



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE İYOT EKSİKLİĞİ İÇİN OPTİMAL İNDEKS
VE İYOTLA İLİŞKİLİ BESLENME ALIŞKANLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Emre ALTUĞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gamze Dur

AFYONKARAHİSAR 2022

T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**GEBELERDE İYOT EKSİKLİĞİ İÇİN
OPTİMAL İNDEKS VE İYOTLA İLİŞKİLİ
BESLENME ALIŞKANLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Emre ALTUĞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gamze Dur

**Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 22.TUS.001 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR 2022



TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın başından sonuna kadar bana olan inancı ve desteğiyle yanımda olan, fikirleriyle ufkumu açan, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında bana yol gösteren, aynı zamanda tez danışmanlığını yapan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Gamze Dur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bir aile olduğumuzu hissettiren,engin bilgisi ve tecrübeleriyle yol gösteren, çalışmama zaman ayıran sevgili hocam Prof. Dr. Nazlı Şensoy'a.

Her daim yanımda olduğunu hissettiren sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayşen Mert'e,

İyi kötü günlerimizi birlikte geçirdiğimiz kıymetli mesai arkadaşlarıma,

Tez verilerimi toplanması aşamasında benden desteğini esirgemeyen, kendime olan inancımı artıran Afyonkarahisar Merkez 3 Nolu ASM'nin kıymetli hemşirelerinden Ayşe Dağ ve Serpil Duman'a,

Tez sürecim boyunca hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Sinan Kazan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, tezimin düşünülmesi, planlanması, konuşulması ve nihayet yazılması aşamasında manevi desteklerini hiç esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Üzer, kıymetli dostlarım Dr. Mustafa Karabulut'a ve Dr. Adem Donukara'ya,

Her zaman koşulsuz sevgisi ve desteğini hissettiğim belki de bugün burada olabilmemin baş mimarı olan biricik anneme ve sevgili babama,

Evimize neşe, hayatımıza renk katan kızıma ve oğluma,

Tez çalışmamda desteğini ve sabrını benden esirgemeyen sevgili eşim Betül Altuğ'a teşekkür ederim.

Dr. Emre ALTUĞ

Afyonkarahisar, Aralık 2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; aile sağlığı merkezlerinde takip edilen gebe kadınların, trimesterlere göre iyot durumu ve tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirilmesi, iyot durumunu değerlendirmede en uygun yöntemin araştırılması, besinlerle iyot alım durumları ile iyottan zengin besin kullanımı hakkındaki bilgi düzeyleri ve iyot eksikliğine neden olabilecek faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel nitelikte olan bu çalışma 01 Mart-01 Eylül 2022 tarihleri arasında, rutin kontrol için başvuran 227 gebe kadın ile tamamlandı. Gebelerden sosyodemografik bilgiler yüz yüze anket yöntemi ile alındı. Laboratuvar tetkikleri için kan ve idrar numuneleri alındı. Verilerin analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların medyan yaşı 27,0 (4,9) idi. Gebelerin %87,2'si iyotlu tuz kullanıyordu. Gebelerin spot idrarda iyot konsantrasyonu (UIC) medyan değeri 59,0 $\mu\text{g/L}$ iken %90,8'i iyot yetersiz olarak bulundu. 24 saatlik idrarda iyot atılımı (24h-UIE) medyan değeri 111,2 $\mu\text{g/gün}$ olarak saptandı. Spot idrarda iyot/kreatinin oranının (UIC/UCr) medyan değeri ise 72,7 $\mu\text{g/g}$ olarak bulundu. 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve UIC arasında pozitif korelasyon saptanmakla beraber UIC/UCr ile arasındaki korelasyon katsayısı daha yüksek bulundu. Ayrıca UIC ve UIC/UCr değerlerinin iyot alımının yeterliliğini tespit gücü ROC eğrisi ile test edildiğinde UIC/UCr değerinin UIC değerine üstün olduğu görüldü. Bu veriler gebelerin yakın zamanlı iyot alımının tespitinde UIC/UCr değerinin UIC değerinden daha üstün olduğunu desteklemektedir. Gebelerin tiroid stimüle edici hormon (TSH) medyan değeri 2,05 mIU/L, medyan sT4 değeri 1,07 ng/dL idi. Tiroid fonksiyon testi sonuçlarına göre gebelerin %16,3'ünde ($n=37$) subklinik hipotiroidi tespit edildi. Subklinik hipotiroidi olan ve olmayan gebelerin iyot durumları arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Katılımcılardan elde ettiğimiz verilere göre Afyonkarahisar'daki gebelerde iyot eksikliği sorunu devam etmektedir. Gebelerde subklinik hipotiroidi çalışmamızda oldukça yüksek prevalansa sahiptir. Gebelerdeki iyot durumunu göstermede UIC/UCr değeri UIC değerine göre daha güçlü görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelerde İyot Eksikliği, Subklinik Hipotiroidi, Aile Sağlığı Merkezi, İyot Kreatinin Oranı

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the urinary iodine levels, thyroid function tests, their relationship with nutrition and the optimal marker for evaluating the iodine status of pregnant women in a total of 227 pregnant women in six Afyonkarahisar central family health centers.

Materials and Methods: This analytical and cross-sectional study was conducted with 227 pregnant women aged 18-49 who applied for routine control and follow-up between 01 March and 01 September 2022. Sociodemographic information was obtained from the pregnant women by face-to-face survey method. Blood and urine samples were taken to study iodine, creatinine and thyroid function tests. SPSS 20 package program was used in the data analysis, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The median age of the participants was 27.0 (4.9) years. 87.2% of the participants used iodized salt. The median value of urine iodine concentration (UIC) of the pregnant women was 59.0 $\mu\text{g/L}$ and 90.8% of them were iodine deficient. The median value of 24-hour urine iodine excretion (24h-UIE) was 111.2 $\mu\text{g/day}$. There was no significant difference in the UIC and the 24h-UIE value between trimesters. The median value of the urine iodine/creatinine ratio (UIC/UCr) was 72.7 $\mu\text{g/g}$. Although 24h-UIE value was positively correlated with UIC/UCr and UIC, the correlation coefficient was higher with UIC/UCr. In addition, when the predictive power of UIC and UIC/UCr values to determine the adequacy of iodine intake was tested with the ROC curve, it was seen that the UIC/UCr value was superior to the UIC value. These data support that the UIC/UCr value is superior to the UIC value in determining the recent iodine intake of pregnant women. The median thyroid stimulating hormone (TSH) value of the pregnant women was 2.05 mIU/L, and the median fT4 value was 1.07 ng/dL. When the thyroid function test results were evaluated was found to be 16.3% ($n=37$) of the participants as subclinical hypothyroidism. There was no significant difference between the iodine status of pregnant women with and without subclinical hypothyroidism.

Conclusion: According to the data we obtained from the participants in our study, the problem of iodine deficiency in pregnant women in Afyonkarahisar continues despite using iodized salt. Subclinical hypothyroidism, which has serious obstetric consequences in pregnant women, is very prevalent in our study. UIC/UCr value seems to be stronger than UIC value in showing iodine status in pregnant women.

Keywords: Iodine Deficiency in Pregnant Women, Subclinical Hypothyroidism, Family Health Center, Iodine Creatinine Ratio

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Bezi.....	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Anatomi	5
2.1.3. Embriyoloji	5
2.1.4. Histoloji	5
2.1.5. Tiroid Hormon Sentezi	6
2.1.6 Tiroid Hormonlarının Metabolizması.....	8
2.1.7. Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyonu	9
2.1.8. Tiroid Hormonlarının Moleküler Düzeyde Etki Mekanizmaları.....	11
2.1.9. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları	12
2.2.1. Beslenme ve İyot İlişkisi.....	15
2.2.2. İyot Dengesi.....	17
2.2.3. İyot Eksikliği Hastalıkları.....	19
2.2.4. İyot Eksikliği Tedavisi ve Profilaksisi.....	24
2.2.5. Artan iyot Alımı ve Aşırı İyot alımının Etkileri	29
2.3. Endemik Guatr	31
2.3.1. Tanım	31
2.3.2. Etiyoloji ve Guatrojen Maddeler	32
2.3.3. Guatr Oluşumunda Adaptasyon Mekanizmaları.....	34
2.4. Endemik Mental Retardasyon ve Kretenizm.....	36
2.5. Türkiye’de Endemik Guatr ve Yapılan Çalışmalar	37
2.6 Gebelikte Tiroid ve İyot Metabolizması.....	39

2.6.1. Anne ve Fetüsün Tiroid Hormonları Açısından İlişkisi	44
2.6.2. Fetüs ve Yeni Doğanda Tiroid gelişimi ve Tiroid Hormonlarının Regülasyonu.....	45
2.6.3 Gebelikte Renal Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler.....	47
2.6.3.1. Gebelikte böbrek ve idrar yollarında oluşan anatomik değişiklikler	47
2.6.3.2. Normal gebelik sırasında gözlenen sistemik hemodinamik değişiklikler	48
2.6.3.3. Gebelik sırasında Renin-Anjiotensin sistemi	49
2.6.3.4. Normal gebelikte tübüler fonksiyon.....	51
2.6.4 Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması.....	53
2.6.5. Gebelik ve Hipotiroidi	56
2.6.6. Gebelik ve Guatr	60
2.6.7. Gebelik Döneminde İyot Eksikliğinin Fetüs Üzerindeki Etkileri.....	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	65
3.1. Araştırmanın Modeli	65
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	65
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi	65
3.4. Kullanılacak Ölçme, Test Etme ve Veri Toplama Yöntemleri	66
3.5. Araştırmanın Etik Yönü ve Onamı.....	67
3.6. Verilerin Analizi.....	67
4.BULGULAR.....	68
4.1. Tanımlayıcı Analizler.....	68
4.1.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri.....	68
4.1.2. Katılımcıların Obstetrik Özellikleri	70
4.1.3. Katılımcıların İyot Yetersizliği ve İyotlu Tuz Hakkındaki Bilgi Durumları .	70
4.1.4. Katılımcıların İyot Eksikliğinden Korunmak İçin Aldığı Tedbirler	72
4.1.5. Katılımcıların İyotlu Tuz Kullanma Süreleri.....	73
4.1.6. Katılımcıların İyotlu Tuzu Saklama Koşulları ile İlgili Davranışları	74
4.1.7. Katılımcıların İyotsuz Tuz Kullanma Nedenleri	76
4.2. Karşılaştırmalı Analizler	78
4.2.1 Gebelerin TSH, sT4, UIC, UIC/UCr, 24h-UIE, UCr Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	80
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇLAR	104

7. ÖNERİLER	106
8. KAYNAKLAR	107
EK 1. ANKET	116
EK 2. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	120
EK 3. ETİK KURUL ONAY FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 4. HALK SAĞLIĞI İZİN FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



KISALTMALAR

ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
CAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
DIT	: Di İyodotirozin
FSH	: Follikül Stimule Edici Hormon
GFR	: Glomerular Filtration Rate / Glomerüler Filtrasyon Hızı
hCG	: Human Coriyonic Gonadotropin / İnsan Koriyonik Gonadotropin
I²	: İyodür
I⁻	: İyot Anyonu
ICCIDD	: International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders / İyot Eksikliği Hastalıklarını Kontrol için Uluslararası Konsey
IQ	: Intelligence Quotient (zeka katsayısı)
İEH	: İyot Eksikliği Hastalıkları
LH	: Lüteinleştirici Hormon
MIT	: Mono İyodotirozin
NIS	: Sodyum-İyodür Simporterı
PAHO	: Pan American Health Organization /Pan Amerikan Sağlık Örgütü
RT3	: Reverse Thyroxine / Ters Tiroksin
ST3	: Serbest Tiroksin
ST4	: Serbest Triiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TGP	: Total Guatr Prevalansı
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Thyrotropin-Releasing Hormone/ Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
UIC	: Urinary Iodine Concentration / İdrar İyot Konsantrasyonu
UCr	: Urinary Creatinine Concentration / İdrar Kreatinin Konsantrasyonu
UIC/UCr	: İdrar İyot Kreatinin Oranı
UNICEF	: The United Nations Children's Fund / Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WHO : World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü
24h-UIE : 24 Hours Urinary Iodine Excretion / 24 Saatlik İdrar İyot Atılımı



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 WHO ve ICCIDD Tarafından Önerilen Günlük İyot Alım Miktarlar	15
Tablo 2. Gıdaların (mg/kg) Ortalama İyot İçeriği	16
Tablo 3 Çevresel Bileşenlerin İyot İçeriği	17
Tablo 4 İyot Eksikliği Hastalıkları ve Yaş Gruplarına Göre Etkileri.....	20
Tablo 5. WHO'nun Guatr Sınıflandırması.....	21
Tablo 6 Okul Çağındaki Çocuklarda Guatr Prevalansına Dayalı Olarak İyot Eksikliğinin Şiddetini Değerlendirmek İçin Kullanılacak Epidemiyolojik Kriterler	22
Tablo 7. Medyan İdrar İyot Atılımına Göre İyot Alım Durumunun Derecelendirilmesi	23
Tablo 8. Medyan İdrar İyot Atılımına Göre Gebe Kadınlarda, Emziren Kadınlarda ve İki Yaş Altı Çocuklarda İyot Alım Durumunun Derecelendirilmesi	24
Tablo 9. Sürdürülebilir İEH Eliminasyonuna Yönelik İlerlemeyi İzlemek İçin Kriterler	28
Tablo 10. Tolere Edilebilir İyot Alım Üst Limitleri	30
Tablo 11. Nörolojik ve Hipotiroid Kretinizmde Karşılaştırmalı Klinik Özellikler.....	36
Tablo 12. Gebelerde İyot Yetersizliğine İşaret Eden Tiroid Parametreler.....	44
Tablo 13. Gebelikte Değişen Zaman Aralıklarına Göre TSH Alt ve Üst Sınırları	54
Tablo 14. Gebelikte Hipotiroidi Nedenleri	56
Tablo 15. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri.....	69
Tablo 16. Katılımcıların Obstetrik Özellikleri	70
Tablo 17. Katılımcıların İyot, İyot Yetersizliği ve İyotlu Tuz Hakkındaki Farkındalık Durumları	71
Tablo 18. Katılımcıların İyot Eksikliğinden Korunmak İçin Aldığı Tedbirler.....	72
Tablo 19. Gebelerin İyotlu Tuz Kullanma Süreleri ile İlgili Sorular	73
Tablo 20. Katılımcıların İyotlu Tuzu Saklama Konusundaki Davranışları	74
Tablo 21. Katılımcıların Guatrojen ve İyottan Zengin Besin Tüketim Sıklığı	77
Tablo 22. Katılımcıların Tükettiği Besinlerin İyot İçeriği Hakkındaki Bilgi Durumu ...	78
Tablo 23. Eğitim ve Gelir Düzeyi ile İyotlu Tuz Kullanım Durumunun Karşılaştırılması	79
Tablo 24. Katılımcıların Trimesterlere Göre Laboratuvar Parametreleri	80
Tablo 25. Gebelerde Spot İdrar İyot Konsantrasyonunun Trimesterlere Göre Dağılımı	81
Tablo 26. Gebelerin Tiroid Fonksiyon Testlerinin Trimesterlere Göre Düzenlenmiş Referans Aralıklarıyla Değerlendirilmesi	83

Tablo 27. Subklinik Hipotiroidi Olan ve Olmayan Katılımcıların İyot Parametrelerindeki Farklılık Analizleri.....	84
Tablo 28. Tüm Gebelerin eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE, VKİ ve TSH Değerlerinin Korelasyon Analizi	88
Tablo 29. Birinci Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi	89
Tablo 30. İkinci Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi	90
Tablo 31. Üçüncü Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi	91

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İyotlu Tuz Kullanan Katılımcıların İyotlu Tuzu Kullanma Nedenleri	73
Şekil 2. İyotlu Tuzun Yemeğe Eklenme Zamanı	75
Şekil 3. Katılımcıların İyotsuz Tuz Kullanma Nedenleri	76
Şekil 4. WHO'nun Gebeler İçin Belirlediği Referans Aralığına Göre Tüm Katılımcıların UIC Değerine Göre Dağılımı	82
Şekil 5. UIC ve UIC/UCr Değerlerinin Günlük İyot Alım Yeterliliğini Tahmin Etme Güçlerinin ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması	86
Şekil 6. Trimesterlere göre eGFR, 24h-UIE, UCr, UIC ve UIC/UCr medyan değerlerinin değişimi.....	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization=WHO), 2004 yılında yayınlanan raporunda iyot eksikliğini, özellikle hamile kadınlar ve küçük çocuklar olmak üzere tüm dünya popülasyonu için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ele almaktadır. Raporda iyot eksikliğinden, ülkelerin sosyal ve ekonomik kalkınması için bir tehdit olarak bahsedilip, en yıkıcı sonuçlarının, artan perinatal mortalite ve zeka geriliği olduğu belirtilmektedir. İyot eksikliğinin, çocuklukta önlenebilir beyin hasarının en önemli nedeni olduğu ve bunun, dünya çapında mevcut iyot eksikliğini ortadan kaldırma çabasının arkasındaki birincil motivasyon kaynağı olduğu söylenmektedir. Raporda ayrıca dünya genelinde iki milyar insanın iyot da dahil olmak üzere mikro besinler yönünden eksiklik ile karşı karşıya olduğuna ve tüm dünya nüfusunun yaklaşık %16'sının guatr sorunu yaşadığına da yer verilmektedir (1).

İyodun başlıca rolü tiroid hormonlarının sentezindedir. İyot insan vücudunda çok az miktarlarda (15-20 mg) bulunmasına ve %70-80 oranında tiroid bezinde tutulmasına rağmen, tiroid hormonları başta beyin, böbrek, kas dokusu, karaciğer ve kalp olmak üzere tüm vücutta etkin olduğundan, iyot eksikliği vücuttaki tüm hücreleri etkilemektedir (2,3). İyot ihtiyacı karşılanmadığında tiroid hormon sentezi bozularak “İyot Eksikliği Hastalıkları- (İEH)” başlığı altında bir dizi fonksiyonel ve gelişimsel anormallik ortaya çıkar. Bunlar başlıca; guatr, hipotiroidizm, spontan abortus, ölü doğum, konjenital anomaliler, artmış perinatal ve bebek mortalitesi, kretenizm, zihinsel fonksiyon bozukluğu ve gecikmiş fiziksel büyümedir (1,4). Ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olan iyot yetersizliği hastalıklarının önlenmesi amacıyla, 1994 yılından beri Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmekte olan “İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve Tuzun İyotlanması Programı” kapsamında, Türk Gıda Kodeksi Tuz Tebliği ile tüm sofraya tuzlarının iyot ile zenginleştirilmesi sağlanmıştır. 1995 yılında programın başlangıcında iyotlu tuz tüketim oranı %18.2 iken, 2008 yılında %85.3'e ulaştığı görülmüştür (5).

Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalar sayesinde İEH'nın görülme sıklığı azalmış olsa da özellikle riskli gruplar için halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. İEH için en riskli gruplar ise gebeler, bebekler ve çocuklardır. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler gebe kadının tiroid bezinin

metabolizmasını da değiştirmektedir. Fetüsün iyot alımı annenin iyot durumu ile direkt olarak ilişki olduğu, gebeliğin ilk trimesterinde fetüs tiroid hormonlarını sentezleyemeyip tamamen anneden aldığı için gebe kadında iyot ihtiyacı artmaktadır. Gebelerde özellikle iyot yetersizliğinin teşhisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Gerek iyot metabolizmasındaki değişiklikler gerek GFR artışından dolayı dilüe olan idrar nedeniyle normal popülasyondaki teşhis yöntemlerinden farklı teknikler kullanılması gerekip gerekmediği günümüzde halen tartışma konusudur. Gebelik döneminde GFR'nin %40 ila %50 oranında arttığı bilinmektedir (2,4).

Besin maddeleri ve su ile alınan iyotun %90'ından daha fazlası 24-48 saat içerisinde idrarla atıldığı için yakın dönem iyot alımı için idrar iyotuna bakılmaktadır. İdrarda iyota üç farklı şekilde bakılmaktadır. Bunlar 24 saatlik idrarda iyot miktarı (24h-UIE), idrar iyot konsantrasyonu (UIC) ve idrar iyot/kreatinin oranıdır (UI/Cr). Yakın dönem iyot durumunu değerlendirmede altın standart 24 saatlik idrarda iyot atılımıdır ancak 24 saatlik idrarın elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle saha çalışmalarında tercih edilmemektedir. WHO yakın dönem iyot alımındaki değişiklikleri UIC ile takip etmeyi önermektedir (1,4). Günümüzde gebelerde de yakın zaman iyot durumunu değerlendirmede spot idrarda iyot konsantrasyonuna bakılmaktadır. Ancak Li ve arkadaşları 2016'da yaptıkları çalışmada, gebelerde fizyolojik olarak artan glomerüler filtrasyon hızının (GFR) idrar miktarında artışa yol açarak idrar iyot konsantrasyonunun düşük görünmesine ve yanlış iyot eksikliği tanısı almasına neden olabileceğini öngörmüştür. Çalışmalarının sonucunda 24h-UIE ile teyit edilmesi gerektiğini göstermişlerdir. Bahsi geçen çalışmada UIC ile 24h-UIE arasında korelasyon olmadığı, UI/Cr ile 24 saatlik UIE arasında ise korelasyon olduğu gösterilmiştir (6). Gowachirapant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplumun iyot düzeyini belirlemek için okul çağı çocuklarında bakılan medyan iyot düzeyinin, gebe kadınları takip etmek için kullanılamayacağı belirtilmiştir (1,4).

Bu çalışmada, en riskli gruplardan olan ve iyot desteği verilip verilmemesi, iyot desteği verilecekse dozunun nasıl ayarlanacağı halen tartışma konusu olan gebelerde iyot durumunu değerlendirmede en uygun yöntemin araştırılması amaçlanmaktadır. Afyonkarahisar ilindeki gebe kadınların trimesterlere göre iyot durumu ve tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirilmesi, besinlerle iyot alım durumları ile iyottan

zengin besin kullanımı hakkındaki bilgi düzeyleri ve iyot eksikliğine neden olabilecek faktörlerin araştırılması da çalışmanın hedefleri arasındadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tarihçe

İnsan boynundan çıkıntı yapan bir guatrın bariz görünümü, yüzyıllar önce tiroid hastalığının sanatsal ve yazılı kayıtlarına geçmiştir. Çin literatürü guatrdan MÖ 2700 gibi erken bir tarihte söz etmiş ve deniz yosunu ile deniz süngerini, önemli bir iyot kaynağı olduğunu bilmeseler de çare olarak önermiştir. Leonardo Da Vinci, MS 1500 civarında anatomik olarak doğru, ayrıntılı, sağlıklı bir tiroid çizmiş ve hem lobüler hem de bilateral yapısına dikkat çekmiştir (7). Abdülkahir el-Cürcani ve İbn-i Sina, şişmiş bir boyun ile göz hastalıklarının beraberliğini yazmışlardır. 8 asır sonra 19. Yüzyılda Robert Graves ve Carl von Basedow, şimdi Graves hastalığı olarak adlandırılan tiroid ile ilişkili orbitopatinin ilk modern tanımını yapmışlardır (8).

“Tiroid bezi” terimi, Thomas Wharton’nun Adenographia adlı eserine bezin kalkana benzer şeklinden esinlenerek, yunanca “kalkan” demek olan “tiroid” kelimesiyle bezin adına “tiroid bezi” şeklinde yer vermesine atfedilir (9).

1884’te Ludwig Rehn, tiroid toksisitesinin, guatr nedenli yapılan tiroidektomi sonrası düzeldiğini kaydetmiş, 1888’de William Greenfield tiroid toksisitesinin tiroid hiperpilazisi ile doğru orantılı arttığını dile getirmiştir. Ancak ilk defa 1907 yılında Dr. Charles Mayo tarafından hipertiroidi terimini kullanmış ve tiroidektomi ile tedavi edilmiştir (7)

Tiroid kitlelerinin iyot ile tedavi edilmesi durumunda bezin büzüştüğü, trakeaya daha az baskı yaptığı ve akabinde acil guatrın çıkarılması talebini de azalttığı gözlemlendiğinde, bazı bilim insanları bunu hoş olmayan bir yan etki olarak değerlendirerek karşı çıkmıştır. Zamanla, ekzojen iyot alımı ile tiroid fonksiyonu arasındaki fizyoloji daha da aydınlatıldı ve bu tıbbi tedavi ile guatr prevalansı azaldı (7)

1883’te Kocker ve Semon, bir cerrah anketine dayanarak tiroidektominin miksödem [cachexia strumipriva] başlangıcı ile sonuçlandığını gözlemlediler. 1891’de George Murray koyun tiroid özü ile miksödemli hastalarını tedavi etmiş, takip eden

yıllarda farklı doktorlar tarafından koyun tiroid özüyle tedavi edilen hastaların hipotiroidi semptomlarının gerilediği rapor edilmiştir (10)

1914'te Kendal ilk kez tiroid hormonunu kristalize etmiş, 1927'de Harrington ve Barger ilk defa tiroid hormonunu sentezlemeyi başarmış ve tiroksin adını koymuşlardır. 1952 yılında ise Gross ve Pitt-Rivers tarafından ikinci aktif tiroid hormonu olan tri-iodotrionin keşfedilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (10).

