Endonezya ve Çin'de 1971-72 yıllarında kitlesele enjeksiyon programları uygulanmıştır. Bu programların Endonezya ve Çin'deki son değerlendirmelerinden anlaşıldığına göre, İE'nin düzeltildiği yerlerde endemik kretenezm sorunu önlenebilmiştir (38). Kuzey Çin'de 1978'den beri yürütölen çalışmanın sonucunda guatr oranı % 65'den % 4'e, kretenez oranı % 11'den % 0'a düşüröldüğü bildirilmiştir (40). Bautista yaptığı çalışmada ağızdan verilen iyotlu yağın idrardaki iyot miktarını artırdığını ve guatr oranında da belirgin azalma sağladığını tespit etmiştir (41). Hetzel iyotlu yağ enjeksiyonu uygulamasının uzun dönemdeki etkilerini araştırmak amacıyla çocukların gelişimlerini doğumdan itibaren düzenli olarak izlemiştir. Bu çalışmada çocukların öğrenim süreleri, okulu bırakma oranı, sınıfta kalma ve başarısızlık oranları, okul başarı puanları değerlendirildiğinde gebeliğın ikinci trimesterinde iyotlu yağ enjekte edilen annelerin çocuklarının okul başarılarının daha iyi olduğı saptanmıştır (42). Hindistan ve Çin'de yapılan bir çalışmada Dodd iyotlama programları sonucu çocuklarda dolaşımdaki tiroid hormon düzeyinde artış olduğunu bildirmiştir (43).

Tüm araştırmalarla İE'nin düzeltilmesinin okul çocuklarının zihinsel gelişimlerinde belirgin yararlar sağladığı ve ağır iyot yetersizliğinin düzeltilmesi ile sosyal ve ekonomik gelişmenin sağlandığı gösterilmiştir (38, 40).

2.1.6. İyot Eksikliği Hastalıklarının Ülkemizdeki Durumu

Ülkemizde iyot durumunun değerlendirilmesine ilişkin ilk çalışmalar, 1935'de başlamış ve 1950'li yıllara kadar guatr sıklığına ilişkin bazı yerel raporlar bildirilmiştir (44). Ankara Üniversitesinden Sungur Türkiye içme sularındaki iyot konsantrasyonunu yetersiz bulmuş ve sonuçlarını 1981 yılında yayımlamıştır (45).

Türkiye genelinde iyot durumuna ilişkin en geniş ölçekli ilk çalışma Urgancıoğlu ve Hatemi'nin 1980-87 yılları arasında 73,757 kişide yaptıkları "Türkiye'de Endemik

Guatr" çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonunda guatr prevalansı % 30,5 olarak bulunmuştur (46). Ege Bölgesinde Hamulu'nun İzmir ve Aydın illerinde yaptığı çalışmada % 49 guatr sıklığı saptanmıştır (47). Sermez'in İzmir'de yaptığı bir çalışmada guatr sıklığı % 24,9 olarak bulunmuştur (48). Marmara Bölgesinde Hatun'un Kocaeli il merkezinde yaptığı çalışmada % 14,2 guatr saptamalarına karşın üriner iyot düzeylerini normal bulmuştur (49). Bursa'da yapılan bir çalışmada guatr sıklığı % 11,8 bulunmuştur (50). Akdeniz Bölgesinde Bircan Antalya'da guatr sıklığını % 26,4 olarak bulmuştur (51). İç Anadolu Bölgesi ile ilgili çalışmalar daha çok Kayseri bölgesinde yapılmıştır. Pekcan'ın yaptığı çalışmada Kayseri'de guatr sıklığı % 30,2 olarak bulunmuştur (52). Ülkemizde guatr sıklığı % 30'a varan oranlarda bildirilmekle beraber özellikle dağlık bölgelerde guatr endemisi ve İE'nin bilinenden daha ağır olabileceği varsayılarak 1996 yılında Hacettepe Üniversitesi tarafından bir proje hazırlanmış bu amaçla gerek coğrafi özellikleri gerekse de kapalı ekonomisi nedeni ile Kayseri ilinin Yahyalı ilçesine bağlı bir dağ köyü pilot bölge olarak seçilmiştir. Çalışma sonucunda guatr sıklığı erkeklerde % 87, kadınlarda ise % 96 olarak bulunmuştur (53). Doğu Anadolu bölgesinde Elazığ'ın Arıcak ilçesinde yapılan çalışmada % 87 guatr sıklığı ve guatrlı çocukların % 18'inde biyokimyasal hipotiroidi saptanmıştır (54).

Erdoğan 1997-99 yılları arasında Türkiye'de bilinen endemik guatr bölgelerinde 5,948 okul çağı çocuğu arasında yaptığı çalışmada guatr prevalansını % 5-56 , ortalama üriner iyot ekskresyonu değerini ise 14-78 $\mu\text{g/l}$ (ortalama 36 $\mu\text{g/l}$) olarak bulmuştur (8). Bu çalışma sonrasında 1999 yılında sofrta tuzlarının iodizasyonu kanunu koyulmuştur. Türkiye'de üretilen sofrta tuzları 40-70 ppm/kg KI içermektedir. İki binbir yılında toplumun %63.9'unun iodize tuz kullandığı bilinmektedir (8). Erdoğan'ın 2002 yılında okul çağı çocuklarında daha geniş kapsamlı yaptığı çalışmada daha önce çalışılmış 20 bölgede 4,128 çocuk taranmış ve ortalama iyot ekskresyonu 53 $\mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya ayrıca 10 yeni ilde 7,006 okul çağı çocuğu alınmış ve bunlarında iyot ekskresyonu ortalaması 87,5 $\mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur. İki biniki yılında toplam 11,134 okul çağı çocuğu tarandı ve ortalama iyot atılımı 75 $\mu\text{g/l}$ olarak bulundu. Bu sonuçlar ışığında ülkemizde yapılan tuz iyodizasyonu kanunu sonucunda iyileşmeler olmuştur fakat bu istenilen düzeyde değildir. Erdoğan'ın çalışması sonucunda oluşturduğu Türkiye'nin iyot profili aşağıdaki haritada gösterilmiştir (9) (Şekil 2).



Şekil 2. Türkiye’de 30 bölgenin okul çağı çocuklarının 2002 yılındaki iyot durumu (97-99 yıllarında yapılan çalışma ile karşılaştırmalı)

2.1.7. İyot Eksikliği Hastalıklarının Bölgemizdeki Durumu

Eser’in 1950’li yıllarda yaptığı çalışmada Kuzey Anadolu ve Isparta’da 30,000 kişilik toplum taraması yapılmış, guatrın ülkemizde başlıca Batı Anadolu’nun iç kısımları; Isparta, Burdur, Batı Karadeniz; Kastamonu ve Doğu Karadeniz; Rize, Giresun olmak üzere üç bölgede endemik olduğu belirtilmiştir (3, 4). Koloğlu 1960’lı yıllarda yaptığı çalışmada Karadeniz bölgesi besinleri ve içme sularında iyot içeriğinin düşük olduğunu saptamış ve doğal guatrojenlerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini araştırmıştır (5, 55). Budak endemik guatrın yaygın olduğu 15 ilde 6-12 yaş grubu 7,144 çocuk üzerinde araştırma yaparak, guatr oranını % 30,3 olarak bulmuştur. Guatr oranı Trabzon’da % 68,5, Bayburt’ta ise % 44,3 olarak bulunmuştur (56). Erdoğan, Budak’ın yapmış olduğu çalışmada yüksek oran tespit edilen Trabzon, Bayburt ve birkaç ilde guatr sıklığı ve idrarda iyot düzeyi ile ilgili çalışmalar yapmıştır; bu çalışmada guatr sıklığı Bayburt’ta % 36-58 Trabzon’da ise % 22-64 oranında saptanmıştır. Bu illerde idrar iyot düzeyleri düşük bulunmuştur. En düşük idrar iyot düzeyi Bayburt ilinde saptanmıştır (57). Doğu Karadeniz Bölgesinde Baki ve Teziç’in yaptığı çalışma sonucunda bir dağ ilçesi olan Şalpazarı’nda guatr sıklığı 732 ilkokul öğrencisinde % 40 orta ve lise öğrencilerinde ise % 50 saptanmıştır (58). Baki ve Teziç tarafından Trabzon ilinde yapılan bir başka çalışmada 6,594 ilkokul ve ortaokul öğrencisinde guatr taraması yapılmış, ilkokul çocuklarında % 20, ortaokul çocuklarında % 39, tüm çocuklar arasında % 26 guatr sıklığı saptanmıştır (59).

Baki ilköğretim öğrencileri üzerindeki çalışmalarını çevre illere de yayarak sürdürmüştür. Sonuçlara göre Ordu'da % 40,5, Giresun'da % 38, Rize'de % 31, Gümüşhane'de % 40, Trabzon'un Tonya ilçesinde % 37,5 guatr sıklığı saptanmıştır (60).

Mocan tarafından Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan çalışmada guatr prevelansının sahil şeridinde yaşayanlarda % 34, yüksek dağlık bölgelerde yaşayanlarda % 69 olduğu, en yüksek prevalansın % 94 ile denizden uzak alanlarda yaşayan 16-25 yaş grubu kadınlarda olduğu belirlenmiştir (61). Gedik 3-15 yaş arası 78 guatrlı çocukta yaptığı araştırmada boy ve kemik yaşı gecikmesi olmadığını; Tiroksin (T4) düzeyi düşük olanlar ile olmayanlar arasında da bu yönden bir fark bulunmadığını göstermiştir (62).

Giray'ın, 1999 yılında Trabzon'un Maçka ve Şalpazarı ilçelerinde yaptığı çalışmada guatr prevelansını Maçka'da % 21,6, Şalpazarı'nda % 50,1 oranında bulurken, toplam guatr grubunda idrar iyot düzeyleri üzerinden yapılan evreleme % 39,6 oranında ağır, % 54,1 oranında orta ve % 4,2 oranında hafif İE olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan ölçümlerde yöre sularının iyot içeriğinin düşük olduğu ($<2.5\mu\text{g/L}$) bulunmuştur (63). Çan 1999 yılında Trabzon'da 3 aylık kitlesel eğitim programı yaparak eğitim öncesi % 54,5 olan iyotlu tuz kullanım oranını % 62,4'e çıkarmıştır (64).

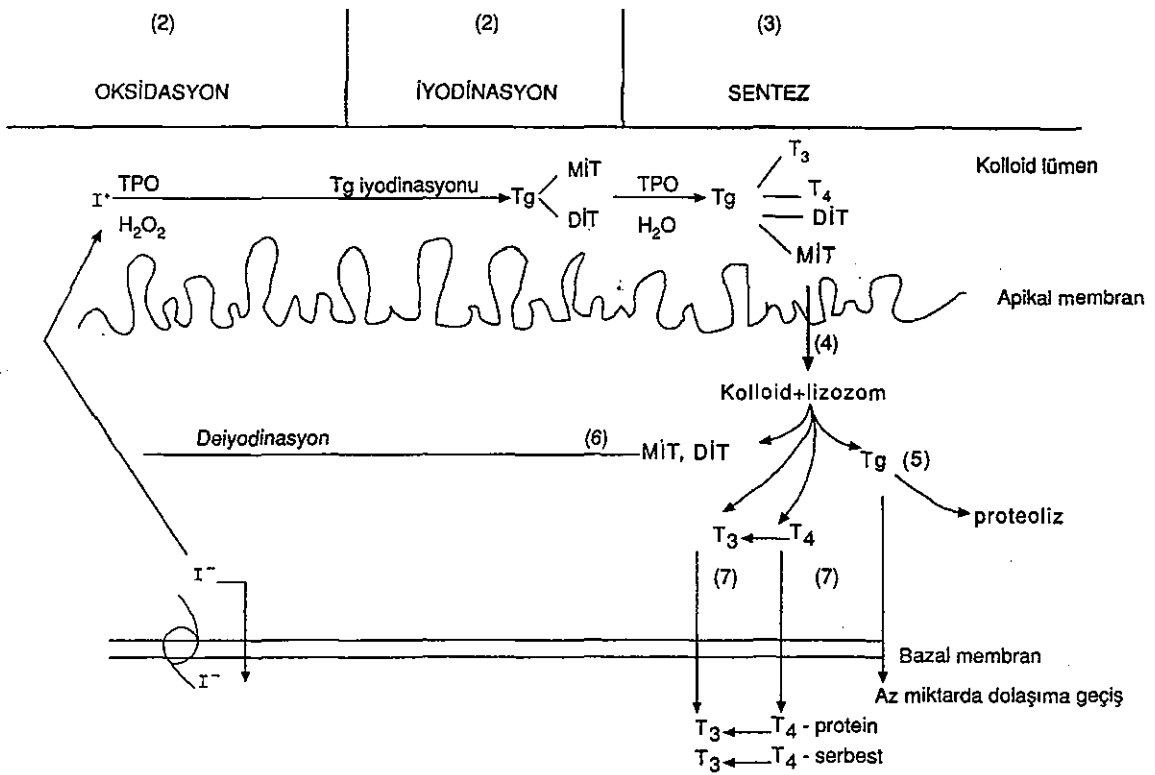
Erdoğan, 1997-99 yılları arasında 20 bölgede yaptığı guatr prevelans çalışması sonucunda Trabzon'da % 39, Bayburt'ta % 42 oranında guatr tespit etmiştir. Bu illerde üriner iyot atılımı sırayla 14 ve 16 $\mu\text{g/l}$ düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlarla Bayburt ve Trabzon şiddetli İE olan bölgeler arasındadır (8). Bin dokuzyüz doksandokuz yılında getirilen sofr tuzlarının iyodizasyonu kanunundan sonra 2002 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışma sonucunda idrar ile iyot atılımı Bayburt'ta 66 $\mu\text{g/l}$, Trabzon'da ise 113 $\mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur (9). İki bölgede de belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu da bölgemizin düzeltilmiş İE bölgesi olduğunu göstermektedir. Ulusal bir sorun olan İE'nin önlenmesinde kolay ve ucuz bir yöntem olan iyotlu tuz kullanımının teşvik edilmesi gerekmektedir.

2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi

2.2.1. Fizyolojik Sentez

İnorganik iyot (iyodür) gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroid hormon deiyodinasyonundan gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer.

Genel dolaşımdan aktif transportla tiroositlere geçen iyodür, apikal membranda Tiroid Peroksidaz Enzimi (TPO) ve Hidrojen Peroksit (H_2O_2) aracılığıyla organik iyot haline geçerek tiroglobuline bağlanır. Böylece Monoiyodotirozin (MİT) ve Diiodotirozin (DİT) oluşur. İki DİT birleşerek T_4 , bir DİT ve bir MİT birleşerek Triiodotironin (T_3) ortaya çıkar. Bu reaksiyon da TPO ve H_2O_2 tarafından yürütülür. Tiroglobuline bağlı bu hormonlar ve iyodotirozinler follikül lümeninde, kolloid içinde depo edilir. Periferde hormon gereksinimi olduğunda, tiroglobulin-hormon kompleksi kolloid damlaları ile beraber endositoz yoluyla hücre içine alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile tiroglobulinden, T_3 , T_4 ayrılır ve genel dolaşıma verilir. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinler deiyodine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler (65). Tiroid hormon sentezi aşağıdaki Şekil 3’de özetlenmiştir



Şekil 3. Tiroid hormon sentezindeki aşamalar : (1) transport (2) oksidasyon-iyodinasyon (3) sentez (4) kolloid rezorpsiyonu (5) lizozomlarda proteoliz (6) MİT-DİT deiyodinasyonu (7) T_4 T_3 dönüşümü ve kana geçiş (65).

Tiroid bezinde esas olarak T_4 sentezlenmektedir. T_3 'ün %10-25'i bezde, %75-90'lık kısmı T_4 'ün karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda deiyodinasyonu sonucu

meydana gelir. T_3 , tiroid hormonlarının fonksiyonlarının çoğunu üstlenir. Serum T_4 konsantrasyonu T_3 'e göre yüksek olmakla birlikte nükleer reseptörlere zayıf bağlandığı için T_3 kadar etkili değildir ve bir çok fizyolojik etkisini T_3 'e dönüşerek gösterir. Serum T_3/T_4 oranı 1/50'dir (10).

Tiroid bezi fonksiyonları anterior pituitier bezden salgılanan glikoprotein yapısındaki TSH tarafından kontrol edilir. Tiroid stimulan hormon sentez ve salınımı ise hipotalamustan salgılanan Tiroid Releasing Hormon (TRH) tarafından kontrol edilmektedir. Tiroid hormon üretimi azaldığında TSH ve TRH artar. Artan TSH tiroid hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofiye neden olur, iyodür yakalanmasını ve tiroid hormon sentezini artırır. Dışardan verilen tiroid hormonu ya da artan tiroid hormon sentezi TSH ve TRH üretimini baskılar (66).

2.2.2. İyot Yetersizliği ve Tiroidin Adaptasyon Mekanizmaları

Tiroid bezi hormon sentez etmek için çevresel bir faktöre (inorganik iyot) ihtiyaç duyan tek endokrin organdır (11). İyot, tiroid hormonlarının yapımında temel madde olduğundan, eksikliğinde T_4 ve T_3 yapımı azalarak İEH'nı ortaya çıkarır. İyot ağırlık olarak T_4 'ün %65'ini; T_3 'ün %59'unu teşkil eder. İyodotironinler sadece tiroid dokusunda bulunur ve yapıları biyolojik etkileri bakımından oldukça özeldir (67).

Sistemin çalışmasında anahtar rolü olan üç unsur; iyot, tiroid dokusu ve TSH'dır. Ham madde sıkıntısı çeken bir imalathane gibi düşünülürse, İE'nde de kompensasyonu sağlamak için tiroid dokusunun üretim etkinliğini artırması gerekir. Bu amaçla (67-69);

1-Tiroide iyodun girişi hızlanır; iyodun aktif transportu, iyodun varlığına oldukça duyarlıdır. Tiroidin Radyoaktif İyod Uptake'i (RAIU) İE'nde artar, İE bölgelerinde %80'e ulaşabilir.

2-Her iyot atomu için yapılan tiroid hormon miktarı en yüksek değere çıkar; bunu gerçekleştirmek için en etkin yol, hormon yapımını T_4 'den T_3 'e yöneltmektir. T_3 'ün yarılanması kısadır, T_4 'e göre doku düzeyinde yaklaşık üç kat daha fazladır, T_4 'ün 3/4'ü kadar iyot kullanarak iyot atomunu en ekonomik şekilde işler. Bu cevabın oluşmasını iyodun varlığı yönlendirir. Tiroglobulin, yapısındaki esneklik sayesinde büyük miktarda iyodu MİT ve DİT halinde depo eder veya mevcut iyot atomlarını T_3 yapımına yönlendirir. Böylece bulunduğu iyot miktarına göre en iyi hormonu, en fazla miktarda yapmaya çalışır. İyot yetersizliği bölgelerinde yapılan klinik çalışmalarda, TSH düzeyinde hafif artış, serum

T₄'de azalma ve T₃ ve sT₃'de artış saptanmıştır. İyot alımının normal seviyeye çıkartılması ile bu değişiklikler geriye döner.

3-İyot "turnover"i hızlanır, depo edilmesi azalır; tiroid hormon sentezi hızlanır, kolloid içinde depo edilen tiroglobulin miktarı azalır ve proteolitik mekanizma hızlanarak, hormon salgılamasını çabuklaştırır. İE'nde, tiroid hiperplazisinin göstergesi olarak serum tiroglobulin düzeyinde artış meydana gelir.

4-Hormon olarak salgılanmayan iyodun tamamı yeniden kullanılır; iyodotirozin deiyodinaz enzimi, MİT ve DİT yapısındaki iyodu uzaklaştırır ve bu iyodun büyük kısmının tiroid içinde kalmasını sağlar. Bu, iyodun korunması için gerekli bir mekanizmadır.

5-Tiroid kitlesi artar; İE'nde, tiroid büyüyerek guvatr meydana getirir. Bu da büyük oranda TSH uyarısına bağlı olarak gelişir. Başlangıçta büyüme hiperplazi şeklindedir. Hiperplazi ile artan tiroid kitlesi, daha fazla tiroid hormonu yapabilir. Daha sonra tiroid dokusu, kolloid nodüllerin ve kistlerin gelişmesi ile heterojen bir yapı kazanır. Böyle bir kitle artışı, yeterli hormon üretimi yapamaz.