2.1.2. Anatomi

Tiroid bezi, larinks ve trakeanın anterolateralinde yer alan sağ ve sol loblardan oluşur. İki lob, krikoid kıkırdağın hemen altında bir isthmus ile birleşmiştir. Tiroid bezi önden infrahyoid kası ile kaplıdır. Tiroid bezine ana kan temini superior tiroid arter sağlamaktadır (11,12)

2.1.3. Embriyoloji

Tiroid bezi, üçüncü haftada birinci ve ikinci farengeal arklardan kalınlaşmış bir endoderm tabakası olarak gelişmeye başlar. Bu hücreler dilin arka üçte ikilik kısmının orta hattında bulunan foramen cecumda çöküntü oluşturmaya başlayarak farenkse uzanan tiroglossal duktus aracılığıyla farenkse doğru göç eder. Altıncı haftada tiroglossal duktus kapanır ve yedinci haftada tiroid bezi erişkindeki pozisyonunu alarak folikül formasyonu oluşturacak şekilde organize olur. Yaklaşık bir hafta sonra kolloid oluşturulur, 10-12. haftalar arasında da iyodotironinlerin sentezi başlar (13,14)

Tüm bu hücrelerin oluşumları, göçleri ve farklılaşmalarında TITF1 ve TITF2, PAX8, FOXE-1 ve PIT-1 gibi transkripsiyon faktörleri rol almaktadır. Bu faktörleri kodlayan genlerde oluşabilecek mutasyonlarda, mutasyonların heterozigot veya homozigot olmasına bağlı olarak ötiroid durumdan konjenital kretenizme kadar geniş ölçekte tiroid bozuklukları görülebilmektedir (13)

2.1.4. Histoloji

Fibröz kapsülle çevrelenmiş olan tiroid bezi, epitel hücreleri yüzlerce tiroid folikülü yapacak şekilde organize olduğu için histolojik olarak benzersiz bir endokrin bezidir. Foliküller arası gevşek bağ doku ve bol miktarda kan damarı bulunur. Her bir folikül ortasında bir lümen ve bu lümeni çevreleyen foliküler epitel hücresinden oluşur. Hücreler foliküler lümene bir protein (tiroglobulin) salgırlar ve burada bazı tirozin kalıntıları, bazal membran sodyum-iyodür simporteri (NIS) tarafından hücrelere

pompalanan iyodürden apikal membran peroksidazı tarafından katalizlenen reaksiyonlar sayesinde iyot ile kompleks oluşturur. Peroksidaz ayrıca "kolloid" oluşturmak için tiroglobulin içindeki iyodotirozin kalıntılarının bağlantısını katalize eder (13,14)

Tiroid folikülü inaktifken folikül büyük, kolloid bol miktardadır ve foliküler epitel hücresi yassıdır. Folikül aktifken küçük, kenarları girintili çıkıntılı, kolloid azdır ve epitel hücreleri küboidal veya kolumnar görünümündedir (13,14)

Foliküllerin bazal kısmında şeffaf bir hücre olan parafoliküler hücreler (C hücresi) de görülebilir. Bu hücreler kalsitonin salgırlar ve tipik olarak bazal görünümünde çok sayıda salgı vezikülleri gösterirler (14)

2.1.5. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormonlarının temel hammaddesi iyottur ve iyot temel olarak diyetten alınır. Normal tiroid fonksiyonunu sürdürecekt minimum günlük iyot alımı yetişkinlerde 150 µg'dır. Çoğu gelişmiş ülkede sofratuzuna yapılan iyot takviyesiyle diyetle ortalama iyot alımı yaklaşık 500 µg/gün olarak kabul edilebilir. Dolaşımdaki iyotu tutan başlıca organlar, iyotu tiroid hormonlarını sentezlemek için kullanan tiroid ve idrarla atılımını yapan böbrektir (13–16)

Normal oranda hormon sentezleyen bir tiroid bezine 120 µg/gün civarında iyot girişı olur. Bezden salgılanan hormonlarla 60-80 µg/gün iyot kaybı olur ve 40-60 µg/gün kadarı da difüzyonla tekrar hücreler arası sıvıya döner. Dolaşımdaki triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) başta karaciğer de olmak üzere diğer dokularda metabolize olur ve hücreler arası sıvıya 60 µg/gün kadar daha iyot girişı olur. Bazı tiroid hormon türevleri safrayla atılır ve içlerindeki iyotun bir kısmı geri emilir (enterohepatik dolaşım), ancak dışkıda yaklaşık 20 µg/gün net iyot kaybı vardır. Bu mekanizmalar ve diyet sonucunda hücreler arası sıvıya giren iyot miktarı 500 + 40 + 60 olmak üzere 600 µg/gün'dür. Bunun yüzde 20'si tiroid bezine giderken yüzde 80'i idrarla atılır (13–16)

Hücreler arası sıvıdaki iyot tiroid hücresine bazolateral membrandaki NIS aracılığıyla elektrokimyasal gradiyente ters olarak alınır. Bu bir sekonder aktif taşımadır ve gerekli enerji adenoazin trifosfatazlardan (ATPaz) sağlanır. NIS'in bu aktivitesi tiroid hormonları sentezindeki ilk hız kısıtlayıcı basamaktır ve bu basamağın ana düzenleyicisi tiroid stimüle edici hormondur (TSH). Tükürük bezleri, mide mukozası, plasenta, gözün siliyer gövdesi, koroid pleksus, meme bezleri ve bu dokulardan türetilen

bazı kanserler de NIS eksprese eder ve bir konsantrasyon gradyanına karşı iyodürü taşıyabilir, ancak bu dokulardaki taşıyıcılar TSH'den etkilenmez (13–16)

Tiroid hücresine alınan iyotun kolloid içerisine geçmesi ve burada hormon sentezine katılması gerekmektedir. İyot apikal membrandan kolloid içerisine geçtikten sonra zara bağlı bir enzim olan tiroid peroksidaz (TPO) tarafından oksitlenerek aktif hale getirilir. Aktive olan iyotlar, tiroid hücresi içerisinde sentezlenerek ekzositozla kolloid içine atılan tiroglobulin molekülüne bağlanır. Tiroglobulin iyotun bağlandığı bu reaksiyonlara organifikasyon denir. Bu şekilde tiroid hormonları sentezlenmiş olur ve ihtiyaç duyulana kadar tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalır. Kolloid bir tiroid hormonu rezervuarı gibi davranır ve diyetle hiç iyot alınmasa bile 2 aya kadar dolaşımdaki tiroid hormonlarında belirgin bir düşüş görülmez (13–16)

Tiroid hormonu salgılanması gerektiğinde TSH'ın uyarması ile kolloid endositoz ile tirositler tarafından alınır ve lizozomal yıkım yapılır. Böylece tiroglobulinin peptit bağları hidroliz edilir ve serbest T4 ve T3 sitozole, oradan da kılcal damarlara geçer (13–16)

Tiroglobulindeki tirozin kalıntısına bir adet TPO enziminin aktive ettiği iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MIT) meydana gelir. Eğer iki iyot tirozin kalıntısına bağlanırsa diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Sonrasında iki DIT molekülü bir araya gelerek tiroksin (T4) molekülünü, bir MIT bir DIT bir araya gelerek triiyodotironin (T3) molekülünü meydana getirir. T4 ve T3'ün sentezlendiği bu reaksiyonlara kenetlenme (coupling) reaksiyonları denir (13–16)

İnsan tiroidi günde yaklaşık 80 µg T4, 4 µg T3 ve 2 µg reverse T3 (RT3) salgılar. MIT ve DIT salgılanmaz. MIT ve DIT'ler iyodotirozin deiyodinaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla deiyodinaze edilir ve serbestleşen iyotlar yeniden hormon sentezine katılmak üzere kolloid içerisine dönerler. Bu döngüye intratiroidal siklus denir. İyodotirozin deiyodinazın doğuştan yokluğu olan hastalarda bu siklus gerçekleşmez, idrarda MIT ve DIT görülür ve iyot eksikliği belirtileri vardır (13–16)

Normal insan tiroidinde, iyotlu bileşiklerin ortalama dağılımı %3 MIT, %33 DIT, %35 T4 ve %7 T3'tür. Sadece eser miktarda RT3 ve diğer bileşenler mevcuttur. Tiroid bezinden salınan tiroid hormonunun yaklaşık %93'ü normalde T4'tür ve sadece %7'si T3'tür. Bununla birlikte, takip eden birkaç gün boyunca, T4'ün yaklaşık yarısı,

ilave T3 oluşturmak üzere, başta karaciğer ve böbrekte olmak üzere dokular tarafından yavaş yavaş deiyodinize edilir. Bu nedenle, son olarak dokulara iletilen, dokular tarafından kullanılan hormon esas olarak T3'tür ve günde yaklaşık 35 µg T3 dokulara ulaşır (13–16)

Kana salındıktan sonra, tiroksin ve triiyodotironin'in %99'dan fazlası, tümü karaciğer tarafından sentezlenen birkaç plazma proteini ile hemen birleşir. Bu proteinler albümin, transtiretin (önceden tiroksin bağlayıcı prealbümin olarak biliniyordu.) ve tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) olmak üzere üç adettir. T4 bağlama kapasitesi en yüksek olan albümin, en düşük olan TBG'dir. T4 afinitesi en yüksek olan ise TBG'dir. Fizyolojik koşullarda en fazla T4 TBG'ye bağlıdır. TBG'nin miktarı yaş ile ters orantılıdır, bu nedenle de erişkinlere kıyasla çocuklarda daha fazla bulunur. Ayrıca gebelikte östrojenin artmasıyla karaciğerdeki TBG sentezi de artmaktadır (13–16)

Triiyodotironin tiroksine kıyasla dört kat daha potenttir. Tiroid hormon reseptörlerine bağlanmadan önce, neredeyse tüm T4'lerden bir iyot çıkarılır ve T3 oluşturulur. Hücre içi tiroid hormon reseptörleri, T3 için yüksek bir afiniteye sahiptir. Reseptörlere bağlanan tiroid hormonunun %90'ından fazlası T3'tür. Ayrıca T3'ün yarı ömrü T4'e kıyasla oldukça kısadır (13–16)

2.1.6 Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Triiyodotironin ve tiroksin karaciğerde, böbreklerde ve diğeri birçok dokuda deiyodinize edilir. Bu deiyodinasyon reaksiyonları sadece hormonları katabolize etmeye değıl, aynı zamanda tiroid sekresyonunun fizyolojik etkilerinin birincil aracısı olduğına inanılan T3'ün spesifik olarak yerel bir tedarikini sağlamaya da hizmet eder. Yetişkin insanlarda dolaşımdaki T4'ün üçte biri normal olarak T3'e ve %45'i RT3'e dönüştürülür. Dolaşımdaki T3'ün sadece yaklaşık %13'ü tiroid tarafından salgılanırken, %87'si T4'ün deiyodinasyonu ile oluşturulur. Benzer şekilde, dolaşımdaki RT3'ün sadece %5'i tiroid tarafından salgılanır ve %95'i T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur. Çeşitli dokularda T3'ün T4'e oranında belirgin farklılıkların meydana geldiğı de not edilmelidir. Spesifik deiyodinazların ekspresyonu nedeniyle çok yüksek T3/T4 oranlarına sahip iki doku hipofiz ve serebral kortekstir. Özellikle beyinde, yüksek seviyelerde deiyodinaz aktivitesi, bol miktarda aktif T3 kaynağı sağlar (13–16)

Tiroid hormonları üzerinde üç farklı deiyodinaz etkilidir: D1, D2 ve D3. Hepsi, enzimatik aktiviteleri için gerekli olan kükürt yerine selenyum içeren, nadir amino asit selenosistein içermeleri bakımından benzersizdir. D1 karaciğer, böbrekler, tiroid ve hipofizde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Periferik dokularda T4'ten T3 oluşumunun sürdürülmesinden birincil olarak sorumlu görünmektedir. D2 beyinde, hipofizde ve kahverengi yağ dokusunda bulunur. Ayrıca T3 oluşumuna da katkıda bulunur. Beyinde astrogliada bulunur ve nöronlara T3 kaynağı sağlar. D3 ayrıca beyinde, plasentada ve üreme dokularında da bulunur. Sadece T4 ve T3'ün 5 pozisyonuna etki eder. RT3'ün kan ve dokularda muhtemel ana kaynağı olarak görünmektedir. T4 ve T3'ün bazıları ayrıca deiyodinazlar tarafından deiyodotirozinlere dönüştürülür. T4 ve T3 ayrıca karaciğerde sülfatlar ve glukuronidler oluşturmak üzere konjuge edilir. Bu konjugatlar safraya girer ve bağırsağa geçer. Tiroid konjugatları hidrolize edilir ve daha sonra bazıları yeniden emilir (enterohepatik dolaşım), ancak diğerleri dışkıyla atılır. Ek olarak, bazı T4 ve T3, dolaşımdan doğrudan bağırsak lümenine geçer. Bu yollarla kaybedilen iyodür, toplam günlük iyodür kaybının yaklaşık %4'ü kadardır (13–16)

Fetal yaşam sırasında çok daha fazla RT3 ve çok daha az T3 oluşur. Doğumdan yaklaşık 6 hafta sonra bu oran yetişkinlerinkine benzer bir düzeye gelir. Çeşitli ilaçlar deiyodinazları inhibe ederek plazma T3 seviyelerinde bir düşüşe karşılık RT3'te bir artış meydana getirir. Açlık, ateşli hastalıklar, travma, ileri derece yanık, ileri evre kanser, kronik böbrek hastalığı, siroz, miyokard enfarktüsü, selenyum eksikliği gibi tiroid dışı hastalıklarda da deiyodinaz enzimleri baskılanır ve bu koşullar tarafından üretilen düşük T3 durumuna karşılık yüksek RT3 durumu iyileşme ile ortadan kalkar (13–16)

2.1.7. Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyonu

Tiroid bezinin temel fonksiyonunu folikül hücreleri yerine getirir ve folikül hücrelerinin fonksiyonları esas olarak TSH ve iyot seviyesi tarafından belirlenir. TSH'ın salınımı TRH tarafından artırılır ve dolaşımdaki T4 ile T3'ün yaptığı negatif feed back ile azaltılır (15–17)

Tirotropin olarak da bilinen TSH, hipofiz ön lobundan salınan, alfa ve beta subünitlerinden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. Folikül uyarıcı hormon (FSH), Lüteinleştirici hormon (LH) ve insan koryonik gonadotropinin (hCG) alfa subünitleri TSH alfa subüniti ile aynıdır. Bu nedenle, bu hormonların işlevsel özgüllüğü

alfa sub nitleri tarafından verilir. Dolaşımdaki TSH hem sirkadiyen hem pulsatil değişkenlikler gösterir ve plazmadaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır (15–17).

TSH beta subüniti foliküler hücre zarındaki kendisine özgü reseptöre bağlanarak adenilat siklazı aktive eder. Aktive olan adenilat siklaz hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Böylece hücre içine sinyal iletimi sağlanmış olur.

Tiroid bezi üzerine başlıca etkileri; folikülde hazır bulunan tiroglob linlerin proteolizini artırarak tiroid hormonlarının kana verilmesini hızlandırmak, iyot pompalarının aktivitesini hızlandırmak, tirozin kalıntılarının iyodinlenmesini hızlandırmak, tiroid hücrelerinin boyutlarını ve salgılama işlevini artırmak, tiroid hücrelerinin sayısını artırmanın yanında küboidal tipteki hücreleri kolumnar hale getirmek olarak sıralanabilir. Özetle TSH tiroid hücresindeki tüm salgısal aktiviteleri artırır (15–17).

TSH miktarının düzenlenmesi TRH tiroid hormonlarının negatif feed back mekanizması ile olur. Isıya duyarlı peptit yapıda olan TRH’ın salgısı sıcaklık ile ters orantılıdır. Hayvan deneylerinde  vre ve vücut sıcaklığının düşmesiyle TRH ve TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının negatif feed back etkisi kısmen hipotalamik düzeyde de olsa esas etki hipofiz üzerinedir. Çünkü T4 ve T3, TRH tarafından üretilen TSH salgısındaki artışı bloke eder ve bu etki esas olarak T3 üzerinden sağlanır (15–17).

Tiroid bezinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde serum iyot düzeyi oldukça etkilidir. Serum iyot düzeyinin yüksek olması; tiroid hücresine iyot alımını, iyodun organifikasyonunu, tiroglobulin üretimini, üretilen hormonların kana verilmesini ve bezin büyümesini inhibisyona uğratar. Wolf-Cheikoff etkisi denilen bu olayda esas amaç fazla olan iyotun etkisiyle ortaya çıkabilecek tirotoksikozdan vücudu korumaktır (15–17).

 zet olarak; tiroid hormonlarının üretilmesinde, metabolizmasında ve düzenlenmesine serum iyot düzeyi önemli yer tutmaktadır. Süreçteki bütün reaksiyonlar tiroid bezi, hipofiz, hipotalamus arasındaki koordinasyon ile yönetilmekte ve vücudun ihtiya ına göre ayarlanmaktadır (15–17).

2.1.8. Tiroid Hormonlarının Moleküler Düzeyde Etki Mekanizmaları

Tiroid hormonunun genel etkisi, birçok genin nükleer transkripsiyonunu aktive etmesidir. Bu nedenle, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde direkt veya indirekt etkiyle çok sayıda protein yapıda enzim, yapısal protein, taşıyıcı protein ve diğer maddeler sentezlenir. Net sonuç, vücuttaki fonksiyonel aktivitede genel bir artıştır (15–17). İndirekt etkilerinin birçoğu diğer hormonların üretim hızını, dolaşıma salınım miktarını, katabolize edilme hızlarını ve hedef hücrelerin söz konusu hormonlara duyarlılığını etkileyerek gerçekleştirir (17). Tiroid hormonlarının eksikliğinde hücre metabolizmaları yavaşlarken, fazlalığında ise aşırı düzeye çıkar (15–17).

Tiroid hormonlarının eksikliği konjenital ise veya gelişme döneminde olursa vücutta ve beyinde belirgin bir gelişim geriliği meydana gelir. Erken tanı konulup ve tedavi edilirse vücut ve beyindeki gelişim geriliği irriversibl aşamaya geçmeden önlenabilir. Erişkinlerde ise metabolizmanın yavaşlamasının klinik sonuçları; halsizlik, kayıtsızlık, bradikardi, bağırsak hareketlerinde azalmaya bağlı kabızlık, soğuğa intolerans, saç dökülmesi ve kolesterol yüksekliği olarak karşımıza çıkar (15–19)

Tiroid bezinden salgılanan neredeyse tüm T4'lerden, genetik transkripsiyonu artırmak için reseptörüne bağlanmadan önce, bir iyodür uzaklaştırılarak T3 oluşturulur. Hücre içi tiroid hormon reseptörleri, T3 için yüksek bir afiniteye sahiptir. Tiroid hormon reseptörleri (TR) ya DNA genetik ipliklerine bağlıdır ya da onlara yakın konumdadır ve hedef hücrede yapacakları değişiklikleri bu reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler. TR'ler genellikle DNA üzerindeki retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. Tiroid hormonu ile bağlandıktan sonra reseptörler aktive olur ve transkripsiyon sürecini başlatır. Daha sonra çok sayıda farklı tipte haberci RNA oluşturulur. Ardından birkaç dakika veya saat içinde sitoplazmik ribozomlar üzerinde RNA translasyonu ile yüzlerce yeni hücre içi protein oluşturulur. Tiroid hormonunun eylemlerinin çoğu, bu yeni proteinlerin sonraki enzimatik ve diğer işlevlerinden kaynaklanır (15–19)

Tiroid hormonlarının da gen transkripsiyonu üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak nongenomik hücresel etkileri olduğu görülmektedir. Örneğin, tiroid hormonlarının bazı etkileri, protein sentezindeki değişikliklerle açıklanamayacak kadar hızlı bir şekilde dakikalar içinde meydana gelir. Gen transkripsiyon ve translasyon inhibitörlerinden de etkilenmez. Bu tür eylemler, kalp ve hipofizin yanı sıra yağ dokusu

da dahil olmak üzere çeşitli dokularda tanımlanmıştır. Genomik olmayan tiroid hormonu etkisinin yeri, plazma zarı, sitoplazma ve mitokondri gibi bazı hücre organelleri gibi görünmektedir. Tiroid hormonunun nongenomik etkileri, cAMP veya protein kinaz sinyal yolları gibi hücre içi ikincil haberci sistemlerinin aktivasyonu yoluyla, iyon kanallarının düzenlenmesini ve oksidatif fosforilasyonu içeriyor gibi görünmektedir (16,17)

2.1.9. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisine bakılacak olursa; tiroid hormonu, hücreler tarafından hızlı glikoz alımı, artmış glikoliz, artmış glukoneogenez, gastrointestinal sistemden artan glikoz emilim oranı ve hatta karbonhidrat metabolizması üzerindeki ikincil etkileri ile artan insülin sekresyonu dahil olmak üzere karbonhidrat metabolizmasının neredeyse tüm yönlerini uyarır. Tüm bu etkiler muhtemelen tiroid hormonunun neden olduğu hücre metabolik enzimlerdeki genel artıştan kaynaklanmaktadır (15–17).

Yağ metabolizmasının tüm yönleri de tiroid hormonu tarafından uyarılır. Özellikle lipidler, yağ dokusundan hızla mobilize olur ve bu da vücudun yağ depolarını hemen hemen tüm diğer doku elemanlarından daha fazla azaltır. Yağ dokusundan lipidlerin mobilizasyonu ayrıca plazmadaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu artırır ve hücreler tarafından serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu büyük ölçüde hızlandırır. Plazma ve karaciğer üzerinden yağ metabolizmasına etkisi ise; artan tiroid hormonu, serbest yağ asitlerini artırsa da plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliserit konsantrasyonlarını azaltır. Tersine, azalan tiroid sekresyonu, kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma konsantrasyonlarını büyük ölçüde artırır ve hemen hemen her zaman karaciğerde de aşırı yağ birikmesine neden olur. Uzun süreli hipotiroidizmde dolaşımdaki plazma kolesterolündeki büyük artış, genellikle şiddetli ateroskleroz ile ilişkilidir. Tiroid hormonunun plazma kolesterol konsantrasyonunu, safradan atılımını artırıp dışkıyla kaybedilmesini sağlayarak düşürmektedir. Ayrıca karaciğerde LDL kolesterol reseptörlerini indüklenmesiyle karaciğer tarafından LDL'nin plazmadan uzaklaştırılması sağlamaktadır. Her iki yolla da plazma kolesterolünün konsantrasyonunda düşüşe neden olmaktadır (15–17).

Tiroid hormonları birçok enzim üretimini artırdıklarından, bu enzimlerin kofaktörü olan vitaminlerin de ihtiyacını artırmaktadır (16). Ayrıca karaciğerde

karotenden A vitamini sentezi için tiroid hormonları gereklidir ve hipotiroidide görülen cildin sarımsı tonundan ciltte biriken karotenden kaynaklanmaktadır (karotenizm) (15–17).

Tiroid hormonu neredeyse tüm hücrelerde metabolizmayı arttırdığından, hormonun aşırı miktarları bazal metabolizma hızını normalin %60 ila %100 üzerine çıkarabilirken, yetersizliğinde ise bazal metabolizma hızı normalin neredeyse yarısına düşmesine neden olabilir. Tiroid hormonu fazlalığında kilo kaybı, eksikliğinde ise kilo alımı da aynı mekanizmayla gerçekleşmektedir (16,17)

Tiroid hormonlarının metabolizmayı artırmasının bir sonucu olan son ürün atıklarının artışı kan damarlarında vazodilatasyona neden olmaktadır. Artan ısının vücuttan uzaklaştırılabilmesi için ciltteki kılcal damarlarında dilate olmasıyla kan akımı artmakta ve sonuç olarak kardiyak output artmaktadır. Ciddi hipertiroidide kardiyak output %60 kadar yükselebilirken, ciddi hipotiroidide ise %50'lere düşebilmektedir. Ancak kalp üzerindeki etkisi incelendiğinde, kalp ritmindeki artış yalnızca kardiyak outputtaki artışla açıklanamamaktadır. Bu da tiroid hormonlarının kalp üzerine bazı direkt etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu etki ise kalp kası üzerine olan pozitif inotropik etkileridir (15–17).

Tiroid hormonlarının fazlalığında sistolik kan basıncının artması, artan nitrik oksit nedenli düşen diyastolik basınç nedeniyle nabız basıncı artar, ortalama arteriyal basınç normal veya normale yakın kalır. Eksikliğinde ise sistolik kan basıncı azalır, diyastolik kan basıncı artan periferik vasküler direnç nedeniyle artar, kardiyak output azalır (16,17)

Tiroid hormonlarının beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını ve miktarını artırmasından dolayı hipertiroidi durumlarında kardiyak aritmiler meydana gelme ihtimali artmaktadır (17)

Artan metabolizma hızı oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır; bu da, solunum hızını ve derinliğini artıran tüm mekanizmaları harekete geçirir. Sonuç olarak solunum hızlanır (15–17).

Tiroid hormonları nedeniyle hızlanan metabolizma ihtiyaçlarını karşılamak için artan iştah ve gıda alımına ek olarak, direkt etki ile sindirim sıvılarının salgılanmasını

ve gastrointestinal sistemin hareketliliğini artırır. Bu nedenle hipertiroidizm sıklıkla ishale neden olurken, hipotiroidi ise kabızlığa neden olmaktadır (15–17).

Sinir sistemi üzerine etkilerine bakıldığında genel olarak, tiroid hormonu, düşünce süreçleri ayrı tutularak, beyin işleyiş hızını artırır; tersine, tiroid hormonunun eksikliği, beyin işleyiş hızını azaltır. Hipertiroidizmi olan bir kişinin aşırı derecede gergin olması ve anksiyete kompleksleri, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonevrotik eğilimi olması bu mekanizma ile açıklanabilir. Hipertiroidizmin en karakteristik belirtilerinden biri ince kas titremesidir. Bu titremenin, omuriliğin kas tonusunu kontrol eden bölgelerindeki nöronal sinapsların artan reaktivitesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Titreme, merkezi sinir sistemi üzerindeki tiroid hormonu etkisinin derecesini değerlendirmek için önemli bir araçtır (15–17).

Sinir sistemi üzerine etkilerini uyku üzerinden de görmek mümkündür. Hipertiroidizmde sürekli hissedilen yorgunluğa karşılık uykuya dalmakta zorluk görülmesi, hipotiroidi de ise günde 12 – 14 saati bulan uyku süresine rağmen aşırı uyuklama görülmesi tiroid hormonlarının merkezi sinir sistemi üzerine etkilerini net bir şekilde göstermektedir (15–17).

Artan tiroid hormonu, dokuların hormonlara olan ihtiyacını da arttırdığı için diğer birçok endokrin bezinin salgılanma oranlarını artırır. Örneğin, artan tiroksin salgısı, vücudun hemen hemen her yerinde glikoz metabolizmasının hızını artırır ve bu nedenle pankreas tarafından artan insülin salgılanmasına karşılık gelen bir ihtiyaca neden olur. Sonuç olarak insülin sekresyonu artar. Bir başka örnek olarak, tiroid hormonu karaciğer üzerinden glukokortikoidlerin katabolizmasını hızlandırır, buna cevap olarak adrenal korteksten glukokortikoid salgısı artar (15–17).

Tiroid hormonu eksikliği hem erkeklerde hem de kadınlarda libido kaybına neden olmaktadır. Bununla birlikte, hipertiroidi erkeklerde iktidarsızlığa neden olabilmektedir (16,17)

Kadınlarda hem hipertiroidi hem de hipotiroidi, kişiden kişiye değişmekle birlikte menoraji ve polimenoreye oligomenoreye de neden olabilmektedir. Menstrüel değişiklikler için olası mekanizmanın, tiroid hormonunun GnRH pulsasyonları üzerindeki etkileri nedeniyle LH/FSH pulsasyonlarının genlik ve frekansındaki bozulma olduğu düşünülmektedir (16,17)

2.2. İyot

İyot, atom numarası 53, atom kütlesi 126.9 akb, kimyasal sembolü “I” ve tiroid hormonlarının sentezinde kullanıldığı için memeliler için yaşamsal olan bir elementtir. Periyodik tabloda 5A grubunda yer almaktadır. İlk defa 1811 yılında Gay-Lussac onu yeni bir element olarak tanımladı ve Yunanca “mor” anlamına gelen iyot adını verdi. Doğal izotopu yoktur ancak tıbbi olarak da kullanılmakta olan iki adet radyoizotopu bulunmaktadır. İyot, dünya genelinde toprak, kayalar, okyanus, deniz, yer altı suları ve maden suları gibi geniş çapta ama eşit olmayan şekilde dağılmıştır (20)

2.2.1. Beslenme ve İyot İlişkisi

Vücuda iyotun yeterli miktarda alınması, tiroid hormonu sentezi için şarttır. WHO ve ICCIDD (International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders = İyot Eksikliği Hastalıklarını Kontrol İçin Uluslararası Konsey) iyotun belirli yaş ve tıbbi duruma göre önerdiği günlük alınması gereken iyot miktarı Tablo 1’de gösterilmiştir (1,4)

Tablo 1 WHO ve ICCIDD Tarafından Önerilen Günlük İyot Alım Miktarlar (4)

Yaş	Günlük iyot alımı
Okul öncesi çocuklar (0 ila 59 ay)	90 µg
Okul çağı çocukları(6 ila 12 yaş);	120 µg
Adolesanlar (12 yaşından büyük) ve yetişkinler	150 µg
Hamile ve emziren kadınlar	250 µg

Sağlık için herhangi bir ek fayda sağlamadığından ve teorik olarak bozulmuş tiroid fonksiyonu ile ilişkili olabileceğinden, günde 500 µg'dan fazla günlük alımı gerekli görülmemekte ve önerilmemektedir (4,16,17,20,21).

İyot dünya genelinde, eşit olmayan şekilde, toprakta, suda ve havada bulunur. Tiroid hormonlarının sentezi için gerekli olan iyot; iyodür (I^2) şeklinde deniz havasından, iyot anyonu (I^-) şeklinde diyetle alınabilir. Bazı gıda maddelerinin iyot içeriği Tablo 2’de gösterilmiştir. Tabloda da gösterildiği gibi iyottan en zengin gıda maddeleri deniz ürünleridir. Gıda maddelerinde iyottan zenginlik açısından deniz ürünlerini yumurta takip etmektedir (20–23).

Tablo 2. Gıdaların (mg/kg) Ortalama İyot İçeriği (23)

Besinler	Taze		Kurutulmuş	
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık
Tatlı su balığı	30	17–40	116	68–194
Deniz balıkları	832	163–3180	3715	471–4591
Kabuklu deniz ürünleri	798	308–1300	3866	1292–4987
Et	50	27–97	179	96–346
Süt	47	35–56	450	335–540
Yumurta	93		395	
Tahıllar	47	22–72	65	34–92
Meyveler	18	10–29	154	62–277
Baklagiller	30	23–36	234	223–245
Sebzeler	29	12–201	385	204–1636

Bireyin yaşadığı bölgenin toprak ve suyunda yeterli düzeyde iyot var ise diyetle alınan iyot, günlük iyot ihtiyacını karşılamak için yeterli olabilir. Ülkemiz gibi iyot yetersizliği olan bölgelerde yaşayanlar ise muhakkak iyot takviyesine ihtiyaç duyar etmektedir (20–23). Çevresel ortam bileşenlerinin iyot içeriği Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3 Çevresel Bileşenlerin İyot İçeriği (23)

Çevresel ortam bileşeni	İyot içeriği (µg/l)
Hava (Karasal)	1
Hava (Deniz)	100
Su (Karasal)	5
Su (Deniz)	50
Kaya (Volkanik)	500
Toprak (Volkanik kayalardan)	9000
Kayalıklar (Çökelti)	1500
Toprak (Çökelti kayalardan)	4000
Kaya (Metamorfik)	1600
Toprak (Metamorfik kayalardan)	5000

2.2.2. İyot Dengesi

Sağlıklı erişkinlerde diyetle alınan iyodürün biyoyararlanımı %90 ile %100 arasında kabul edilmektedir. Enterositler üzerinde bulunan NIS'in bağırsaktan aktif taşıma ile iyot emilimine aracılık ettiği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Organik bileşiklerde bulunan iyot, sindirilerek bileşikten ayrıldıktan sonra emilir ancak oral T4 örneğinde olduğu gibi (yaklaşık %70'i bozulmadan emilir.) bazı iyotlu organik bileşikler doğrudan emilebilir (15–17,20,22,23).

İyot, vücudun ağırlık olarak yaklaşık %0,0004'ünü oluşturan, normal vücut işleyişi için kritik bir eser elemen olduğu için vücuttaki farklı dokularda bu elementi hemostatik bir denge halinde tutmak için farklı mekanizmalar geliştirmiştir. Tiroid bezi, kaslar ve çeşitli endokrin dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunur. Fizyolojik koşullar altında, vücuda alınan iyotun %10'undan daha azı tiroid bezi tarafından alınır. İyot vücuda girdikten sonra tiroid bezinden başka organ veya dokular tarafından da tutulur. Bu dokulardan bazıları; tükürük bezleri, mide mukozası, plasenta, gözün siliyer gövdesi, koroid pleksus, meme bezleri ve bu dokulardan türetilen bazı kanserlerdir. Örneğin emzirme döneminde, meme bezleri iyodu konsantre eder ve yenidoğanın ihtiyacını karşılamak için anne sütüne salgılar. Görüldüğü gibi tiroid dışı dokularda da NIS eksprese edilir ve bir konsantrasyon gradyanına karşı iyodürü taşıyabilir, ancak bu dokulardaki taşıyıcılar TSH'den etkilenmez. Dolayısıyla bu dokuların hücrelerindeki iyot konsantrasyonu NIS'in aktivitesi ile belirlenir. Ancak tiroid hücresindeki iyot konsantrasyonu neredeyse sabit bir aralıkta dolaşır. Çünkü tiroid bezinde eksprese edilen NIS'in aktivitesi TSH tarafından sıkı bir şekilde denetlenir (15–17,20,22,23).

Sağlıklı bir yetişkinin vücudunda yaklaşık %80'i tiroid bezinde olmak üzere toplam 15 ila 20 mg iyot bulunur. Buna ek olarak çoğu gelişmiş ülkede sofraya tuzuna yapılan iyot takviyesiyle diyetle ortalama iyot alımı yaklaşık 500 µg/gün olarak kabul edilebilir. Günlük alınan bu iyotun neredeyse tamamı bağırsaklardan emilerek vücudun “Ekstraselüler İyot Havuzu”na katılmış olur. Tiroid bezindeki depolanan 10 mg miktarındaki iyot ise esas olarak tiroglobülindeki organik iyot şeklinde bulunur (tiroid havuzu) ve bu havuzun günlük yaklaşık %1'ine denk gelecek şekilde iyot çıkışı olur. Bu iyot çıkışı salgılanan T4 ve T3'lerin yapısındaki iyottur. Salgılanan bu hormonların yapısındaki iyota ise “hormonal iyot havuzu” denilmektedir (15–17,20,22,23).

Günlük 500 µg iyot alımına ek olarak, günlük 60 µg iyot dokulardaki tiroid hormonlarının deiyodinasyonu yoluyla açığa çıkar. Bunun yaklaşık 40-48 µg'si ekstraselüler iyot havuzuna katılır. Kalan 12-20 µg'si ise safra yoluyla bağırsaklara geçerek dışkı ile kaybedilen miktara tekabül etmektedir (15–17,20,22,23).

Tiroid dokusu neredeyse sabit olacak şekilde günlük yaklaşık 120 µg iyot alımı yapar. Bunun 60-80 µg kadarı hormonların yapısında, kalan 40-60 µg kadarı da sızıntıyla kaybedilerek tiroid içi iyot miktarı sabit tutulur. Ekstraselüler havuza iyot girişine neden olan bir başka kaynak ise tiroid havuzundan sızan yaklaşık bu 60 µg

civarındaki iyottur. Bu şekilde 500 µg diyetle alınan, 40 µg deiyodinasyodan açığa çıkan ve 60 µg tiroid havuzundan sızan toplam 600 µg civarında ekstraselüler havuza iyot girişi olur. Bunun yaklaşık %20'si (120 µg) tiroid havuzuna girerken %80'i böbreklerden atılır. Glomerüler filtrattaki iyotun bir kısmı tübülerden yeniden emilime uğradığı bilinmekle birlikte renal iyot klirensi 30-40 ml/dk'dır. Renal iyot klirensi serum iyot miktarından etkilenmediği kabul edilmektedir (15-17,20,22,23).

2.2.3. İyot Eksikliği Hastalıkları

Tanım

Guatrın nedeninin iyot eksikliği olduğunun keşfedildiği ilk yıllarda iyot eksikliği ve endemik guatr aynı anlamlarda kullanılmaya başlansa da iyot eksikliği sonucunda zekâ ve büyüme geriliği gibi sonuçlarının olduğu görülmeye başlanmıştır (23). Hetzel ve ark. Tarafından 1983 yılında yapılan çalışmalar sonrasında iyot eksikliğini birçok klinik sonucunu tanımlamışlar ve bu klinik bulguların iyot eksikliği hastalıkları (İEH) (Iodine Deficiency Disorders – IDD) olarak tanımlanmasını önermişlerdir (23,24) Takip eden yıllarda WHO tarafından bu tanım benimsenmiş ve tüm bu klinik bulgular İEH olarak tanımlanmıştır (23)

Epidemiyoloji

Geçmişinde buzullaşma olan veya yoğun kar ve yağmur yağışıyla tekrarlayan yıkamaya maruz kalan topraklar genelde iyottan fakirdir. Bu toprakların daha sık görüldüğü yerler deniz ve okyanuslara uzak kalan, kıtaların iç kesimleridir. Buna örnek olarak ağır derecede iyot eksikliği görülen Afrika kıtasının iç kesimleri, Himalayalar ve And dağları verilebilir (1,20). WHO'nun 2004 yılında yayınladığı Dünya Geneli İyot Durumu isimli raporunda iyot yetersizliği yaşayan ülke sayısı 1993 yılında 110 iken, 2003 yılında 54'e düştüğü belirtilmektedir (1). WHO politikalarında ülkemizin de içerisinde sayıldığı Avrupa kıtasına bakıldığında, son çalışmalarda okul çağı çocuklarında iyot düzeyi yeterli olarak tespit edilse de yetişkinlerde ve gebelerde hafif-orta düzeyde iyot eksikliği çıkması Avrupa kıtasında ve dünya genelinde hala iyot eksikliği probleminin devam ettiğini göstermektedir (1,4,25)

Klinik

İyot eksikliğinin gözle görülebilen tezahürü guatr olmasından dolayı en çok bilinen klinik bulgusu guatrdr. Ancak en yıkıcı sonucu zekâ geriliğine ve perinatal mortalitede artışa neden olmasıdır (1,4,17,20,21). Etki ettiği yaş gruplarına göre klinik sonuçları Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4 İyot Eksikliği Hastalıkları ve Yaş Gruplarına Göre Etkileri (1,4,20)

<i>Yaş Grubu</i>	<i>İyot Eksikliğinin Klinik Bulgusu</i>
<i>Fetüs</i>	Düşük Ölü doğum Konjenital anomaliler Artmış perinatal mortalite Endemik kretenizm Sağırlık
<i>Yenidoğan</i>	Neonatal hipotiroidizm Neonatal guatr Endemik zeka geriliği
<i>Çocuk ve Ergen</i>	Guatr Subklinik hipotiroidizm Subklinik hipertiroidizm Mental işlevsellikte bozulma Fiziksel gelişimde gerilik
<i>Erişkin</i>	Guatr, komplikasyonlarıyla birlikte Hipotiroidi Mental işlevsellikte bozulma Yaşlılıkta spontan hipertiroidi
<i>Tüm Yaşlarda</i>	Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artış

Tanı ve Laboratuvar

Diyetle alınan iyotun %90'ından fazlası gün içerisinde idrarla atıldığı için, idrar iyot (UI) konsantrasyonu şu anda en yaygın kullanılan yakın zamanlı iyot alımının biyokimyasal belirtecidir (1,4,20). UI spot idrarda iyot konsantrasyonu ($\mu\text{g/L}$) olarak, spot idrarda iyotun kreatinine oranı ($\mu\text{g I/ g Cr}$) olarak veya 24 saatlik idrarda atılım ($\mu\text{g/gün}$) olarak ifade edilebilir. Popülasyonun iyot durumunun tespitinde 24 saatlik idrarla çalışmanın zorluklarından dolayı spot idrar tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Tekil kişilerden yapılacak ölçümlerde serum iyotu veya mümkünse 24 saatlik idrarda iyot atılımı tercih edilmelidir. Ancak günden güne ve gün içerisinde belirgin farklılıklar olduğu için tek bir ölçümle hasta hakkında tanıya varmak klinik açıdan yanıltıcı sonuçlar doğurabilir (1,4,20,23,26).

1990'lara kadar Toplam Guatr Prevalansı (TGP), İEH yaygınlığını değerlendirmek için ana gösterge olarak önerilmekteydi. Ancak iyot eksikliği olan bir coğrafyada popülasyonun iyot durumu düzeldikten aylar veya yıllar sonra bile TGP normale dönmeyebileceği için, TGP popülasyonun iyotla beslenme geçmişini yansıtmakta olup mevcut iyot durumundaki değişiklikleri göstermede zayıf bir gösterge olarak kalmaktadır. TGP, başlangıçta İEH'nin ciddiyetini değerlendirmek için hala yararlıdır ve kontrol programlarının uzun vadeli etkisinin değerlendirilmesinde rolü vardır (1,4,20,23,26).

Guatr ölçümü için iki yöntem mevcuttur: Birincisi boyun muayenesi ve palpasyonu, ikincisi tiroid ultrasonografisidir. Palpasyonla, her bir yan lob, incelenen deneğin başparmaklarının terminal falanksından daha büyük bir hacme sahip olduğunda, guatr olarak kabul edilir. WHO'nun guatr sınıflandırma sistemi Tablo 5'te verilmiştir. Guatr sınıflaması genellikle okul çağındaki çocuklarda yapılır (1,4,20,23).

Tablo 5. WHO'nun Guatr Sınıflandırması (26)

<i>Evre</i>	<i>Özellik</i>
<i>Evre 0</i>	Guatr yok (Elle hissedilmeyen veya görünmeyen bir tiroid bezi)
<i>Evre 1</i>	Palpe edilebilen ancak boyun normal pozisyonda iken gözle görülemeyen guatr
<i>Evre 2</i>	Boyun normal pozisyondayken açıkça görülebilen ve boyun palpe

Guatrın elle muayene edilerek klinisyeni yönlendirebilmesi için basitleştirilen ve Tablo 5'te verilen sınıflandırma yıllarca saha çalışmalarında kullanılmıştır. Özellikle Türkiye gibi evre 2 guatr prevalansının düşük olduğu ülkelerde evre 0 ve evre 1 tespit edilen bez boyutlarının ultrasonografi ile teyit edilmemesi halinde TGP'nin olduğundan düşük çıkabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bu gibi durumlarda ultrasonografik değerlendirme ile teyit önerilmektedir. Şu anda, guatr prevalansı, bir popülasyonda tespit edilen 1. ve 2. derece guatr sayısının incelenen toplam birey sayısına bölünmesine eşdeğer olan toplam guatr oranı (TGR) kullanılarak ölçülmektedir. WHO 1994'ten beri okul çağı çocuklarında TGR'nin %5 veya üzerinde olmasının bir halk sağlığı sorunu olarak görülmesini tavsiye etmektedir. İyot eksikliğinin ciddiyetini değerlendirmek için okul çağındaki popülasyonlarda guatr prevalansının kullanımına ilişkin kılavuz 1994 yılında geliştirilmiştir ve Tablo 6'da özetlenmiştir (1,4,20,23,26).

Tablo 6 Okul Çağındaki Çocuklarda Guatr Prevalansına Dayalı Olarak İyot Eksikliğinin Şiddetini Değerlendirmek İçin Kullanılacak Epidemiyolojik Kriterler (26)

Gösterge	Yüzde olarak ifade edilmiş iyot eksikliği derecesi			
	Yok	Hafif	Orta	Ciddi
Toplam Guatr Oranı (TGR)	0–4.9	5–19.9	20–29.9	30 veya fazla
Ultrasonografi ile Tiroid hacmi >97 persentil	0–4.9	5–19.9	20–29.9	30 veya fazla

Tiroid ultrasonu noninvazivdir, hızlı bir şekilde yapılabilir (hasta başına 2-3 dakika), taşınabilir ekipman kullanılarak uzak bölgelerde bile uygulanabilir ve palpasyonla evrelemeye göre nispeten daha objektif sonuçlar verir. Tiroid boyutu veya tiroid hacmi ultrasonografi ile ölçülebilir ve genellikle her lobun maksimum uzunluk x genişlik x derinlik x $\pi/6$ olarak hesaplanır. İyot bakımından yeterli popülasyonlarda erişkinlerin tiroid büyümesi için üst sınırı kadınlar için 18 ml ve erkekler için 25 ml olarak tanımlanabilir. Yine de iyot alımındaki son değişikliklere karşı daha hassas bir

gösterge olduğundan, artık TGP yerine UI bakılması tavsiye edilmektedir (1,4,20,23,26).

Yenidoğan TSH taraması iyot eksikliği için duyarlıdır ancak uygulaması maliyeti yüksek ve yorumlaması zordur. İEH'nın popülasyondaki durumunun bir göstergesi olarak tiroglobulin ise henüz tam olarak araştırılmamıştır (1,4,20,23,26).

Tüm bu bilgiler ışığında popülasyonda İEH değerlendirmek için daha verimli ve pratik bir yol olarak okul çağındaki çocuklarda (6-12 yaş) UI ve TGP önerilmektedir. Çünkü bu gruba genellikle kolayca erişilebilir ve sonuçlar genel popülasyon için uyarlanabilir (1,4,20,26). WHO, ICCIDD ve UNICEF tarafından belirlenen Medyan idrar iyot atılımına göre iyot alım durumunun derecelendirilmesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Medyan İdrar İyot Atılımına Göre İyot Alım Durumunun Derecelendirilmesi

<i>Medyan idrar iyot atılımı</i>	<i>İyot alımı</i>	<i>İyot eksikliğinin derecelendirilmesi</i>
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Optimal
200-399	Gereğinden fazla	Duyarlı gruplarda iyotlu tuzun verilmesini takiben 5-10 yıl içinde iyot kaynaklı hipertiroidizm riski
> 300	Aşırı	Olumsuz sağlık sonuçları riski (iyot kaynaklı hipertiroidizm, otoimmün tiroid hastalıkları)

2007 yılında WHO; daha öncesinde IOM (The US Institute of Medicine)'ın önerdiği 220 µg/gün olan gebe kadınlar ve emziren kadınlar için günlük iyot alımını 250 µg/gün'e artırmış, sonrasında TES (The Endocrine Society) ve ATA (The American Thyroid Association) tarafından da aynı öneride bulunulmuştur. WHO gebe kadınlarda MUI değeri için referans aralıklarını vermiştir (1,4,21,27). Bu referans aralıkları Tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8. Medyan İdrar İyot Atılımına Göre Gebe Kadınlarda, Emziren Kadınlarda ve İki Yaş Altı Çocuklarda İyot Alım Durumunun Derecelendirilmesi (21)

Grup	Medyan UI Konsantrasyonu (µg/L)	İyot Alım Kategorisi
Gebe Kadınlar	<150	Yetersiz
	150-249	Yeterli
	250-499	Gereğinden fazla
	≥500	Ek sağlık yararı beklenmiyor
Emziren Kadınlar	<100	Yetersiz
	≥100	Yeterli
2 Yaş Altı Çocuklar	<100	Yetersiz
	≥100	Yeterli

2.2.4. İyot Eksikliği Tedavisi ve Profilaksisi

İEH kontrolü için önerilen strateji, iyot takviyesi veya gıdaların iyot yönünden zenginleştirilmesi yoluyla iyot alımını artırarak eksikliği düzeltmeye dayanmaktadır. Stratejiyi uygulamak için beş ana bileşen gereklidir (1,4) Bunlar:

- İyot eksikliğini düzeltilmesi
- İEH kontrol programlarının izlenmesi ve değerlendirilmesi
- Sektörler arası iş birliğinin güçlendirilmesi
- Halk sağlığı yetkililerinin ve genel halkın farkındalığının artırılması
- Programın sürdürülebilir olması şeklinde sıralanabilir (1,4)

İyot Eksikliğini Düzeltmesi

İEH kontrol programlarında esas hedef guatrı olan hastaları tedavi edilmesinden ziyade guatrın görülme sıklığını azaltmaktır. Çünkü iyot eksikliği olan bölgelerde popülasyonun iyot alımının artırılması durumunda, henüz İEH belirtilerinin gelişmediği çocuk ve erişkinlerde daha etkili olmaktadır (1,3)

İyot takviyesi yoluyla iyot alımını artırmak WHO'nun önerdiği yöntemlerden biridir. İlk iyot takviyeleri, günlük olarak verilen Lugol gibi oral bir iyot çözeltisi biçimindeydi. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra, başlangıçta kas içi form kullanılarak ve 1990'larda oral form kullanılarak İEH'nin iyotlu yağ ile azaltılmasında önemli ilerleme

kaydedilmiştir. Kas içi form Çin, birkaç Afrika ülkesi ve Latin Amerika gibi bazı ciddi endemik ülkelerde başarıyla kullanılmıştır. Ancak intramüsküler formun uygulanmasının daha zor ve pahalı olmasından dolayı, günümüzde sadece iyotlu tuza erişimi olmayan ciddi endemik bölgelerde tercih edilmektedir. Uygulaması daha ucuz ve kolay olan oral formun kullanılması önerilmektedir. İyotun iki formu olan potasyum iyodür ve potasyum iyodatın hem tablet hem de damla formu vardır. Aylık (30 mg) veya 2 haftada bir (8 mg) tek oral potasyum iyodür dozları, okul çağındaki çocuklar için yeterli iyot sağlayabilir. Damla başına yaklaşık 6 mg iyot içeren Lugol iyodu ve benzer müstahzarlar, halen mevcuttur ve gelişmekte olan ülkelerdeki kırsal dispanserlerde antiseptik amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu solüsyonlar iyotu yerel olarak vermenin başka bir basit yolu olarak kullanılabilir (1,3,4)

Geçtiğimiz yüzyılda su, süt, ekmek ve tuz gibi birçok gıda maddesi, İEH kontrol programları kapsamında, iyottan zenginleştirilmiştir. İlk defa 1920 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ile İsviçre'de kullanılan iyotlu tuz İEH kapsamında en sık kullanılan gıda maddesidir. Ancak 1990'lı yıllarda İEH'nin dünya genelinde eliminasyonu için Evrensel Tuz İyotlama (Universal Salt Iodization=USI) programı duyurulana kadar çok yaygın olarak kullanılmıyordu. USI, insan (gıda endüstrisi ve ev) ve hayvan tüketimi için tüm tuzların iyotlanmasını tanımlamak için kullanılır (1,4). USI programında iyotlu tuzun seçilmesindeki sebepler;

- Tuz, herkes tarafından tüketilen az sayıdaki metadan biridir.
- Tuz tüketimi yıl boyunca oldukça istikrarlıdır.
- Tuz üretimi genellikle birkaç üreticinin elindedir.
- Tuz iyotlama teknolojisinin uygulanması kolaydır ve makul bir maliyetle mevcuttur (0,4 ila 0,5 ABD senti/kg veya kişi/yıl başına 2 ila 9 ABD senti).
- Tuza iyot eklenmesi rengini, tadını veya kokusunu etkilemez.
- İyotlu tuzun kalitesi üretim, perakende ve hane düzeyinde izlenebilir.
- Tuz iyotlama programlarının uygulanması kolaydır şeklinde sıralanabilir (1,3,4)

Çoğu yiyecek ve içeceğin doğal iyot içeriği düşüktür. Deniz bitkileri ve hayvanları deniz suyundan iyot konsantre ettiğinden, deniz kaynaklı gıdalar daha

yüksek iyot içeriğine sahiptir. Japonya gibi deniz ürünlerinden zengin beslenen ülkelerde iyot alımının yüksek çıkması yerel olarak doğal iyot kaynaklarının varlığı halinde iyot gereksinimini karşılamaya yeteceğini göstermektedir. Ancak dünyanın birçok yerleşim bölgesi iyottan fakir topraklardan oluşmaktadır ve popülasyonun iyot açısından desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü bir popülasyonun iyot gereksinimlerini karşılamak kişi başına günlük 150 µg iyot tüketiminin sağlanması gerekir. Genel olarak, yaygın tüketilen gıdalar ise kişiye porsiyon başına 3 ila 80 µg iyot sağlar. Kişi başına günlük 150 µg iyot tüketiminin sağlanması için, kişi başına günlük ortalama 10 g tuz alımı varsayılarak, üretim yerinde kilogram tuz başına 20-40 mg iyot eklenmesi tavsiye edilir (1,3,4,20,22,23,26).