2.2.3. İyot Fazlalığının Etkileri

Gerek insanlarda ve gerekse sıçanlarda aşırı olmamak şartı ile iyod verilmesi, aynı anda verilen radyoaktif I¹³¹ uptake'ini etkilememektedir. Alınan iyot miktarı progresif olarak arttırılırsa, organik bağlanma azalarak tiroid hormon biyosentezi baskılanmaktadır. Bu duruma Wolff- Chaikoff etkisi denilmektedir. Bununla birlikte iyod alımındaki az miktardaki artışlar tiroid hormon sentezi artışına neden olmaktadır. Sadece kritik bir doza ulaşıldığında hormon sentezinde inhibisyon olmaktadır. Wolff-Chaikoff etkisi serum iyod düzeyinden ziyade tiroiddeki iyod düzeyi ile ilgilidir. Deneysel koşullarda İE olan sıçanlarda Wolff-Chaikoff etkisi için gerekli iyod miktarı (5-10µg), normal iyodla beslenenlere göre düşüktür (50-100µg) (65).

İnsan tiroid hücrelerinde iyodür, tiroidal TGF-β1 mRNA ekspresyonunu arttırır. TGF-β1, bir yandan cAMP 'nin uyardığı iyodür tutulumunu ve TPO yapımını inhibe ederken diğer yandan TSH'nın ve IGF I'in stimüle ettiği DNA yapımını da inhibe ederek tiroid hücrelerin gelişimini önler. Ayrıca yüksek doz iyodürün H₂O₂ yapımını da inhibe ettiği bilinmektedir. Bu mekanizmaları başlatan yapının iyodinize araşidonik asit olduğu ileri sürülmektedir (70).

İyot eksikliği olan hayvanlara aşırı miktarlarda iyot verildiğinde, tiroid follikül hücre nekrozu ortaya çıkmakta bunun sonucunda geçici inflamatuvar reaksiyon gelişmektedir (71, 72).

Özellikle genetik olarak yatkın olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmunitesine katkısı, son yıllarda iyi bilinen bir gerçektir. Yapılan popülasyon çalışmalarının çoğunda İE bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevalansında artış görülmüştür (71).

İyodun aşırı kullanılması sonucu olarak ortaya çıkan hipotiroidizm geçici bir klinik tablo oluşturmakta ve iyodun kesilmesi ile ö tiroid duruma tekrar dönüşmektedir (73, 74).

Aşırı iyodun neden olduğu tiroid fonksiyon bozukluklarından biride özellikle otonom nodülü olan kişilerde ortaya çıkan Jod-Basedow tirotoksikozudur. Bu nodüllerdeki hücre sayısının fazlalığı nedeniyle TSH reseptörleri de fazladır. Dolayısı ile bu hücreler, yüksek doz iyotla beraber fazla miktarda hormon sentezlerler (71).

İyodun neden olduğu hipertiroidizmin nedeni kolay açıklanamamaktadır. Olası nedenlerden birisi, altta yatan tiroid otonomisinin varlığıdır. İE bölgelerinde yaşayan multinodüler guatrı olan hastalarda otonomi kazanmış tiroid follikülleri bulunur. Bu bölgelerde tiroidin hormon sentezi iyot alınması ile ilişkilidir. Aniden yüksek doz iyot alınması hormon yapımını artırır. Normal tiroid dokusunun bu artışı feed-back etkisi ile engellemesi ö tiroid durumu devam ettirmeye yetmez. Diğer bir açıklayıcı olay ise, tiroid otoregülasyonunda ortaya çıkan bir defektin varlığıdır. Bu defektin varlığında, iyodun inhibitör etkisine karşı tiroid bezinin duyarlılığı daha azdır. Bu durumda aşırı iyot alınması sonucu hipertiroidizm ortaya çıkar (73, 75, 76).

İyodun tiroid volümünü azaltıcı etkisi çok iyi bilinmektedir. İyot Graves hastalığı ve toksik diffüz guatrda hipervaskülariteyi ve hiperplaziyi azaltır. Bu etkisinden dolayı iyot, tiroid cerrahisi öncesi kullanılmıştır (71).

Son zamanlarda iyodinizasyon programlarının uygulanmaya başlaması ile endemik İE olan bölgelerde tiroid kanserlerinin insidansında artış görülmüştür (12,71). İyot eksikliği olan bölgelerde folliküler karsinom daha sık görülürken, iyodun fazla alındığı bölgelerde ise özellikle gizli papiller kanser daha sık görülmüştür (71, 75).

2.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

2.3.1. Tanım

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid antijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özellikleri yanında farklı patogenetik ve klinik özellikleri olan endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır. Otoimmün tiroid hastalıkları, klinik ve patolojik olarak bir tarafında hipotiroidi, bir tarafında hipertiroidin bulduğu geniş bir yelpazede incelenmektedir (78).

2.3.2. Etyopatogenez

Otoimmün tiroid hastalıkları, immün sistemin tiroidin otoantijenlerine karşı immün yanıt oluşturması ile ortaya çıkmaktadır. Tiroid hücrelerine karşı oluşturulan ve sonunda doku hasarı ile sonuçlanan immün atak, genetik faktörlerin oluşturduğu zeminde, çevresel faktörlerin katkısı ile oluşur. Bu hastalık bir aile içinde birçok bireyde ortaya çıkabilir. Hashimoto Tiroiditli (HT) hastalarda MHC sınıf II moleküllerinden HLA-DR₄, HLA-DR₅, ve HLA-DR₄/HLA-DR₅ kontrollere göre daha sık olarak saptanmıştır (79, 80). Bununla beraber, HT gelişimi için genetik yatkınlık oluşmasına MHC grubu dışında diğer bazı genetik özelliklerin katkıda bulunması olasıdır. Yatkınlık oluşturan çevresel faktörler arasında viral enfeksiyonlar (otoantijenleri açığa çıkarma, sitokin salınımı, moleküler benzerlik mekanizmaları ile), seks hormonları (OİTH kadınlarda daha sıktır, östrojenler immün yanıtı artırır), diyet (iyot, tiroglobulinin immün yanıt oluşturma yeteneğini artırır), stres (nöroendokrin etkiler immün sistemi etkileyebilir) sayılabilir (81).

Otoimmün tiroid hastalıklarında, tiroid hücreleri yüzeylerinde antijen sunumunda önemli olan MHC sınıf II moleküllerini, hücreler arası ilişkilerde önemli olan adezyon moleküllerini, apoptozisde önemli olan Fas molekülünü eksprese ederler ve sitokin sentezi yaparlar (81). Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerinin yüzeyinde MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu ilk olarak gözlemleyen Bottazzo bunun OİTH'ni başlatan olay olduğunu, tiroiddeki viral enfeksiyonun T lenfositleri uyardığını ve bu lenfositlerden salgılanan IFN-gammanın MHC sınıf II ekspresyonunu sağladığını öne sürmüştür (82). Bugün ise, bu değişikliklerin olayı başlatan faktörler olmayıp, mevcut otoimmün yanıtın

sonucu olduğu, özellikle aktif T lenfositlerden salınan sitokinlere bağlı olarak sonradan ortaya çıktığı ve ancak devam eden yanıtı arttırabileceği düşünülmektedir (79).

2.3.2.1. Hücresel İmmunite

Otoimmün tiroid hastalıklarında, tiroid bezinde belirgin lenfosit birikimi vardır. Tiroidi infiltre eden lenfositlerin çoğu T lenfositlerdir ve genellikle CD₄ pozitiflerdir. T lenfositler OİTH'da, immün yanıtın regülasyonundan ve tiroid bezinde doku hasarının oluşumundan sorumludurlar. Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücreleri, normalin aksine ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) eksprese eder. Bu ICAM-I molekülü lenfositlerin yüzeyindeki LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) ile etkileşir (83). Deneysel OİTH'da anti-LFA-1 ve anti-ICAM-1 monoklonal antikoları, tiroiddeki lenfosit infiltrasyonunu azaltarak, hücre sel otoimmüniteyi azaltmışlardır (84).

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroidi infiltre eden T lenfositler, tiroid içindeki immün olayın oluşmasından veya devam etmesinden, otoantikor yapımından sorumlu bazı sitokinleri de salgılamaktadırlar. Hashimoto tiroidit'li hastalarda IFN-gamma, IL-2 gibi T Hepler 1 kaynaklı sitokinlerin mRNA'ları yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, HT'nde T hücre aracılı sitotoksik yanıtın hakim olduğunu göstermektedir (85).

Süpresör T lenfositlerin fonksiyonundaki azalma, toleransın bozulmasından sorumlu tutulmuştur. Otoimmün tiroid hastalıklarında, antijen spesifik olarak supressor T lenfositlerde defekt olduğunu gösteren bulgular vardır (86). Graves Hastalığı (GH) veya HT olan hastaların CD8+CD11b+ T lenfositlerinde, normal insanlarla karşılaştırıldığında, tiroid spesifik antijenle aktivasyonun azalmış olduğu saptanmıştır (87).

2.3.2.2. Humoral İmmunite ve Tiroid Otoantikorları

Otoimmün tiroid hastalıklarında, tiroid dokusunun birçok antijenik komponentine karşı otoantikorlar oluşur. Tiroid otoantijenleri içerisinde iki tanesi esas hedef antijendir. Bunlar Tiroglobulin (Tg) ve TPO'dur. Tiroid otoantikorlarının varlığı tiroide yönelik bir otoimmün yanıtın bulgusu olmakla birlikte, her zaman tiroid fonksiyon bozukluğu ile birlikte olmayabilir (88).

Tiroglobulin; tiroid folliküler epitel hücreleri tarafından sentez edilen, tiroide özgü bir glikoproteindir. Tg molekülünde immün yanıt oluşturabilen ve anti-Tg antikoları veya

T lenfositler tarafından tanınan birçok epitop saptanmıştır. Tiroglobulin molekülünün fazla miktarda iyod içermesi onun immun yanıt oluşturma özelliğini artırır. Anti-Tg antikoru, OİTH'da ilk tespit edilen otoantikordur. Esas olarak IgG sınıfındadır, kompleman sistemini aktive edemezler, sitotoksik değildirler, bu nedenlerle patojenik öneme sahip değildir. Antikora bağımlı hücrel sitotoksikite mekanizmasında Fc reseptörü taşıyan efektör hücrelerin doku hasarı oluşturmaya katkıda bulunabilir (89).

Anti-TPO antikoru daha önceleri Anti-mikrozomal (anti-M) antikor olarak isimlendirilmişken 1980'lerde mikrozomal antijenin TPO olduğu saptanmıştır. Tg'nin iyodinasyonunda görev alan bu enzime karşı hem hücrel hem de humoral immun yanıt oluşur. Anti-TPO antikoru patogeneze önemlidirler. Anti-Tg antikoru farklı olarak komplemanı aktive edebilir. Hem kompleman sistemi ile hem de antikora bağımlı hücrel sitotoksikite mekanizması ile tiroid dokusunda hasarın oluşumuna katkıda bulunabilir. Anti-TPO antikoru daha sık ve daha yüksek titrede saptanır. Dolayısıyla, sadece anti-TPO antikoru saptanması, OİTH tanısının teyid edilmesi için yeterlidir. Tiroid peroksidaz antikoru titresi ile tiroiddeki lenfosit infiltrasyonu arasında ββparalellik vardır. Bu anti-TPO'nun OİTH iyi bir göstergesi olduğunu destekler (90).

Anti-TPO antikoru, HT'li hastaların hemen hepsinin serumunda, idiopatik miksödemli hastaların %90'ında, GH olanların %60-85'inde bulunur (91).

2.3.2.3. Tiroid Hücresinde Hasara Yol Açan Mekanizmalar

Hashimoto tiroiditinde tiroid hücre hasarının, hücrel ve humoral mekanizmaların birlikte hareket ettiği üç ayrı mekanizma ile gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

Sitotoksik T Lenfositlerin Meydana Getirdiği Hasar: Otoimmun tiroid hastalıklarının önemli bir histolojik bulgusu olan lenfosit birikimi, bu hücrelerin patogeneze önemli bir göstergesidir. Özellikle sitotoksik T lenfositler tiroid hücre hasarı oluşumunda rol oynarlar. Genellikle CD8+ olan sitotoksik T lenfositler, kompleman sisteminin membran atak kompleksine benzer şekilde etki eden perforin molekülünü salgılayarak veya apoptozis mekanizması ile hedef hücrenin ölümüne yol açarlar. Tiroidi infiltre eden lenfositlerin bir kısmı perforin içermektedir. Bu OİTH'nun patogenezinde sitotoksik T lenfositlerin rol oynadığını göstermektedir (92).

Artmış apoptozis, OİTH'da doku hasarının oluşumunda önemli bir mekanizmadır. Fas(CD95, APO-1) ve Fas Ligand (FasL) birleşmesi apoptozun başlamasını sağlar, Bcl-2 ise apoptozisi inhibe eder. Hashimoto tiroiditinde apoptozis artmış miktarda saptanır. Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusunda fazla miktarda yapılan IL-1 β , Fas ekspresyonunu uyararak apoptozisi artırır. Graves hastalığında ise bcl-2 ekspresyonu ile engellenmektedir (93-95).

Antikora Bağımlı Hücrel Hasar: Antikora bağımlı hücrel sitotoksikite mekanizması ile NK hücreleri tiroid hücrelerini öldürebilir. NK hücreleri, yüzeylerindeki Fc reseptörleri aracılığı ile, tiroid hücrelerinin yüzeyindeki antijene bağlanmış otoantikörlerin Fc kısımlarına bağlıdır. NK hücreleri de sitotoksik T lenfositlerinkine benzer mekanizmalar ile hücre ölümüne yol açarlar. Tiroidi infiltre eden hücreler arasında NK hücrelerinin küçük bir yer işgal etmesi de, bu mekanizmanın OİTH'nın patogenezindeki rolünün önemli olmayabileceğini düşündürmektedir (96).

Kompleman Sisteminin Aktivasyonu: Anti-TPO antikörleri ile TPO antijeninden oluşan immun kompleksler kompleman sisteminin aktivasyonunu başlatmaktadır. Aktivasyon sonrasında tiroid dokusunda membran atak kompleksi birikimleri saptanırken, hasta serumunda konsantrasyonları artmış bulunmuştur. Kompleman sistemin rolünü gösteren diğer bir bulgu, C6 eksikliği olan tavşanlarda kompleman sistemin normal olan tavşanlara göre deneysel OİTH gelişiminin zayıflamasıdır (97, 98).

2.3.3. Sınıflama

Otoimmün tiroid hastalıklarının uluslararası kabul görmüş bir sınıflandırmasının olmaması nedeniyle bazı araştırmacılar HT tanımını histolojik bir tanı olarak kabul ederler. Eğer sadece lenfosit infiltrasyonu varsa lenfositik tiroidit adını verirken eğer atrofi ve tiroid hücrelerinde eozinofilik değişiklikler ve fibrozis varsa HT olarak isimlendirilmektedir (99). Kronik OİTH'nın iki klinik formu vardır. Bunlardan guatr ile olanına HT ve atrofik formda olana atrofik tiroidit adı verilir. Her ikisi de serumda tiroid otoantikörlerinin varlığı ve çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterizedir. Sadece guatr varlığı ve yokluğu açısından ayrılırlar (100).

Dr. Davies ve Amino (101) OİTH'nı aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır.

1-TİP I otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip I): Guatr varsa IA, yoksa IB diye sınıflandırılır. Normal TSH düzeyi vardır ve ötiroidtir. Anti-Tg ve Anti-TPO antikorları yüksektir.

2-TİP II otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip II): Guatr varsa IIA(klasik Hashimoto hastalığı), yoksa IIB(primer miksödem, atrofik tiroiditis) diye sınıflandırılır. Devamlı hipotiroidizm vardır. Anti-Tg ve Anti-TPO antikorları yüksektir. Bazı Tip IIB hastalarda blokan tip TSH reseptör antikorları (TSHRA) vardır. Tiroiditin geçici şiddetlenmesi IIC olarak sınıflandırılmıştır. Geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlar (Tiroid hormonları yüksek, Iyot 131 uptake düşüktür). Sonra geçici hipotiroidizm olur. Antikorlar yüksektir.

3-TİP III otoimmün tiroidit (Graves hastalığı): Bu gruptaki vakalar IIIA (Hipertiroid Graves), IIIB (Ötiroid Graves), IIIC (Hipotiroid Graves) diye sınıflandırılmıştır. Hipertiroidizmin “Graves” hastalığı adı verilen şekli, ilk tanıyan OİTH’ndandır. TSHRA, TSHR’nin farklı kısımlarında bulunan, farklı epitoplara ve farklı fonksiyonel özelliklere sahip antikorlar şeklinde ortaya çıkar. Hipertiroidizm veya hipotiroidizm, guatr veya atrofik tiroid gibi farklı klinik tablolara neden olabilir.

2.3.4. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalık olup, genetik geçiş özelliğine sahiptir. Tiroid antikorları birinci derece akraba olanlar arasında yüksektir. Hatta ikiz veya üçüzlerden birisi hasta ise diğerlerinde de antikor bulunma oranı çok yüksektir. Hashimoto tiroidit’li hastalarda HLA-DR5 varlığı yaklaşık üç kat fazladır (16).

Hashimoto tiroiditi’nin çocukluk ve adolesan yaş grubundaki ilk klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm veya guatsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Guatr diffüz olarak büyüyebileceği gibi tiroid dokusu içinde tek veya multipl nodüller de saptanabilir. Hastalığa servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Hashimoto tiroiditi’nde guatr nedeni tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna ve bazı hastalardaki hipotiroidizmde artan TSH düzeyine bağlı olabilir. Zaman ilerledikçe guatrlı ya da guatsız ötiroidi veya hipertiroidi yerleşir (16).

Çocukluk çağındaki hipotiroidizm ile seyreden HT’leri büyüme geriliği ve okul performansında azalmaya neden olur. Hastalarda GH’na göre daha hafif seyreden

tirotoksikoz tablosu görülür. Hastaların %5-10'unda oftalmopati saptanır. Hashimoto ensefalopatisi, otoimmün tiroidit seyrinde görülen nadir bir klinik tablodur (102).

Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T_4 ve T_3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm evresi görülebilir. Tanıda antitiroid antikörlerin varlığı önemlidir. Olguların %20-50'sinde anti-Tg pozitifliği, %90'da ise anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın başlangıcında antitiroid antikör pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikör düzeylerini yinelemek antikör pozitifliğini saptamak için gereklidir. Hashimoto tiroidit'li olguların %10'unda görülen TSHRA GH'ndaki kadar şiddetli pozitif değildir. Otoimmün tiroid hastalığının ultrasonografik incelemesinde hipoekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi saptanır. Eğer nodül saptanır ise sintigrafi önerilir (102).

Hashimoto tiroidit'li hastalarda aşikar hipotiroidizm gelişmiş ise mutlaka tiroid hormonları ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidizmde ise tedavi tartışmalıdır. Cerrahi, tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda tedavi seçeneğidir (16).

2.3.5. Graves Hastalığı

Graves hastalığı çocukluk çağı hipertiroidizmlerin %95'ini, tüm çocukluk çağı tiroid hastalıklarının ise %10-15'ini oluşturur. Kızlarda erkeklere göre daha sık rastlanır (103).

Graves hastalığı'nda tanı almadan aylar önce başlayan sinirlilik, hiperaktivite, duygulanım bozukluğu ve okul performansında azalma görülebilir. İştah artmasına rağmen kilo kaybı, uykusuzluk, sıcak intoleransı, terleme, tremor, diyare, çarpıntı hissi, proksimal kas güçsüzlüğüne bağlı egzersiz intoleransı ve merdiven çıkmada güçlük başlıca semptomlardır (104).

Fizik muayenede guatr hemen her hastada bulunan ortak özelliktir. Tiroid bezi diffüz olarak büyür, üzerinde vaskülarite ve kan akımının artmasına bağlı tril alınabilir. Proptozis, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, konjunktival damarlanmada artış, periorbital ödem, göz sulanması, gözde ağrı ve diplopi en önemli göz bulgularıdır. Son yıllarda oftalmopati patogenezinde orbital yağ dokusunda eksprese olan TSH reseptörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Taşikardi, artmış nabız basıncı ve hipertansiyon özellikle ellerde farkedilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü,

derin tendon reflekslerinin artması diğer belirgin bulgulardır. Çocuklukta hipertiroidizm özellikle boyda hızlı uzama, kemik yaşında ilerlemeye neden olabilir (103, 104).