İyot takviyelerinin iki formu vardır, potasyum iyodat ve potasyum iyodür. İyodat aşırı iklim koşullarında daha kararlı olduğu için özellikle sıcak ve nemli iklimlerde iyodüre tercih edilir. Çoğu ülke potasyum iyodat kullanmaktadır. İşlenmiş gıdalarda iyotlu tuzun kullanıldığı ülkelerde, tuzdaki iyot içeriği bu aralığın alt sınırına (kilogram tuz başına 20 mg iyot) yakın olmalıdır. İyot tercihen potasyum iyodat olarak eklenmelidir. Bu koşullar altında, medyan idrar iyot düzeylerinin 100-199 µg/l arasında değişmesi beklenir. (1,3,4,20,22,23,26).

Uygulanan iyot miktarı önerilen aralık içindeyse iyotla zenginleştirme ve iyot takviyesi güvenlidir. İyot 50 yıldan uzun süredir tuz ve ekmeğe, gözle görülür toksik etkiler olmaksızın eklenmiştir. Bununla birlikte, iyot alımında hızlı bir artışın, daha önce kronik iyot eksikliği olan kişilerde iyot toksisitesi riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (1,3,4,20,22,23,26).

İyota bağlı hipertiroidizm (Iodine-induced hyperthyroidism - IIH), iyot profilaksisinin en sık görülen komplikasyonudur ve hemen hemen tüm iyot takviyesi programlarının erken evrelerinde bildirilmiştir. İyotlu tuz kullanan programlar için daha az veri vardır. IIH, iyot müdahalesinin erken evresinde ortaya çıkar ve öncelikle uzun süredir tiroid nodülleri olan yaşlıları etkiler. Ancak bu durum geçicidir ve insidansı bir ila on yıl sonra normale döner. Popülasyonun tuz kalitesiyle tuzun iyot durumunun izlenmesi, sağlık personeline IIH'nin tanıtılması, tedavisi konusunda sağlık personelinin eğitilmesi, IIH'yi ve sağlık sonuçlarını önlemenin en etkili yoludur (1,3,4,20,22,23,26).

İEH kontrol programlarının izlenmesi ve değerlendirilmesi

Hükümetler genellikle tuzun iyotlanması gereken seviyeyi belirler. İEH kontrol programlarının izlenmesinden kasıt, tuz endüstrisinin hükümet tarafından belirlenen iyot seviyelerine uymasını ve gerekliyse iyot seviyesinin yeniden ayarlanmasını sağlayacak takip mekanizmasının oluşturulmasıdır. İyot seviyeleri; fabrika, perakende ve ev düzeyinde izlenir. İthal tuzlar için izleme noktası ülkeye giriş noktasıdır ve fabrika düzeyindeki iyot seviyesinin kontrolü ithalatçının sorumluluğundadır (1,3,4,20,22,23,26).

Tuz yeterince iyotlandığında, çok büyük ihtimalle popülasyonun iyot durumu iyileşecek ve tiroid fonksiyonunu normalleşecektir. Bununla birlikte, nüfusun bazı kesimlerinde beslenme alışkanlıkları değişebileceğinden veya iyot tuz düzeyi bazı grupların, özellikle hamile kadınların gereksinimlerini karşılamak için yeterli olmayabileceğinden, nüfusun iyot durumunun izlenmesi yine de gereklidir (1,3,4,20,22,23,26).

Çoğu durumda sağlık bakanlıkları optimal iyot seviyesine hane düzeyinde izleme yaparak, titrasyon yöntemiyle ulaşmaya çalışır ki en iyi yöntem budur. Bu amaçla geliştirilen test kitleri genelde iyot var/yok şeklinde kalitatif sonuç verdiklerinden kullanımı kısıtlıdır ve geçerlilikleri sorgulanmaktadır. Ancak eğitim amaçlı kullanımları fayda sağlamaktadır (1,3,4,20,22,23,26).

Sektörler arası iş birliğinin güçlendirilmesi

Etkili İEH kontrolü iş birliği gerektirir. Çünkü iyot eksikliği düzeyinin belirlenmesi, tuzların iyotlanması, iyotlu tuzların uygun şekilde dağıtılması ve tüm bunların denetlenmesi, İEH kontrol programının sağlıklı ve sürdürülebilir şekilde devam etmesi için şarttır. Görüldüğü gibi araştırma laboratuvarları, tuz endüstrisi ve sağlık bakanlıkları gibi birden fazla sektörün koordine edilmesi gerekmektedir. Bu koordinasyonun sağlanması amacıyla 2002 yılında Küresel İyot Eksikliğinin Ortadan Kaldırılması Ağı kurulmuştur (1,3,4).

Halk sağlığı yetkililerinin ve genel halkın farkındalığının artırılması

WHO, stratejik rehberlik ve teknik destek sağlayarak uluslararası toplumu ve halk sağlığı yetkililerini harekete geçirmede öncü bir rol oynamıştır. UNICEF ve

ICCIDD’ de bu manada oldukça kritik roller oynamışlardır. Bu üç kuruluş halen dünya genelinde programın yürütülmesinde lider rolünü üstlenmektedir (1,4).

İEH kontrol programlarının sürdürülmesi

İEH, tuz iyodizasyonunun sekteye uğraması halinde yeniden ortaya çıkacağından, İEH kontrol programlarının ve izlemlerinin kesintisiz sürdürülmesi gerekmektedir. İEH programlarındaki kesintiler, sorumlu halk sağlığı yetkilileri kayıtsız kaldığında veya tuz endüstrisi iyot içeriğini uygun bir şekilde düzenleyemediğinde ortaya çıkar. Kontrol programlarının sürdürülebilirliğini değerlendirmek ve İEH eliminasyon hedefine yönelik ilerlemelerini izlemek için WHO tarafından oluşturulan kriterler Tablo 9’da verilmiştir (1,3,4).

Tablo 9. Sürdürülebilir İEH Eliminasyonuna Yönelik İlerlemeyi İzlemek İçin Kriterler (1)

Gösterge	Hedef
Tuz İyotlama Kapsamı • Yeterince iyotlu tuz tüketen hanelerin oranı	>%90
İdrar İyotu • İdrar iyot düzeyi 100 µg/l'nin altında olan popülasyonun oranı • İdrar iyot düzeyi 50 µg/l'nin altında olan popülasyonun oranı	<%50 <%20
Programla İlgili Göstergeler 1. İEH'in ortadan kaldırılmasından hükümete karşı sorumlu ulusal organ, Sağlık Bakanı tarafından atanan bir başkan ile beslenme, tıp, eğitim, tuz endüstrisi, medya ve tüketiciler gibi ilgili alanları içeren multidisipliner olmalıdır. 2. USI'ye politik bağlılığın ve İEH'in ortadan kaldırılmasının kanıtı; 3. İEH eliminasyon programı için sorumlu bir yöneticinin atanması; 4. USI'nin kanunlara ya da yönetmeliklere girmesi 5. Tuz ve idrar iyot hakkında doğru veriler sağlayabilen laboratuvarlara erişim ile İEH eliminasyonunda düzenli ilerleme kaydedilmesi 6. İEH'nin önemi ve iyotlu tuz tüketimi hakkında halk eğitimi veya sosyal seferberlik programı düzenlenmesi	Bu maddelerin en az sekizinin gerçekleştirilmesi

7. <i>Fabrika, perakende ve ev düzeyinde iyotlu tuza ilişkin düzenli veriler sağlanması</i> 8. <i>Yüksek riskli alanlar için uygun örnekleme ile okul çağındaki çocuklarda üriner iyot hakkında düzenli laboratuvar verileri sağlanması</i> 9. <i>Kalite kontrolünün sürdürülmesinde tuz endüstrisiyle tam iş birliği sağlanması</i> 10. <i>Zorunlu kamu raporlaması ile özellikle tuz iyodu, idrar iyodu ve varsa yenidoğan tiroid uyarıcı hormon (TSH) için sonuçların kaydedilmesi için bir veri tabanı veya düzenli izleme prosedürlerinin geliştirilmesi</i>	
---	--

İEH eliminasyonu kapsamında büyük bir mücadele verilmiş ve kayda değer ilerleme sağlanmıştır. İEH ile mücadele konusunda teşhis, tedavi, izlem konusunda neredeyse tüm basamakların ve hastalığın önlem alınmazsa ne kadar çarpıcı sonuçları olduğunun çok iyi bilinmesine rağmen birçok bölgede kendini gösteriyor olması bazı engelleyici unsurların varlığına işaret etmektedir (1,3,4).

2.2.5. Artan iyot Alımı ve Aşırı İyot alımının Etkileri

İyot eksikliğinden etkilenen ülkelerde yaşayan 5 milyar insanın üçte ikisinden fazlasının artık iyotlu tuza erişimi var. İyot fazlalığı, özellikle tuz iyot seviyeleri çok yüksek olduğunda veya yetersiz izlendiğinde daha sık meydana gelmektedir. Doğal kaynaklardan meydana gelen iyot aşırı alımı nadiren ve Japonya gibi deniz ürünlerini çok tüketen veya İzlanda gibi et ve sütünü tükettikleri hayvanları balıktan zengin gıdalarla besleyen ülkelerde görülür (1,3,4,20,22).

İyotlu tuz tüketen popülasyonların izlenmesinde, yeterli ve aşırı iyot alımını gösteren medyan UIC için WHO/ICCIDD tavsiyeleri Tablo 2.7 ve Tablo 2.8’de gösterilmişti. Avrupa ve ABD uzman komiteleri, iyot için tolere edilebilir üst alım seviyeleri belirlemiştir (Tablo 10) ancak kronik iyot eksikliği olan bireylerin, bunlardan daha düşük alımlara olumsuz tepki verebileceğine dikkat edilmesi gerekmektedir. Fazla iyot alımından kaynaklanan akut iyot zehirlenmesi, gastrointestinal irritasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishalin yanı sıra kardiyovasküler semptomlar, siyanoza ve komaya neden olabilir. Aşırı iyot alımı çok nadiren akneiform döküntüler, kaşıntılı döküntü ve ürtikerden oluşan bir cilt hastalığı olan iyodermiye neden olur (1,3,4,20,22).

Tablo 10. Tolere Edilebilir İyot Alım Üst Limitleri ($\mu\text{g/gün}$) (3,20)

<i>Yaş grubu</i>	<i>Avrupa Komisyonu/Gıda Bilim Komitesi</i>	<i>IOM</i>
<i>1-3 yaş</i>	200	200
<i>4-6 yaş</i>	250	300
<i>7-10 yaş</i>	300	300
<i>11-14 yaş</i>	450	300
<i>15-17 yaş</i>	500	900
<i>Yetişkin</i>	600	1100
<i>Gebe Kadın</i>	600	1100

İyot yeterli bölgelerde yaşayanlar, diyetle yüksek miktarda iyot alımına belirgin şekilde toleranslıdır. Günde 1000 μg 'a kadar olan iyot alımı, çoğu yetişkin tarafından iyi tolere edilir, çünkü tiroid bezi tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını düzenleyerek geniş aralıklarda iyot alım miktarlarına uyum sağlayabilir. Küçük sağlıklı denek gruplarında günlerce aylarca verilen büyük miktarlarda iyot, çok az yan etki göstermiştir. Bununla birlikte, mikrogram aralığında artan iyot dozları, geçmişte veya mevcut tiroid anormallikleri olanlarda hiper veya hipotiroidizme neden olabilir. Bunun nedeni, hasarlı bir tiroid bezinde, beze iyot taşınmasının down-regülasyon mekanizmasının bozulmuş olmasıdır. İyot alımı ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki; popülasyonun iyot alımındaki değişiklikler tiroid hastalıkları paterninin önemli bir belirleyicisidir. Örneğin bazı çalışmalarda yüksek iyot alımının; hipotiroidi ve hipertiroidi insidansını artırmadığı ancak subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroidit kümülatif insidansını artırdığı gösterilmiştir (1,3,4,20,22).

İyot zehirlenmesinin spesifik bir panzehiri yoktur. Aktif kömür ve semptomatik tedavi veya bazı durumlarda renal replasman tedavisi kullanıldığı bildirilmiştir (28)

2.3. Endemik Guatr

2.3.1. Tanım

Guatr, tiroid bezinin diffüz ya da nodüler olarak büyümesidir. Diffüz ve nodüler guatr birbirini takip eden patolojiler olarak kabul edilir. Nodül oluşumunun hemen her zaman tiroid bezindeki büyüme ile birlikte olduğu bilinmektedir (2,17). WHO'nun guatr sınıflandırma sistemi Tablo 2.5'te verilmişti.

Tiroid bezinde büyümeye yol açan çeşitli nedenler bulunmakla beraber en sık nedeni iyot eksikliğidir. Bunun dışında herhangi bir guatrojen maddenin (çeşitli ilaçlar, lahana, turp, şalgam vb.) yoğun uzun süren kullanımına bağlı olarak da görülebilmektedir (2,3,17,20).

Pan American Health Organization (PAHO) endemik guatr varlığını, söz konusu bölgede 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda guatr prevalansı %10'un üzerinde olması şeklinde tanımlamaktadır. Çevresel etkenlerin tamamında kontrol sağlansa bile bir bölgede guatrın %2-3 sıklıkta görülmesi normaldir. Dünyada 118 ülkeden yaklaşık 665 milyon insanda endemik guatr, 12 milyon insanda mental retardasyonlu endemik kretenizm vardır. Endemik guatr prevalansı, iyot eksikliğinin şiddeti ile orantılıdır (1,3,20,21,26)

Endemik bölgelerde iyot profilaksisine başlandığında belirli süre zarfında guatr insidansında gözle görülür bir düşüş yaşanması beklenmektedir. Bu düşüşün görülmemesi bu bölgede doğal guatrojenlerin endemiye olan etkisi gözden geçirilmelidir. Endemik bölgelerde iyot eksikliği olan bireylerde adaptif mekanizmalar başlamaktadır. Adaptasyon mekanizmasının ilki tiroid bezi tarafından iyot yakalanmasının artmasıdır. Bu sayede tiroid bezinin iyot klirensi artar. Bu nedenle radyoaktif iyot uptake'inin artması iyot yetersizliğinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca ekzojen iyotun tiroid bezinde klirensinin artmasının yanında, TH yıkımından ortaya çıkan endojen iyotun kullanılma verimliliği de artar. İyot metabolizmasındaki bu değişikliklere takiben tiroid hormon sentezinde denge T3 lehine kaysa da sT3 ve T4 düzeylerinde azalma meydana gelir. Azalan T3 ve T4 nedeniyle TSH üretimindeki feed back azalır, TSH üretimi artar ve artmış TSH'ın uzun süre bezi uyarmasıyla guatr gelişir. Bununla birlikte birçok çalışmada TSH'ın rastgele ölçümüyle tiroid bezinin boyutu arasında tam bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin

ise yüksek TSH'a maruz kalma süresi, yaş, genetik faktörler ve altta yatan hastalığın olup olmaması gibi faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lokal büyüme faktörlerinin de tiroid hacmindeki artışta etkili olduğu ve vakadan vakaya bu faktör düzeylerinin değiştiği unutulmamalıdır (15–17,20,22,23).

Ötiroid guatrın etyopatogeneze ait mekanizmalarla gelişen tiroid hiperplazisi diffüzdür. Ancak uzamış iyot eksikliği ile buna hassas folikül hücreleri nodüllü yapılar oluştururlar. Heterojenite nedeniyle, poliklonal hücreler, hormonogenezdeki kapasitelerine göre bu nodülün aktivitesini de tayin ederler. Hiperaktif nodüllerin yüksek miktarda T3 salgılamasıyla TSH baskılanır ve bu nodül hücreleri otonomi kazanır. Sonuç olarak da bu nodüller multinodüler veya toksik nodüler guatrı meydana getirir (15–17,20,22,23).

Multinodüler guatrlar zaman içinde yavaş olarak diffüz guatrdan geliştikleri için ileri yaşta sık görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha sıktır. Klinik olarak boyut ve yerleşimleri, hiperfonksiyon gösterme olasılıkları ve neoplaziden ayırt edilmeleri gerektiği için önem taşırlar. Geniş kitle oluşturma eğilimi olan multinodüler guatrlar, disfaji, solunum güçlüğü, toraks girişinde yer alan damarlara bası yaparak vena kava süperior sendromuna yol açabilirler (15–17,20,22,23).

2.3.2. Etiyoloji ve Guatrojen Maddeler

Endemik guatrın etyopatogenezinden esas sorumlu mekanizma iyot eksikliği nedeniyle TH sentezinin yeterli düzeyde yapılamaması ve bunun sonucunda adaptif mekanizmaların devreye girerek tiroid bezinin hacmini artırmasıdır. Guatrojenlerin tiroid bezini birtakım mekanizmalarla etkileyerek bezdeki hacim artışına ve sonuç olarak guatr oluşumuna ek bir katkı sağlamaktadır (15–17,20,22,23).

Münferit olarak ortaya çıkan ve endemik olmayan guatr vakalarında guatrojenlerin etyopatogenezdeki etkileri oldukça önemlidir. Guatrojen maddeler sporadik guatr etyopatogenezinde önemli bir yer tutar. İyot eksikliği olan bazı bölgelerde guatrojenlerin tüketimi de yaygındır ve endemik guatrın bu bölgelerde ortaya çıkması doğal bir sonuç gibi görünmektedir. (15–17,20,22,23).

Yazımızın önceki kısımlarında da anlatıldığı üzere guatrojen maddeler; içeriklerindeki anti-tiroid maddeler ile iyot metabolizması ve tiroid bezinin işleyişini bozmaktadırlar. İşleyişteki birçok aksama fazladan iyot alımıyla önlenememektedir.

Turpgiller familyasından (Brassicaceae) karnabahar, lahana, brüksel lahanası, ülkemizde özellikle Karadeniz bölgesinde sık tüketilen karalahana, şalgam ve diğer turp türü besinler anti-tiroid besinlerin önemlileri arasındadır. Bu besinler (R)-2-hidroksi-3-butenil-glikosinolat türevi olan nitriller, tiyoglokozitler, tiyosiyanatlar ve izotiyosiyanatları kapsayan guatrinler grubu maddeleri içerirler. Bunlardan tiyoglokozit, karalahananın yaprak ve tohumunda oldukça bol miktarda bulunmaktadır (2,17,20,23,29)

Tiroid metabolizmasına müdahale eden diyet maddeleri iyot eksikliğinin etkisini şiddetlendirebilir ve bunlara guatrojen adı verilir. Lahana, karalahana, karnabahar, brokoli ve şalgam gibi turpgillerden sebzeler glikozinolat içerir; metabolitleri tiroidal alım için iyot ile rekabet eder. Benzer şekilde manyok (kasava – cassava), lima fasulyesi, keten tohumu, sorgum ve tatlı patates siyanojenik glikozitler içerir; bunlar tiroidal alım için iyot ile rekabet eden tiyosiyanatlara metabolize edilebilir. Örneğin, linamarin, birçok gelişmekte olan ülkede temel bir gıda olan manyokta bulunan bir tiyoglokozittir. Manyok, linamarinı çıkarmak için yeterince ısıtılmaz veya pişirilmezse, bağırsakta sindirilerek siyanüre açığa çıkar. Siyanür ise tiyosiyanata metabolize olur. Sigara içmek, emziren annede NIS yoluyla hem tiroid bezinde hem de meme dokusunda iyotla yarışacak olan yüksek serum tiyosiyanat seviyesine neden olur. Bu nedenle emzirme döneminde sigara kullanımı anne sütündeki azalmış iyot miktarı ile ilişkilidir. Soya ve darı, TPO aktivitesini bozabilecek flavonoidler içerir. Soya bazlı formülün iyot eklenmeden kullanılması bebeklerde guatr ve hipotiroidizme neden olabilir, ancak sağlıklı yetişkinlerde soya bazlı ürünlerin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkiler ihmal edilebilir gibi görünmektedir. Perklorat, tiroidal iyot alımının rekabetçi bir inhibitörüdür ancak yüksek dozlarda (3mg/gün) ve uzun süre (>6 ay) maruziyet olmadığı müddetçe tiroid metabolizması üzerine belirgin bir etkisi olmamaktadır. Bu guatrojenik maddelerin çoğunun, eşlik eden iyot eksikliği olmadıkça, önemli bir klinik etkiye sahip olmadığı görülmektedir (2,17,20,23,29)

Selenyum, demir ve A vitamini eksiklikleri iyot eksikliğinin etkilerini şiddetlendirir. Glutasyon peroksidaz ve deiyodinazlar selenyum bağımlı enzimlerdir. Selenyum eksikliğinde biriken peroksitler tiroide zarar verebilir ve deiyodinaz eksikliği tiroid hormon metabolizmasını bozar. Bu etkiler eşlik eden iyot eksikliği varlığında miksödemli kretenizm etiolojisinde rol oynayabilir. Demir eksikliği tiroide hem

bağımlı TPO aktivitesini azaltır ve tiroid hormonu üretimini bozar. Guatrlı çocuklarda demir eksikliği anemisi iyot profilaksisinin etkinliğini köreltirken, demir takviyesi iyotlu yağ ve iyotlu tuzun etkinliğini artırır. Gebe kadınlar demir eksikliği anemisine karşı oldukça savunmasızdır ve zayıf maternal demir durumu, sınırda iyot eksikliği olan bir bölgede gebelik sırasında hem daha yüksek TSH hem de daha düşük T4 konsantrasyonlarına neden olmaktadır. A vitamini hipofiz TSHβ geninin baskılanmasına neden olduğundan, A vitamini eksikliğinin iyot eksikliğine eşlik ettiği çocuklarda TSH stimülasyonu ve guatr riski artar (2,17,20,23).

Görüldüğü üzere sıklıkla kullandığımız birçok gıda, guatrojen maddeler içermektedir ancak nadiren guatra neden olmaktadır. Bunun nedeni; günlük hayatta tükettiğimiz besinlerdeki guatrojen maddelerin yoğunluğunun oldukça düşük olması ve guatrojen maddelerin zararlı etkilerinin görülebilmesi için maruziyet süresinin uzun ve alınan guatrojen madde miktarının çok olması gerekmesidir. Bu nedenle alım miktarı ve süresi oldukça önemlidir. Bu maddelerin antagonist etkileşimleri de bir diğer nedendir. Vücuda zararlı bir maddenin başka bir madde tarafından etkilerinin nötralize edilmesi bilinen bir durumdur. Örnek olarak bazı guatrojenlerin etkilerinin nötralize eden antioksidanlar verilebilir. Buraya kadar yazılanları özetleyecek olursak birçok besindeki guatrojen maddelerin yoğunluğu oldukça düşüktür ve zararlı etkilerinin görülebilmesi için uzun maruziyet gerektirmektedir. Dengeli beslenen ve altta yatan bir hastalığı olmayan bireylerde bu guatrojen maddeler olumsuz etkilerini gösterememektedir. Bunun yanında besinlerin tüketilmeden önce maruz kaldığı yıkama, hazırlama, pişirme, saklama işlemleri de içerisindeki maddelerin guatrojen etkilerini kayda değer biçimde değiştirmektedir (2,17,20,23).