Graves hastalığı'nda serum total ve serbest tiroid hormon düzeyleri artmış ve TSH düzeyi çok baskılanmıştır. Tanıda TSHRA yardımcı bir parametredir. Serumda ölçülebilen diğer iki antikor anti-Tg ve anti-TPO antikorları GH için sensitif ve spesifik özellik taşımaz (105).

Graves hastalığı çocuk ve adölesanlarda tıbbi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi veya tiroidektomi ile tedavi edilebilir (106).

2.4. Diabetes Mellitus

2.4.1. Tanım

Diabetes mellitus, insülinin salgılanmasında yada etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. Çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Genetik ve diğer etyolojik nedenler DM 'un otoimmün karakterine işaret etmektedir (107).

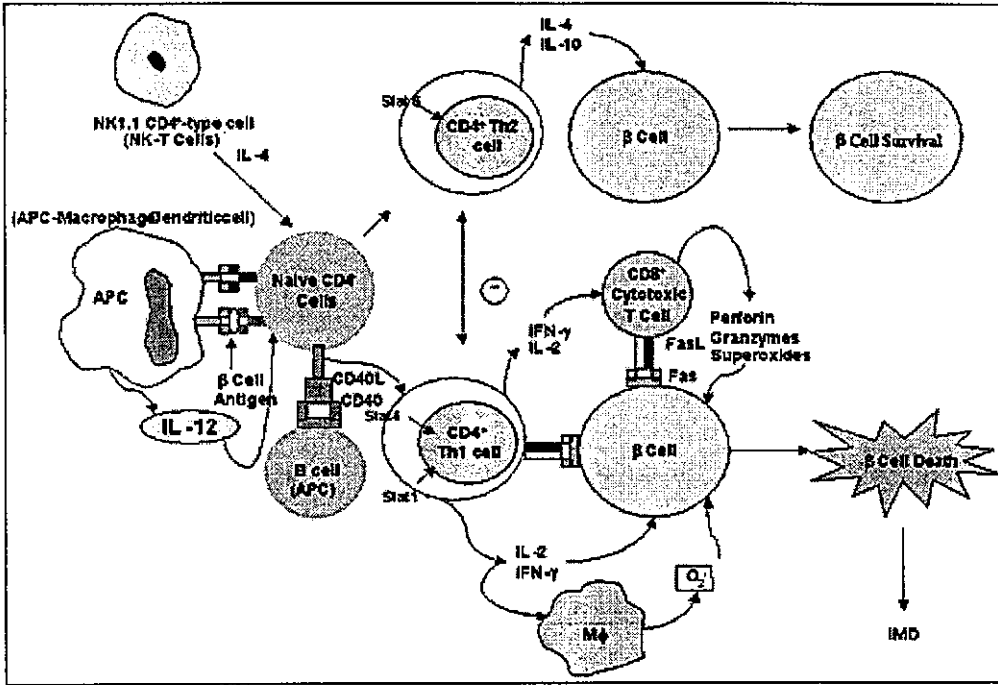
2.4.2. Tip I DM'un Etyopatogenezi

İnsüline bağımlı diyabet, "İnsülin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)" pankreasın insülin sentezleyen beta hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Diabetes mellitusa yol açan beta hücre harabiyetinin biyolojik temelleri son yirmi yıldaki araştırmalarla büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Bu araştırmalar, beta hücre harabiyetinin genetik yatkınlık zemininde oluşan otoimmün bir inflamasyona bağlı olduğunu göstermektedir (108). Diabetes mellitusluların ikizlerinin veya birinci derece yakınlarının uzun dönemli izleminden elde edilen veriler DM'a ait klinik bulguların ortaya çıkmasında yıllar önce humoral veya hücresele otoimmün aktiviteye ait bulguların olduğunu, dolayısıyla beta hücre harabiyetine giden sürecin yıllar önce başladığını göstermektedir (109). Beta hücrelerine yönelik otoimmün saldırının başlaması beta hücrelerinin kendi antijenleri, antijen işleme süreçleri veya T-ve B hücreleri arasındaki etkileşimle ilgili görünmektedir (110).

Etyopatogenezde rol oynayan faktörler başlıca üç grupta incelenebilir.

I-Genetik faktörler, II-Otoimmünite, III-Çevresel faktörler

Steno tarafından önerilen patogenez modelinde çevresel faktörlerle beta hücrelerinde oluşan harabiyet sonucu salınan antijenler bu kez geri dönüp spesifik MHC molekülleri yoluyla T-hücrelerinin otosaldırısına neden olmakta ve bu kısır döngü sürüp gitmektedir. Beta hücrelerinin otoharabiyetinden esas olarak interlökinler, TNF- α ve diğer sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bir kişide beta hücre harabiyetini başlatan ve hızlandıran faktörler birlikte veya ayrı ayrı rol alarak defalarca hücre zedelenmesine neden olmaktadır (111). Aşağıdaki şekilde DM'un etyopatogenezini özetlenmiştir (112).



Şekil 3. DM'un Etyopatogenezini

2.4.2.1. Genetik Yatkınlık

Diabetes mellitus'lu kişilerin birinci derece yakınları için relatif risk 1/20'dir. Anne DM'lu olduğunda çocuklarında DM ortaya çıkma ihtimali % 2-3 iken baba DM'lu olduğunda bu risk % 4-6'ya çıkmaktadır. Bu farkın nedeni bilinmemektedir (113). Diabetes mellitus etyolojisinde genetik faktörlerin rolü ile ilgili en önemli kanıt monozygotik ikizlerden birinde DM olduğunda diğerinde % 10-55 arasında DM gelişme

riski olmasıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hayat boyu riskin monozigotik ikizler için % 70, dizigotik ikizler için % 10 olduğu hesaplanmıştır (114).

Diabetes mellitus için genetik yatkınlıktan sorumlu genlerin bir kısmı 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA Klas II molekülleridir ve bunlar genetik yatkınlığın % 40-60'ından sorumludur. Bunların dışında onbeş ayrı kromozomal bölgede yerleşen HLA dışı genler de DM ile ilgilidir ve bunların da genetik yatkınlıktaki payı % 40-60 dolayındadır (115). HLA Klas II antijenleri olan DR₃ ve DR₄ DM'la ilgili klasik genetik göstergelerdir. Diabetes mellituslu hastaların % 90'ında HLA DR₃ ve/veya DR₄ pozitifliği saptanmakta, buna karşın bu antijenler bakımından pozitif kişilerin % 20-30'unda DM gelişmektedir. Bunun yanında normal kişilerin % 30-35'inde DR₃/DR₄ pozitifliği saptanmaktadır. HLA B7 pozitifliği ise DM riskini azaltmaktadır. Son yıllarda HLA-DQ molekülünün beta zincirinde 57. pozisyonda aspartik asit olmamasının DM riski bakımından önemli bir genetik faktör olduğu üzerinde durulmaktadır (116). Farklı topluluklarda (Çin, Siyah Amerikalılar, Norveçliler, Sardinyalılar) HLA-DQ'nun bu özelliği ile DM insidansı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmasına karşın Fransa ve Finlandiya arasındaki insidans farklılığı bu şekilde açıklanamamaktadır. Yakın zamandaki araştırmalar DQ A1 ve DQ B1 genlerinin belli kombinasyonlarının DM'a duyarlılık veya direnç yönünden önemli olduğu bildirilmektedir. Hastaların % 10-20'sinde ise DM'a duyarlılık yaratan bir gen veya gen kombinasyonu bulunmamaktadır. Günümüzde insan genom analizleri birbirinden farklı yirmi kromozomal bölgenin DM'a yatkınlık ile ilişkisi olduğunu göstermektedir (117).

2.4.2.2. Otoimmünite

Diabetes mellitusun otoimmün bir hastalık olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur. Bunu destekleyen kanıtlar:

- Tanı sırasında adacık hücrelerini çevreleyen lenfosit infiltrasyonu,
- Adacık hücrelerine karşı otoantikör oluşumu,
- Dolaşımda aktive olmuş lenfositlerin mevcudiyeti,
- Belli human lökosit antijenleri ile ilişkisi,
- Diğer organ spesifik otoimmün olaylar ile birliktelik gözlenmesi olarak

belirtilebilir (118).

Hücresel İmmünite: Diabetes mellitus'da muhtemelen çevresel bir tetik çekici faktörün etkisiyle otoimmünite başlamakta, önce T hücre aktivitesi ile beta hücre zedelenmesi olmakta daha sonra bu zedelenmenin etkisiyle devreye humoral immun cevap girmektedir. Sonuçta klinik diyabet bulgularına kadar giden bir beta hücre harabiyeti süreci başlamış olmaktadır (119).

Uzun süredir DM olan hastalarda pankreasın en sık görülen histolojik görünümü insülin salgısını yapan beta hücrelerinin tamamen yok olmasıdır. Bunun tersine glukagon (alfa hücreleri), somatostatin (delta hücreleri) veya pankreatik polipeptid (pankreatik polipeptid hücreleri) salgılayan adacık hücreleri korunur. Normalde pankreas adacıklarının büyük bir kısmını (% 70) beta hücreleri oluşturur. Kronik DM'lu hastalarda bu oran iyice azalır. İnterstisyel fibrozis ve endokrin atrofi görülür. Diabetes mellitus'un başlangıcında veya hastalık ortaya çıktıktan kısa bir süre sonra pek çok adacıkta beta hücresi azalır. Kalan hücrelerin nükleusları genişler, değişik derecelerde granülsüz beta hücreleri oluşur. Meydana gelen bu kronik infiltrasyona insülinitis denir. Bu iltihabi infiltrasyonu en çok CD₈ hücreleri yapar ve daha az oranda olmak üzere CD₄ hücreleri, B lenfositler, makrofajlar, ve natural killer hücreler de katılır. MHC antijenleri immun cevabın düzenlenmesi ve otoimmüniteye predispozisyon oluşumunda önemlidir. HLA sınıf I molekülleri (A,B,C) sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. Sınıf II (DP, DQ, DR) molekülleri ise T hepler lenfositlerin aktivasyonu için gereklidir. DR₃ ve DR₄ gibi Class II antijenlerin varlığı adacık beta hücrelerindeki antijenlerin T hepler lenfositlere prezentasyonunu sağlayarak otoimmün harabiyeti ilerletebilir. Bunun aksine HLA DR₂ molekülünün varlığı beta hücre antijenlerinin prezentasyonunu engelleyerek otoimmün yıkıma karşı koruyucu rol oynar. Virusler ve diğer çevresel ajanlar beta hücreleri üzerinde normalde bulunmayan aberan HLA Class II antijenlerinin ekspresyonuna neden olan sitotoksik T lenfosit aktivasyonuna ve bunun sonucu beta hücre harabiyetine neden olabilirler (119).

Humoral İmmünite ve Otoantikolar: Diabetes mellitus'lu hastalar ve diyabet gelişme riski taşıyan yakınlarında saptanan pankreas dokusuna karşı otoantikolar adacık antijenlerine bağlanarak doku yıkımını başlatabilir. Bu doku yıkımı kompleman aktivasyonu, lizis, opsonizasyon veya fagositoz yoluyla olabilir. Pankreatik adacık hücrelerine karşı humoral otoantikolar ilk kez 1974'de Bottazzo tarafından tanımlanmıştır (120).

Diyabeti olmayan bireylerde DM ile ilişkili otoantikörlerin hipergliseminin ortaya çıkmasından yıllar önce varolduğu gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili suçlanan otoantikörler adacık hücre sitoplazmik antikörleri ve insülin otoantikörleridir. Bunların dışında da çok sayıda adacık hücre antijenleri DM ile ilişkili olarak otoantikör oluşumunda rol oynayabilmektedir. Bu antijenlerin ayrıntılı tanımlanması ve bunların varlığının basit yöntemlerle gösterilebilmesi, hastalığın patogeneğinde selüler immun mekanizmaların rolünün anlaşılmasını, DM'un önlenmesinde antijen spesifik tedavi yöntemlerinin gelişmesini sağlayabilir (115).

Tip I DM Fizyopatolojisinde Önemli Olduğu Düşünülen Antikörler(115):

- 1- Adacık hücre sitoplazmik antikörleri
- 2- 64 kDalton ve Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) antikörleri
- 3- İnsülin otoantikörleri
- 4-Diğer otoantikörler: Karboksipeptidaz H, GLUT-2 ve beta hücre sülfatidlerine karşı otoantikörler gösterilmiştir.

2.5. Otoimmun Diabetes Mellitus ve Otoimmun Tiroidit Birlikteliği

Otoimmun endokrin hastalıklar, immun disregülasyon sonucu, endokrin bezlere immun saldırı oluşması ile karakterizedir. Otoimmun hastalıklar birçok organı etkilemektedirler. Ancak en fazla görülenler otoimmun DM ve OİTH (HT ve GH) dir. Her ikisinde organ spesifik T hücre ilişkili hastalıklardır. Her ikisinde de T hücre infiltrasyonu sonucu, hedef organ disfonksiyonu gelişir. Diabetes mellitus ve OİTH arasında iyi bilinen bir ilişki vardır (121). Diabetes mellitus'lu hastaların % 20'si, klinik OİTH'na ilerleyen % 50 oranında tiroid otoantikörleri taşımaktadır (122). Buna karşılık OİTH olan çocukların % 2,3'ü adacık hücresi antikörleri taşımaktadır. Her iki hastalığın gelişimine etken, ortak bir genetik etkinin olduğuna dair deliller vardır (123).

Tip I DM ve OİTH arasındaki serolojik birlikteliği gösteren bir dizi çalışma vardır. Bright yaptığı çalışma da OİTH'lu çocukların % 2,3 ünde adacık hücre antikörünü pozitif bulmuştur. Diabetes mellituslu çocukların % 30 unda tiroid mikrozomları ve/veya tiroglobine karşı antikör saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 4,3'dür (123). Almanya'da Holl 495 DM'lu hastada yaptığı bir çalışma da tiroid antikörlerinin prevalansının yaşla birlikte dramatik olarak arttığını göstermiştir. Oranlar beş yaşdan

küçük çocuklarda % 3,7, onbeş-yirmi yaş arası çocuklarda ise % 25,3 olarak bulunmuştur (124). Birçok araştırma klinik olarak da OİTH ve DM arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Kontainen bir çalışma da DM'lu hastaların % 11'inde OİTH tespit etmiştir (125). Bir diğer çalışma da Roldan ise DM'lu hastaların % 6 sında tiroid tedavisine ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (126). Smithson İngiltere'de yaptığı çalışmasında OİTH ve primer hipotiroidizmin DM'luların % 7,1'inde bulunduğunu tespit etmiştir (127).

Tip I DM'daki gibi OİTH'nda da ailesel gruplaşma iyi bilinmektedir. Tomer yaptığı bir çalışmada GH'da ailesel predispozisyon yaklaşık % 60'dır. Gravesli ve HT'lilerin kardeşlerinde OİTH gelişim oranı ise yaklaşık % 33'dür. Otoimmün tiroid hastalığı olanların kardeşlerinde tiroid antikorları % 50 oranında pozitif bulunmuştur (128). Otoimmün tiroid hastalığı olanlardaki ikiz çalışmaları hastalığa ait genetik yatkınlığı daha güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Danimarka'da yapılan geniş kapsamlı çalışmada monozigotlarda GH oranı % 35, dizigotlarda ise % 3 olarak bulunmuştur (128).

Birçok genetik veri DM ve OİTH'nın genetik temelini varlığını desteklemektedir. İki immün regülatör genin ; HLA ve CTLA-4'ün (Cytotoxic T- Lymphocyte-Associated Protein) her iki hastalığa katkıda buldukları ortaya çıkmıştır. Bunların yanında doku spesifik genlerin; VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) DM'da, Tg geninin ise OİTH'nda hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olduğu gösterilmiştir (129).

Tip I DM ve OİTH'nın her ikisiyle ilgili yapılan birçok araştırma HLA bölgesinin ortak hastalık yatkınlığından sorumlu olduğunu iddia etmektedir. Almanya'da Holl DM'lu çocuklarda yaptığı çalışmada tiroid otoimmünitesi ile HLA DR3/DR4 birlikteliğinin çok sık olduğunu göstermiştir (124). Tayvan'da Chuang'un yaptığı bir çalışmada DRB1*0405/DQA1*0301/DQB1*0401 haplotipinin DM ve OİTH riskini artırdığını bildirmiştir (130). Allen yaptığı çalışmada OİTH'lı veya OİTH'sız DM'lu çocuklarda HLA DR₃ ve HLA DR₄ dağılımında hiçbir farklılık bulmamıştır (131).

CTLA-4'ün DM ve OİTH için bir yatkınlık lokusu olduğu düşünülmektedir. Takara tarafından yapılan bir çalışmada genç DM'lularda OİTH ile birlikte CTLA-4 gen polimorfizmi tespit edilmiştir (129).

Hem yapılan deneysel çalışmalar hem de hasta ve aile gözlemleri tip I DM ve OİTH'nın birlikte görülmesinin nadir olmadığını göstermektedir.

3. MATERYAL METOD

Vaka grubu: Bu çalışma Aralık 2002 ve Ağustos 2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran DM'lu 58 olguda gerçekleştirildi. Olgularımızın 28'i kız, 30'u erkek ve yaş ortalaması $139,17 \pm 48,82$ (12-216) ay olarak bulundu.

Kontrol grubu: Kontrol grubu ise tiroid fonksiyonlarını etkileyecek kronik hastalığı ve ilaç alım hikayesi olmayan 36 sağlıklı çocuktan seçildi. Bu vakaların 18'i kız, 18'i erkek ve yaş ortalaması $118,00 \pm 57,13$ (45-223) ay olarak bulundu.

Çalışma planı: Tüm olguların kiloları aynı tartı ve aynı kişi tarafından, boyları da tartı cihazına monte edilmiş boy ölçerle ölçüldü. Tiroid volümünü etkileyen faktörlerden biri olan Vücut Kitle İndeksi (BMI) tüm olgular için $\text{kg/boy (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplandı (132). Tüm vakalara tam fizik inceleme yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm olgulara iyotlu tuz kullanımı bilgi düzeyi ve sıklığını belirlemek üzere bir anket uygulandı. Anket tek kişi tarafından özel bir oda da çocuk ve annesine yaklaşık yarım saatte uygulandı. Uygulanan anket; 'İyot nedir?', 'İyotlu tuz diye bir şey duydunuz mu?', 'İyotlu tuz kullanıyor musunuz?', 'Ne kadar süredir iyotlu tuz kullanıyorsunuz?', 'Sürekli kullanıyor musunuz?', 'İyotlu tuzu nasıl saklıyorsunuz?', 'Yemeğe tuzu ne zaman katıyorsunuz', 'Yemek yerken üzerine tuz koyuyormusunuz?', 'İyot eksikliğinin sonuçları hakkında bilginiz var mı?', 'Ailede guatrli kimse varmı?' sorularından oluşmakta olup bu sorular açık uçlu idi. Bu anket değerlendirilirken benzer cevap verenler aynı grup altında toplandı. Sorduğumuz sorulara olumlu cevap verenler 'evet' olumsuz cevap verenlerde 'hayır' olarak değerlendirildi. İyot kullanma süresi ise ay olarak belirtildi. İyotlu tuz hakkında yeterli bilgiye sahip olmayan ailelere konu ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek iyotlu tuz kullanmaları tavsiye edildi.

Olguların kanları sabah saatlerinde alındı. Olgulardan alınan kanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Tiroid fonksiyonları serbest T_3 , serbest T_4 , T_3 , T_4 ve TSH ölçümleri ile değerlendirildi. Tiroid immunolojik

göstergesi olarak tiroid-mikrozomal antikoru (anti-M, anti-TPO), Tg-antikoru (anti-Tg) ve TSHRA ölçümleri yapıldı. Ayrıca olguların HbA1c ölçümleri de yapıldı. TSHRA hariç diğer serumlar anında çalışıldı. TSHRA serumları toplu çalışılmak üzere -80°'ye ayarlı derin dondurucuda saklandı.

Hastaların idrar iyot düzeylerinin tespiti için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Bunun için ailelere idrar toplama tekniği önceden anlatıldı. Bu idrar örneklerinden 10 cc'lik tüplere alınarak -80°'ye ayarlanmış derin dondurucuda saklandı.

Tüm vakaların tiroid ultrasonografileri 7.5 Mhz'lik yüksek rezolüsyonlu lineer problara sahip realtime (Hitachi EUB515A) cihazı ile aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

Kullanılan yöntemler: Çalışmaya katılan vakalara uygulanan anket formu Ek-2'de verilmiştir.

Serum numunelerinde T_4 , T_3 , sT_4 , sT_3 ve TSH tayinleri chemilüminesan immunassay yöntemiyle Roche otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak yapıldı. Anti-TPO ve Anti-Tg miktarları chemilüminesan immunassay metod ile DPC-immulite otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak tayin edildi. TSHRA düzeyi radioimmunassay yöntemiyle Zentech firması Riazan TSH R-Ab, R-CT-100 ticari kitleri kullanılarak bakıldı. HbA1c tayini immunpresipitasyon yöntemiyle Roche otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak yapıldı.

İdrar örneklerinde iyot düzeyi, arsenik asitin Serik asiti indirgemesi sonucu oluşan spektrofotometrik ölçüme dayanan Sandell-Kolthoff reaksiyonu ile ölçüldü (133).

Tiroid ultrasonografisi yapılırken vakalar yatar pozisyona getirildi ve boyun hiperekstansiyona getirildikten sonra her iki tiroid lobunun ayrı ayrı eni, boyu, derinliği ölçüldü; parankim ekoları değerlendirildi. Tiroid volümü : $En \times Boy \times Derinlik \times 0,479$ formülü kullanılarak her bir lob için hesaplandıktan sonra her iki lobun toplamı tiroid volümü olarak belirlendi. İstmus volüm hesabında dikkate alınmadı (134).

İstatistik yöntemler: Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiki analizinde "SPSS 10.0 for Windows" istatistik programından faydalanıldı.

Öncelikle gruplardaki bütün veriler bu programa yüklendi ve her bir parametreye ait aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler bulundu. Sürekli değişkenler, parametrik varsayımları yerine getiriyorsa grupların karşılaştırılmasında

student's t testi, aksi halde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler ki kare testi ile değerlendirildi. Verilerin ortalamaları aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\text{ort} \pm \text{SD}$) olarak değerlendirildi.

Etik Konular: Çalışmanın yapılabilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi etik kurulundan izin alındı. Her hasta ve aile bilgilendirilerek onam formu imzalatıldı.

Hastaların takip formu Ek-1'de verilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen 58 DM'lu hasta alındı. Bu 58 olgunun 30'u (% 51,7) kız, 28'i (% 48,3) erkekti. Tüm vakaların en küçüğü 12, en büyüğü 216 ay olmak üzere yaş ortalaması $139,17 \pm 48,82$ ay bulundu. Çalışmaya alınan kontrol grubu tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek kronik hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü olmayan sağlıklı 36 çocuktan oluşturuldu. Kontrol grubunun 18'i (% 50) kız, 18'i (% 50) erkekti. Kontrol grubunun en küçüğü 45, en büyüğü 223 ay olmak üzere yaş ortalaması $118,00 \pm 57,13$ ay bulundu. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabetes Mellitus ve kontrol grubunun klinik özellikler ve HbA1c açısından karşılaştırılması(ort \pm SD (minimum-maksimum))

| Özellikler | Kontrol(n=36) | Diyabet Mellitus(n=58) | P değeri |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| Yaş (ay) | $118,00 \pm 57,13$ (45-223) | $139,17 \pm 48,82$ (12-216) | >0.05 |
| Kilo (kg) | $31,89 \pm 15,45$ (16-68) | $40,19 \pm 17,29$ (8-72) | =0.021 |
| Boy (cm) | $132,06 \pm 21,92$ (97-172) | $142,45 \pm 22,74$ (85-182) | =0.032 |
| BMI (kg/m ²) | $17,29 \pm 2,93$ (13.5-24.6) | $18,66 \pm 3,65$ (11,0-28,7) | >0.05 |
| HbA1c (%) | $4,85 \pm 0,36$ (4-6) | $10,66 \pm 2,89$ (6-20) | <0.0005 |
| Diabet süresi (ay) | | $31,41 \pm 37,72$ (1-132) | |

Olguların ağırlığı vaka grubunda ortalama $40,19 \pm 17,29$ kg, kontrol grubunda ise ortalama $31,89 \pm 15,45$ kg idi. Tiroid volümünü etkileyen faktörlerden biri olan BMI'i tüm olgular için hesaplandı. Vaka grubunda $18,66 \pm 3,65$ kg/m², kontrol grubunda ise $17,29 \pm 2,93$ kg/m² olarak bulundu. BMI açısından kontrol grubuyla vaka grubu arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Diabetes mellituslu hastaların takibinde kullanılan HbA1c tüm olgularda bakıldı. Kontrol grubunun HbA1c'si % $4,85 \pm 0,36$, vaka grubunun ise % $10,66 \pm 2,89$ olarak bulundu. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında HbA1c açısından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,0005$) (Tablo 7).

Olguların ailelerine iyotlu tuz kullanma alışkanlıkları ve ailedeki guatr hikayesini anlamak amacıyla uygulanan anket sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Anket Sonuçları

| Soru | Kontrol | Diyabetes Mellitus | P değeri |
|----------------------------|-----------------|--------------------|----------|
| İyot bilgisi | 23 (63,9) | 31 (53,4) | >0.05 |
| İyotlu tuz bilgisi | 32 (88,9) | 52 (89,7) | >0.05 |
| İyotlu tuz kullanımı | 30 (83,3) | 41 (70,7) | >0.05 |
| İyotlu tuz kullanım süresi | $95,6 \pm 71,2$ | $104,2 \pm 92,4$ | >0.05 |
| Sürekli kullanıyormusunuz? | 26 (72,2) | 28 (48,3) | >0.05 |
| Ailede guatr hikayesi | 20 (55,6) | 22 (37,9) | >0.05 |

*parentez içindeki değerler % olarak sıklığı göstermektedir.

İyot bilgisi, iyotlu tuz bilgisi, iyotlu tuz kullanımı, iyotlu tuz kullanım süresi ve ailede guatr hikayesinin kontrol ve DM'lu grupta antikor pozitifliğine ve guatra etkisi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan olguların iyot kullanma süresi kontrol grubunda $95,6 \pm 71,2$ ay, vaka grubunda $104,2 \pm 92,4$ ay olarak bulundu. Her iki grup iyot kullanma süresi açısından

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundan 23 (% 63,9) kişinin iyot hakkında bilgisi varken 32 (% 88) kişi iyotlu tuzun ne olduğunu biliyordu. Vaka grubunda ise 31 (% 53,4) kişi iyot hakkında bilgiye sahip olup 52 (% 88,9) kişide iyotlu tuzun ne olduğunu biliyordu. İyot hakkındaki bilgi ve iyotlu tuz hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Olguların toplam 22 (% 37,9)'inde aile öyküsünde yakın akrabalarda guatr varken, 36 (% 62,1)'inde yoktu. Kontrol grubunun ise 20 (% 55,6)'sinde guatr varken, 16 (% 44,4)'ünde yoktu. Ailede guatr öyküsü açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Vakalardan 41 (% 70,7) aile iyotlu tuz kullanıyorken kontrol grubunda bu sayı 30 (% 83,3)'du. Düzenli iyotlu tuz kullanma alışkanlığı kontrol grubundan 26 (% 72,2), vaka grubundan 28 (% 48,3) ailede mevcuttu. Gruplar arasında iyotlu tuz kullanma alışkanlığı açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan vakaların sağ lob, sol lob ve total tiroid volümleri Tablo 9'da ayrı ayrı gösterildi.

Tablo 9 : Diyabetes Mellitus ve kontrol grubunun tiroid volümü yönünden karşılaştırılması (ort±SD(minimum-maksimum))

| Tiroid volümü (mL) | Kontrol (n=36) | Diyabetes Mellitus (n=58) | P değeri |
|--------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Sağ TV | 1,99±1,01 (0,48-4,80) | 3,57±1,88 (0,49-8,00) | <0.0005 |
| Sol TV | 1,80±1,05 (0,37-4,19) | 3,05±1,72 (0,46-9,31) | <0.0005 |
| Total TV | 3,79±2,04 (0,85-8,61) | 6,63±3,5 (1,14-17,22) | <0.0005 |

TV: Tiroid volümü

Kontrol grubunun tiroid sağ lob volümü 1,99±1,01 mL, tiroid sol lob volümü 1,80±1,05 mL, total tiroid volümü 3,79±2,04 mL olarak bulundu. Vaka grubunun ise tiroid sağ lob volümü 3,57±1,88 mL, tiroid sol lob volümü 3,05±1,72 mL, total tiroid volümü 6,63±3,50 mL idi. Gruplar arasında tiroid volümleri açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.0005$). Her iki lob ve total tiroid volümü DM'lu olgularda fazla idi. Kontrol grubunda sağ lob sol loba göre, DM'lu grupta da sağ lob sol loba göre büyüktü ancak arada istatistiki

açından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Tüm vakaların tiroid volüm ortalamaları referans değerlerle karşılaştırıldığında kontrol grubundan 9 (% 25), vaka grubundan ise 30 (% 51,7) inde guatr mevcuttu. Her iki grup guatr varlığı açısından karşılaştırıldığında DM'lu grupta anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p<0.0005$).

Tiroid ultrasonografisine göre kontrol grubundan iki vakanın her iki tiroid lobunda nonhomojen görünüm tespit edildi. Vaka grubunda ise dört hastanın her iki tiroid lobunda nonhomojen görünüm tespit edildi. Bir vakanın ise sadece sağ tiroid lobunda nonhomojen görünüm tespit edildi. Bir vakanın da sağ lobunda 9x6 mm ebatında hipoeoik halosu olan kistik dejenere alanlar içeren izoeoik nodül tespit edildi.

Kontrol ve DM'lu olguların T_3 , T_4 , TSH, serbest T_3 (sT_3), serbest T_4 (sT_4) değerlerinin ortalaması Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Kontrol ve Diyabetes Mellitus grubunun tiroid fonksiyonlarının karşılaştırılması (ort±SD (minimum-maksimum))

| Tiroid fonksiyonları | Kontrol (n=36) | Diyabetes Mellitus (n=58) | P değeri |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| T_3 (ng/ml) | 1,66±0,37 (1,1-2,5) | 1,28±0,43 (0,6-3,4) | <0.0005 |
| T_4 (µg/dl) | 9,54±1,99 (5,97-14,38) | 7,69±2,11 (1,28-12,18) | <0.0005 |
| sT_3 (pg/ml) | 3,60±0,86 (1,59-5,28) | 2,96±0,74 (1,29-4,27) | <0.0005 |
| sT_4 (ng/dl) | 1,71±1,05 (0,92-5,16) | 1,31±0,30 (0,81-2,79) | >0.05 |
| TSH (µIU/ml) | 2,19±1,07 (0,86-5,32) | 3,01±2,92 (0,66-18,04) | >0.05 |

Kontrol grubunun ortalama değerleri alındığında T_3 düzeyi 1,66±0,37 ng/ml, T_4 düzeyi 9,54±1,99 µg/dl, sT_3 düzeyi 3,60±0,86 pg/ml, sT_4 düzeyi 1,71±1,05 ng/ml, TSH düzeyi 2,19±1,07 µIU/ml bulundu. DM'lu hastaların ortalama değerleri alındığında ise T_3 düzeyi 1,28±0,43 ng/ml, T_4 düzeyi 7,69±2,11 µg/dl, sT_3 düzeyi 2,96±0,74 pg/ml, sT_4 düzeyi 1,31±0,30 ng/dl, TSH düzeyi 3,01±2,92 µIU/ml olarak bulundu. TSH, sT_4 değerleri her iki grup arasında anlamlı fark göstermezken ($p>0.05$) sT_3 , T_3 , T_4 değerleri

kontrol grubunda DM'lu gruba göre anlamlı derecede büyüktü ($p<0.0005$) Her iki grubunda tiroid fonksiyon testleri ortalaması normal sınırlar içerisindeydi.

Çalışma ve kontrol gruplarında guatrı olan ve olmayan bireylerin tiroid fonksiyon testleri yönünden karşılaştırılması Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Diyabetes Mellitus'lu ve kontrol grubunda guatrı olan ve olmayan bireylerin tiroid fonksiyonları yönünden karşılaştırılması (ort \pm SD)

| | Kontrol | | | Diyabetes Mellitus | | |
|------------------------------|------------------|-------------------|----------|--------------------|-------------------|----------|
| | Guatr (+) n=9 | Guatr (-) n=27 | P değeri | Guatr (+) n=30 | Guatr (-) n=28 | P değeri |
| T ₃ (ng/ml) | 1,51 \pm 0,32 | 1,72 \pm 0,39 | >0.05 | 1,24 \pm 0,30 | 1,34 \pm 0,54 | >0.05 |
| T ₄ (μ g/dl) | 9,65 \pm 1,87 | 9,51 \pm 2,07 | >0.05 | 7,59 \pm 1,80 | 7,80 \pm 2,38 | >0.05 |
| TSH(μ IU/ml) | 2,36 \pm 1,50 | 2,14 \pm 0,90 | >0.05 | 3,14 \pm 3,50 | 2,88 \pm 2,22 | >0.05 |
| FT ₃ (pg/ml) | 3,29 \pm 0,61 | 3,71 \pm 0,91 | >0.05 | 2,95 \pm 0,82 | 2,99 \pm 0,66 | >0.05 |
| FT ₄ (ng/dl) | 1,55 \pm 0,79 | 1,77 \pm 1,14 | >0.05 | 1,34 \pm 0,36 | 1,29 \pm 0,23 | >0.05 |

Kontrol grubunda guatrı olan ve olmayanlar tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında arada istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). DM'lu grupta da guatrı olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında istatistiki açıdan arada anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol ve DM'lu grupta guatrı olanlar kendi içinde karşılaştırıldığında T₄ açısından fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol ve DM'lu grupta guatrı olmayan vakalar karşılaştırıldığında T₃, T₄, sT₃ açısından fark saptandı ($p<0.05$).

Kontrol grubunda idrar iyotu 16 μ g/L ile 409 μ g/L arasında değişmekte olup ortalama 152,68 μ g/L, DM grubunda da 1 μ g/L ile 356 μ g/L arasında değişmekte olup ortalama 124,76 μ g/L bulundu. DM'lu grubun idrar iyot ortalaması düşük olmakla birlikte arada istatistiksel olarak bir fark olmayıp ($p>0.05$) her iki grup da WHO kriterlerine göre normal idrar iyot düzeyine sahipti.

DM ve kontrol grubunda guatrlı ve guatrsız vakaların idrar iyot değerleri Tablo 12'de verildi.

Tablo 12. DM'lu hastalarda ve kontrollerde Guatr (+) ve guatr(-) bireylerin idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması (ort±SD)

| | Kontrol | | Diyabetes Mellitus | | P değeri |
|----------|------------------------|--|-------------------------|--|----------|
| | İdrar iyotu(µg/L) | | İdrar iyotu(µg/L) | | |
| Guatr(+) | 129,80±42,01 (n=9) | | 127,92±103,04 (n=30) | | >0.05 |
| Guatr(-) | 160,31±80,66 (n=27) | | 121,38±118,60 (n=28) | | >0.05 |

Kontrol ve DM grubunun guatrlı ve guatrsız vakalarının idrar iyot düzeyi ortalamaları alındığında tüm vakaların ortalaması normal sınırlardaydı. Guatrlı ve guatrsız vakaların idrar iyot ortalaması kontrol grubundan daha düşük bulunmasına rağmen idrar iyot düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05).

TSHRA, Anti-Tg, Anti-TPO antikorları pozitif ve negatif olan vakaların dağılımı Tablo 13'de gösterildi.

Tablo 13. Kontrol ve Diyabetes Mellitus grubunun tiroid otoantikorlarının karşılaştırılması

| | Kontrol | | Diyabetes Mellitus | | P değeri |
|---------------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|----------|
| | Antikor(+) | Antikor(-) | Antikor(+) | Antikor(-) | |
| Anti-Tg (IU/ml) | 1 (2,8) | 35 (97,2) | 10 (17,2) | 48 (82,8) | =0.04 |
| Anti-TPO (IU/ml) | 1 (2,8) | 35 (97,2) | 12 (20,7) | 46 (79,3) | =0.015 |
| TSHRA (U/L) | 12 (33,3) | 24 (67,3) | 14 (24,1) | 44 (75,9) | >0.05 |

* parentez içindeki değerler % olarak sıklığı göstermektedir

Her iki grup tiroid otoantikorları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında Anti-Tg, Anti-TPO açısından belirgin fark saptanırken TSHRA açısından fark saptanmadı (p>0.05). Anti-Tg ve Anti-TPO düzeyi DM'lu grupta kontrol grubuna göre daha fazlaydı

($p < 0.05$). İstatistiki olarak anlamlı olmamasına karşın TSHRA DM'lu grupta daha fazlaydı.

Tiroid otoantikorlarından (Anti-Tg, Anti-TPO, TSHRA) herhangi bir tanesi pozitif olan olgularla negatif olanların karşılaştırılması Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14. Diyabetes Mellitus'lu ve kontrol grubunda antikor (Anti-Tg, Anti-TPO, TSHRA) pozitif ve negatif olan vakaların karşılaştırılması

| | Kontrol | | P değeri | Diyabetes Mellitus | | P değeri |
|-------------------------|------------------------|------------------------|----------|------------------------|------------------------|----------|
| | Antikor pozitif (n=13) | Antikor negatif (n=23) | | Antikor pozitif (n=26) | Antikor negatif (n=32) | |
| T ₃ (ng/ml) | 1,57±0,32 | 1,71±0,40 | >0.05 | 1,37±0,55 | 1,21±0,28 | >0.05 |
| T ₄ (µg/dl) | 10,03±2,04 | 9,26±1,95 | >0.05 | 7,52±2,56 | 7,83±1,68 | >0.05 |
| sT ₃ (pg/ml) | 3,48±0,53 | 3,67±1,00 | >0.05 | 3,08±0,86 | 2,87±0,62 | >0.05 |
| sT ₄ (ng/dl) | 1,29±0,17 | 1,95±1,25 | >0.05 | 1,35±0,39 | 1,27±0,18 | >0.05 |
| TSH(µIU/ml) | 2,48±1,28 | 2,03±0,93 | >0.05 | 3,65±4,10 | 2,49±1,24 | >0.05 |
| SağTV(mL) | 2,12±0,90 | 1,92±1,08 | >0.05 | 3,71±2,07 | 3,46±1,74 | >0.05 |
| SolTV(mL) | 1,94±1,01 | 1,72±1,09 | >0.05 | 3,40±1,99 | 2,77±1,44 | >0.05 |
| Total TV(mL) | 4,07±1,86 | 3,63±2,16 | >0.05 | 7,12±3,91 | 6,23±3,13 | >0.05 |
| İyot düzeyi(µg/L) | 143,61±52,02 | 157,81±84,05 | >0.05 | 132,7±109,7 | 118,30±111,87 | >0.05 |

Kontrol grubunda antikor pozitif olan olgularda T₄, TSH, sağ tiroid volümü, sol tiroid volümü, total volüm değerleri antikor negatif olan gruptan daha yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). DM'lu grupta antikor pozitif olan vakaların da T₃, sT₃, sT₄, TSH, sağ tiroid volümü, sol tiroid volümü, total tiroid volümü, idrar iyot düzeyi antikor negatif olan vakalardan daha fazlaydı ancak bu iki grup arasında da istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol ve DM'lu grupta antikor negatif olan vakalar arasında T₃, T₄, sT₃, sağ-sol-total TV açısından anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Antikor pozitif vakalar arasında ise T₄, sağ-sol-total TV açısından anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$).

DM'lu grupta Anti-Tg ve Anti-TPO pozitif olan olgularla negatif olan olguların karşılaştırılması Tablo 15'de açıklandı.