2.3.3. Guatr Oluşumunda Adaptasyon Mekanizmaları

Endemik guatrın etyopatogenezi ilk defa ortaya koyan Stanbury ve ark. 1954 yılında yaptıkları bir çalışmada, iyot yetersizliğine karşı gelişen adaptasyon mekanizmalarının endemik guatrda tiroid bezinin büyümesinin ana nedeni olduğunu göstermişlerdir. Sonrasında yapılan birçok çalışmada bu adaptif mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yazımızın daha önceki bölümlerinde anlatıldığı gibi azalan iyot söz konusu mekanizmayı tetikler ve serum TSH düzeyi yükselir. Serum TSH'ndaki yükseliş tiroidin iyot klirensini artırır. Tiroid bezinin iyot klirensindeki bu artış hem TSH duyarlı iyot pompalarının aktivitesindeki artıştan hem de TSH'dan

bağımsız aktivite gösteren hücre zarındaki iyon tuzağının aktivite artışından kaynaklanmaktadır. Ekzojen iyotun kullanım verimliliğindeki bu artışın yanı sıra endojen iyotun da kullanım verimliliği yükselterek iyot yetersizliğine cevap verilir. (2,17,20,23,30)

Tüm bu adaptif mekanizmaların amacı tiroid bezinin hormon üretimine devam edebilmesi için gerekli olan günlük 100 µg iyotun sağlanabilmesidir. Günlük olarak 100 µg iyot alan bir birey ile endemik bölgede yaşayıp günlük 20 µg iyot alan bireyin iyot metabolizması birbiriyle aynı olmadığını gösteren bir çalışmada; tiroid bezinde iyot klirensinin arttığını, buna karşılık böbrek iyot klirensinin azalarak üriner iyot konsantrasyonunu azaldığını göstermiştir. Bu değişimlerin klinik yansıması ise spot idrar iyot konsantrasyonunda azalma ve radyoaktif iyot tutulumunda artış olarak kaşımıza çıkmaktadır. Bu göstergeler endemik guatrda etyopatogenezin iyot eksikliğine dayandığının iyi bir göstergesidir. İyot eksikliğinde günlük iyot alımının eşik değeri 50 µg'dır. 50 µg/gün'ün altına düşmeyen iyot alımında tiroid havuzundaki 10-20 mg iyot neredeyse değişmeden kalır ve klinik bir sonuç görülmez. Ancak 50 µg/gün'ün altına düşer ve bu durum uzun süre devam ederse, adaptif mekanizmalar devreye girerek TSH miktarı artar ve tiroid bezinde büyüme görülmeye başlar. Tiroid bezindeki bu büyüme histolojik olarak incelendiğinde fibroblast ve epidermal kökenli büyüme faktörlerinde artış görülmektedir. Bu artışının yüksek TSH düzeylerinin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (2,17,20,23,30).

Guatr gelişiminde TSH'nin ilişkisini göstermek üzere yapılan çalışmalarda farklı yaş gruplarındaki bireylerden yapılan raslantısal TSH ölçümleri ile bez boyutu arasında düzenli bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu durum, bireylerde aynı düzeydeki iyot eksikliğine karşı verilen TSH cevabındaki farklılıklar ve aynı TSH yükseklik düzeyine bezin verdiği cevaptaki farklılıklarla açıklanmıştır. Ayrıca TSH yüksekliğinin süresi de verilen cevabı değiştirmektedir. Bununla birlikte kritik düzey olan 50 µg/gün'ün altında iyot alımı olan birbirinden farklı bölgelerde prevalansın farklı tespit edilmesi de guatr oluşum mekanizmasında altta yatan farklı fizyopatolojik ve etyolojik etkenlerin olabileceğini akla getirmektedir (2,3,20).

Endemik guatr için kritik seviye olan 50 µg/gün'ün altında iyot alımı olması durumunda ortaya çıkan adaptasyon mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir;

1. Dışarıdan alınan iyot ile dengelenmeyen büyük bir tiroid iyot havuzu mevcuttur.
2. Tiroglobünlerin kolloid içi iyodinizasyonunda düşüş mevcuttur.
3. T3 ve MİT sentezi artacak şekilde iyodotironinlerin sentezlenmesinde denge bozukluğu vardır.
4. Kimyasal, fonksiyonel ve morfolojik homojenliğin bozulmasından dolayı iyotun kullanım verimliliği düşerek hormon sentezine katılabilen iyot miktarı azalır (30)

2.4. Endemik Mental Retardasyon ve Kretenizm

İEH'nın en çarpıcı sonuçları endemik mental retardasyon ve kretenizmdir. Bu iki durum da iyot yetersizliğinin ciddi düzeyde olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Endemik mental retardasyonun en belirgin bulgular nörolojik iken, endemik kreten çocuklarda bu bulgulara ciddi kas-iskelet sistemi bozuklukları eşlik etmektedir. Birçok çalışma bu iki klinik durumun nedenini açıklamaya çalışmış ve farklı mekanizmalar öne sürülmüş olsa da her iki durumunda etiyopatogenezi tam anlamıyla açıklanmış değildir. Her iki klinik durumda da uzun süreli derin iyot eksikliği sonucunda maternal, fetal ve bunu takiben postnatal hipotiroidi geliştiği bilinmektedir. Hem endemik mental retardasyonda hem de endemik kretenizmde ekstrapiramidal sistemin ana bileşenleri olan bazal gangliyonlar, globus pallidus ve putamen en çok etkilenen bölgeler olarak göze çarpmaktadır (4,31,32).

Endemik kretenizm, “endemik nörolojik kretenizm” ve hipotiroid (miködematöz) kretenizm olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Nörolojik kretenizmde nörolojik bozukluklar ile mental retardasyon öne çıkmakta iken hipotiroid kretenizmde ise ağır hipotiroidizm ve bunun komplikasyonları ön plana çıkmaktadır. Diğer adı miksödematöz kretenizm olan hipotiroid kretenizm, iyot eksikliğine ek olarak anti tiroid ilaç alımı, yoğun guatrojen besin tüketimi, otoimmün hastalıklar gibi çoklu faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle nörolojik tipten çok daha nadir görülmektedir (32,33). Nörolojik ve hipotiroid kretenizmde karşılaştırmalı klinik özellikler Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Nörolojik ve Hipotiroid Kretenizmde Karşılaştırmalı Klinik Özellikler (33)

<i>Nörolojik kretenizm</i>	<i>Hipotiroid kretenizm</i>
----------------------------	-----------------------------

<i>Zeka geriliği</i>	Var (genellikle ciddi)	Var (genellikle hafif)
<i>Sağırılık-Dilsizlik</i>	Genellikle var	Yok
<i>Serebral dipleji</i>	Sıklıkla var	Yok
<i>Fiziksel gelişim</i>	Genellikle normal	Sıklıkla büyüme gelişmede ciddi gerilik var
<i>Genel özellikler</i>	Hipotiroidinin fiziksel işaretleri yok	Kaba kuru cilt, boğuk ses
<i>Refleksler</i>	Aşırı canlı	Gecikmeli gevşeme
<i>EKG</i>	Normal	Küçük voltajlı QRS kompleksleri ve hipotiroidizmin diğer anormallikleri
<i>X-Ray</i>	Normal	Epifizyal disgenezi
<i>Tiroid hormonlarının etkisi</i>	Klinik etkisi yok	Düzelme var

2.5. Türkiye’de Endemik Guatr ve Yapılan Çalışmalar

1922’de Amerika Birleşik Devletleri’nde bir tuz iyodinasyon programı başlatıldı ve 1950’lerde Avrupa’da uygulanmaya başlandı. WHO verilerine göre Türkiye de endemik bir guatr bölgesindedir (1,4) ve Türkiye’de tuz iyotlama programı 1998 yılında başlamıştır. Yasal düzenlemelerin ardından Türk gıda kodeksi yemeklik tuzlar tebliği çıkarılarak sofr tuzlarının iyot ile zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiştir (2010 itibariyle 25–40 mg/kg KIO3) ve 2006’dan bu yana da “Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı” kapsamında, bütün yenidoğanlar konjenital hipotiroidi için taranmaktadır. Tüm bu programlar sonrasında 2007 yılında, küme örnekleme yöntemiyle hesaplanarak 24 ilin farklı okullarından toplanan 30x30=900 büyüklüğündeki örneklemden sofr tuzu ve idrar örneğindeki iyot düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışma özellikle kent merkezleri dışındaki bölgelerde sofr tuzlarındaki iyot düzeyinin düşük olduğunu, benzer şekilde aynı bölgelerde idrar iyot düzeyinin de düşük olduğunu gösterilmiştir. 2008 yılı Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması verilerinde ülkemizde kullanılan tuzların, bölgeler arası belirgin farklılıklar göstermekle birlikte, %84,4’ü iyotludur. Bu oran kırsalda %71,5’e düşerken, kent merkezlerinde %89,9’u bulmaktadır (30,34,35).

Günümüz Türkiye'si iyot eksikliği açısından orta dereceli risk bölgesi olmasına rağmen, ulaşımın zor olduğu dağlık alanlar gibi izole bölgelerde iyot eksikliğinin derecesi şiddetli olarak görülmektedir. İyot eksikliğinin en fazla olduğu bölgeler ise Karadeniz'in doğusu, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleridir (30,35).

Gebelerdeki iyot durumunu inceleyen ülkemizdeki çalışmalarda genellikle küçük yerel gruplar ele alınmaktadır. Bu çalışmaların bit çoğunda gebeler iyotlu tuz kullandığını beyan etmesine rağmen iyot eksikliği saptanmakta, sadece tuz iyotlanmasının gebelikteki artan iyot ihtiyacını karşılamaya yetmeyebileceğini düşündürmektedir. İEH'ında esas hedef grubun gebe ve 2 yaş altı çocuklar olduğu düşünüldüğünde, bu çalışmalar birçok bölgemizde halen İE'nin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında İE ile mücadele kapsamında; gebelere ve emziren kadınlara elementer iyot desteği sağlanması, konuyla ilgili gerekli yasal düzenlemelerin yapılması, sağlık personeli ve halkın İEH konusunda bilinçlendirilmesi öneren çalışmalar mevcuttur (34,35).

Bir grup araştırmada ise iyotlama çalışmalarının otoimmün tiroidit ve papiller tiroid kanseri insidansını artırdığı savunulmaktadır. Örneğin Ege Bölgesinde 1995-2006 arasında, Doğu Karadeniz'de ise 2017 yılında yapılan çalışmalarda iyot eksikliği bölgesi olan ve iyot profilaksi uygulanan bu coğrafyalarda tiroid kanseri insidansının papiller tiroid kanseri baskın olmak üzere arttığını iddia eden iki çalışma mevcuttur (36,37). Son zamanlarda özellikle genç yetişkinlerde orta düzeyde bile iyot takviyesi yapılmasının tiroid otoimmünitesinde artışa neden olarak hipertiroidi insidansını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38,39).

Sonuç olarak ülkemiz ve dünya genelinde yapılan birçok çalışmanın sonucu çelişkili olsa da İEH kontrol çalışmaları kapsamında başlatılan tuz iyotlanmasının İE'ni gidermekte başarılı olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Genel olarak yapılan tüm çalışmalarda ortak fikir; tiroid dokusunda otoimmünite ve kanser insidansındaki artışların agresif tedavi sonucu oluşabileceği, önerilen doz aralığında kalınmasına dikkat edilmesi gerektiğidir. Bu nedenle iyot rejimi sıkı bir şekilde takip edilmelidir (34,35,40).

2.6 Gebelikte Tiroid ve İyot Metabolizması

Hamilelik sırasında ve doğumdan sonra maternal tiroid bezi çeşitli metabolik, hemodinamik ve immünolojik değişikliklerle karşı karşıyadır kalır. Ötiroid kadınlar, hamileliğin ilk üç ayında tiroid hormonu (TH) üretimi ihtiyacında dramatik değişiklikler yaşarlar. Hamilelik sırasındaki hormonal değişiklikler ve metabolik gereksinimler, tiroid fonksiyonunun biyokimyasal parametrelerinde derin değişikliklere neden olarak TH sentezinde bir artışa neden olur. Gebelikte metabolizma hızlandığı için normal gebelikte görülen bazı belirtiler ile hipertiroididen kaynaklanan hipermetabolik durumlar birbirine karıştırılabilir. Bu nedenle tiroid bezinde gebelik sürecinde meydana gelen değişimlerin iyi bilinmesi oldukça önemlidir (20,34,41–43)

Gebelik sürecinde tiroid bezinde meydana gelen değişiklikler;

- Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonunda östrojen kaynaklı artış nedeniyle tiroid hormonlarının sentezi %50'ye kadar artar. Bu nedenle düşen serbest TH konsantrasyonunu dengelemek için TH sentezi artar.
- Gebelikte fizyolojik olarak artan plazma volümünden kaynaklı T4 konsantrasyonundaki düşüşü dengelemek için TH sentezi artar.
- Gebelik sürecinin ilk yarısında fetüs TH ihtiyacı açısından neredeyse tamamen anneye bağımlıdır ve fetüsün ihtiyacı olan tiroksini karşılamak için maternal TH'lerinin sentezi artar.
- Artan insan koryonik gonadotropin (hCG), TSH reseptörlerini uyarak hem tiroid bezinin boyutunu hem de TH üretimini artırır.
- Plasentanın T4 ve T3 deiyodinasyonu yapması TH sentez ihtiyacını artırır.

şeklinde sıralanabilir (20,34,41–43)

En önemli bir TH taşıma proteini olan TBG'nin yanı sıra transtiretin ve albümin de önemlidir. T4 afinitesi en düşük olan ve T4'ün hızlı salınımını sağlayan albümin düzeyi, gebelik sırasında giderek azalır. TBG aktif bir taşıyıcıdır ve yüksek afiniteli ve düşük afiniteli form arasında geçiş yapma olanağına sahiptir. TBG seviyeleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde en yüksektir ve aynı durum doğumdan 3-4 gün sonra azalan TH bağlama oranı ve TH bağlama kapasitesi için de geçerlidir. Hamilelikte,

karaciğerde TBG üretimi artar ve artan östrojen nedeniyle TBG'nin yarı ömrü uzar (20,34,41–43).

Plasenta, konsepsiyondan sonraki ilk haftada hCG üretmeye başlar, 10. haftada pik yaparak azalma eğilimine girer ve 20. haftada plato çizmeye başlar. İkiz gebeliklerde, hCG değerlerinin zirveleri, tek gebeliklere göre hem daha yüksek hem de bu yükseklik daha uzun süreliyi. hCG ve TSH molekülleri, hCG ve TSH reseptörleri gibi benzerlikler paylaşır. Sonuç olarak, hCG tiroid bezini zayıf bir şekilde uyarır. TSH reseptörü uyarılması, hCG zirvesinin genliğine ve süresine bağlıdır. hCG, gebeliklerin %2-3'ünde görülen gestasyonel hipertiroidizmi indükleyebilir (20,34,41–43).

Gebelik sürecinde TSH seviyelerinde dalgalanmalar olur. Çoğu yazar, ilk trimesterde, sağlıklı tiroid bezleri olan bazı kadınlarda TSH düzeylerinin düşebileceği konusunda hemfikirdir. Kadınların yaklaşık %10'u normalin altında TSH seviyelerine sahiptir ve %10 kadarında TSH seviyeleri baskılanmıştır. Sigara içen gebelerde de birinci ve üçüncü trimesterdeki TSH seviyeleri içmeyenlere göre daha düşüktür. Hamilelik sırasında, iyot alımından bağımsız olarak, TSH seviyeleri üçüncü trimesterde yükselir ve en yüksek değere ulaşır. Doğumdan 3-4 gün sonra TSH seviyeleri en yüksek seviyededir. Gebeliğin ikinci yarısındaki yüksek TSH seviyeleri muhtemelen bu dönemdeki düşük hCG ve düşük serbest TH seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde ilk trimesterdeki düşük TSH düzeyi, o dönemdeki en yüksek hCG düzeyini yansıtır ve bu düzeyler arasında negatif korelasyon vardır. İlk trimesterde geçici bir normal altı TSH, 50.000 IU/l'nin üzerindeki hCG seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (20,34,41–43). Bir çalışmada 400.000 IU/l'nin üzerindeki hCG konsantrasyonlarında, kadınların %100'ünde TSH baskılanmış ve %80'inde sT4 artmıştır(44)

Yeterli iyot alımı olan bölgelerde bile birçok yazar, sT4 ve sT3'ün gebelik düzeylerinin gebe olmayan bireylere göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Gebeliğin son aylarında sT4 seviyeleri genellikle referans aralığının altındadır. Toplam tiroksin ilk trimesterde hafifçe artar ve ikinci, üçüncü trimesterde yaklaşık %30 oranında normal değerlerin altına düşer. Hamilelik sırasında sT4 ve sT3 postpartum seviyelerine göre daha düşüktür. Gebelikteki sT4 seviyeleri hem gebelik öncesi döneme hem de gebelikten 1 yıl sonraki dönemden daha düşüktür. Hamileliğin ikinci yarısında sT4'ün ve daha az sıklıkla sT3'ün azalmasının mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu düşüşün mutlak sebebinin iyot eksikliği olduğunu da söylemek doğru değildir (20,34,41–43). Çünkü bir çalışmada üçüncü trimester sT4 seviyesi gebe olmayanların referans aralığına göre düşük olan gebelerin postpartum dördüncü ayda iyot atılımları artmamasına, hatta azalmasına rağmen normal aralığa dönmüştür (45). sT4 ve sT3'teki azalmanın yanı sıra, gebelik sırasında RT3'te bir artış olur. Bu durum gebe olmayanlardaki tiroid dışı hastalıklardaki tabloya benzetilse de tiroid dışı hastalığı olanlarda sT3 sıklıkla azalırken sT4 nadiren azalır, oysa gebelik sırasında sT4 düşüşü daha belirgindir. Doğumdan sadece 3-4 gün sonra sT4 ve sT3 seviyelerinin artıyor olması TH'ndaki dalgalanmaların gebelikle ilişkili olduğunu desteklemektedir. Azalan sT4, yalnızca önemli ölçüde artan TBG konsantrasyonunun değil, aynı zamanda artan bağlanma afinitesinin bir sonucu olabilir. Ayrıca, hamilelik sırasında albümin seviyeleri düşer ve bağlı T4'ün hızlı salınma olasılığını azaltır. Bununla birlikte, hamilelik sırasında TBG'nin bağlanma afinitesi hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Metodolojik problemler, gözlemlenen varyasyonlar için başka bir olası açıklamadır. Bazı yazarlar gebelik sırasında sT4 için optimal tanısal testlerin olmadığını savunmaktadır (20,34,41–43).

Gebelik boyunca maternal tiroid bezinin boyutu; iyot kaynağı, genetik, cinsiyet, yaş, TSH, antropometrik parametreler, parite ve sigara içme gibi farklı faktörlerden etkilenir. Gebe olmayan bireylerde tiroid hacminin vücut ağırlığı, yaş, VKİ ve toplam vücut suyu oranı ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca gebelik sırasında, tiroid hacmi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Gebe kadınlarda da tiroid hacmi ile TSH arasında negatif bir korelasyon doğrulanmıştır.

Gebelikte tiroid bezinin boyutuyla iyot düzeyini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişmektedir (43). Bazı çalışmalarda iyot yetersiz bölgede yaşayan ve 200 µg/gün iyot alan bir kadında tiroid hacmi değişmediği, 50 µg/gün alan kadınlarda hafif derecede arttığı gösterilmiştir (46). Başka bir çalışmada da iyot yeterliliğinde tiroid hacminin, hamile ve hamile olmayan kadınlar arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir(47). Ancak gebelikte tiroid bezi hacminin, iyot yeterliliğinde bile arttığına dair çalışmalar da vardır (48,49). Bir çalışmada ise gebelikte tiroid hacmindeki artışı doğum sonrası azalma izlemiş ve bu bulguya dayanarak artmış vasküleritenin tiroid hacmindeki artışın nedeni olabileceği öne sürülmüştür (50)

Hamilelik sırasında kilo alımı, ağırlıklı olarak toplam vücut suyunun artışından kaynaklanır ve bu nedenle gebelik hipervolemi ile karakterizedir. Sağlıklı erişkinlerde, tiroid hacmi toplam vücut suyu ile pozitif ilişkilidir. Artan su hacmi vücut ağırlığını ve VKİ'yi artırır. Her iki faktör de hamilelikte tiroid hacmini artırabilir. Birçok yazar, hamilelik sırasında hemodinamik değişiklikler nedeniyle tiroid hacminin bir dereceye kadar arttığını ve doğumdan sonra azaldığını varsaymışlardır (20,34,41–43).

Gebelik sürecinde iyot metabolizmasında meydana gelen değişiklikler;

- Artan maternal tiroid hormon üretimi maternal iyot ihtiyacını artırır.
- Fetüse plasenta aracılığıyla geçen iyot, maternal iyot ihtiyacını artırır.
- Gebelikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı arttığı için iyotun renal klirensi artarak iyot ihtiyacını artırır.

şeklinde sıralanabilir (20,21,23,27).

Yenidoğan tarafından günlük iyot birikimi, günlük fetal iyot alımını tahmin etmek için kullanılabilir. Delange ve arkadaşları tarafından 1984'te yapılan iyot dengesi çalışmaları, zamanında doğan bebeklerin ortalama iyot retansiyonunun 7,3 µg/kg/gün olduğunu göstermiştir. Ortalama fetal ağırlığı 3 kg olan tam gelişmiş bir fetüsün ortalama retansiyonu yaklaşık 22 µg/gün olacaktır. Gebe olmayan kadınlar için 95 µg/gün tahmini ortalama gereksinim (TOG) olmak üzere toplam 117 µg/gün gebelik süreci için TOG hesaplanabilir. Ancak bu hesapta maternal T4 üretimini artırmak ve ek idrar kayıplarını dengelemek için gereken iyodu hesaba katmamıştır. Dworkin ve ark. 1966'daki çalışmalarında beş hamile kadının yaklaşık 160 g/gün tüketirken dengede olduğunu, doğum öncesi ve sonrası arasında önemli bir fark olmadığını saptadı (20,22).

Bazı yazarlar, iyot takviyesinin etkilerini hamilelik sırasında tiroid hacmindeki değişikliklerle ilişkilendirerek, hamilelik sırasında kadınların kabaca iyot gereksinimlerini tahmin etmişlerdir. Gebeler üzerinde yapılan birbirinden ayrı iki çalışmada sırasıyla yaklaşık 200 g/gün ve 250-280 g/gün toplam günlük iyot alımının tiroid hacmindeki artışı önlediği görülmüştür. Başka bir çalışmada günlük 150 g/gün iyot alımının tiroid boyutunda bir artışı önlemek için yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Yukarıdaki verilere dayanarak IOM (The US Institute of Medicine), hamile kadınların temel iyot ihtiyaçlarını karşılamaları için 2001 yılında önerilen iyot alım miktarını 220

$\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$ olarak belirlemiştir. 2007 yılında, teknik konsültasyonlara dayanarak, WHO/UNICEF/ ICCIDD genel yetişkin popölasyonu için minimum 150 $\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$ öneren diyet iyodu için önerilen besin alım (Recommended Nutrient Intake = RNI) değerlerini belirledi ve artan iyot ihtiyacını karşılamak için gebelik sırasında 250 $\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$ iyot alımını önerdi. Daha sonra Endokrin Derneği (TES) ve Amerikan Tiroid Birliği (ATA) de günde 250 μg iyot alım düzeyini önerdi. Bu da WHO'nun önerilerinin dölnyada geniş kabul gördüğünü göstermektedir (1,4,20–22,27,34). Ayrıca WHO gebeler için 500 $\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$ üzerinde alımın ek bir fayda sağlamayacağını, teorik olarak iyot fazla alımının tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğini de belirtmektedir (1,4).

Gestasyonel guatrı önlemek için, kadınların ideal olarak gebe kalmadan önce en az 150 $\mu\text{g/g}\ddot{u}\text{n}$ yeterli iyot alımı ile desteklenmesi önerilir. Gebelikten önce intratiroid iyot havuzunun uzun süreli dolu durumda olması, gebelik esnasında meydana gelen TH seviyelerindeki dalgalanmalarda iyot durumunun yetersiz kalmasını engelleyerek guatr oluşumunun önüne geçecektir (1,4,41).

İdrarla iyot atılımı (UI), iyotun yalnızca küçük bir kısmı dışkıyla atıldığı için iyot alımının iyi bir göstergesidir. Örnek olarak UI konsantrasyonunun 100 $\mu\text{g/L}$ olması günlük iyot alımının 150 μg olduğunu gösterir. UI konsantrasyon değeri günlük alımın yaklaşık %70-80'ine karşılık gelir. Ancak 24 saatlik idrar örneğinde UI atılımı, günlük iyot alımını belirtmek için daha iyi bir araçtır. Bununla birlikte, özellikle geniş saha çalışmalarında 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması zordur ve pratik değildir. Bunun yerine, popölasyon çalışmalarında genellikle aç olmayan spot idrar örnekleri alınır ve söz konusu popölasyonun iyot beslenmesinin yeterliliğinin değerlendirilmesi için bir izleme aracı olarak hizmet eden medyan UI atılım düzeyidir (20,22,27,41,51).

UI, özellikle yüksek olduğu durumlarda yalnızca en son diyet alımını temsil edebileceğinden, bireyler bazında iyotlu beslenmenin yeterliliğinin tahmini için geçerli bir araç değildir. Bireyler için iyot beslenme yeterliliğinin daha güvenilir bir göstergesi, tiroid bezinde depolanan iyotun tahmini olacaktır. Ancak bu parametreyi insanlarda ölçmek mümkün değildir. Bunun yerine serum sT4, toplam T4 (TT4), toplam T3 (TT3), serum TSH, tiroid hacmi ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümleri bireylerin tiroid fonksiyon durumunu değerlendirmede daha değerlidir. Burada ötiroid hormon konsantrasyonlarının trimestere özgü referans aralıkları, beklenen değerlerden bir düşüş

veya artış olup olmadığını belirlemede önemli bir araçtır. Örneğin, beklenenden daha düşük serum sT4 düzeyini gösteren güvenilir bir sT4 ölçümü, iyot alımındaki yetersizliği gösterebilir. Elbette, iki veya daha fazla iyot durumu göstergesi kullanmanın daha büyük bir değeri vardır. Trimestere özgü referans aralıkları, klinik tiroid hastalığı yönetimi için önemlidir. Örneğin, hipotiroidizmin yönetimi için klinisyenler hem serum sT4 hem de TSH konsantrasyonlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesine güvenirlir. (20,22,27,41,51). Tablo 12’de Gebelerde iyot yetersizliğine işaret eden tiroid parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 12. Gebelerde İyot Yetersizliğine İşaret Eden Tiroid Parametreler(41,52)

<i>Parametre</i>	<i>Yetersiz İyot Alımına İşaret Eden Durum</i>
<i>Serum sT4</i>	Düşük
<i>Serum TSH</i>	Yüksek
<i>Serum Tg</i>	Yüksek
<i>Tiroid hacmi</i>	Artmış

Tablodaki tiroid parametrelerinin trimesterlere özel referans aralıklarına göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Aksi taktirde klinisyeni yanlış yönlendirebilir. Örneğin TSH gebelik sürecinde özellikle ilk trimesterdeki artan hCG nedeniyle %20 ila %50 oranında baskılanmaktadır. Bu nedenle, maternal serum TSH, trimester spesifik aralıklar mevcut olmadıkça, ilk trimesterde tiroid fonksiyon bozukluğu tedavisinin kontrolü için iyi bir gösterge sağlamaz. Yanlış okumalar, levotiroksin (LT4) ile annenin yetersiz ikamesine veya antitiroid ilaçlarla aşırı tedaviye yol açabilir ve bunların her ikisi de hem maternal hipotiroidizme hem de fetal beyin gelişiminde anormalliklere neden olabilir. Bununla birlikte TSH ikinci ve üçüncü trimesterlerde tiroid fonksiyonunun en iyi ölçüsüdür. Bu nedenle testin çalışıldığı yönetime göre referans aralıklarının bilinmesi ve bu aralıklara göre gebenin değerlendirilmesi oldukça önemlidir (52).