Tablo 15. Diyabetes Mellitus'lu grupta antikor (Anti-Tg, Anti-TPO) pozitif ve negatif olan olguların karşılaştırılması

| | Antikor pozitif n=15 | Antikor negatif n=43 | P değeri |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| T ₃ (ng/ml) | 1,32±0,65 | 1,28±0,33 | >0.05 |
| T ₄ (µg/dl) | 7,19±2,20 | 7,87±2,08 | >0.05 |
| TSH(µIU/ml) | 4,59±5,24 | 2,47±1,13 | >0.05 |
| sT ₃ (pg/ml) | 2,96±0,99 | 2,97±0,65 | >0.05 |
| sT ₄ (ng/dl) | 1,40±0,49 | 1,28±0,20 | >0.05 |
| Sağ TV(m L) | 4,14±2,05 | 3,38±1,81 | >0.05 |
| Sol TV(m L) | 3,59±1,82 | 2,87±1,68 | >0.05 |
| Total TV(m L) | 7,73±3,68 | 6,25±3,40 | >0.05 |
| İyot düzeyi(µg/L) | 131,91±111,58 | 122,27±110,52 | >0.05 |

DM'lu grupta antikor pozitif (TPO ve Tg) olan olgularda T3, TSH, sT4, sağ tiroid volümü, sol tiroid volümü, total tiroid volümü ve idrar iyot düzeyi negatif olanlardan daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Anti-TPO, Anti-Tg, TSHRA pozitif olan kontrol grubu olgularının özelliklerinin dağılımı Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Antikor pozitif olan kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri

| Yaş(ay) | Cinsiyet | TSH (µIU/ml) | Anti-Tg (IU/ml) | Anti-TPO (IU/ml) | TSHRA (U/L) | İyot (µg/L) | TV (m L) |
|---------|----------|-----------------|--------------------|---------------------|----------------|----------------|-------------|
| 86 | K | 2,87 | - | + | - | 54,3 | 2,68 |
| 206 | E | 1,32 | - | - | + | 116,0 | 5,75 |
| 161 | E | 2,19 | - | - | + | 135,3 | 5,36 |
| 197 | K | 0,86 | - | - | + | 158,3 | 8,61 |
| 101 | E | 5,32 | - | - | + | 204,3 | 3,66 |
| 76 | K | 2,22 | - | - | + | 239,1 | 2,24 |
| 117 | K | 3,01 | - | - | + | 204,3 | 3,13 |
| 67 | E | 1,97 | - | - | + | 137,5 | 2,89 |
| 60 | E | 2,80 | - | - | + | 165,5 | 2,32 |
| 106 | K | 1,49 | - | - | + | 89,9 | 4,18 |
| 76 | K | 1,89 | + | - | + | 151,2 | 3,12 |
| 82 | K | 4,65 | - | - | + | 123,2 | 2,97 |
| 95 | K | 1,65 | - | - | + | 88,0 | 6,00 |

Kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitif olan hastaların sekizi kız beşi erkekti. Bu olgulardan ikisinin TSH değeri normalden daha yüksekti. Antikor pozitif olan vakaların üç tanesinde idrar iyot düzeyleri normalden düşüktü. Antikor pozitif olan vakalardan beş tanesinde guatr mevcuttu.

Kontrol grubunda guatrı olan vakaların özellikleri: Guatrı olan beş vakanın dördü kız biri erkekti. Guatrı olan erkek vakanın TSH değeri normalden yüksek olup kızların TSH değerleri normal sınırlarda bulundu. Guatrı olan iki hastanın iyot eksikliği mevcuttu. Guatrı olan tüm vakaların TSHRA pozitif olup bir vakada Anti-Tg ve TSHRA' u birlikte pozitif. Kontrol grubunda guatr varlığı ile otoantikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.05$).

Kontrol grubunda iyot eksikliği olan vakaların özellikleri: İyot eksikliği olan üç vaka da kızdı ve bunların iki tanesinin guatrı mevcuttu. İyot eksikliği olan bir vakada Anti-TPO pozitif diğer iki vakanın TSHRA' u pozitif. İyot eksikliği olan üç vakanın da TSH değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu.

Kontrol grubunda yüksek TSH değeri olan vakaların özellikleri: TSH değeri yüksek olan vakaların biri kız biri erkekti. Erkek vakanın aynı zamanda guatrı mevcuttu. Bu iki vakanın da idrar iyot düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Bu iki vakanın da TSHRA pozitif.

Anti-TPO, Anti-Tg, TSHRA pozitif olan DM' lu olguların özelliklerinin dağılımı Tablo 17' de gösterildi.

Vaka grubunda tiroid otoantikor pozitif olan hastaların 15' i kız 11' i erkekti. Bu hastalardan 10 tanesinde Anti-Tg, 12 tanesinde Anti-TPO, 14 tanesinde TSHRA pozitifliği mevcut idi. Tiroid otoantikor pozitif olan dört hastanın TSH değeri normalden yüksekti. Tiroid otoantikor pozitif olan 7' si kız 7' si erkek ondört hastanın tiroid ultrasonografisine göre guatrı mevcuttu. Otoantikor pozitif olan on hastada iyot eksikliği mevcuttu. Diabet hastalarının dokuzunda tanı anında otoantikor pozitifliği mevcuttu .

Diabetes mellituslu guatrı olan vakaların özellikleri: Bu vakaların 7' si kız, 7' si erkekti. Guatr tespit edilen vakaların dördünde iyot eksikliği mevcuttu. Biri kız biri erkek iki olgunun TSH değeri normalden yüksekti. Bu vakaların dört tanesinde TSHRA pozitifliği, beş vakada Anti-TPO pozitifliği, bir vakada Anti-Tg pozitifliği mevcuttu. Ayrıca üç vakada Anti-Tg ve Anti-TPO pozitifliği, bir vakada da üç otoantikor pozitifliği beraber bulunmakta idi. Diabetes mellituslu vakalarda otoantikor pozitifliği ile guatr arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$)

Diabetes mellituslu iyot eksikliği olan vakaların özellikleri: İyot eksikliği olan on vakanın altısı kız dördü erkekti. İyot eksikliği olan iki erkek olgunun TSH değeri normalden yüksek bulundu. İki erkek, iki kız vakanın guatrı mevcuttu. İyot eksikliği olan dört olgunun TSHRA , bir olgunun Anti-TPO, bir olgunun da Anti-Tg pozitifliği tespit edildi. İyot eksikliği olan vakalarımızın dördünde Anti-Tg ve Anti-TPO antikor birlikteliği vardı.

Tablo 17. Antikor pozitif olan DM'lu olguların klinik ve biyokimyasal özellikleri

| Yaş (Ay) | Cinsiyet | DM Sür. (Ay) | TV (m L) | TSH (μ IU/ml) | Anti-Tg (IU/ml) | Anti-TPO (IU/ml) | TSHRA (U/L) | İYOT (μ g/L) |
|----------|----------|--------------|----------|--------------------|-----------------|------------------|-------------|-------------------|
| 192 | E | 41 | 8,05 | 7,37 | + | + | - | <20 |
| 192 | K | 39 | 12,59 | 2,11 | + | + | - | <20 |
| 12 | E | 1 | 2,39 | 3,44 | - | - | + | 356,4 |
| 156 | K | 1 | 10,70 | 1,22 | - | - | + | 58,8 |
| 192 | E | 120 | 13,79 | 1,47 | + | - | - | 218,3 |
| 108 | K | 1 | 6,40 | 1,55 | - | + | - | 130,9 |
| 156 | E | 88 | 9,80 | 1,26 | - | + | - | <20 |
| 156 | E | 4 | 4,64 | 3,76 | - | - | + | 230,0 |
| 72 | K | 26 | 2,75 | 1,86 | - | - | + | <20 |
| 96 | E | 8 | 5,06 | 2,87 | - | - | + | 163,1 |
| 120 | K | 96 | 4,03 | 2,13 | - | - | + | 153,5 |
| 70 | E | 1 | 4,77 | 2,68 | - | - | + | 158,3 |
| 179 | E | 1 | 5,83 | 1,86 | - | - | + | <20 |
| 137 | K | 52 | 6,66 | 11,80 | + | + | + | 193,5 |
| 143 | K | 1 | 4,44 | 11,90 | + | + | + | 268,0 |
| 159 | K | 4 | 12,50 | 3,12 | - | + | - | 165,5 |
| 145 | K | 58 | 4,87 | 2,15 | - | - | + | 201,5 |
| 84 | K | 1 | 2,97 | 2,69 | + | - | - | <20 |
| 86 | K | 1 | 3,52 | 2,07 | + | + | - | 215,5 |
| 194 | K | 5 | 2,65 | 1,21 | + | + | - | <20 |
| 201 | K | 1 | 7,48 | 1,32 | + | - | + | 230,0 |
| 78 | E | 36 | 6,93 | 18,04 | + | + | - | <20 |
| 186 | K | 96 | 17,22 | 1,87 | - | - | + | 144,3 |
| 164 | K | 111 | 7,00 | 2,44 | - | - | + | <20 |
| 143 | E | 32 | 6,09 | 0,90 | - | + | - | 242,2 |
| 155 | E | 23 | 12,05 | 2,06 | - | + | - | 274,8 |

Diabetes mellituslu yüksek TSH değeri olan olguların özellikleri: TSH değeri yüksek olan olguların ikisi kız ikisi erkekti . Bu vakalardan biri kız biri erkek iki vakanın guatrı vardı Ayrıca iki vakada iyot eksikliği tespit edildi. İki vakada Anti-Tg ve Anti-TPO pozitifliği, iki vakada da her üç antikor pozitifliği bulundu.

5. TARTIŞMA

İyot insan vücudunda düşük miktarda bulunan bir eser elementtir. Temel fonksiyonu tiroid hormon biyosentezinde rol almasıdır. İE dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkileyen ve bazı bölgelerde oldukça sık rastlanan toplumsal bir sorundur (1, 16). Koloğlu'nun 1960'lı yıllarda yaptığı çalışmada Karadeniz bölgesi besinleri ve içme sularında iyot içeriğinin düşük olduğunu saptamış ve doğal guatrojenlerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi üzerinde durmuştur (5, 55). Giray'ın 1999 yılında Maçka ve Şalpazarı ilçesinde yaptığı çalışmada guatr prevelansını Maçka'da % 21,6, Şalpazarı'nda % 50,1 oranında bulurken, toplam guatr grubunda idrar iyot düzeyleri üzerinden yapılan evreleme % 39,6 oranında ağır, % 54,1 oranında orta ve % 4,2 oranında hafif İE olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan ölçümlerde yöre sularının iyot içeriğinin düşük olduğu ($<2.5\mu\text{g/L}$) bulunmuştur (64). Erdoğan'ın 1997-99 yılları arasında 20 bölgede yaptığı guatr prevelans çalışması sonucunda Trabzon'da % 39, Bayburt'ta % 42 oranında guatr tespit edilmiştir. Bu illerde üriner iyot atılımı sırayla 14 ve 16 $\mu\text{g/l}$ düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlarla Bayburt ve Trabzon şiddetli İE olan bölgeler arasındadır (8). Sofra tuzlarının 1999'da iyodizasyonu kanunu zorunlu hale getirildikten sonra 2002 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışma sonucunda üriner iyot atılımı Bayburt'ta 66 $\mu\text{g/l}$, Trabzon'da ise 113 $\mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur. İki bölgede de belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlarda bölgemiz T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı tarafından düzeltilmiş İE bölgesi kabul edilmiştir (9).

Yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmunitesine katkısı, özellikle genetik olarak yatkın olanlarda, son yıllarda bilinen bir gerçektir. Yapılan populasyon çalışmalarının çoğunda İE bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevelansında artış görülmüştür. Klinik çalışmalarda da iyot içeren bazı ilaçların örneğin amiodaronun kullanılması ile tiroidit gelişmesi arasında bir ilişki saptanmıştır (71).

DM ve OİTH arasında iyi bilinen bir ilişki vardır. DM'lu hastaların % 20'si, klinik OİTH'na ilerleyen % 50 oranında tiroid otoantikörleri taşımaktadır. Buna karşılık OİTH'lı

çocukların % 2,3'ü adacık hücresi antikorları taşımaktadır. Her iki hastalığın gelişimine etken, ortak bir genetik etkinin olduğuna dair deliller mevcuttur (121- 123).

Bu çalışmadaki amacımız zaten otoimmün tiroidit riski yüksek bir grup olan DM'lu hastalarımızda iyot suplemantasyonu sonrasındaki OİTH sıklığını saptamaktır. Çalışmaya Pediatrik Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen yaş ortalaması 139.17 ay olan 58 DM hastası alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ortalaması 118 ay olan 36 vaka alındı. Tüm vakaların tiroid volüm ortalamaları referans değerlerle karşılaştırıldığında kontrol grubunda 9 (% 25), vaka grubunda ise 30 (% 51,7) kişide guatr mevcuttu. Her iki grup guatr varlığı açısından karşılaştırıldığında DM'lu grupta anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p<0.0005$)

Tiroid volümünü etkileyen bir çok etken bulunmaktadır. Günlük iyot alımının yanı sıra, genetik olaylar, çevresel faktörler ve coğrafik farklılıklar tiroid volümünü etkilemektedir. Ayrıca yaş, cinsiyet ve BMI ile tiroid volümünün pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Normal tiroid bezi erkeklerde kadınlara göre daha büyüktür. Bu erkeklerin vücut yüzeylerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Chanoine , tiroid volümü ile en iyi korelasyonun vücut yüzeyi arasında olduğunu tespit etmiştir (135). Müller-Leisse'de en iyi korelasyonun vücut yüzeyi ile tiroid volümü arasında olduğunu saptamışlardır (136). Biz de vakalarımızda tiroid volümünü etkileyen faktörlerden olan yaş, cinsiyet ve BMI tayini yaptık kontrol ve DM'lu gruplar arasında bu açıdan istatistiki bir fark yoktu ($p>0.05$). Türkiye'de 1974 Beslenme Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırmasına göre ulusal düzeyde 5-17 yaş grubunda genel olarak her iki cinste % 16,4 zayıflık, % 4,1 oranında boy kısalığı gözlenmiştir. Onsekiz yaş üstü bireylerin bel/kalça oranlarına ve BMI'lerine bakıldığında ise guatrı olan bireylerde, olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (137). Bu sonuçlar bize endemik guatr bölgesinde yaşayan tüm bireylerin iyot yetersizliğinden az veya çok etkilendiğini ve büyüme üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. DM ve kontrol grubumuzun antropometrik değerler açısından birbirinden farksız olması dolaylıda olsa çalışma öncesinde her iki grubun İE açısından benzerlik gösterdiğini telkin eder niteliktedir.

Adölesan, gebelik, emzicilik, menapoz gibi dönemlerde vücudun iyot gereksinimi artar. Bununla beraber bireyin yaşadığı çevre koşullarında yetersiz olan iyot nedeniyle tiroid bezi, gereksinimi sağlamak için daha çok çalışarak hipertrofiye ve hiperplaziye uğramakta ve guatr oluşmaktadır (138). İyot yetersizliği hastalıklarını önleme yöntemlerinden biri olan iyotlu tuz ile profilaksi; özellikle endüstrileşmiş toplumlar için

önerilen bir yöntemdir. Ülkemizde de bu yöntem kullanılmaktadır (8). Bizim çalışmamızın sonucunda vakalardan 41 (% 70,7) aile iyotlu tuz kullanıyorken kontrol grubunda bu sayı 30 (%83.3)'du. Düzenli iyotlu tuz kullanma alışkanlığı kontrol grubundan 26 (% 72,2), vaka grubundan 28 (% 48,3) ailde mevcuttu. Gruplar arasında iyotlu tuz kullanma alışkanlığı açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ayrıca bizim çalışmamızın sonucunda DM'lu grubun iyotlu tuz kullanma süresi 104,2 ay, kontrol grubunun ise 95,6 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Sağlık Bakanlığının 1995 yılında başlattığı İEH'nın kontrolü programının etkin ve sürekli bir şekilde devam ettirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymuştur.

Keleş ve Yücel 1987 yılında Kışlacık ve Kuruçay'da yaptığı araştırmada, bireylere iyotlu tuz kullanmama nedenleri sorulmuş, buna göre % 51,3'ünün iyotlu tuz kullanması gerektiğini bilmediği ortaya çıkmıştır (139). Bizim çalışmamızın sonucunda kontrol grubundan 23 (% 63,9) kişinin iyot hakkında bilgisi varken 32 (% 88) kişi iyotlu tuzun ne olduğunu biliyordu. Vaka grubunda ise 31 (% 53,4) kişi iyot hakkında bilgiye sahip olup 52 (% 88,9) kişide iyotlu tuzun ne olduğunu biliyordu. İyot hakkındaki bilgi ve iyotlu tuz hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Aynı aile fertlerinin ve aynı toplumun bir kısmında, tiroid hiperplazisinin saptanması genetik etmenin rolünün incelenmesini gerektirmektedir. OİTH, immün sistemin tiroidin otoantijenlerine karşı immün yanıt oluşturması ile ortaya çıkmaktadır. Tiroid hücrelerine karşı oluşturulan ve sonunda doku hasarı ile sonuçlanan immün atak, genetik faktörlerin oluşturduğu zeminde, çevresel faktörlerin katkısı ile oluşur. OİTH, bir aile içinde birçok bireyde ortaya çıkabilir (78-80). Bizim olgularımızın toplam 22 (% 37,9)'inde aile öyküsünde yakın akrabalarda guatr varken, 36 (% 62,1)'inde yoktu. Kontrol grubunun ise 20 (% 55,6)'sinde guatr varken, 16 (% 44,4)'ünde yoktu. Kontrol ve DM'lu grupta aile hikayesi açısından arada anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$).

İyot eksikliği ile ilgili hastalıkların değerlendirilmesinde tiroid volümünün saptanması önemlidir. Bunun için inspeksiyon ve palpasyon ilk yapılması gereken muayene yöntemidir (140). Epidemiyolojik çalışmalarda palpasyonla tiroid volümünün değerlendirilmesi kolay, pratik ve maliyetinin düşük olması nedeni ile tercih edilmesine karşın, hafif guatr vakalarında ve çocuklarda, tiroid ultrasonografisine göre hata payı % 30-40'lara çıkmaktadır (136, 141). Ultrasonografi ile tiroid volümünün değerlendirilmesinin hata payı olmasına karşın, bu oran % 10 düzeyindedir (136). Okul çağı çocukları, guatr yönünden değerlendirmede ultrasonografinin kullanılması önerilmektedir. Özellikle düşük

evre (Evre 1) guatrı değerlendirmek için tiroid volümünün ultrasonografik olarak ölçülmesinin gerekliliği daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğunda vurgulanmaktadır. Smyth'in çalışmasında ise tiroid volümünün saptanmasında, ultrasonografinin sensivite ve spesifitesini % 51,7 ve % 91,5 olarak saptandı (142-144).

Bizim çalışmamızın sonucunda DM'lu grupta total tiroid volümü kontrole göre daha büyük olup DM'lu grup ile kontrol grubu arasında tiroid volümleri açısından belirgin bir fark bulunmuştur ($p<0.0005$). Her iki grupta da sağ tiroid lobu sola göre daha büyük bulunmuştur. Tüm vakaların tiroid volüm ortalamaları referans değerlerle karşılaştırıldığında DM' lu gruptan 30 (% 51,7), vaka grubundan 9 (% 25) kişide guatr mevcuttu. İki grup arasında belirgin bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Tiroid anormalliği vaka grubundan 5 kişide, kontrol grubundan ise 2 kişide tespit edilmiştir. Ayrıca bir DM'lu hastanın da tiroid nodülü mevcuttu.

Darcan; Muğla, Manisa, Uşak, Kütahya illerinde 6-15 yaşı grubu ilköğretim okulu çocuklarında palpasyon ve ultrasonografi ile guatrın belirlenmesinde farklılık saptamıştır. Guatr palpasyon yöntemiyle % 21,4 bulunmuş olup ultrasonografi ile % 8,4 oranında guatr saptanmıştır. Ayrıca tiroid volümlerinin yaşı ile arttığını bildirmişlerdir (143). Semiz Antalya'da yaptığı çalışmada palpasyon ile guatr prevalansını % 35 olarak bulurken ultrasonografi ile guatr prevalansını % 34 olarak saptadı (144). Erdoğan, Ankara'da 9-11 yaşı grubu okul çocuklarında yaptığı çalışmada ultrasonografik olarak guatr sıklığını % 26,7, Kastamonu'da % 40,3, Bayburt'ta % 44,8 ve Trabzon'da % 51,7 olarak bulmuştur (57). Bizim çalışmamızda guatr tespitinde hata payını minimuma indirmek için tiroid volümleri ultrason ile değerlendirildi. Bizim çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında vaka grubumuzun guatr oranının % 51,7 daha önce Erdoğan tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile örtüştüğü ve kontrol grubumuzun sonuçlarının ise genel popülasyondaki guatr oranından daha düşük % 25 olduğunu göstermektedir.