2.6.1. Anne ve Fetüsün Tiroid Hormonları Açısından İlişkisi

Fetal tiroid hormonu etkisi, fetal tiroid hormon salgısının başlamasından önceki ilk 18 ila 20 hafta ve fetal tiroid hormonu salgısının olgunlaştığı gebeliğin ikinci yarısı

şeklinde iki aşamada düşünülebilir. Erken gebelik döneminde fetus, tiroid hormonunun tek kaynağı olarak plasental T4 transferine bağımlıdır. Plasental T4 transferi, bir yanda tiroid hormon taşıyıcılarını ve T4'ün çoğunu inaktif rT3'e ve T3'ü inaktif T2'ye deiyodinleyen yüksek plasental D3 aktivitesini içerir. Bununla birlikte, bu sınırlı plasental T4 transferi normal fetal nörogelişiminde oldukça önemli bir role sahiptir. T4, insan sölomik sıvısında 6 ila 11. gebelik haftaları arasında 0,5 ila 2 nmol/L (0,04 ila 0,16 µg/dL) seviyelerinde saptanabilir. Düşük T4 konsantrasyonları, insan fetal beyinde yaklaşık 10. gebelik haftasında da saptanabilir ve plasental transfer, atiroid fetüste T4 seviyelerini 30 ila 70 nmol/L (2.3 ila 5.4 µg) seviyelerinde terme kadar tutabilir. Gebe sıçanlarla yapılan çalışmalar, term fetal dokulardaki T4'ün %15 ila %20'sinin maternal kaynaklı olduğunu göstermektedir. İnsan gebeliğinde, gebeliğin erken döneminde maternal subklinik hipotiroidi veya hipotiroidoksiemi (düşük sT4, normal TSH), yavrularda önemli bilişsel veya motor gecikme ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, diğer çalışmalarda şiddetli erken maternal hipotiroidiye rağmen normal bir bilişsel sonuç bildirilmiştir. Sonuç olarak normal beyin dokusu için tiroid hormonu gereklidir. Gebelik boyunca tiroid gelişim faaliyetleri, gebeliğin ikinci yarısında ve perinatal dönemde, diğer organ ve dokuların gelişimi için kritik hale gelir. Gebeliğin ilk yarısında ise fetüs, tiroid hormonları açısından neredeyse tamamen anneye bağımlıdır. Bu nedenle sebebi fark etmeksizin maternal tiroid disfonksiyonu fetüste gelişimsel bozukluklar olarak kendisini gösterecektir (41,51,53).

2.6.2. Fetüs ve Yeni Doğanda Tiroid gelişimi ve Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

Tiroid hormonları, hamilelik sırasında fetal gelişim, özellikle fetal nörogenez için gereklidir. Fetal tiroid hormon üretimi gebeliğin başlangıcında düşük kalır ve ikinci trimesterde önemli seviyelere yükselir. Fetal üretimdeki bu gecikme, tiroid bezinin ve hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) ekseninin olgunlaşması için gereken süre ile ilgilidir. Fetal hipotalamus, gebeliğin sekizinci haftasında tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılamaya başlar ve bu da fetal hipofiz bezini TSH salgılaması için uyarır. Yüksek TRH konsantrasyonuna rağmen, tiroid bezi fonksiyonel olarak 18-20. haftalar civarında etkin hale gelene kadar fetal dolaşımdaki TSH konsantrasyonu düşük kalır. Gebeliğin sonlarına doğru pik yaparak en üst seviyelerine ulaşır. Artan TSH konsantrasyonuna yanıt olarak T4 seviyesi yükselir. Hedef dokularda T4'ün deiyodinasyonundan türetilen

aktif tiroid hormonu olan T3 gebeliğin 30. haftasına kadar düşüktür. Fetal hipofiz bezindeki negatif geri besleme yanıtının olgunlaşmamış olması nedeniyle, yükselen T4 seviyesinin fetal hipofizden TSH salgılanması üzerinde minimal inhibisyonu vardır. Aslında, HPT eksenini doğumdan yaklaşık 1 ila 2 ay sonrasına kadar tam olarak işlevsel hale gelmez. HPT eksenindeki olgunlaşma ve fetal TH üretimi arttıkça, fetüsün maternal TH'na olan bağımlılığı azalır (43,53,54). Gene de bazı çalışmalarda doğumda bile kordon kanındaki TH'nın kayda değer miktarının maternal kaynaklı olduğu gösterilmiştir (55).

Gebe kadında ötiroid durum sadece fetal yaşam için değil, doğum sonrası çocuğun nörogelişimi için de önemlidir. Çeşitli araştırmalar, hamilelik sırasında düşük T4 seviyelerine sahip annelerden doğan çocukların, normal T4 konsantrasyonlarına sahip annelerden doğan çocuklara göre daha düşük IQ'ya sahip olduğunu göstermiştir. Maternal hipotiroidizm, özellikle ilk trimesterde, çocukta gecikmiş nörogelişim ile ilişkilendirilmiştir. Fetüsün maternal tiroid hormonlarına bağımlı olmasına karşılık olarak, annenin T4 konsantrasyonu gebelik sırasında %20 ila %50 artar. Buna tiroksin bağlayıcı globulinin (TBG) artan mevcudiyeti eşlik eder ve hamile kadının yeterli iyot alımını gerektirir. Yeterli maternal iyot depoları, fetal tiroid büyümesi için çok önemlidir, çünkü fetüs, tiroid hormonu üretimi için iyot kaynağı olarak tamamen anneye bağımlıdır. Hamilelik sırasında iyot eksikliği şiddetli hipotiroidizme ve kretinizme yol açabilir. Hamilelik öncesinde veya sırasında hipotiroidizm teşhisi konan kadınlar için, üçüncü trimesterden önce levotiroksin replasmanının başlatılması sonucu T4 seviyelerinin normalleşmesi, bu kadınlardan doğan çocukların normal entelektüel kapasiteye sahip olabilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle gebelikte veya gebelik öncesinde doğurganlık çağındaki kadınların taranması, erken teşhis ile tedavi alması oldukça kritiktir (1,3,4,43,53,54).

TRH ve T4, plasenta aracılığıyla hamile kadından fetüse kolayca geçerek tiroid bezinin büyümesine ve HPT ekseninin olgunlaşmasına izin verir. Bununla birlikte, tiroid otoantikörleri ve antitiroid ilaçlar dahil olmak üzere fetal tiroid gelişimini olumsuz etkileyen maddeler hamile kadında varsa bunlar da plasentayı geçebilir. Uyarıcı veya inhibe edici olabilen maternal TSH reseptör antikörleri (TRAbs), plasentayı geçer, tiroid foliküler hücrelerine bağlanır ve fetal tiroid hormon üretimini

değiştirerek sırasıyla geçici neonatal hipertiroidizme veya hipotiroidizme yol açar (43,53,54).

Doğumda, neonatal tiroid hormonu üretimini uyaran çeşitli değişiklikler meydana gelir. İlk olarak, bebek sıcak uterus ortamından serin ekstrauterin ortama geçiş yapmıştır. Bu, yenidoğan hipotalamusunun, hipofiz bezini aktif olarak TSH salgılaması için uyaran ve bir TSH dalgalanmasına yol açan TRH salgılamasını teşvik eder. Doğumdan 30 dakika sonra TSH 60 ila 80 $\mu\text{U/mL}$ 'lik bir zirveye yükselir, daha sonra 3 ila 5 günlükken normal term bebek seviyelerine düşer. TSH artışı, yenidoğan tiroidini T4 üretmesi için uyarır. Tüm bu zincirleme uyarılar sonucunda 48.saatte TT4 ve sT4 maksimum seviyesine çıkar. Günler içinde normale dönen TSH seviyesinin aksine, T4 seviyelerinin normalleşmesi birkaç hafta gerektirebilir. Yenidoğanda T3 üretimi de doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde dört kat artarak artar (43,53,54).

2.6.3 Gebelikte Renal Metabolizma Üzerindeki Değişiklikler

2.6.3.1. Gebelikte böbrek ve idrar yollarında oluşan anatomik değişiklikler

Rahim pelvisten tamamen çıkacak kadar büyüyerek yükseldiğinde üreterlere dayanır. Bu şekilde lateral olarak yer değiştirirler ve birbirlerini pelvis brimde sıkıştırırlar. Bu durum intraüreteral tonusun artması ile sonuçlanır. Artan intraüreteral tonus üreteral dilatasyon ve hidronefroza neden olur. Hidronefroz kadınların % 86'sında sağ taraflıdır. Bu eşit olmayan genişleme, sigmoid kolon tarafından sol üretere sağlanan yastıklamadan veya sağa dönük uterus tarafından uygulanan daha fazla sağ üreter kompresyonundan kaynaklanıyor olabilir. Hamilelik sırasında belirgin şekilde genişleyen sağ overyan ven kompleksi, sağ üreter üzerinde eğik olarak uzandığı için ayrıca üreter basısı ve proksimal dilatasyona neden olabilir. Progesteronun muhtemel etkileri olduğu düşünülmektedir. Üreteral uzama ise, gerilmeye eşlik eder ve üreterde sıklıkla değişen büyüklükte kıvrımlar oluşur (56).

Mesanede, gebeliğin 12. haftasında önce meydana gelen önemli anatomik değişiklik azdır. Ancak daha sonra artan uterus boyutu tüm pelvik organları etkiler. Mesane kası ve bağ dokularının hiperplazisi birlikte, mesane trigonu yükselir ve intraüreter kenarını kalınlaştırır. Bu sürecin devamı, trigonun belirgin bir şekilde derinleşmesine ve genişlemesine neden olur. Mesane mukozası, kan damarlarının boyutundaki ve kıvrımlı yapısındaki bir artış dışında değişmez. Primigravidalarda

mesane basıncı gebeliğin erken döneminden terme kadar yükselir. Azalan mesane kapasitesini telafi etmek için mutlak ve fonksiyonel üretral uzunlukları artar. Aynı zamanda maksimal intraüretral basınç yükselir ve böylece kontinans korunur. Yine de kadınların en az yarısı üçüncü trimesterde bir dereceye kadar üriner inkontinans yaşar. Gerçekten de bu durum membran rüptürünün ayırıcı tanısında dikkate alınır. Ayrıca, bebeğin doğum esnasında gelen kısımdan doğan basınç, mesane tabanından kan ve lenf drenajını bozar, sıklıkla bölgeyi ödemli hale getirir, kolayca travmatize eder ve muhtemelen enfeksiyona daha duyarlı hale getirir (56).

2.6.3.2. Normal gebelik sırasında gözlenen sistemik hemodinamik değişiklikler

Üriner sistemde gebelik sırasında birkaç önemli değişiklik meydana gelir. Böbrek boyutu yaklaşık 1 cm büyür. Erken gebelik döneminde hem GFR hem böbrek plazma akımı artar. GFR konsepsiyondan sonraki 2. haftada yaklaşık %25, ikinci trimester başında ise yaklaşık %50 artar. Bu hiperfiltrasyonun iki temel sebebi vardır. Birincisi hipervolemiden kaynaklanan hemodilüsyondan dolayı glomerüllere gelen plazmada protein konsantrasyonu ve onkotik basıncın düşmesidir. İkincisi ise böbreklere gelen plazma akımının birinci trimesterde yaklaşık %80 artmasıdır. Gebeliğin son döneminde renal plazma akışı düşse bile, terme kadar GFR yüksekliği devam eder. Öncelikle bu yüksek GFR'nin bir sonucu olarak, üçüncü trimesterde nulliparların yaklaşık % 60'ı pollaküri yaşar ve % 80'i noktüri yaşar. Lohusalık döneminde, esas olarak azalmış glomerüler kapiller onkotik basınçtan dolayı, doğum sonrası ilk gün boyunca bu yüksek GFR devam eder. Doğumdan sonraki ilk günde oldukça belirgin olan gestasyonel hipervolemi ve hemodilüsyon, doğumdan sonraki ikinci haftada düzelir (56).

Gebelikteki hemodinamik değişikliklerden ilki gebeliğin beşinci haftasında sistemik vasküler direncin düşmesiyle kardiyak vuru hacminin %10-20 civarında artışıdır. Kardiyak vuru hacmindeki bu artış terme doğru %40'ları bulabilmektedir. 12.hafta civarında plazma hacmi de yaklaşık %40 artar. Arter basıncı periferik arteriyel vazodilatasyondan dolayı genellikle 24 ila 26. gebelik haftalarında en düşük seviyeye düşer ve daha sonra yükselir. Diyastolik basınç sistolikten daha fazla azalır. Duruştaki

değişiklikler arteriyel kan basıncını etkilemekle birlikte kan basıncındaki herhangi bir artış normal sınırlar içinde kalsa bile patolojik bir artış olarak değerlendirilir.

Çalışmalar, relaksin'in hamilelik sırasında hem GFR hem de renal kan akımındaki artışa neden olabileceğini göstermektedir. Relaksin, renal vazodilatasyona neden olarak renal afferent ve efferent arteriolar direncin azalmasına yol açan renal nitrik oksit üretimini artırır. Bu, renal kan akışını ve GFR'yi artırır (56).

2.6.3.3. Gebelik sırasında Renin-Anjiyotensin sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS), sodyum ve su dengesi yoluyla kan basıncı kontrolünde yakından ilgilidir. Bu sistemin tüm bileşenleri normal gebelikte artan düzeyler gösterir. Renin hem maternal böbrek hem de plasenta tarafından üretilir ve hem maternal hem de fetal karaciğer tarafından daha fazla miktarda renin substratı (anjiyotensinojen) üretilir. Yüksek anjiyotensinojen seviyeleri, kısmen normal hamilelik sırasında artan östrojen üretiminden kaynaklanır ve ilk trimester kan basıncının korunmasında önemlidir (56–58).

Prorenin artışı, gebelikte RAS'ın ilk değişikliğidir ve bu değişiklik molekülün over tarafından salgılanmasından kaynaklanmaktadır. Maternal plazma prorenin maksimum değerine 8-12. gebelik haftalarında ulaşırken aktif renin seviyeleri ancak 20. gebelik haftasından sonra yükselmeye başlar. Renal renin seviyelerindeki artışın nedeni, yüksek kardiyovasküler kapasitans ve düşük kan basıncının sonucunda baroreseptörlerin aktivasyonudur. Over, plasenta ve desidua tarafından üretilen östrojen, karaciğerin anjiyotensinojen (AGT) sentezini artırmasını indükler, normal gebelik sırasında yüksek plazma anjiyotensin (Ang) II konsantrasyonlarına yol açar. Ek olarak, plazma aldosteron konsantrasyonu da normal gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha yüksek bulunur. Bu bulgular ışığında, gebeliğin kan basıncında artışa yol açtığını varsaymak mantıklı olacaktır. Bununla birlikte, hamile kadınlar, hamilelik sırasında artan progesteron ve prostasiklin seviyelerinin neden olduğu düşünülen, Ang II'nin vazopresör etkilerine karşı direnç geliştirir. Diğer bir açıklama, Ang I reseptörlerinin (AT1R)'nin hamilelik sırasında down regülasyonudur. Down regülasyonun nedeninin ise reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından AT1R'nin monomerik yapısının bozulması olduğu düşünülmektedir (56–58).

Plazma Ang II seviyeleri gebelik sırasında artmasına rağmen, maternal sistemik dolaşım genişler ve vasküler AT1R'nin aşağı regülasyonu nedeniyle Ang II'ye zayıf yanıt verir. Bu direnç oldukça yüksektir çünkü yapılan deneylerde gebe olmayan kadınlarla aynı miktar kan basıncı artışına neden olabilecek Ang II miktarı gebelerde çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Normal gebelik sırasında Ang II düzeylerindeki fizyolojik artış, artan AT2R aracılı sinyalleşme yoluyla uterus kan akışında bir artışa neden olabilir. AT1R ve AT2R'nin ekspresyonu ve konumu, normal gebeliklerde kan basıncını düzenlemede oldukça etkindir. Örneğin, AT1R'den yoksun farelerde kan basıncı gebeliğin ikinci trimesterinde önemli ölçüde azalırken, AT2R'den yoksun farelerde kan basıncı üçüncü trimesterde keskin bir şekilde arttığını gözlemleyen çalışmalar mevcuttur. Görünüşe göre, gebelik boyunca uterus arterlerinde AT1R ekspresyonunda bir değişiklik yoktur, ancak AT2R ekspresyonu gebelikte artar (gebe olmayan kadınlara kıyasla) ve AT2R ekspresyonundaki bu artış uterus kan akış miktarıyla paralel bir artışı yansıtır. Benzer şekilde, hamile olmayan kadınlara kıyasla normal hamile kadınlarda plazma Ang-(1-7) seviyeleri önemli ölçüde yüksektir ve bu molekül, sıçan arterlerinde hamilelik sırasında gelişmiş bir vazodilatör tepkiye sahiptir (56–58).

Normotansif gebe kadınlarda serum anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri gebe olmayanlara göre azalır. ACE ekspresyonu esas olarak fetal endotelde daha belirgindir ve plasentada gebelik boyunca artar. Hamilelik sırasında plazma ACE2 seviyelerine ilişkin veriler azdır, ancak normotansif hamile kadınların hamile olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında yüksek plazma ACE2 seviyelerine ve aktivitesine sahip olduğu görülmektedir (56–58).

RAS molekülleri, diğerleri doku ve organların arasında beyin, böbrekler, kalp, kan damarları dahil olmak üzere vücudun çeşitli dokularında lokal olarak eksprese edilir ve aktivite gösterir eder. Benzer şekilde, uteroplental ünitenin kendisine has lokal bir RAS'ı vardır ve anjiyogenez, trofoblastik invazyon gibi önemli görevleri kontrol eder. Hamile olmayan kadınlar, endometriumda baskın RAS peptidi olarak Ang II'ye sahip olma eğilimindedir ve bu da hamile kadınların desidual endometriyumundan daha yüksek seviyelerde bulunur. Uterusta en çok ifade edilen Ang II reseptörü AT2R'dir, plasentada ise AT1R baskındır. Gebe olmayan kadınların endometriumu ile karşılaştırıldığında, normal gebe kadınların desidual hücreleri ve maternal damarları

içeren uterus plasental yatağında AT1R, AT2R ve MasR ekspresyonunda azalma vardır. Maternal plasental yatakta, Ang II ve renin, normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklemside up regüle edilir (56–58).

Uterusta Ang II ve ACE ekspresyonu, gebelik olsun veya olmasın döngüsel değişikliklere uğrar. Plasentada ACE2 ekspresyonu daha yaygındır ve gebeliğin erken evrelerinde daha yüksek ve sonunda daha düşüktür. Bu plasental ACE2, vazodilatör etkileri olan ve gebelikte seviyeleri de daha yüksek olan Ang-(1–7) oluşturmak üzere Ang II'nin parçalanmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu organda artan ACE2 ekspresyonu nedeniyle böbrekte Ang II'nin Ang-(1-7)'ye artan dönüşümünün meydana gelmesi de mümkündür. Preeklemsi gibi çeşitli patolojik durumlarda, uteroplasental RAS'ın doku ekspresyonu değişebilmektedir (56–58).

Gebelik sürecinde anjiyotensin II'ye karşı gelişen bir vasküler cevapsızlık doğumda plasenta tamamen ayrıldıktan 15 ila 30 dakika sonra kaybolur. Geç doğum sırasında verilen büyük miktarlarda intramüsküler progesteron, bu azalan tepkiyi geciktirir (56–58).

2.6.3.4. Normal gebelikte tübüler fonksiyon

Kan basıncında olduğu gibi, maternal postürün böbrek fonksiyonunun çeşitli yönlerini önemli ölçüde etkileyebilir. Gebeliğin sonlarında, sırtüstü pozisyonda sodyum atılım hızı, yan yatar pozisyonda ortalamanın yarısından daha azdır. Postürün GFR ve renal plazma akışı üzerinde değişken etkileri vardır (56–58).

Gebelikte böbreğin atım mekanizmalarındaki sıra dışı değişimlerden birisi de amino asitler ve suda çözünen vitaminlerin çok daha fazla atılıyor olmasıdır (56–58).

0,7 mg/dL olan ortalama gebelik dışı serum kreatinin düzeyi, normal gebelik sırasında 0,5 mg/dL'ye düşer. Kreatinin değerinin 0.9 mg/dL'den büyük veya eşit olması, altta yatan böbrek hastalığını düşündürür ve daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirir. Hamilelikte kreatinin klirensi, hamile olmayan kadınların 100 ila 115 mL/dk olan değerinden ortalama yüzde 30 daha yüksektir. Gün boyunca hamile kadınlar, ödeme bağlı olarak su biriktirme eğilimindedir. Gece yattıklarında bu sıvıyı idrarla atmak üzere harekete geçirirler. Gebe olmayanlar kadınların fizyolojisiyle ters

olan bu olay noktüriye neden olur ve gebelerin idrar gebe olmayanlara kıyasla daha seyreltiktir (56–58).

Kayda değer miktarda artan GFR ile glikoz için bozulmuş tübüler reabsorpsiyon kapasitesi birleştiği düşünülürse gebelerde glikozüri hiç de anormal olmayabilir. Genel olarak kabul edilen ise duyarlılık düşük olsa da glikozüri gestasyonel diyabetes mellitusun bir göstergesi olabilir. +2 glikozüri veya tekrarlayan +1 glikozürinin erken oral glukoz testi için bir uyarı kabul edilmesi önerilmektedir (56–58).

Hematüri en sık idrar yolu hastalığı veya enfeksiyonu düşündürür. Hematüri, mesane ve üretraya travma nedeniyle doğumdan sonra sık görülür (56–58).

Proteinüri tipik olarak hamile olmayan kişilerde 150 mg/gün'den fazla protein atılım hızı olarak tanımlanır. Yukarıda bahsedilen hiperfiltrasyon ve tübüler yeniden emilimdeki olası azalma nedeniyle, hamilelik sırasında proteinüri, en az 300 mg/gün'lük bir protein atılım eşiğine ulaşıldığında genellikle önemli kabul edilir. Proteinürinin, GFR'deki zirveye karşılık gelen gestasyonel yaş ile arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Proteinürinin ölçümünde kalitatif ölçüm yapan dipstick yöntemi, kantitatif ölçüm yapan 24 saatlik idrar toplama ve spot idrarda protein/kreatinin oranı kullanılmaktadır. Dipstick yöntemi gebelerde idrarın dilüe olmasını göz ardı edilmesine neden olmaktadır. 24 saatlik idrarın toplanması sırasında gebelerin anatomik değişimleri nedeniyle sorunlar çıkmakta ve genişlemiş olan idrar yollarında rezidü idrar kalmaktadır. Protein/kreatinin oranı da oldukça değişkenlik göstermektedir. Gebelikte protein/kreatinin oranı için yapılan nomogramlar mevcuttur ve bu şekilde değerlendirilmesi daha doğrudur (56–58).

Gebelikteki tübüllerin elektrolit metabolizmasına bakıldığında normal gebelik sırasında yaklaşık 1000 mEq sodyum ve 300 mEq potasyum tutulur. Sodyum ve potasyumun glomerüler filtrasyon hızı artar, ancak bu elektrolitlerin atılımı, artan tübüler geri emilimin bir sonucu olarak hamilelik sırasında değişmez. Toplam sodyum ve potasyum birikimleri yükselse de serum konsantrasyonları hafifçe azalır. Bu düşük seviyeleri çeşitli mekanizmalar açıklayabilir. Potasyum durumunda, muhtemelen hamileliğin genişlemiş plazma hacmini içerir. Sodyumla ilgili olarak, ozmoregülasyon değiştirilir ve arginin vazopressin salınım eşiği düşürülür. Bu, serbest su tutulmasını ve azalan sodyum seviyelerini destekler (56–58).

Gebelikte serum iyonize kalsiyum seviyeleri değişmeden kalır ancak hem iyonize hem de iyonize olmayan kalsiyumu içeren toplam serum kalsiyum seviyeleri hamilelik sırasında azalır. Bu azalma, azalan plazma albümin konsantrasyonlarını ve buna bağlı olarak dolaşımdaki proteine bağlı iyonize olmayan kalsiyum miktarındaki düşüşü takip eder (56–58).

Serum magnezyum seviyeleri de hamilelik sırasında düşer. Hamile olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, normal hamilelik sırasında hem toplam hem de iyonize magnezyum konsantrasyonları önemli ölçüde daha düşüktür. Serum fosfat seviyeleri ise hamile olmayanlarla aynı aralıktadır (56–58).

Daha önce fazla tiroid hormonu üretimi, fetal iyot gereksinimleri ve artırılmış renal klirens nedeniyle, normal gebelik sırasında diyet iyot gereksinimlerinin arttığından bahsedilmişti. Plasenta iyot depolama yeteneğine sahip olmasına rağmen, bu organın fetüsü yetersiz maternal diyet iyotundan koruma işlevi görüp görmediği şu anda bilinmemektedir (56–58).

2.6.4 Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Gebelik boyunca tiroid hormon düzeylerindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle, gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin (TFT) değerlendirilmesinde gebelik dışı referans aralıkları kullanılmamalıdır. Serum hCG düzeylerinin en yüksek olduğu ilk trimesterde, hCG'nin hafif tirotropik etkilerinden dolayı serum TSH, gebe olmayan yetişkinlere kıyasla daha düşük olma eğilimindedir. Tiroid hastalığı olmayan ve tiroid antikoru negatif olan gebelerde yapılan çalışmalarda, gebeliğin 7-12.haftalarındaki TSH aralığının gebe olmayan kadınların referans aralığının alt sınırından kabaca 0,1-0,2 mIU/L, üst sınırından da 0,1 mIU/L daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA), bilinen tiroid hastalığı olmayan, optimal iyot beslenmesi olan ve negatif TPO antikoru olan kadınlarda elde edilen teste özgü, trimestere özgü referans aralıklarının kullanılmasını önermektedir. Şu anda, bu tür aralıklar yaygın olarak mevcut değildir. Gebeliğe özgü bu tür referans aralıklarının yokluğunda, ATA, gebeler için TSH alt sınırını gebe olmayanlardan 0,4 mIU/L daha düşük olan 0,1 mIU/L, üst sınırı da 0,5 mIU/L düşük olan 4 mIU/L olarak kullanılmasını önermektedir. Ancak daha sonrasında yapılan araştırmalar bu referans aralıklarıyla fazladan hipotiroidi tanısı konulduğunu göstermektedir (41,52,54,56,59–61).

Hamilelikte yüksek östrojen seviyeleri, serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) seviyelerini arttırır. Dolaşımdaki tiroid hormonunun çoğunluğu TBG'ye bağlı olduğundan, hipertiroidizm yokluğunda TT3 ve TT4 seviyeleri sıklıkla gebelik dışı üst normal sınırları aşar. TBG seviyeleri, 7 ila 16 haftalık gebelik arasında doğrusal bir şekilde yükselir. TT3 veya TT4 düzeylerinin üst sınırı, 7 ila 16. gebelik haftaları arasında, gebe olmayanların üst sınırına haftada %5 eklenerek hesaplanabilir. Bundan sonra TBG düzeyleri gebe olmayanların üst sınırının %150'sine stabilize olur. Serbest tiroid hormon seviyelerini ölçmek için kullanılan dolaylı immünolojik testler, yüksek TBG seviyeleri nedeniyle yanlış sonuçlar vermektedir. sT4 indeksi, yüksek serum TBG'sinden daha az etkilenir ve TBG yükseldiğinde doğrudan sT4 testlerinden daha doğru kabul edilebilir sonuçlar vermektedir. Gebelikte tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi trimestere ve teste özgü sT4, sT4 indeksi veya TT4 referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (41,52,54,56,59–61).

Larsson ve ark.'nın 2008 yılında 59 gebeyle yaptıkları çalışmada gebeler için birçok testin referans aralıklarını belirlemişlerdir. Bu çalışmada belirlenen TSH (mU/l) için referans aralıkları Tablo 13'te verilmiştir (62).

Tablo 13. Gebelikte Değişen Zaman Aralıklarına Göre TSH (mU/L) Alt ve Üst Sınırları (62)

<i>Hafta</i>	<i>Alt sınır(mU/l)</i>	<i>Üst sınır(mU/l)</i>
<i>Hafta 7–17</i>	0.09 (0.00–0.26)	3.39 (3.02–3.76)
<i>Hafta 17–24</i>	0.37 (0.24–0.49)	3.40 (2.62–4.19)
<i>Hafta 24–28</i>	0.39 (0.27–0.51)	3.88 (3.27–4.50)
<i>Hafta 28–31</i>	0.23 (0.00–0.48)	2.83 (2.65–3.02)
<i>Hafta 31–34</i>	0.40 (0.26–0.53)	3.88 (3.18–4.59)
<i>Hafta 34–38</i>	0.38 (0.24–0.51)	4.04 (2.95–5.13)
<i>Doğum öncesi</i>	0.78 (0.52–1.04)	5.33 (4.28–6.39)
<i>Postpartum</i>	0.22 (0.00–0.49)	3.19 (2.67–3.70)

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) 2020 yılında yayınladığı Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önerdiği gebeler için TSH referans aralığı ise;

- 1.Trimester 0,1 mU/L- 2,5 mU/L
- 2.Trimester 0,2 mU/L- 3,0 mU/L
- 3.Trimester 0,3 mU/L- 3,0 mU/L şeklindedir (63).

Özetle, ilk trimesterde TSH seviyeleri yanıltıcı olabilir. Toplam veya sT4 değerleri klinik durumun daha doğru bir tahminini verecektir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde TSH seviyeleri daha güvenilirlerdir, oysa T4 özellikle üçüncü trimesterde düşebilir ancak bu hipotiroidizmi göstermez. Bazı durumlarda serum anti-TPO antikorları, anti-Tg ve/veya TSHR antikor seviyelerine bakmak daha doğru karar verilmesini sağlayabilir. Birçok kaynakta ise her popülasyonun test yöntemine uygun kendi referans aralığını belirlemesini ve bu referans aralığına göre klinisyenin karar vermesini önermektedir. Eğer yayınlanmış çalışmaların hiçbirisi ilgili popülasyona genellenemiyorsa gebelerin üst sınırı, gebe olmayanların üst sınırın 0,5 mU/l daha düşük olacak şekilde (çoğu merkez için kabaca 4 mU/l) kullanılmasını önerilmektedir (41,42,52,54,56,59–61).

2.6.5. Gebelik ve Hipotiroidi

Gebelikte aşikâr hipotiroidi prevalansı %0,2-1,2, subklinik hipotiroidi prevalansı %2-3 olarak tahmin edilmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalar da bu oranları desteklemekle birlikte TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020’de aşikâr hipotiroidi prevalansı %0,3-0,5, subklinik hipotiroidi prevalansı ise %2-3 kabul edilmektedir. Bununla beraber şiddetli hipotiroidi infertilite ve yüksek düşük oranlarına neden olduğu için gebelerde çok sık görülmez. Endemik iyot eksikliği, dünya çapında hamile kadınlarda görülen hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Bununla birlikte iyot bakımından zengin popülasyonlarda hipotiroidizmin ana nedeni kronik otoimmün tiroidittir. Diğer nedenler arasında tiroid ameliyatı sonrası, radyoaktif iyot ablasyonu sonrası ve hipofiz hastalığına sekonder hipotiroidizm sayılabilir. Gebelikte aşikâr hipotiroidizm klasik bulgularla olarak ortaya çıkabilir, ancak çoğu zaman hafiftir ve normal gebelik semptomlarından ayırt edilmesi zordur. Bu nedenle, özellikle gebede veya ailesinde tiroid hastalığı öyküsü, guatr varlığı veya tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün bozuklukların birlikteliğinin olması durumunda klinisyen, tiroid hastalığı açısından daha şüpheli yaklaşmalıdır. Hipotiroidi teşhisi biyokimyasal testler (sT4 ve TSH) ile konulur. Tiroid antikör testi, hipotiroidizmin otoimmün yapısını olup olmadığını doğrulamada faydalı olabilir ve ayrıca postpartum tiroidit (PPT) riski taşıyan antikör pozitif kadın popülasyonunu belirlemeye yardımcı olur (42,52,61,63,64). Gebelikte hipotiroidi nedenleri Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Gebelikte Hipotiroidi Nedenleri (52,61)

Gebelikte hipotiroidi nedenleri	
İyot eksikliği	Radyoaktif iyot ablasyon tedavisi
Hashimoto tiroiditi	Viral enfeksiyonlar
Total/parsiyel tiroidektomi	Graves tedavisinde kullanılan ablasyon
TSH reseptör antikörleri	Preeklampsia

Aşikâr hipotiroidi; yorgunluk, kabızlık, soğuk intoleransı, kas krampları ve kilo alımını gibi sinsi ve spesifik olmayan klinik bulguları içerir. Patolojik olarak büyümüş bir tiroid bezi, hipotiroidizmin etiolojisine bağlıdır ve endemik iyot eksikliği olan veya Hashimoto tiroiditi olan kadınlarda daha olasıdır. Diğer bulgular ödem, kuru cilt, saç dökülmesi ve derin tendon reflekslerinin uzun süreli gevşeme fazıdır. Klinik veya aşikâr

hipotiroidizm, anormal derecede yüksek bir serum TSH seviyesi ve anormal derecede düşük bir T4 seviyesi ile doğrulanır. Subklinik hipotiroidizmde ise yüksek serum TSH seviyesi ve normal serum T4 konsantrasyonu vardır (42,52,61,63,64).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (The American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) (2020), aşikâr hipotiroidizm için günde 1 ila 2 µg/kg/gün veya günde yaklaşık 100 µg dozlarda levotiroksin (LT4) oral replasman tedavisi önermektedir. Sürveyans, gebeliğin ilk yarısında 4 haftalık aralıklarla ve üçüncü trimesterde en az bir kez ölçülen TSH düzeyleriyle yapılır. LT4 dozu, TSH değerleri yaklaşık 2,5 mU/L olana kadar 25 ila 50 µg'lık artışlarla ayarlanır. Birçok kaynakta olduğu gibi TEMD 2020 kılavuzunda da kadına, gebelik doğrulandıktan sonra LT4 dozunu %30 ila %50 oranında artırmasının tavsiye edilmesi gerektiği ve bunu yapmanın en iyi yolunun haftada fazladan 2 tablet LT4 almak olduğu belirtilmektedir. Hamilelikte artan bu talebin, yüksek östrojen seviyesiyle ilgili olduğuna inanılmaktadır. Doz gereksinimleri gebelik seyri sırasında değişebileceğinden, tiroid fonksiyonu daha sonra her 4 haftada bir kontrol edilmelidir. LT4 dozunun hamilelik onaylanır onaylanmaz arttırılması tavsiye edilse de önemli sayıda kadının (%25'e kadar) artışa ihtiyaç duymayacağını belirtmek gerekir. Amaç, artan hCG konsantrasyonları nedeniyle ilk trimesterde TSH düzeylerinin yorumlanmasının zor olduğunu hatırlayarak TSH'yi 1 mU/L civarında tutmak olmalıdır. Daha yüksek doz gereksinimleri, 5 haftalık gebelikten itibaren başlar. Daha önce tiroidektomi geçirmiş olanlar, önceden radyoaktif iyot ablasyonu olanlar veya yardımcı üreme teknikleri uygulananlar gibi tiroid rezervi olmayan kadınlarda erken dönemde de belirgin bir hipotiroidizm gelişebilir. Teorik olarak, hamilelik onayında LT4 dozunda yapılacak yüzde 25'lik bir artış bu olasılığı azaltacaktır. Bu şekilde ampirik tedavi başlanan gebelerde TSH'nin aşırı baskılanmasına dikkat edilmelidir (42,52,61,63,64).

Tiroid hastalığı için risk faktörleri (örn., pozitif aile öyküsü veya diğer otoimmün bozukluklar) olan LT4 almayan kadınlarda, tiroid fonksiyonu gebelik öncesi ölçülmelidir. TSH 2,5 mU/L'den düşükse herhangi bir işlem yapılması gerekmez. 3.5 mU/L'den fazlaysa, özellikle tiroid antikorları varsa, LT4 tedavisi endike olabilir. TSH 2,5 ile 3,5 mU/L arasında ise, mümkünse 4 hafta sonra tekrar kontrol etmek olası riskleri azaltacaktır (52,61,63,64).

Doğum sonrası dönemde çoğu kadın gebelik öncesi dozları olan T4'ü almalıdır. Bununla birlikte, Hashimoto tiroiditi olan bazı kadınların doğum sonrası olası otoimmün tiroidit ilerlemesi nedeniyle gebelik öncesi dozdan daha fazlasına ihtiyacı olabilir (52,61,63,64).

Tedavi edilmeyen maternal hipotiroidizm, olumsuz fetal ve obstetrik sonuçlar doğuracaktır. Maternal hipotiroidizm sonucunda fetal ölüm oranları artar. Çalışmalarda maternal hipotiroidizm sonucunda düşükler, gebelikte anemi, preeklampsi, ablasyo plasenta ve doğum sonu kanama, erken doğum, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve artmış neonatal solunum sıkıntısı tanımlanmıştır. Bu komplikasyonlar subklinik hipotiroidizmi olan annelerde de bildirilmektedir. Subklinik hipotiroidizmi olan annelerde üç kat plasenta dekolmanı riski ve iki kat daha fazla 34 haftadan önce doğum riski vardır (42,52,61,63,64). 150 gebeliği kapsayan retrospektif bir çalışmada, aşikâr ve subklinik hipotiroidizmin yeterli tedavisinin, başlangıçtaki tiroid durumundan bağımsız olarak düşük ve erken doğum risklerini en aza indirdiği kaydedilmiştir (65). Bununla birlikte subklinik hipotiroidizmde levotiroksin kullanımına ilişkin kanıtların, aşikâr hastalıktan daha az güvenli olduğu, ancak erken doğum ve düşükleri azaltmadaki etkisinden dolayı değerli olabileceği açıktır (52).

Subklinik hipotiroidizm kadınlarda yaygın olmasına rağmen, insidansı yaşa, ırka, diyetle iyot alımına ve kullanılan serum TSH eşiklerine bağlı olarak değişir (61). Bir meta-analizde, TSH referans aralıklarını belirlerken TSH'nin serum düzeyine etki eden yaş, ırk, iyot durumu gibi değişkenlerin göz önüne alınmamasından dolayı subklinik hipotiroidi prevalansı %1,5 ile %42,9 arasında değiştiğini göstermiştir (66). Gebeliğin ilk yarısında taranan toplam 25.000'den fazla gebeyi kapsayan iki büyük çalışmada, subklinik hipotiroidizm yüzde 2,3 oranında tespit edilmiştir (67,68). Aşikâr tiroid yetmezliğine ilerleme hızı, TSH düzeyi, yaş, diyabet gibi diğer bozukluklar, antitiroid antikorlarının varlığı ve konsantrasyonundan etkilenir. Diez ve Iglesias (2004), subklinik hipotiroidili 93 gebe olmayan kadını prospektif olarak 5 yıl izlemiş ve üçte birinde TSH değerlerinin normale döndüğünü bildirmiştir. Diğer üçte ikisinde, TSH seviyeleri 10 ila 15 mU/L olan kadınlarda 100 hasta başına 19 vaka oranında aşikâr hipotiroidi geliştiğini bildirmiştir. TSH düzeyleri <10 mU/L olan kadınlarda 100 hasta başına 2 vaka oranında aşikâr hipotiroidizm geliştiğini belirtmişlerdir (69). Subklinik hipotiroidi tanısı koyulurken bir diğer zorluk ise trimesterlere özel sT4

referans aralıklarının belirlenmesidir. Anti-TPO antikorları negatif, kronik hastalığı ve tiroid hastalığı olmayan, TSH düzeyleri <10 mU/L olan 540 tekil gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışmada sT4 referans aralığı; birinci trimester için 0.8–1.53 ng/dl, ikinci ve üçüncü trimesterler için 0.7–1.20 ng/dl olarak belirlenmiştir (70). Subklinik hipotiroidizmi olan hamile olmayan yetişkinlerden elde edilen verilerin bir meta-analizine göre, tiroid hormon tedavisi genel yaşam kalitesi, tiroidle ilgili semptomlar, depresyon, kan basıncı veya diğer kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermiştir (71). Erken gebelikte taranan 5805 kadının 20 yıllık bir takip çalışmasında, sadece yüzde 3'ünde tiroid hastalığı gelişti. Hamilelik sırasında subklinik hipotiroidizm ile tanımlanan 224 kadından yüzde 17'sinde sonraki 20 yıl içinde tiroid hastalığı gelişti ve bunların çoğunda hamilelik sırasında ya TPO ya da tiroglobulin antikorları vardı (72). Bu nedenle, subklinik hipotiroidizmi olan sağlıklı kadınlarda hamilelik sırasında aşikâr hipotiroidizme ilerleme olasılığı uzak görünmektedir. Bununla beraber TEMD 2020 kılavuzunda TSH düzeyi 10 mU/L ve üzeri olan tüm gebelerin, sT4 seviyelerine bakılmaksızın aşikâr hipotiroidi kabul edilip LT4 tedavisi almasını önermektedir (61,63).

Subklinik hipotiroidiye olan ilgi 20 yıl önce teşhis edilmemiş maternal tiroid hipofonksiyonunun fetal nöropsikolojik gelişimi bozabileceğini bildiren iki çalışma ile artmıştır. Diğer çalışmalar daha sonra subklinik tiroid fonksiyonu ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir bağlantı olduğunu gösterdi. Çalışmalar yükselen TSH ile birlikte preeklampsi, gestasyonel diyabet ve ölü doğum için yüksek risk oranı olduğunu göstermekteydi. Lazarus ve çalışma arkadaşları (2012) uluslararası çok merkezli Kontrollü Doğum Öncesi Tiroid Taraması (CATS) çalışmasının bulgularını bildirdiler. Hem subklinik hipotiroidizmin hem de izole maternal hipotiroidizminin randomize tedavisi ile prenatal tiroid taramasını değerlendirdiler. 3 yaşındaki yavruların IQ puanlarının tedavi edilen kohortta üstün olmadığını bulmuşlardır. Bu yavruların daha sonra 9 yaşına kadar değerlendirilmesi, anne tedavisinin hiçbir fayda sağlamadığını doğruladı. Son olarak, Maternal-Fetal Tıp Birimleri (MFMU) Ağ 97.000'den fazla hamile kadını tiroid bozuklukları açısından taradı ve yüzde 3,3'ünün subklinik hipotiroidi olduğunu bildirdi. Bu 677 kadına rastgele tiroksin replasman tedavisi veya plasebo verildi. Sonuçlar olumsuz gebelik sonuçları veya 5 yaşındaki çocuklarda bilişsel gelişim grupları arasında farklılık göstermedi. Yıllık gelişimsel test puanları ile

davranışsal ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sonuçları da farklılık göstermedi. Daha önceki çalışma bulguları nedeniyle, bazı kuruluşlar, subklinik hipotiroidizmin rutin prenatal tarama ve tedavisini önermeye başladılar. Bununla birlikte, CATS ve MFMU Ağı çalışmalarından sonra, Endokrin Derneği, Amerikan Tiroid Derneği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği'nden daha yeni klinik uygulama kılavuzları artık yalnızca hamilelik sırasında daha yüksek risk altında olanların taranmasını önermektedir. Bu, aynı zamanda ACOG 2020'nin de tavsiyesi edilmiştir (42,52,61,63).

2.6.6. Gebelik ve Guatr

Gebeliğin guatrojen etkiye sahip olduğu bilinmektedir. İyot yetersizliği ve endemik guatrın sık görüldüğü ülkemiz gibi bölgelerde gebeler iyot eksiliği açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir. Çünkü bu bölgelerdeki gebelerde hem nodüler hem de diffüz guatr sıklığı artmıştır. Gebelikte iyot eksikliği olsun ya da olmasın tiroid bezinde hacimsel bir artış olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı çalışmalarda eğer iyot eksikliği varsa eksikliğin derecesiyle tiroid boyutundaki artışın doğru orantılı olduğu da gösterilmiştir (48,49). 2. Ve 3.trimesterde daha belirgin olan bu boyut artışının, gebelerin %20'sinde patolojik boyuta ulaştığını söyleyen çalışmalar mevcuttur (30,34,35,52,61,63).

Gebelikten önce LT4 tedavisi alan ve gebelik sürecinde tedavisini bırakan gebeler de guatr sıklığının yüksek olmasında etkilidir. Gebelerin LT4 tedavisinin gebelik ve emzirme durumlarında herhangi bir zararının olmadığını, aksine kesilmesi durumunda annede ve bebekte kalıcı hasara neden olabileceği hakkında bilgi verilmeli ve bu gebeler yakından takip edilmelidir. Gebelerin LT4 tedavisinde doz artırımı ve takibi ile ilgili yazımızın önceki bölümlerinde yer verilmiştir. Tedaviye ara verilmesi gerekiyorsa hipofiz tiroid aksındaki tedaviden kaynaklı baskılanma göz önüne alınarak tedricen doz azaltılarak kesilmelidir. Tedavi kesilecekse aşamalı olarak doz azaltımı ile kesilmelidir. Aksi taktirde fetüse ihtiyacı olan TH sağlanamayabilir ve fetal hipotiroidi gelişebilir (42,52,61,63).

2.6.7. Gebelik Döneminde İyot Eksikliğinin Fetüs Üzerindeki Etkileri

İyot yeterliliğinin olduğu bölgelerde, sağlıklı kadınların tiroidde 15-20 mg iyot depoları vardır. Hamilelik sırasında, annenin iyot gereksinimlerindeki yaklaşık %50

artışın karşılanmasına yardımcı olmak için kadınlar bu önemli iyot deposundan yararlanabilirler. Bununla birlikte, kronik iyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlar zaten tükenmiş iyot depolarıyla hamileliğe girerler. Artan maternal iyot gereksinimini karşılamak için az miktarda tiroidal iyot alındığında, maternal ve fetal sağlığı olumsuz yönde etkileyebilecek patolojik değişiklikler (guatr ve hipotiroidizm) meydana gelebilir. Gebelik sırasında yeterli iyot alınması, anne sağlığı ve fetal gelişim için hayati önem taşır. Embriyonik aşamadan gebeliğin ortalarına kadar, bağımsız fetal tiroid fonksiyonunun başlangıcından önce, fetüsün gelişimi için ihtiyaç duyulan tiroid hormonları neredeyse sadece plasentayı geçen maternal T4'ten elde edilirken, az miktarda maternal T3 fetal dokulara ulaşır. Maternal T4, daha sonra lokal deiyodinasyon yoluyla, fetal nörogelişime katılan aktif form olan T3'e dönüştürülür. Şiddetli iyot eksikliği olan bölgelerde, annede ve bebekte meydana gelen hasar genellikle ciddi ve geri döndürülemez niteliktedir. Maternal dolaşımdaki düşük iyot seviyeleri, tiroid hormonlarının üretiminin azalmasına neden olabilir ve yüksek TSH seviyeleri, tiroid hacminin artmasına neden olabilir. Sonuç olarak maternal ve fetal hipotiroidi gelişerek guatr oluşur. İyot eksikliği olan bölgelerde, gebelik sırasında artan guatr oranlarından yazımızın önceki bölümlerinde bahsetmiştik. İyot takviyesi ile maternal tiroid boyutlarındaki değişiklikler baskılanabilir ve yenidoğanlarda guatr önlenir. Bununla beraber hamilelik sırasında iyot yetersizliği; ölü doğum, düşük, artan yenidoğan mortalitesi ve büyüme geriliği gibi olumsuz üreme sonuçlarıyla ilişkilidir. Ayrıca birçok kapsamlı çalışmanın sonuçlarında, iyot replasman tedavisi sonrası preeklampsi, plasenta previa ve fetal distres oranlarının azaldığı görülmüştür (1,20–22,27,52,53,56,61).

Tiroid hormonları, fetal ve neonatal nöron göçü, glial farklılaşma, miyelinizasyon, sinaptik iletim ve plastisite için gereklidir. Bu nedenle iyot eksikliği nörolojik hasar ve zihinsel bozulma ile ilişkilidir. En ciddi sonuç kretenizm (sağırılık, spastisite ve heterotropi ile birlikte kalıcı bir zihinsel bozulma durumu) olmasına rağmen, ciddi iyot eksikliği ile ilişkili nörogelişimdeki hafif bozulma ve düşük bilişsel düzeyler halk sağlığını ve nüfus kalitesini etkileyen çok daha yaygın sorunlardır(1,53,56). İyot eksikliği olan bölgelerde doğan çocukların IQ seviyelerinde düşüş olduğu, gebelik öncesinde ve gebelik sürecinde iyot desteği verilmesinin, bu düşüşün önünü geçeceği bazı meta-analiz çalışmalarında gösterilmiştir (73). Ayrıca,

maternal iyot yetersizliğine maruz kalmanın zamanlaması ve ciddiyeti, bu etkilerin önemli değişkenleri gibi görünmektedir. Doğu Yeni Gine'de iyot eksikliği olan yaylalarda, intramüsküler iyotlu yağ veya salin solüsyonu ile iyot takviyesi sonrası takip eden 4 yıllık gözlemde, müdahale sonrası doğan 33 çocuğa endemik kretenizm teşhisi kondu. Bunların arasından 26 kretenizimli çocuk salin ile destek tedavisi alan anneden doğan çocuklardı ve bu 26 çocuktan 5 çocuğun annesinin daha tedavi başlamadan gebe kaldığı anlaşıldı. Geriye kalan 7 kretenizimli çocuğun annesinin iyotlu yağ alan grupta olduğu ancak 6'sının tedavi başlanmadan hamile kaldığı görüldü. Bu bulgular, gebeliğin erken dönemindeki iyot eksikliğinin endemik kretenizmin ana nedeni olabileceğini göstermiştir (74). İyot eksikliğini düzeltmek ve hamile kadınlara ve yavrularına bağlı hasarı önlemek için DSÖ uluslararası tuz iyotlanmasını (UTİ) tavsiye etti ve bu stratejinin birçok ülkede etkili olduğu kanıtlandı. UTİ'nin uygulanamaz olduğu uzak bölgelerde, hamile kadınlara ve 2 yaşından küçük çocuklara günlük oral iyot takviyesi veya altı aylık/yıllık iyotlu yağ takviyesi önermektedir (1,4,20,27,61).