Szabolcs'nın yaptığı çalışmada da İE bölgelerinde tiroid volümünü 21,9 ml, iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde 13,6 ml olarak saptamışlarken, bol iyot tüketimi olan bölgelerde ise bu rakamı 15,1 ml olarak bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızın sonucunda kontrol grubunun tiroid volüm ortalaması 3,79 ml, vaka grubunun ortalaması ise 6,63 ml olarak bulunmuştur. Bizim bölgemizde iyot alımının yeterli olduğu bölgeler arasında yer almaktadır. Takalo ise hem genel popülasyonda hem de kız ve erkeklerde ayrı ayrı olmak üzere sağ lobun soldan anlamlı düzeyde büyük olduğunu saptamışlardır (145). Müller-Leisse ve Foo'da tiroidin sağ lobun anlamlı düzeyde soldan büyük olduğunu saptamışlardır

(136). Kurtoğlu Kayseri bölgesinde yaptığı çalışmada yine sağ lobun sola göre daha büyük olduğunu saptamıştır (146). Bizim çalışmamızın sonucu da literatürü destekler nitelikteydi ve sağ tiroid lobu sola göre kontrol ve diyabet grubunda büyük olarak bulunmuştu.

Toplumda muayene ile saptanan tiroid nodül sıklığı % 4-6 düzeyindedir (147). Ciddi İE olan Tanzania, Ekvator ve Fiji'de tiroid nodülü oluşumu ile İE derecesi arasındaki ilişkinin varlığı bilinmektedir (148). Yine Marshall Adaları'nda orta derecede İE ile nodül oluşumu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (148). Gutekunst yaptığı çalışmada bu ilişkiyi desteklemiştir. Bu çalışmada, Almanya'da nodül prevalansı ultrasonografi ile % 13,4, İsveç'te % 2,6 olarak saptanmıştır (149). İE'nin sadece tiroid volümünü artırmadığı, aynı zamanda nodül oluşumuna da katkıda bulunduğu bilinmektedir (149). Takahashi. endemik İE bulunan Marshall Adaları'nda tiroid nodüllerini palpasyonla % 13 ultrasonografi ile % 28 olarak bulmuştur. Yine özellikle kadınlarda tiroid nodül sıklığı İE bölgelerinde artmaktadır (148). Nodüler guatr oluşumu yaşla artmaktadır. Aynı zamanda OİTH ile nodül oluşumu arasında ilişki bulunmaktadır (12). Bizim çalışmamızda da DM'lu bir kız vakada tiroid nodülü tespit ettik. Bizim çalışmamızın sonucunda nodül oranını düşük bulmamız vaka grubumuzun yaş ortalamasının küçük olmasından olabilir.

Hansen DM'lu hastalar ve kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada DM'lu olgularda tiroid hacmi 8,6 ml, kontrol grubunda ise bu değeri 8,7 ml olarak bulmuştu. DM'lu ve kontrol grubu tiroid volümü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu (15). Bizim vakalarımız da ise DM'lu grupta tiroid hacmi 6,63 ml, kontrol grubunda 3,79 ml olup, DM'lu grupta tiroid volümü anlamlı derece büyüktür ($p < 0.0005$). Hansen'in çalışmasında DM'lu grupta morfolojik anormallik % 42, kontrol grubunda ise % 11 olarak bulunmuş olup iki grup arasında belirgin bir fark bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızın sonucunda ise tiroid anormalliği vaka grubundan 5 (% 8,6) kişide, kontrol grubundan ise 2 (% 5,5) kişide tespit edilmiştir. Darendeliler de yaptığı çalışmada DM'lularla kontrol grubu arasında tiroid volümü bakımından anlamlı bir fark bulamamış. DM'lu vakaların 83 tanesinin sadece ikisinde ultrason anormalliği göstermişlerdir (151). Bianchi, tiroid hastalığı hikayesi olmayan 45 DM'lu hastayı kapsayan çalışmalarında DM'lu olgularla kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşleştirildiklerinde vaka grubunda belirgin bir volüm yüksekliği tespit etmiştir (152). Bizim sonuçlarımız Hansen ve Darendeliler'in çalışması ile uyumsuz, Bianchi'nin sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonucunda otoantikoru pozitif olanlarla negatif olanlar karşılaştırıldığında tiroid volümü açısından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubumuzda antikor pozitif olan

vakalardan beş tanesinde ultrasonografiye göre guatr tespit edilmiştir. Vaka grubumuzda ise bu sayı daha fazla olup ondört olarak bulunmuştur. Vaka sayıları kısıtlı ve yapıldıkları coğrafi bölgeler farklı olan bu çalışmalarda farklı sonuçlar çıkması beklenen bir durumdur. Bölgemiz zaten iyi bilinen bir endemik guatr bölgesidir. Diabetes mellituslu hastalarımız ise hem tiroid üzerindeki muhtemel sinsi otoimmün harabiyetin etkisi altında hem de iyot suplemantasyonunun etkisi altındadır. Bu nedenlerle DM'lu grupta normal popülasyona göre guatr oranının daha fazla olması beklenen bir sonuçtur.

Deney hayvanlarında İE'nin gözlenen ilk etkileri serum T_4 seviyelerindeki düşmedir. İE çok ağır değilse serum T_4 'ü genellikle normal kalır. Serum T_4 düzeylerindeki düşüş, bir şekilde pituiter bez üzerinde T_3 'ün geri bildirim (feedback) etkisini azalmaya ve TSH salınımında artışa sebep olacaktır. Bu İE'ne verilen en önemli fizyolojik cevaptır. İyot alımı, günlük 100 μg 'nin altına inince TSH'nin yükselmesi tiroid bezinin otoregülasyonu mekanizmaları ile guatr oluşmaktadır. Ağır olmayan iyot eksikliğinde, TSH ve T_3 yüksek veya normalken, T_4 düşük ya da normaldir (17).

Bizim çalışmamızın sonucunda DM'lu vakaların TSH değeri 3,01 $\mu\text{IU/ml}$, kontrol grubunda ise 2,19 $\mu\text{IU/ml}$ bulduk. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı ancak DM'lu vakalarda TSH'nin yüksek olduğu tespit edildi. DM' lu grupta T_3 1,28 ng/ml, T_4 7,69 ng/ml , sT_3 2,96 ng/dl ; kontrol grubunda ise T_3 1,66 ng/ml, T_4 9,54 ng/ml, sT_3 3.6 ng/dl bulduk; DM'lu grupta kontrol grubuna göre T_3 , T_4 , sT_3 düşük olduğu ve anlamlı bir fark olduğunu saptadık. sT_4 DM' lu grupta 1,31 ng/dl ,kontrol grubunda 1,71 ng/dl olup DM'lu hasta grubunda düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tüm vakaların ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri ortalamaları normal sınırlar arasındadır. HbA1c ölçümü, son 4-6 haftalık plazma glukozu hakkında bilgi verir. Çok iyi glisemik denilebilmesi için HbA1c'nin % 7'nin altında olması gerekir. Yapılan çalışmalarda glikozillenmiş hemoglobin düzeyleri ile tiroid fonksiyonları arasında oldukça sıkı bir ilişki saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda DM'lu grupta HbA1c ortalamasının % 7'nin üzerinde (% 10,66) olduğunu bulduk. DM'lu hastalarda metabolik kontrolün kötü olması tiroid fonksiyonlarını hem hipotalamo-hipofizer aks düzeyinde, hem de periferde T_4 'den T_3 oluşumu safhasında bozmaktadır. T_4 'ün T_3 'e perifer dönüşümü azalır T_4 düzeyi ve T_4 oluşum hızı normal iken serum T_3 konsantrasyonları azalırken, serum sT_3 konsantrasyonları artar. DM' lu hastaların düşük T_3 düzeyinde bile normal TSH düzeylerine sahip olmaları hipotalamo-hipofizer aksın bozulmasına bağlıdır (153).

Guatr ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmında İE'nin şiddetine bağlı olarak kompanse ve dekompanse hipotiroidizm saptanabilmektedir. Uygun, Elazığ'da ağır İE olan bir bölgede yaptıkları çalışmada guatrlı vakaların ortalama TSH, T_3 , T_4 düzeylerini normal sınırlarda bulmuşlardır (54). Teziç, ağır İE bölgesi olan Şalpaazarı'nda 6-20 yaş grubunda yaptıkları çalışmada ise ileri evre guatrlarda ortalama TSH, T_4 , T_3 düzeylerinde normal sınırlar içinde artma ve T_4 düzeyinde normal sınırlar içinde azalma saptamışlardır (58). Örmeci, orta derecede İE bölgesi olan Isparta'da yaptıkları çalışmada guatrlı vakaların TSH ve tiroid hormonlarını normal olarak bulmuştur (154). Orta derece İE bölgesi olan Erzurum'da Bilgen, çalışmasında guatrlı vakaların TSH ve ortalama tiroid hormon değerlerini normal sınırlarda buldu. Aynı şekilde ultrasonografik olarak guatr tanısı alan ve guatr tanısı almayan vakaların TSH ve tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda bulundu (155). Yordam, Büyükçakır'da 5-24 yaş yaptıkları çalışmada guatr saptanan vakaların % 39'unda izole TSH yüksekliği (Kompanse Hipotiroidizm) saptandı (53). Semiz, Antalya'da 6-11 yaş grubu okul çocuklarında yaptıkları çalışmada ultrasonografik olarak guatr saptadıkları vakaların TSH ve tiroid hormon düzeylerinin ortalamasını normal olarak bulmuştur. Ülkemizde orta ve ağır İE bölgelerinde, total ve serbest T_3 düzeylerinde artma olduğu bildirilmektedir. Total ve serbest T_3 düzeylerinde artma her zaman İE'nin bir göstergesi olmayabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde T_3 ve sT_3 ile guatr varlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır (144). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun sonuçları da Semiz, Örmeci, Uygun, Bilgen çalışmasını destekler nitelikte olup tüm vakalarımızın tiroid fonksiyon testleri normal aralıktaydı. Yine vakalarımızı ve kontrol grubumuzu kendi içinde guatrlı olan ve olmayanlar olarak ayırdığımızda her iki grupta guatrlı olan ve olmayanları arasında tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu sonuçlarda Semiz, Örmeci, Uygun ve Bilgen'in çalışmasını destekler nitelikteydi. İyot eksikliği olan bölgelerde her ne kadar iodotirozin deiodinaz enzim aktivasyonu yolu ile T_4 'ün T_3 'e dönüşümü artmakta ise de, aynı bölgede selenyum eksikliği de varsa bu dönüşüm yeterli olmamaktadır. Çünkü iodotirozin deiodinaz enzimi bir seloenzimidir. Yine guatrlı vakalar erken dönemde söz edilen kompensasyon mekanizmalarını kullanırken yaş ilerledikçe dekompanse hale gelmekte ve T_4 ile beraber T_3 düzeyleri düşmektedir (63). Bu nedenle yapılan çalışmalarda T_3 düzeyleri ile ilişkili farklı sonuçlar alınmış olabilir.

Kontrol grubunda tiroid otoantikor pozitif olan hastaların sekizi kız, beşi erkekti. Bu olgulardan ikisinin TSH değeri normalden daha yüksekti. Vaka grubunda tiroid otoantikor pozitif olan hastaların 15'i kız 11'i erkekti. Bu hastalardan 10 tanesinde Anti-Tg, 12 tanesinde Anti-TPO, 14 tanesinde TSHRA pozitifliği mevcut idi. Tiroid otoantikor pozitif olan dört hastanın TSH değeri normalden yüksekti.

Kordonouri, DM'lu hastalarda yaptıkları çok merkezli bir çalışmada TSH düzeyleri otoantikor pozitif olan hastalarda olmayan hastalara göre belirgin olarak yüksek bulmuştur. Bazı otoantikor negatif olan olgularda TSH yüksekliğine rastlanmıştır. Bu durum otoimmunitenin dışındaki diğer bazı sebeplerden (örneğin; tiroid disfonksiyonu ile sonuçlanan iyot eksikliği) kaynaklanabileceği belirtilmiştir (122). Hansen, DM'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum tiroid hormonları ve TSH değerleri bakımından DM'lu vakalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmiştir (15). Bizim çalışmamızın sonucunda ise DM'lu ve kontrol grubu arasında TSH ve sT₄ açısından istatistiksel fark olmadığı bunun yanı sıra T₃, T₄ ve sT₃ açısından fark olduğu tespit edilmiştir. Yalnız tüm vakalarımızın sonuçlarının ortalaması normal sınırlar içindedir. Ayrıca biz vakalarımızı ve kontrol grubumuzu kendi içinde antikor pozitif ve negatif olarak ayırdığımızda tiroid fonksiyonları açısından arada anlamlı bir fark bulunmadı.

İdrar iyot düzeylerinin belirlenmesi, alınan iyotun önemli bir kısmının kaybedildiği yer olduğundan kişinin iyot alımı konusunda bilgi verir. Bölgesel çalışmalarda da idrar iyotu ortalamaları bilgi vericidir. İdrar iyodunu, idrar kreatininine oranlayarak yapılan metod, kreatinde olabilen değişiklikler nedeniyle artık kabul edilmemektedir, 24 saatlik idrarı toplayarak bakılan iyot düzeyi yöntemi önerilmektedir. Ancak geniş saha çalışmalarında, bu yöntemin uygulama zorlukları nedeniyle, fraksiyone idrarlarda iyot ölçümü yapılmaktadır. Büyük gruplarda çalışıldığında, bu sonuçların 24 saatlik idrarda yapılacak iyot analizi ile büyük korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bir bölge için yapılacak 50 fraksiyone idrar analizinin ortalaması bölgenin iyot düzeylerini yansıtmaktadır (156). Çalışmamızda DM'lu grupta idrar iyot düzeyi 124,76±109,80 µg/L, kontrol grubunda 152,68±73,59 µg/L olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı(p>0.05). Dünya sağlık örgütünün kriterlerine göre her iki grubun idrar iyot ortalaması normal sınırlardadır.

İdrarla atılan iyot miktarları ile ilgili olarak, Türk populasyonu için yeterli sayıda veri yoktur. Aydın yaptığı çalışmada Kayseri bölgesindeki idrar iyodunu 3,91±3,97 µg/dl olarak orta şiddette düşük saptadı (157). Erdoğan 1997 yılında yaptığı çalışmada ise

Ankara'da yaş ortalaması 9-11 olan çocuklarda idrar iyot düzeyleri $30,53 \pm 36,24 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur (57). Giray, 1999 yılında Maçka ve Şalpaazarı ilçesinde yaptığı çalışmada guatr grubunda idrar iyot düzeyleri üzerinden yapılan evreleme % 39,6 oranında ağır, % 54,1 oranında orta ve % 4,2 oranında hafif iyot eksikliği olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan ölçümlerde yöre sularının iyot içeriğinin düşük olduğu ($<2.5 \mu\text{g/L}$) bulunmuştur (64). Erdoğan'ın 1997-99 yılları arasında 20 bölgede yaptığı guatr prevelans çalışması sonucunda Trabzon'da % 39, Bayburt'ta % 42 oranında guatr tespit edilmiştir. Bu illerde üriner iyot atılımı sırayla 14 ve $16 \mu\text{g/l}$ düzeyinde bulunmuştur. Bu sonuçlar ile Bayburt ve Trabzon şiddetli İE olan bölgeler arasındadır. Bin dokuzyüz doksandokuz yılında getirilen sofrta tuzlarının iyodizasyonu kanunundan sonra 2002 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışma sonucunda üriner iyot atılımı Bayburt'ta $66 \mu\text{g/l}$, Trabzon'da ise $113 \mu\text{g/l}$ olarak bulunmuştur. İki bölgede de belirgin bir artış tespit edilmiştir (8). Bu da bölgemizin düzeltilmiş İE bölgesi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında Erdoğan'ın çalışmasının sonucunu desteklemektedir. Kontrol ve DM grubunun guatrlı ve guatrsız vakalarının idrar iyot düzeyi ortalamaları alındığında tüm vakaların ortalaması normal sınırlardaydı. Guatrlı ve guatrsız vakalar kontrol ve DM grubu ayrı ayrı idrar iyot düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kronik lenfositik tiroidit'in gelişimi ve diet iyodunun aşırı tüketimi arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda takviye diet iyodunun alımı ile tiroiditin prevelansının arttığı bulunmuştur. İE olan coğrafi bölgelerde iyot takviyesi yapıldığında, lenfositik infiltrasyonda Tg ve TPO otoantikörlerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. İyodun tiroiditi indüklediğini destekleyen başka bir bulguda , iyotça zengin ilaçlara (amiodaron, bir antiaritmik) maruz kalan hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan gelmiştir ki bunlarda Tg otoantikörlerinde anlamlı derecede artışlar görülmüştür. Hayvan deneylerinde de aşırı iyodun OİTH olma riskini artırdığı kanıtlanmıştır (71).

Bizim çalışmamızın sonucunda DM'lu grupta Anti-Tg pozitifliği 10 (% 17,2) vakada, Anti-TPO pozitifliği 12 (% 20,7) vakada, TSHRA pozitifliği ise 14 (% 24,1) vakada bulunmuştur. Kontrol grubun da Anti-TPO ve Anti-Tg birer (% 2,8), TSHRA ise 12 (% 33,3) vakada pozitif bulunmuştur. Her iki grup tiroid otoantikörleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında Anti-Tg, Anti-TPO açısından belirgin fark saptanırken TSHRA açısından fark saptanmadı. Vaka grubunda tiroid otoantikoru pozitif

olan hastaların 15'i kız, 11'i erkekti. Bu hastalardan 10 tanesinde Anti-Tg pozitif, 12 tanesinde ise Anti-TPO, 14 tanesinde TSHRA pozitifliği mevcuttu. Tiroid otoantikoru pozitif olan dört hastanın TSH değeri normalden yüksekti. Tiroid otoantikoru pozitif olan ondört hastanın tiroid ultrasonografisine göre guatrı mevcuttu. Otoantikor pozitif olan on hastada İE mevcuttu. DM hastalarının dokuzunda tanı anında otoantikor pozitifliği mevcuttu .

DM ve OİTH arasındaki serolojik birlikteliği gösteren bir çok çalışma vardır. Bright, yaptığı çalışma da OİTH çocukların % 2,3 ünde adacık hücre antikorunu pozitif bulmuşlardır. DM'lu çocukların % 30 unda Anti-TPO ve/veya Anti-Tg'e karşı antikor saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 4,3'dür (123). Almanya'da Holl 495 DM 'lu hastada yaptığı bir çalışma da tiroid antikorlarının prevalansının yaşla birlikte dramatik olarak arttığı görülmüştür. Oranlar beş yaş dan küçük çocuklarda % 3,7, 15-20 yaş arası çocuklarda ise % 25,3 olarak bulunmuştur. Birçok araştırma klinik olarak da OİTH ve DM arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (124). Kontiainen bir çalışma da DM'lu hastaların % 11'inde OİTH tespit etmiştir (125). Bir diğer çalışma da Rolden ise DM'lu hastaların % 6 sında tiroid tedavisine ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (126). Smithson İngiltere'de yaptığı çalışmasında OİTH ve primer hipotiroidizmin DM'luların % 7,1'inde bulunduğunu tespit etmiştir (127).

Kordonouri, DM'lu hastalarda yaptığı çok merkezli bir çalışmada vakaların % 21,6'sında tiroid otoantikorlarından en az biri pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ileri yaştaki ve DM süresi uzun olan hastalarda tiroid otoantikor pozitiflik oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle tiroid otoimmunitesi kızlarda (% 63) daha yüksekti. TSH düzeyleri tiroid otoantikoru negatif hastalarla karşılaştırıldığında tiroid otoantikoru pozitif grupta anlamlı derece yüksekti (122). Hansen, yaptığı çalışmada DM'lu grupta 17 hastada (% 16,2) tiroid otoantikoru pozitif tespit etmiştir. Bu vakaların 11'i kız ve 2 'si erkekti. Kontrol grubunda ise sadece 2 (% 1,9) hastanın tiroid otoantikoru pozitif ve DM'lu gruptan anlamlı derecede farklılık göstermekteydi (15). Cardoso, DM'lu Afrika popülasyonunun % 46'sında serum tiroid otoantikorlarını yüksek seviyede tespit etmiştir (158). Fernandez, DM'lu hastalarda anti-TPO antikorlarının pozitifliğini yüksek bulmuş ve bu oranın kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (159). Prina, DM'da tiroid hastalığı prevalansının yüksek olduğunu ve hatta DM başlangıcı ne kadar erken yaşta ise OİTH'nın ortaya çıkma ihtimalinin de, o kadar fazla olduğunu bildirmiştir (77).

Yaş ilerledikçe özellikle kızlarda OİTH sıklığında artma olduğu bilinmektedir. Bilgen'in yaptığı çalışmada palpasyon metodu ile guatr saptanan 311 vakadan 7'sinde sadece Anti-TPO, 5'inde Anti-TPO ve Anti-Tg pozitif olmak üzere toplam 12 vakada (% 4) OİTH saptanmıştır (155). Yordam çalışmasında 232 vakadan bir vakada Anti-TPO' u müspet olarak bulmuştur (53). Şekeroğlu Van'da yaptığı çalışmada DM'lu hastalarda anti-Tg sıklığını % 25, anti-TPO sıklığını % 45 olarak tespit etmiştir. Ancak tiroid antikor seviyeleri ile DM'un yaşı ve süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (150). Bizim çalışmamızın sonuçlarında literatürü destekler nitelikte olup DM'lu grupta otoimmunitede belirgin bir artış tespit edilmiştir. Kız hastalarda erkeklere oranla otoantikor pozitifliği daha yüksek bulundu. Bu bulgumuzda literatürü desteklemektedir. Bizim sonuçlarımızdan literatürle örtüşmeyen bulgu tanı anında dokuz hastamızda yüksek otoantikor seviyesinin bulunmasıydı.

Özdemir'in 1996 yılında KTÜ.Pediyatrik Endokrinoloji bölümünde yaptığı "DM' lu hastalarda kronik komplikasyon prevalansı ön çalışması" adlı tez çalışmasında 60 DM'lu vakanın hiçbirinde otoantikor pozitifliğine rastlamamış. Bu çalışmada iyot suplementasyonu öncesi yapılmış bir çalışmaydı (32). Bu çalışmada tiroid otoantikoru olarak sadece Anti-TPO bakılmıştı. Buda bize DM'lu vakalarda otoimmunitede belirgin bir artış olduğunu göstermektedir. Son olarak bizim çalışmamızın sonucunda bulduğumuz belirgin TSHRA yüksekliğinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde yaptığımız incelemeler sonucunda daha önce bunun taranmamış olduğunu gördük. Bu da bize hipertiroidi açısından dikkatli olmamız gerektiğini ve otoimmunité açısından TSHRA'nunda taranması gerektiğini düşündürdü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen 58 DM'lu hasta alındı. Bu 58 olgunun 30'u (% 51,7) kız, 28'i (% 48,3) erkekti. Çalışmaya alınan kontrol grubu sağlıklı 36 çocuktan oluşturuldu. Bu vakaların 18'i (% 50) kız, 18'i (% 50) erkekti. Vaka grubunun BMI'i $18,66 \pm 3,65 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun ise $17,29 \pm 2,93 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu. BMI açısından kontrol grubu ile vaka grubu arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$)

- DM'lu hastaların takibinde kullanılan HbA1c tüm olgularda bakıldı. Kontrol grubunun HbA1c'si % $4,85 \pm 0,36$, vaka grubunun ise % $10,66 \pm 2,89$ olarak bulundu. Kontrol grubu ile vaka grubu arasında HbA1c açısından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.0005$)

- Düzenli iyotlu tuz kullanma alışkanlığı kontrol grubundan 26 (% 72,2), vaka grubundan 28 (% 48,3) ailede mevcuttu. Gruplar arasında iyotlu tuz kullanma alışkanlığı açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) Bu sonuçlar Sağlık Bakanlığının 1995 yılında başlattığı İEH'nın kontrolü programının etkin ve sürekli bir şekilde devam ettirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymuştur.

- Olguların toplam 22 (% 37,9)'inde aile öyküsünde yakın akrabalarda guatr varken, 36 (% 62,1)'inde yoktu. Kontrol grubunun ise 20 (% 55,6)'sinde guatr varken, 16 (% 44,4)'inde yoktu. Ailede guatr öyküsü açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

- DM'lu grupta total tiroid volümü (6,63 mL) kontrole (3,79 mL) göre daha büyük olup DM'lu grup ile kontrol grubu arasında tiroid volümleri açısından belirgin bir fark bulunmuştur ($p < 0.0005$). Her iki grupta da sağ tiroid lobu sola göre daha büyük bulunmuştur.

- Tüm vakaların tiroid volüm ortalamaları referans değerlerle karşılaştırıldığında DM' lu gruptan 30 (% 51,7), vaka grubundan 9 (% 25) kişide guatr mevcuttu. İki grup arasında belirgin bir fark tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Bölgemiz zaten iyi bilinen bir endemik

guatr bölgesidir. Diabetes mellituslu hastalarımız ise hem tiroid üzerindeki muhtemel sinsi otoimmün harabiyetin etkisi altında hem de iyot suplemantasyonunun etkisi altındadır. Bu nedenlerle DM'lu grupta normal populasyona göre guatr oranının daha fazla olması beklenen bir sonuçtur.

- TSH, sT₄ değerleri her iki grup arasında anlamlı fark göstermezken (p>0.05) sT₃, T₃, T₄ değerleri kontrol grubunda DM'lu gruba göre anlamlı derecede büyüktü (p<0.0005) Her iki grubunda tiroid fonksiyon testleri ortalaması normal sınırlar içerisindeydi. Özellikle glisemik kontrolü bozuk olanlarda tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir.

- Kontrol grubunda idrar iyotu 16 µg/L ile 409 µg/L arasında değişmekte olup ortalama 152.68 µg/L, DM grubunda da 1 µg/L ile 356 µg/L arasında değişmekte olup ortalama 124,76 µg/L bulundu. DM'lu grubun idrar iyot ortalaması düşük olmakla birlikte arada istatistiksel olarak bir fark olmayıp (P>0.05) her iki grup da WHO kriterlerine göre normal iyot düzeyine sahipti. Bu çalışma bölgemizin düzeltilmiş iyot eksikliği bölgesi olduğunu desteklemektedir. Olası OİTH açısından dikkatli olmamız gerektiğini düşündürmektedir.

- DM'lu grupta Anti-Tg pozitifliği 10 (% 17,2) vakada, Anti-TPO pozitifliği 12 (% 20,7) vakada, TSHRA pozitifliği ise 14 (% 24,1) vakada bulunmuştur. Kontrol grubun da Anti-TPO ve Anti-Tg birer (% 2,8), TSHRA ise 12 (% 33,3) vakada pozitif bulunmuştur. Her iki grup tiroid otoantikörleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında Anti-Tg, Anti-TPO açısından belirgin fark saptanırken TSHRA açısından fark saptanmadı. DM'lu grupta otoimmunitede belirgin bir artış tespit edilmiştir. Kız hastalarda erkeklere oranla otoantikör pozitifliği daha yüksek bulundu. Tanı anında dokuz hastada otoantikör pozitifliği tespit edildi. DM'lu hastaların tanı anından itibaren OİTH açısından yakın takip edilmesi gereklidir. Çalışmamızın sonucunda bulduğumuz belirgin TSHRA yüksekliğinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu da bize hipertiroidi açısından dikkatli olmamız gerektiğini ve otoimmünite açısından TSHRA'nunda taranması gerektiğini düşündürdü.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada birinci amacımız bölgemizde İE düzeltildikten sonra DM'lu hastalarımızda OİTH sıklığını saptamayı ve OİTH bulunursa erken tedaviyi planlamak, ikinci amacımız ise iyot suplementasyonu öncesinde tespit ettiğimiz oranla karşılaştırmaktır.

Metod: Bu çalışma Aralık 2002 ve Ağustos 2004 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran DM'lu 58 olgu ile gerçekleştirildi. Olgularımızın 28'i kız, 30'u erkekti. Kontrol grubumuz ise tiroid fonksiyonlarını etkileyecek kronik hastalığı ve ilaç alım hikayesi olmayan 36 sağlıklı çocuktan seçildi. Bu vakaların 18'i kız, 18'i erkekti. Tüm vakalarda BMI, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikoları (Anti-Tg, Anti-TPO, TSHRA), HbA1c ve 24 saatlik idrarda iyot düzeyleri bakıldı. Tüm vakaların ultrasonografik yöntemle tiroid volümleri ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde Student's t testi, Mann Whitney-U testi ve Ki Kare testi kullanıldı.

Sonuçlar: Tüm vakaların en küçüğü 12, en büyüğü 216 ay olmak üzere yaş ortalaması $139,17 \pm 48,82$ ay bulundu. Kontrol grubunun ise en küçüğü 45, en büyüğü 223 ay olmak üzere yaş ortalaması $118,00 \pm 57,13$ ay bulundu. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Tiroid volümünü etkileyen faktörlerden biri olan BMI'i tüm olgular için hesaplandı. Vaka grubunun BMI'i $18,66 \pm 3,65$ kg/m², kontrol grubunun ise $17,29 \pm 2,93$ kg/m² olarak bulundu. BMI açısından kontrol grubuyla vaka grubu arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kontrol grubunun tiroid sağ lob volümü $1,99 \pm 1,01$ mL, tiroid sol lob volümü $1,80 \pm 1,05$ mL, total tiroid volümü $3,79 \pm 2,04$ mL olarak bulundu. Vaka grubunun ise tiroid sağ lob volümü $3,57 \pm 1,88$ mL, tiroid sol lob volümü $3,05 \pm 1,72$ mL, total tiroid volümü $6,63 \pm 3,50$ mL idi. Gruplar arasında tiroid volümleri açısından anlamlı bir farklılık saptandı. Diabetes mellituslu grubun tiroid volümü daha fazlaydı ($p < 0,0005$). Tüm vakaların tiroid volüm ortalamaları referans değerlerle karşılaştırıldığında kontrol grubundan 9 (% 25), vaka grubundan ise 30 (% 51,7) inde guatr mevcuttu. Her iki grup

guatr varlığı açısından karşılaştırıldığında DM'lu grupta anlamlı derecede yükseklik mevcuttu ($p<0.0005$). Gruplar arasında TSH ve sT_4 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Yalnız T_3 , T_4 , sT_3 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Kontrol grubunda daha fazla bulundu. Yalnız tüm vakaların tiroid fonksiyon testleri ortalaması normal sınırlar arasındaydı. Kontrol ve DM grubunun guatrlı ve guatrsız vakalarının idrar iyot düzeyi ortalamaları alındığında tüm vakaların ortalaması normal sınırlardaydı. Guatrlı ve guatrsız vakalar kontrol ve DM grubu ayrı ayrı idrar iyot düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kontrol grubunda bir (% 2,8) kişide Anti-Tg, bir (% 2,8) kişide Anti-TPO, 12 (% 33,3) kişide de TSHRA pozitif bulundu. Diabetes mellituslu grupta ise 10 (% 17,2) kişide Anti-Tg, 12 (% 20,7) kişide Anti-TPO, 14 (% 24,1) kişide TSHRA pozitifliği tespit edildi. Her iki grup tiroid otoantikörleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında Anti-Tg, Anti-TPO açısından belirgin fark saptanırken TSHRA açısından fark saptanmadı.

Sonuç olarak özellikle DM'lu vakalarda OİTH sıklığı artmıştır. Bu açıdan bakıldığında DM'lu vakalar otoimmünite açısından yakın takip edilmelidir.

8. SUMMARY

THYROID FUNCTION TESTS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN MILD IODINE DEFICIENCY AREA

Purpose: The primary purpose of this study is to record the frequency of autoimmune thyroid diseases (AITD) in patients with DM. After the iodine deficiency (ID) was recovered and if in case, AITD is reported, our aim is to plan the early treatment. Our second purpose is to compare this level with the one recorded before the iodine-supplementation.

Method : This study was made with 58 cases with DM who came to Endocrinology Policlinics of the department of Pediatrics, The Medical Faculty of Karadeniz Technical University. The cases were 18 females, and 18 males. Our control group was chosen from 36 healthy children who did not have any chronic disease and did not have a drug-taking history that may affect thyroid functions. 18 of these children were female and other 18 were male. All cases were exposed to BMI, thyroid functions tests, thyroid autoantibodies (Anti-Tg, Anti-TPO, TSHRA), HbA1c and 24 hour iodine levels of urine. Thyroid volumes of all the cases were measured by means of ultrasonography. In the analysis of the data Student's t test, Mann Whitney-U test and Chi-square test were used.

Results : The average ages of the all cases were found to be $139,17 \pm 48,82$ month, the youngest being 12 month and oldest being 216 month. The average ages of the control group was found to be $118,00 \pm 57,13$ month, the youngest being 45 month, and the oldest being 233 month. The age difference between the groups was not statistically significant. BMI which is one of the factors affecting the thyroid volume was calculated for all the cases. The BMI of the case group was found to be $18,66 \pm 3,65$ kg/m², and the control group to be $17,29 \pm 2,93$ kg/m². The difference between experimental group and control group was not statistically significant. The thyroid right lobe volume of the control group was $1,99 \pm 1,01$ m L, and thyroid left lobe volume was $1,80 \pm 1,05$ m L, and the total volumes was statistically significant. When the average volumes of all the cases were compared to the reference values, it was found that 9 (20 %) of the control group, and 30 (51,7 %) of the

experimental group had goiter. When both groups were compared in terms of the goiter, the difference was statistically significant. Only in terms of T_3 , T_4 and sT_3 , the difference was statistically significant. However, the thyroid function tests of all cases were normal. When average iodine levels of urine of control and DM groups with goiter and without goiter were compared, the averages of all cases were normal. When the cases with goiter and without goiter were compared in terms of separate iodine levels of urine of control and DM groups, the difference was not statistically significant. Anti-Tg was found in one person (2.8 %) in the control group. Anti-TPO was found in one person (2.8 %) and TSHRA was positive in 12 (33.3 %) people. In the group with DM, Anti-Tg was found in 10 people (17.2 %) and Anti-TPO was found in 12 people (20.7 %), and TSHRA was found to be positive in 14 people (24.1 %). When both groups were compared in terms of thyroid auto antibodies, the difference was statistically significant in terms of Anti-Tg and Anti-TPO but was not statistically significant in terms of TSHRA.

In conclusion, the frequency of AITD in the cases with DM increased. That is why, there is a need that cases with DM must be closely observed in terms of autoimmunity.

9. KAYNAKLAR

1. Yordam N ve Özön A: İyot eksikliği. *Pediatride Gelişmeler*, Ankara, 1999, s. 868-880
2. Ingenbleek Y, Jung L, Ferard G, Bordet F, Goncalves AM, Dechoux L: Iodised rapeseed oil for eradication of severe endemic goitre. *The Lancet*, 350:1542-45, 1997.
3. Eser S: Yurdumuzda Guatr. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 1956, 19:114.
4. Eser S ve Velicangil S: Isparta'da Guatr. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 1956, 19:129.
5. Koloğlu S ve Koloğlu LB: Türkiye'de endemik guatr etyopatogenezi. *İstanbul Tıp Kurultayı Tutanakları*, İstanbul, 1977,63.
6. Urgancıoğlu I ve Hatemi H: Türkiye'de Endemik Guatr. İstanbul, Emek Matbaacılık, 1989, s. 5-64.
7. Hatemi H, Urgancıoğlu I, Kaya H, Uslu İ, Önsel Ç, Benli M, Gündoğdu S: Endemik Guatr Derecelendirilmesinde Bir İndeks Önerisi, Cerrahpaşa Guatr İndeksi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Yayını, 1987, s.11.
8. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R: Iodine Status and Goiter Prevalance in Turkey Before Mandatory İodization. *J. Endocrinol. Invest*, 25:224-228, 2002.
9. Erdoğan G, Erdoğan MF, Haznedaroğlu D: Improving Iodine Status in Turkey. 29 th Annual Meeting of European Thyroid ICCIDD Satellite Meeting October, 18th Edinburgh, UK, 2003
10. Weetman Ap: Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Werner and Ingbar's. The Thyroid Ed. Braverman LE, Utiger RD. Seventh edition. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia New York*, 1996 chapter 55, pp. 738-748.
11. Koutras DA: Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 1996, 57, pp. 463-469.

12. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ: Epidemiology of Thyroid Disease in İodine Sufficiency. *Thyroid*, 1998, 8(12), pp. 1179-1183.
13. Szabolcs I, Podbo J, Feldkampt J, DohanO, Farkast I: Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *C.Endocrinol.* 47:87-92, 1997.
14. Günöz H, Oraltay P and National Working Group for child and Adolescent Diabetics: Diabetes Nutrition and Metabolism. 12(3): p.232, 1999
15. Hansen D: Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology.* 140: 512-518, 1999.
16. Neyzi O ve Ertuğrul T: *Pediatric II. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1229-1247, 2000.*
17. Boyagges SC: Iodine deficiency disorders. *J.Clin Endocrinol Metab.* 77: 587-591, 1999.
18. Koloğlu S: *Türkiye’de Endemik Guatr. Elif Matbaacılık, Ankara, 1984.*
19. Bourdoux PP: Biochemical Evaluation of İodine Status. In: *İodine Deficiency in Europe* (eds. F Delange et al) Plenum Pres. Newyork, 119-122, 1993.
20. Şimşek E ve Yordam N: İyot Eksikliği. İyot Eksikliğine Bağlı Hastalıklar ve Profilaksisinin Önemi. *Katkı Pediatrı Dergisi*, 1995, 3:447-459.
21. Lamberg BA: Endemik Goiter in Finland and Changes During 30 Years of İodine Prophylaxis. *Endocrinol Exper.* 20: 35-47, 1986.
22. Kurtuğlu S: İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatrı Arşivi.*32: 4-13, 1987.
23. Hatemi H ve Kabalak T: *Klinik Tiroid. İstanbul, Aralık, 2001, s. 305-315*
24. Neto GM: İodine Deficiency Disorders. In: *Endocrinology* (ed LJ DeGroot)3rd ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1995, pp. 821-830
25. Delange F, Fişher DA, Malvaukx P: Thyroid hormone effect on growth and development of human brain. In (eds). *Pediatric thyroiddology.* Karger Publ, 75-89, 1985.
26. Delong GR, Robins C, Condlife PG: *İodine and the brain.* Newyork, plenum pres, 1989.
27. Bleichrodt N and Born MP: A Metaanalysis of research on iodine and its Relationship to Cognitive Development. In: Stanbury JB (ed). *The Damaged Brain of Iodine Deficiency.* Newyork, Cognizant Communication Corp, 1994, 195-200.

28. Trace elements in human nutrition and health. Geneva WHO Publ. 1996, 49-62.
29. Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB: The Prevention and control of Iodine Deficiency Disorders Elsevier, 1987.
30. Hatemi H ve Kabalak T: Klinik Tiroid. İstanbul, Aralık 2001, s. 301-304.
31. Braverman LE: Disease of the Thyroid. Humana Pres, New Jersey, 1997.
32. Özdemir M: Tip 1 DM'lu Hastalarda Kronik Komplikasyon Prevalansı Ön Çalışması. KTÜ TıpFakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Trabzon, 1996.
33. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G: The Thyroid and Its Diseases (6th edition). Churchill Livingstone, 1996.
34. Dallas JS and Foley TP: Thyromegaly. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. 3 ed. Newyork, Mercel Deccer Inc, 1996, s. 383-389.
35. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Report of WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation. 1992.
36. Delange F and Fisher DA. The thyroid gland. In: Brook CGD and Prader A.(eds). Clinical pediatric endocrinology. Oxford, Blackwell Sci Ltd, 397-433, 1995.
37. UNICEF: Dünya Çocuklarının Durumu, 1995.
38. Hetzel BS: İodine deficiency disorders and their eradication. Lancet,1: 1126-29, 1983.
39. Pharoah POD, Buttfeld IH, Hetzel BS: Neurological Damage of the Fetus Resulting from Severe İodine Deficiency During Pregnancy. Lancet, 308-310, 1971.
40. Hetzel BS, Potter BJ, Dulberg ME: The İodine Deficiency Disorders Nature, Pathogenesis and Epidemiology Aspects of Some Vitamins, Minerals and Enzymes in Health and Disease. (Ed:Bourne, G.H.) World Rev Nut Diet, 62: 59-119, 1990.
41. Bautista A, Barker PA, Dunn JT: 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, 35: 134-137, 1982
42. Hetzel BS: İodine Deficiency Disorders. Human Nutrition and Dietetics. (Ed: Garrow W, JS James, W.D.T.) 9 ed. Churcill Livingstone, England, s. 534,1993:
43. Dodd NS and Godhia NL: Prevalence of Iodine Deficiency Disorders In Adolescents. Indian J Pediatr, 59: 585-91, 1992.
44. Eser S: Le Goitre Endemimique en Turquie et son Etiologie. Revue Med. Moy. Orient, 23: 261-68, 1996.

45. Sungur T, Karapars R, Paya D: Toplum Sağlığı Yönünden Türkiye İçme Sularında İyot ve Flor Konsantrasyonunun Saptanması. *Doğa Bilim Dergisi*, 91, 1981.
46. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Uslu I, Onsel MD: Endemik Guatr Taramalarının İkinci Değerlendirilmesi. 1987, 5: 36-38, *Klinik Gelişim*, İstanbul.
47. Hamulu F, Karabulut B, Özgen G, Saydam G, Yılmaz C, Tüzün M, Kabalak T: Goiter incidence in the agean region and the role of drinking water and hereditary factors in goiter development. *Turkish J of Endocrinology and Metabolism*, 2:59-61, 1988.
48. Sermez Y, Keskin A, Koç E: İzmir'de orta dereceli okullarda guatr insidansı. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi*, 4: 43-46, 1994.
49. Hatun Ş, Beykal S, Dünder Y, Evliyaoğlu O: Prevalance of goitre and its relationship with iodine deficiency in school children in Kocaeli, Turkey. *Turk J Med Sci*, 30: 285-287, 2000.
50. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksek Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü Epidemiyolojik Çalışması. Bursa, Meteksan, 1995.
51. Bircan İ, Çalı Ş, Ertuğ H, Canatan D, Yalçınlar O: Antalya lise öğrencileri arasında guatr sıklığı. *Akdeniz Ün Tıp Fak Dergi*, 2:357-264, 1985.
52. Pekcan H, Pekcan G, Aykut M, Ünal A: Kayseri ve yöresinde endemik guatr sıklığı. *Kayseri Üniversitesi GNTF Mecmuası*, 1: 224-339, 1979.
53. Yordam N, Özön A, Alikasıfoğlu A, Özgen A, Caner N, Zafer Y, Şimşek E: İodine deficiency in Turkey. *Eur J Pediatr*, 158: 501-505, 1999.
54. Uygun V, Güvenç H, Aygün AD, Ökten A, Kocabay K, Bektaş S: Elazığ'ın kırsal alanında ilkokul öğrencileri arasında guatr sıklığı. *T Klin Pediatrı*, 2: 158-161, 1993.
55. Koloğlu S, Koloğlu LB, Erdoğan G: İyot yetersizliği ve tabii guatrojen maddelerin tavşanların tiroid fonksiyonları üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 21: 703, 1968.
56. 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*, 4: 322-326, 1996.
57. Erdoğan G, Erdoğan MF, Delange F, Sav H, Güllü S, Kamel N: Türkiye'de endemik guatr etiolojisinin araştırılması; Ankara, Kastamonu, Trabzon ve Bayburt illerinde iyot durumu. XXI. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim. İstanbul, 1998, s. 25-27.

58. Teziç T, Gedik Y, Baki A: The incidence of goiter among students living in a group mountain villages in the black sea region and their thyrotropin and thyroid hormone values. *Türk J Pediatr*, 27: 193-197, 1985.
59. Baki A, Teziç T, Gedik Y: Doğu Karadeniz Bölgesi Trabzon il merkezi okul çağı çocuklarında guatr insidansı. *Karadeniz Ün Tıp Fak Dergisi*, 1: 24-27, 1986.
60. Baki A, Torul O, Tüfekçi M, İskenderoğlu E: Doğu Karadeniz Bölgesi ilk ve ortaokul öğrencilerinde guatr sıklığı, içme suyu iyot konsantrasyonu, normal ve guatrlı çocuklarda serum tirotropin, tiroksin ve triiodotironin düzeyleri. *Karadeniz Ün Tıp Fak Dergisi*, 1: 130-143, 1986.
61. Mocan MZ, Mocan H, Tokel S: Possible effects of trace elements in the etiology of endemic goiter in the North-East of Turkey. *Trace Elem. Med*, 6 :59-61, 1986.
62. Gedik Y, Teziç T, Kazancıoğlu S, Kaya C: Height and bone age of Turkish Children with goiter where this condition is endemic. *Turkish J Pediatr*, 28: 177-180, 1986.
63. Giray B, Hıncal F, Teziç T, Ökten A: Status of Selenium and Antioxidant Enzymes of Goitrous Children Is Lower Than Healthy Controls and Nongoitrous Children with High Iodine Deficiency. *Biological Trace Element Research*, 82: 35-52, 2001.
64. Çan G, Ökten A, Gren J: The role of local mass media in promoting the consumption of iodized table salt. *Health Education Research*, 16: 603-607, 2001.
65. İşgör A: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Birinci baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık LTD. ŞTİ. Yayınları, İstanbul, 2000, s. 83-110.
66. Guyton AC: The Metabolic Hormones of Thyroid. *Textbook of Medical Physiology*, 10 edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, pp. 858-68.
67. Dunn JT: Iodine deficiency and thyroid function. The thyroid and iodine (Eds: Nauman J, Glinoe D, Braverman LE, Hostalek U). Stuttgart, Schattauer, 1996, pp. 1-6.
68. Gaitan E: Goitrogenes. *Balliere's, Clin Endocrinol Metab*, 2(3): 683-701, 1988.
69. Hetzel B: The iodine deficiency disorders. The thyroid and its disease 6. Edition (Eds: DeGroot LJ, Larsen RP, Hennemann G). New York, Churchill Livingstone company, 1996, pp. 711-744.
70. Pisarev MA, Chazenbalk GD, Valsecchi RM: Thyroid autoregulation: inhibition of goiter growth and c AMP formation in rat thyroid by iodinated derivatives of arachidonic acid. *J Endocrinol Invest*, 11-669, 1988.
71. Koutras DA: Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 57: 463-469, 1996.

72. Deneff JF, Many MC, Hove V: Iodine-induced thyroid inhibition and cell necrosis: two consequences of the same free-radical mediated mechanism?. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 121: 101-103, 1996.
73. Braverman LE and Roti E: Effects of Iodine on Thyroid Function. *Acta Med. Austriaca*, 23: 4-9, 1996.
74. Boyages SC, Bloot AM, Glen F: Thyroid Autoimmunity in Endemic Goitre Caused By Excessive Iodine Intake. *Clinical Endocrinology*, 31: 453-465, 1989.
75. Editorial: What's Happening to Our Iodine?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(10): 3398-3400, 1998.
76. Philips DIW, Lazarus JH, Hall R: Iodine metabolism and the thyroid. *J. Endocrinol*, 119: 361-363, 1988.
77. Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F: Prevalance of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care*, 17: 782-783, 1994.
78. Weetman AP: Chronic autoimmune thyroiditis. Werner and Ingbar's. *The Thyroid* Ed. Braverman LE, Utiger RD. Seventh edition. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, New York, 1996, chapter 55: 738-748.
79. Volpe R: Human Autoimmune thyroid disease: recent advances. *Thyroid autoimmunity* Ed: Rayner DC, Champion BR, Springer, 1995. chapter 7: 199-230.
80. Bernet V and Burman K: Autoimmune thyroid disease. *Clinical Immunology, Principles and Practice* Ed: Robert RR, Mosby. 1994, Vol II, chapter 98: 1482-1502.
81. Badenhop K, Schwarz G, Walfish PG, Drummond V, Usadel KH, Bottazzo GF: Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 1131-1137, 1990.
82. Bottazzo GF, Pujol-Borell R, Hanafusa T, Feldmann M: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet*, 2: 1115-1119, 1983.
83. Zheng RQ, Abney ER, Grubeck Loebenstein B, Dayan C, Maini RN, Feldmann M: Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function associated antigen-3 on human thyroid epithelial cells in Graves and Hashimoto's disease. *J Autoimmun.*, 3(6): 727-736, 1990.
84. Mc Murray RW, Tang H, Braley-Mullen H: The role of alpha 4 integrin and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in murine experimental autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*, 23(1): 9-23, 1996.

85. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA: Different cytokine mRNA profiles in Graves disease, Hashimoto thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*, 62(2): 97-106.
86. Volpe R: Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 3: 345-50, 1993.
87. Yoshikawa N, Morita T, Resatkowa E, Arreanza G, Carayon P, Volpe R: Reduced activation of suppressor T lymphocytes by specific antigens in autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol Invest*, 16(8): 609-617, 1993.
88. Weetman AP and McGregor AM: Autoimmune endocrine disease. *Clinical Aspects of Immunology* 5th edition Ed. Blackwell Scientific Publications, 1993, Chapter 102: 1987-2007.
89. Chamipon BR and Rayner DC: Thyroid autoantigens and regulation of thyroiditis. *Thyroid autoimmunity* Ed. Rayner DC, Champion BR, Springer 1995, Chapter 3, 67-90.
90. Tonacchera M, Cetani F, Costagliola S, Alcalde L, Uibo R, Vassrt G, Ludgate M: Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments. *Eur J Endocrinol*, 132(19): 53-61, 1995.
91. Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T: Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol*, 85(3): 459-463, 1991.
92. McKenzie JM and Zakarjia M. Antibodies in autoimmune thyroid disease. *Werner and Ingbars The Thyroid* Ed. Braverman LE, Utiger RD. Seventh edition. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, New York, 1996, chapter 21: 416-433.
93. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S: Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 20(4): 231-236, 1995.
94. Giardano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A: Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 275(5302): 960-963, 1997.
95. Tanimoto C, Hirakawa S, Kawasaki H, Hayakawa N, Ota Z. Apoptosis in thyroid diseases: a histochemical study. *Endocr J*, 42 (2): 193-201, 1995.
96. Hatemi H ve Kabalak T: *Klinik Tiroid*, İstanbul, Aralık, 2001, s. 59-68.
97. Weetman AP, Cohen SB, Olesky DA, Morgan BP: Terminal complement complexes and C1/C1 inhibitor complexes in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*, 77(1): 25-30, 1989.

98. Ineoue K, Niesen N, Biesecker G, Milgrom F, Albin B: Role of late complement components in experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol*, 66(1): 1-10, 1993.
99. Dayan CM and Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*, 335: 99-107, 1996.
100. Costa A, Torchio B, Zoppetti G, Feyless E: What is meant today by Hashimoto's thyroiditis?. *J Endocrinol Invest*, 12: 355-356, 1989.
101. Davies TF and Amino N: A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 3: 331-339, 1994.
102. İşgör A: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Birinci baskı. Avrupa Tıp Kitapçılık LTD. ŞTİ. Yayınları, İstanbul, 2000, s. 469-473.
103. Zimmerman D and Lteif AN: Thyrotoxicosis in children. *End. Metab. Clin.*, 27: 109-126, 1998.
104. Bahn RS and Dutton CM: Thyrotropin receptor expression in Grave's orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 998-1002, 1998.
105. Botero D: Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor : clinical utility in children and adolescents with Graves disease . *J Pediatr*, 132: 612, 1998.
106. Rivkees SA and Sklar C: The management of Graves disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment . *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3767, 1998.
107. Günöz H ve Öcal G: Pediatrik Endokrinoloji. Birinci basım. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Kayseri, 2003, s. 415-430.
108. Rossini AA, Greiner DL, Freidman HP, Mordes JP: İmmunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Rev*, 1: 43-75, 1993.
109. Tun RYM, Peakman M, Alviggi L, Hoskins PJ: The importance of persistent cellular and humoral immune changes in the pre-diabetic period: a prospective identical twin study. *BMJ*, 308: 1063-8, 1994.
110. Dahlquist G: The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr Suppl*, 425: 5-10, 1998.
111. Mandrup-Poulsen T: On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull*, 308: 63-8, 1988.
112. [www. Endotext.org/pediatrics/pediatrics 5/pediatrics 5.htm-95k](http://www.Endotext.org/pediatrics/pediatrics%205/pediatrics%205.htm-95k)

113. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS: Difference in risk of insulin-dependent diabetes mellitus in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*, 311: 149-152, 1984.
114. Kyvik KO, Gren A, Beck-Nielsen H: Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: A population based study of young Danish twins. *Brit Med J*, 311: 913-917, 1995.
115. Knip M: Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl*, 425: 54-62, 1998.
116. Dorman J, LaPorte R, Stone R: Worldwide difference in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 7370-74, 1990.
117. Noble JA and Valdes AM: The role of HLA class II alleles in insulin dependent diabetes mellitus: Molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*, 59: 1134-1148, 1999.
118. Botazzo GF, Sepe V, Lai M: On the pathogenesis of IDDM: Advances in defining immune markers for accurate prediction of the disease. In: Cowett RM(ed) *Diabetes*, New York, Raven Pres, 55-79, 1994.
119. Skyler JS and Marks SB: Immun intervention in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Rev*, 1: 15-42, 1998.
120. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Dpniach D: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with otoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*, pp. 1279-82, 1974.
121. Weetman AP and Jenkins RC: Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 12: 977-88, 2002.
122. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes : a multicenter survey. *Diabetes Care*, 25(8): 1346-50, 2002.
123. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL: Organspezifisk autoantibodies in children with common endocrine disease. *J Pediatr*, 100(1): 8-14, 1982.
124. Holl RW, Bohm AB, Loos U: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res*, 52(3): 113-8, 1998.
125. Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S: Autoantibodies and autoimmune disease in young diabetics. *Diabetes Res*, 13(4): 151-6, 1990.
126. Roldan MB, Alonso M, Barrio R: Thyroid autoimmunity and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*, 12(1): 27-31, 1998.

127. Smithson MJ: Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med*, 15(2): 148-50, 1998.
128. Tomer Y and Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev*, in pres, 2003.
129. Levin L and Tomer Y: The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmunity Rev*, 2: 377-386, 2003.
130. Chuang LM, Wu HP, Chang CC: HLA DRB1/DQA1/DQB1 haplotype determines thyroid autoimmunity in patients with IDDM. *Clin Endocrinol*, 45(5): 631-6, 1996.
131. Allen EM, Hsueh WC, Sabra MM: A genome-wide scan for autoimmune thyroiditis in the old order Amish: replication of genetic linkage on chromosome 5q11.2-q14.3. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(3): 1292-6, 2003.
132. Çetinkaya S ve Yordam: Türk çocuklarında vücut kitle indeksi ile ilgili pilot çalışma. VI. Ulusal pediatrik endokrinoloji kongresi özet kitabı. 2001,264.
133. Sandell EB and Kolltoff IM: Micro determination of iodine by a catalytic method. *Microchemica Acta*, 19-25, 1997.
134. Delange F: Iodine deficiency in European children. *European Journal of Endocrinology*, 136: 180-87, 1997.
135. Chanoine JP, Topper V, Lagesse R: Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur Journal Pediatr*, 150: 395-399, 1991.
136. WHO, The World Health Report 1995-Bridging The Gaps. Geneva, 1995.
137. Köksal O: Türkiye'de Beslenme, Beslenme-Sağlık Gıda Tüketimi Araştırma Raporu. Aydın Matbaası, Ankara, 1977.
138. Vermiglio F and Presti L: Enhanced Iodine Concentrating Capacity by the Mammary Gland in Iodine Deficient Lactating Women of an Endemic Goiter Region in Sicily. *J Endocrin Invest*, 15: 137-142, 1992.
139. Keleş E ve Yücel A: Ankara ili, Çubuk ilçesi, Kışlacık Sağlık Ocağı Bölgesindeki Kışlacık ve Kuruçay Köylerinde Guatr Prevalansı ve İyotlu Tuz Kullanma oranı Araştırması. Çubuk Sağlık Ocağı Grup Başkanlığı, İntern Çalışması, Ankara, 1987.
140. Nordmeyer JP, Simons M, Wenzel C: How accurate is the assesment of thyroid volume by palpation? A prospective study of 316 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 105(6): 366-71, 1999.
141. Peterson S, Sanga A, Eklof B: Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet*, 355(9198): 106-110, 1999.

142. Smyth PP, Darke C, Parkes AB: Assesment of goiter in an area of endemic iodine deficiency. *Thyroid*, 9(9): 895-901, 1999.
143. Darcan Ş, Yalman O, Damla G: 6-15 yaş grubu çocuklarda USG ve palpasyon ile tiroid boyutlarının değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 27-29 Eylül. Kayseri, 293, 2001.
144. Semiz S, Şenol U, Bircan O: Thyroid gland volüme and urinary iodine excretion in children 6-11 years old in an endemic area. *J of Pediatric Endocrinology Metabolism*, 13: 245-251, 2000.
145. Takalo RM, Makarainen HP, Jaakkola RK: Thyroid gland volüme and echo structure in 13-year old children in Northern Finland. *Acta Endocrinol*, 124: 238-244, 1991.
146. Kurtoğlu S: Sağlıklı yenidoğan bebeklerde tiroid volümü ve idrarda iyot düzeyleri. *Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık tezi*. Denizli, 1998.
147. Erdoğan G: Tiroid Glandının Neoplazik Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 10(5): 427-441, 1990.
148. Takahashi T, Fujimori K, Simon SL: Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall Islands. *International Journal of Epidemiology*, 28: 742-49, 1999.
149. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpuch U: Goitre epidemiology: thyroid volüme, iodine excretion, thyroglobulin and thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinologica*, 112: 494-501, 1986.
150. Şekeroğlu R, Yıldırım B, Algün E: Tip 1 Diabetli Hastalarda Antitiroid Antikor Düzeyleri. *İbni Sina Tıp Dergisi*, 8: 116-120, 2003.
151. Darendeliler FF, Kadioğlu A, Firdevs B: Thyroid ultrasound in IDDM. *J of Pediatric Endocrinology*, 33-37, 1994.
152. Bianchi G, Montanari P, Fabbri A: Thyroid volume in type 1 diabetes patients without overt thyroid disease. *Acta Diabetologica*, (32) 49-52, 1995.
153. Salvador C: Thyroid function in Juvenile Diabetes. *Pediatric Clinics of North America*, 31(3): 623-32, 1981.
154. Örmeci AR, Özeren G, Delibaş N: İlkokul çocuklarında guatr prevelansı ve hormon değerleri. *Yeni Tıp Dergisi*, 13: 232-234, 1996.
155. Bilgen E: Erzurum merkezinde 7-14 yaş grubu okul çocuklarında guatr sıklığı. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Doktora Tezi*, Erzurum. 2001.

156. Kurtoğlu S: İyot Eksikliği Hastalıkları ve Korunma. Erciyes Tıp Dergisi, 17: 1-4,1995.
157. Aydın K: Bir Endemik Guatr Bölgesinde İyot ve Selenyum Düzeylerinin Tiroid Volümü, Tiroid Fonksiyonları, Fizik ve Zeka Gelişimi Üzerine Etkileri, Uzmanlık Tezi,1997.
158. Cardoso C, Ohwovoriolae AE, KuKu SF: A study thyroid function and prevalence of thyroid otoantibodies and thyroid autoimmune disease in an African diabetic population. J Diabetes Complications, 9: 37-41, 1995.
159. Fernandez SL, Campos MM, Gonzales JA: Autoimmunidead thyroidea DM. Diabetologia, 12: 42, 1996.

EK-1**TAKİP FORMU**

Adı-Soyadı:

Telefon:

Adres:

Dosya No:

Tarih:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Diyabet Tanı Tarihi:

Kilosu:

Boyu:

BMI:

HbA1c:

Tiroid Fonksiyon Testleri:

Tiroid Volümü(sağ,sol,total):

Tiroid Antikorları(TSHRA, Anti-Tg, Anti-TPO):

İdrarda İyot:

EK-2**KTÜ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜ İYOTLU
TUZ KULLANIMI SIKLIĞI VE BİLGİ DÜZEYİ TESPİT FORMU**

Adınız Soyadınız:

Adresiniz:

Telefon:

1-İyot nedir?

2-"İyotlu tuz" diye bir şey duydunuz mu?

3-İyotlu tuz kullanıyor musunuz?

4-Ne kadar süredir iyotlu tuz kullanıyorsunuz?

5-Sürekli kullanıyor musunuz?

6-İyotlu tuzu nasıl saklıyorsunuz?

7-Yemeğe tuzu ne zaman katıyorsunuz?

8-Yemek yerken üzerine tuz koyuyormusunuz?

9-İyot eksikliğinin sonuçları hakkında bilginiz var mı?

10-Ailede guatrlı kimse varmı?