İEH'nın kontrolü için yapılan çalışmalarında başarılan kayda değer ilerleme nedeniyle, şiddetli iyot eksikliği artık dünya çapında yaygın bir sağlık sorunu değildir. Bunun yerine, hafif-orta derecede iyot eksikliği durumu (gebelikte medyan UIC 50-150 µg/L) halk sağlığında önemli bir sorun haline gelmektedir. Şiddetli iyot eksikliğinin anneler ve çocuklar üzerindeki olumsuz etkileri genel olarak anlaşılsa da hafif-orta derecede eksikliğin sonuçları henüz netlik kazanmamıştır. Hafif ila orta derecede iyot yetersizliği durumlarına yanıt olarak, maternal tiroid bezi genellikle T4 üretimini azaltarak kendi kendini düzenlerken, T3 sentezi nispeten stabil kalır. T3'ün negatif geri beslemesi ile TSH konsantrasyonu artmaz ve daha önce normal kabul edilen bir durum olan hipotiroksinemi ile sonuçlanır. Bununla birlikte, son yıllarda, gebelik sırasında hipotiroksinemisinin olumsuz sonuçları artan bir endişe uyandırmıştır (20,27,53,56). 1361 Hollandalı kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, erken gebelik döneminde hipotiroksinemisi olan ve daha sonra düzelme olmayan annelerden doğan çocuklarının, 1 ve 2 yaşlarında test edildiğinde, zihinsel ve motor gelişimi 8-10 puan geciktirdiği gözlemlenmiştir (75). Doğum sonrası ortamın potansiyel etkisini en aza indirmek için grup ayrıca 3 haftalık yeni doğanlar üzerinde değerlendirmeler yaptı. İlk trimesterde serbest T4 seviyeleri referans aralığının 10. persantilinin altında olan anneleri, dikkat çekici şekilde daha zayıf oryantasyon yeteneği gösterdi (76). Bu

çalışmalarda hipotiroksineminin ana nedeninin hafif orta dereceli iyot eksikliği olduğunu direkt söylemek zor olsa da çalışmalar tutarlı bir şekilde, hamileliğin erken dönemindeki maternal hipotiroksinemi ile çocukların nrogeleşiminin ters bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Maternal iyot alımı ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) riski arasındaki ilişki için Abel MH ve ark.'nın gerçekleştirdiği Norveç Anne ve ocuk Kohort alışması'nda (MoBa) 77.164 anne-ocuk çiftinden elde edilen verileri analiz edildi. Bunların arasında, ortalama 8 yaşında olan 1725 ocuğa DEHB teşhisi konuğ. İyot takviyesi olmayan deneklerde (medyan UIC 61 µg/L), düşük anne iyot alımı (< 200 µg/gün) daha yüksek yavru DEHB puanları ile ilişkilendirilirken, ilişki eğrisi, DEHB puanlarına benzer bir eğilim gösterdiği halde iyot alımı ile DEHB tanısı riski arasında bir ilişki bulunmadı(77). Ek olarak, MoBa çalışmasında 33.047 anne-ocuk çiftinde, iyot takviyesi tkietmeyenlerde, annenin düşük düzeyde iyot alımının, 3 yaş grubunda çocukların bozulmuş dil performansı, davranış sorunları, 17 ayda yardımsız yürümek ve ince motor becerileri açısından daha yüksek risklerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (78). Daha sonrasında yapılan birçok çalışmada, bahsi geçen çalışmalarla uyumlu veriler vermiş olup, annede gebelik sürecinde devam eden hafif ya da orta düzeyli bir iyot eksikliği olması halinde, bu anneden doğan çocukların entelektüel kapasitelerinin olumsuz etkilendiği, etkin ve zamanında yapılan tedavi ile bu olumsuz etkilenmenin önüne geçilebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalardan çıkarılabilecek başka bir sonuç da düşük orta düzeyli iyot eksikliğinin, ciddi iyot eksikliğinde görülenin aksine çarpıcı sonuçları olmadığından ve gerçek etkilerinin sinsi, hemen göze çarpmayan, uzun dönem takip ile anlaşılabileceği de gösterilmiştir (27,42).

Hafif ila orta derecede iyot eksikliği olan hamile kadınlarda iyot takviyesinin güvenliği ve etkinliği halen tartışmalıdır. Dokuz randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) ve sekiz gözlemsel çalışmayı inceleyen bir meta-analize göre, iyot takviyesi annelerde ve yenidoğanlarda tiroid hacmini ve serum TG'yi azalttığı görüldü.  RKÇ'de, serum maternal TSH'deki artışlar iyot takviyesi verildiğinde nlendi ve çalışmaların hiçbiri ařırđ oranda tiroid disfonksiyonu olduğuna dair herhangi bir kanıt gzlemlemedi. Bu meta-analizde incelenen gözlemsel çalışmalardan birisinde çocukların psikolojik ve nörobilişsel işlevini ele alınmış ve hafif iyot eksikliğinin erken gebelik döneminde düzeltilmesinin önemini göstermiştir (79). Bunun aksine bu alanda yapılan başka

Çalışmalarda hafif-orta derecede iyot yetersizliği olan hamile kadınlar için iyot takviyesinin, önceki iyot eksikliklerini etkili bir şekilde telafi edemeyeceğini ve hatta olumsuz etkilere yol açabileceğini, bu nedenle teşvik edilmemesi gerektiğini savunmaktadır. Bir başka grup çalışmada ise iyot yeterli bölgelerde yaşayan gebelerin gebelik boyunca yüksek doz iyot içeren multivitamin takviyesi alması durumunda bu gebelerden doğan çocukların iyot takviyesi almayan ya da daha düşük doz alan gebelerden doğan çocuklardan daha yüksek entelektüel kapasiteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardaki ortak kanılardan birisi de takviye tüketen kadınlarda tiroid fonksiyonunda gözlenen değişiklikler göz önüne alındığında, iyot takviyesinin geçici tiroid disfonksiyonuna neden olabileceği ve böylece erken yaşta yavruların zihinsel gecikme riskini artıracakla, sonraki nrogeleşimin ise çevresel, beslenme ve psikososyal faktörler tarafından geri alınabileceği yönündedir (27).

Yakın zamanda yayınlanmış randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, Hindistan ve Tayland'dan iyot durumu hafif düzeyde eksik (medyan UIC 131 $\mu\text{g/L}$) 832 gebe kadının seçilerek rastgele günlük 200 μg iyot takviyesi veya plasebo alacak şekilde iki gruba ayrılarak incelenmiş. ocuklarının sözel IQ'sunu değerlendiren WPPSI-III puanları iyot grubunda 89,5 ve kontrol grubunda 90.2, performans IQ puanları iyot grubunda 97.5 ve kontrol grubunda 99.1 olarak bulunmuştur. Global yürütücü işlev için BRIEF-P puanları iyot grubunda 90.6 ve kontrol grubunda 91.5 olarak bildirilmiştir. Olumsuz gebelik sonuçları oranlarının, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Ek olarak, gruplar arasında maternal tiroid fonksiyonunda anlamlı bir farklılık da saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, günlük 200 μg dozla iyot takviyesinin güvenli olduğunu, ancak yavruların nrogeleşimindeki faydaların belirsiz olduğunu göstermektedir şeklinde yorumlanmıştır (80). Bununla birlikte bu alışma, Hindistan iyot durumu bakımından iyot yeterli bir bölge olarak kabul edildiği için (alışmada mean UIC 188 $\mu\text{g/L}$ olarak bulunmuş), gebe ve bebek açısından iyot takviyesinden ek bir fayda beklenmemesi gerektiği de dikkate alınmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışma, kesitsel nitelikte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma; Afyonkarahisar il merkezinde bulunan 1 No'lu, 3 No'lu, 4 No'lu, 5 No'lu, 9 No'lu ve Erkmn Aile Sağlığı Merkezlerine, 01 Mart-01 Eylül 2022 tarihleri arasında, rutin kontrol ve takip için başvuran, 18-49 yaş aralığında gebe olan kadınlar ile gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışmanın evrenini, Afyonkarahisar il merkezinde aile sağlığı merkezlerine kayıtlı 1hafta-40 hafta aralığında gebe olan 18-49 yaş arası kadınlar oluşturmaktadır.

Araştırmanın örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde; G power paket programı kullanıldı. Yanılma düzeyi (α) 0,05, istatistiksel güç %90 ve etki büyüklüğü %5 alınarak, gerekli minimum örnek büyüklüğü 207 olarak belirlendi. Olası kayıplar (%15) göz önüne alınarak 240 katılımcı ile çalışma yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken uç değerler çıkarıldı ve 227 katılımcıyla çalışma tamamlandı.

Araştırmada yer alan gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dahil edilme kriterleri:

1. Afyonkarahisar il merkezinde bulunan Aile Sağlığı Merkezlerine kayıtlı, 18-49 yaş aralığında 1hf-40 haftalık gebe kadınlar

2. Gebeliğin tekil olması

Araştırmada yer alan gönüllü/dosya/kayıt/materyalin dışlama kriterleri:

1. Bilinen tiroid hastalığı öyküsü olması

2. Tiroid ile ilgili ilaç kullanıyor olmak

3. İyot içeren takviye kullanılması

4. Gebeliğin çoğul olması

5. Kronik hastalık varlığı

6. Yardımcı üreme teknikleri (IVF) kullanılarak oluşmuş gebelik olması

3.4. Kullanılacak Ölçme, Test Etme ve Veri Toplama Yöntemleri

Belirlenen aile sağlığı merkezlerine rutin kontrol amacıyla kendisi başvuran veya kontrol zamanı geldiği için bağlı olduğu birim tarafından çağrılan katılımcılara, çalışmanın amacı anlatılarak yazılı onamları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onamları alınan katılımcılara, yüz yüze görüşme yöntemi ile araştırmacı tarafından anket formu uygulandı. Anket formu, cinsiyet, medeni durum, meslek, eğitim durumu, tanı alınan hastalıklar, iyotlu besinler hakkındaki bilgi düzeyleri, iyotla ilişkili beslenme alışkanlıkları, gebelik ile ilgili bilgileri içerecek şekilde literatüre dayanarak hazırlanmış 35 sorudan oluşmaktadır.

Anket formu uygulandıktan sonra, TSH, sT4 ve serum kreatinin düzeylerini ölçmek amacıyla katılımcılardan, steril şartlara uygun olarak kolun antecubital bölgesinden bir tüp venöz kan numunesi (3-5 cc) alındı. Spot idrarda iyot ve kreatinin düzeylerine bakılmak üzere idrar numunesi alındı. 24 saatlik idrar biriktirme, saklama hakkında bilgi verilerek, katılımcılardan 24 saat boyunca idrar biriktirip getirmeleri istendi. Alınan numuneler araştırmacı tarafından uygun saklama koşulları altında aynı gün içinde santrifüj edildi ve tüm numuneler aynı anda çalışılacak şekilde -80 santigrad derecede saklanmak üzere biyokimya laboratuvarına teslim edildi. Serum TSH ve sT4, Elektrokemilüminans İmmünoassay (ECLIA) yöntemi ile; serum kreatinini ise kolorimetrik yöntem (Jaffe Yöntemi) ile Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü.

İdrar iyotunu saptamada, NEXION2000 cihazı ile ICP-MS yöntemi kullanıldı. ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer) katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, ucuz, hassas ve doğru biçimde, niteliksel, niceliksel ya da yarı-niceliksel olarak ölçülmesine olanak sağlayan ileri teknoloji ürünü bir analiz tekniğidir. Teknik elektromanyetik indüksiyonla 10,000 oK sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örneğin iyonize edilmesi; iyonize elementlerin kütle spektrometresi tarafından ayrıştırılması ve element derişimlerinin elektron çoklayıcı bir dedektör tarafından ölçülmesi aşamalarını içerir. Örnekteki tüm elementlerin derişimleri 1 ile 2 dakika arasında değişen oldukça kısa bir sürede ölçülür. ICP-MS ölçüm tekniğinde sıvı örnekler Çözelti ICP-MS, katı örnekler ise çözeltiye alınarak Çözelti ICP-MS ya da doğrudan Lazer Aşındırma ICP-MS teknikleri ile ölçülebilirler. Bu çalışmada çözelti

ICP-MS teknikleri kullanıldı. İdrar kreatinini ölçümü, kolorimetrik yöntem ile ABOTT/ARCHITECT-C8000 cihazı ile yapıldı.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü ve Onamı

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Tarih: 04.02.2022, Karar No:2022/2 sayı, etik kod:2011-KAEK-2) (Ek-3). Ayrıca Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü'nden aile sağlığı merkezlerinde çalışma yapmak için izin alınmıştır (Tarih:25.02.2022, Karar No:2022/8) (Ek-4).

Çalışmaya dahil edilen bireylere Helsinki Bildirgesi'ne göre araştırmanın amacı, içeriği ve yararları hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 22.TUS.001 kodlu proje ile desteklenmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler için sayı ve yüzde gösterimi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma ya da medyan (Interquartile range=IQR) değerleriyle ifade edilmiştir. Normal dağılmayan veriler için 2 grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, 3 ve daha çok grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Chi-square testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon, Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,00-0,25 arası çok zayıf, 0,26-0,49 arası zayıf, 0,50-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90-1,00 arası çok yüksek ilişki olarak değerlendirildi. İdrarda iyot atılımı parametrelerinin günlük iyot alım yeterliliğini tahmin etme güçleri, ROC eğrisi kullanılarak belirlendi. Tüm analizler için yanılma düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçildi. Tüm analizlerin değerlendirilmesinde SPSS 20 paket programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Analizler

4.1.1. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

Araştırmaya 227 gebe kadın dahil edilmiştir. Katılımcıların medyan yaşı 27,0 (4,9) (min=18, maks=41) olarak saptandı. Demografik özellikler; yaş, eğitim durumu, meslek, yaşadığı yer, çalışma durumu, gelir durumu, sigara kullanımı olarak ele alınmıştır.

Yaş: Katılımcılar yaşa göre 3 grupta incelenmiştir. Katılımcıların %41,4'ü (n=94) 25-29 yaş grubundaydı.

Trimester: Katılımcıların %37,9'unun (n=86) üçüncü trimesterde olduğu tespit edildi.

Eğitim Durumu: Katılımcılar eğitim düzeyine göre 3 grupta incelendi. Katılımcıların %41'inin (n=93) yüksekokul/fakülte mezunu olduğu görüldü.

Çalışma Durumu: Katılımcılar aktif olarak çalışıp çalışmamasına göre iki grupta incelendi ve %75,8'inin (n=172) aktif olarak çalışmadığı belirlendi.

Yaşadığı Yer: Çalışmada sadece merkeze bağlı ASM'ler seçildiği için katılımcıların %92,5'i (n=210) il merkezinde yaşamaktaydı.

Gelir Durumu: Katılımcılar hane gelir durumuna göre düşük (asgari ücret veya altında), orta (asgari ücretin üstünde), yüksek (asgari ücretin 2 katından daha fazla) olmak üzere 3 grupta incelendi. Katılımcıların %90,3'ünün (n=205) hane gelirinin orta gelir düzeyi grubunda olduğu tespit edildi.

Sigara Kullanma Durumu: Gebelerin %5,7'sinin (n=13) aktif olarak sigara kullandığı, %7,9'unun (n=18) gebe kaldıktan sonra sigarayı bıraktığı belirlendi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Tüm gebeler için ortalama VKİ değeri $26,95 \pm 4,57$ kg/m² olarak bulundu.

Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri (n=227)

	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
Trimester		
1.Trimester	63	27,8
2.Trimester	78	34,4
3.Trimester	86	37,8
Yaş		
24≤	58	25,6
25-29	94	41,4
30-34	47	20,7
≥35	28	12,3
Eğitim Durumu		
Ortaöğretim ve altı	72	31,7
Lise	62	27,3
Yüksek lisans/Fakülte Mezunlu	93	41,0
Çalışma Durumu		
Çalışmıyor	172	75,8
Çalışıyor	55	24,2
Yerleşim Yeri		
İl Merkezi	210	92,5
İlçe Merkezi	3	1,3
Kasaba/Köy	14	6,2
Vücut Kitle İndeksi		
Normal (<25kg/m ²)	83	36,6
Kilolu (25-30kg/m ²)	91	40,1
Obez (>30kg/m ²)	53	23,3

4.1.2. Katılımcıların Obstetrik Özellikleri

Katılımcıların obstetrik özellikleri Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16. Katılımcıların Obstetrik Özellikleri (n=227)

OBSTETRİK ÖZELLİKLER	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gravida		
1	83	36,6
2≤	144	63,4
Parite		
0	100	44,1
1	70	30,8
2≤	57	25,1
Abortus/Ölü doğum		
0	193	85,0
1≤	34	15,0
Bir önceki gebeliğin sonlanma şekli		
Doğum	112	77,8
Düşük/Küretaj	32	22,2
Doğduktan sonra ölen çocuk sayısı		
0	222	97,8
1≤	5	2,2
Çocuğunuzda ve/veya çocuklarınızda bilinen bir tiroid hastalığı var mı?		
Çocuğum yok	100	44,1
Hayır	126	55,5
Evet	1	0,4

4.1.3. Katılımcıların İyot Yetersizliği ve İyotlu Tuz Hakkındaki Bilgi

Durumları

Katılımcıların iyot, iyot yetersizliği ve iyotlu tuz hakkındaki farkındalık durumlarını belirlemek amaçlı sorulan sorulara verdikleri yanıtlar Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. Katılımcıların İyot, İyot Yetersizliği ve İyotlu Tuz Hakkındaki Farkındalık Durumları

PARAMETRE	Sayı (n)	Tüm Katılımcılar İçindeki Yüzdesi (%)
<i>İyot yetersizliği ve sonuçları hakkında herhangi bir şey duydunuz mu? (n=227)</i>		
<i>Evet</i>	53	23,3
<i>Hayır</i>	174	76,7
<i>İyot yetersizliği kavramını nereden duydunuz? (n=53)</i>		
<i>Sağlık merkezi</i>	31	13,7
<i>Televizyon/Radyo</i>	4	1,8
<i>Arkadaş/Akraba</i>	11	4,8
<i>Sosyal medya</i>	7	3,1
<i>İyotlu tuz hakkında herhangi bir şey duydunuz mu? (n=227)</i>		
<i>Evet</i>	86	37,9
<i>Hayır</i>	141	62,1
<i>İyotlu tuzu nereden duydunuz (n=86)</i>		
<i>Sağlık merkezi</i>	28	32,6
<i>Televizyon/Radyo</i>	18	20,9
<i>Arkadaş/Akraba</i>	23	26,7
<i>Sosyal medya</i>	17	19,8
<i>Evinizde kullandığınız tuz ile ilgili şıklardan size uygun olanı işaretleyiniz (n=227)</i>		
<i>Evde iyotsuz tuz kullanıyorum (kaya tuzu / Himalaya tuzu / Sofrada öğütme tuzu vb.)</i>	27	11,9
<i>Evde iyotlu tuz kullanıyorum.</i>	136	59,9
<i>Evde tuz kullanmıyorum.</i>	2	0,9
<i>Evde kullandığım tuzun içeriği hakkında bir fikrim yok/ içeriğine dikkat etmiyorum.</i>	62	27,3

Tabloda görüldüğü üzere gebelerin %59,9'unun (n=136) evde iyotlu tuz kullandığı, %11,9'unun (n=27) iyotsuz tuz kullandığı, %27,3'ünün (n=62) evde kullandığı tuzun içeriğini bilmediği ve %0,9'unun (n=2) hiç tuz kullanmadığı belirlendi. Market tuzlarının büyük çoğunluğunun iyotlu tuz olması nedeniyle, kullandığı tuzun içeriğini bilmeyen gebelerin iyotlu tuz kullandığı kabul edilerek analiz edildi. İyotsuz tuz kullanan ve hiç tuz kullanmayan gebeler “iyotlu tuz kullanmayanlar” şeklinde tek grup olarak analiz edildi.

4.1.4. Katılımcıların İyot Eksikliğinden Korunmak İçin Aldığı Tedbirler

Katılımcılara çoktan seçmeli olarak sorduğumuz, ailenizi iyot eksikliğinden korumak için ne yapıyorsunuz sorusuna alınan yanıtlar Tablo 18’de verilmiştir.

PARAMETRE	Sayı (n)	Tüm Katılımcılar İçindeki Yüzdesi (%)
<i>Ailenizi iyot eksikliğinden korumak için ne yapıyorsunuz?</i>		
<i>İyotlu tuz kullanıyorum</i>	69	30,4
<i>İyottan zenginleştirilmiş gıdalarla besleniyoruz</i>	1	0,4
<i>İyot içeren vitamin hapları alıyorum</i>	1	0,4
<i>Hiçbir şey yapmıyorum</i>	111	48,9
<i>Ne yapılması gerektiğini bilmiyorum</i>	45	19,9

Tablo 18. Katılımcıların İyot Eksikliğinden Korunmak İçin Aldığı Tedbirler (n=227)

İyotlu tuz kullanan gebelere “Neden iyotlu tuz kullanılması gerektiğini biliyor musunuz?” sorusu sorulduğunda %30,3 (n=60) “Evet”, %69,7 (n=138) “Bilmiyorum” cevabı alındı. “Evet” cevabı veren katılımcılara “Nedenini kısaca belirtiniz” şeklinde açık uçlu soru soruldu. Bildiğini belirten 60 gebenin %95’i (n=57) doğru cevap verdi. Gebelerin verdiği cevaplar Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. İyotlu Tuz Kullanan Katılımcıların İyotlu Tuzu Kullanma Nedenleri (n=198)

4.1.5. Katılımcıların İyotlu Tuz Kullanma Süreleri

Gebelerin iyotlu tuz kullanmaya başladıkları yaklaşık zaman ve satın alma aralıkları ile ilgili anket sorularına verdikleri yanıtlar Tablo 19’da görülmektedir.

PARAMETRE	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ne kadar süredir iyotlu tuz kullanıyorsunuz		
Hep iyotlu tuz kullanıyordum	132	66,7
Yıllardan beri kullanıyorum	42	21,2
Son birkaç yıldır kullanıyorum	18	9,1
Gebe kaldıktan sonra doktorumun tavsiyesi ile başladım.	6	3,0
Ne kadar sıklıkta iyotlu tuz satın alıyorsunuz		
Ayda bir	43	21,7
Üç ayda bir	122	61,6
Yılda bir	33	16,7

Tablo 19. Gebelerin İyotlu Tuz Kullanma Süreleri ile İlgili Sorular (n=198)

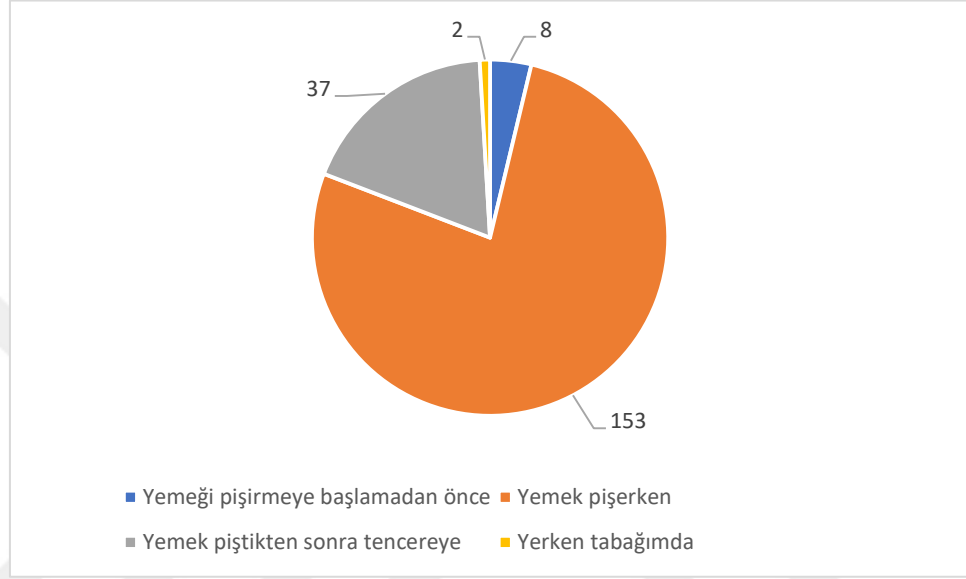
4.1.6. Katılımcıların İyotlu Tuzu Saklama Koşulları ile İlgili Davranışları

İyotlu tuz kullanan ve evde kullandığı tuzun içeriğini bilmediğini söyleyen toplam 198 katılımcının kullandıkları tuzu saklama koşulları hakkındaki davranışları Tablo 20’de gösterilmiştir.

PARAMETRE	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Evinizde kullandığınız tuzu nerede saklıyorsunuz?(n=198)</i>		
<i>Satın aldığım poşette</i>	20	10,1
<i>Kapaklı cam kavanozda</i>	148	74,8
<i>Ağzı açık cam kavanozda</i>	4	2,0
<i>Kapaklı ışık geçirmeyen kavanozda</i>	25	12,6
<i>Açık tuzlukta</i>	3	1,5
<i>Kullandığınız tuzun güneş ışığı görmemesine dikkat ediyor musunuz?(n=198)</i>		
<i>Evet</i>	93	47,0
<i>Hayır</i>	105	53,0
<i>Kullandığınız tuzun güneş ışığı görmemesine dikkat etme nedeniniz nedir?(n=93)</i>		
<i>Nedeni yok / Bilmiyorum</i>	28	30,1
<i>Nemlenmesin diye</i>	46	49,4
<i>Vitamin/mineral kaybı olacağı için</i>	5	5,4
<i>İyodun kimyasal yapısı bozulacağı için</i>	14	15,1

Tablo 20. Katılımcıların İyotlu Tuzu Saklama Konusundaki Davranışları

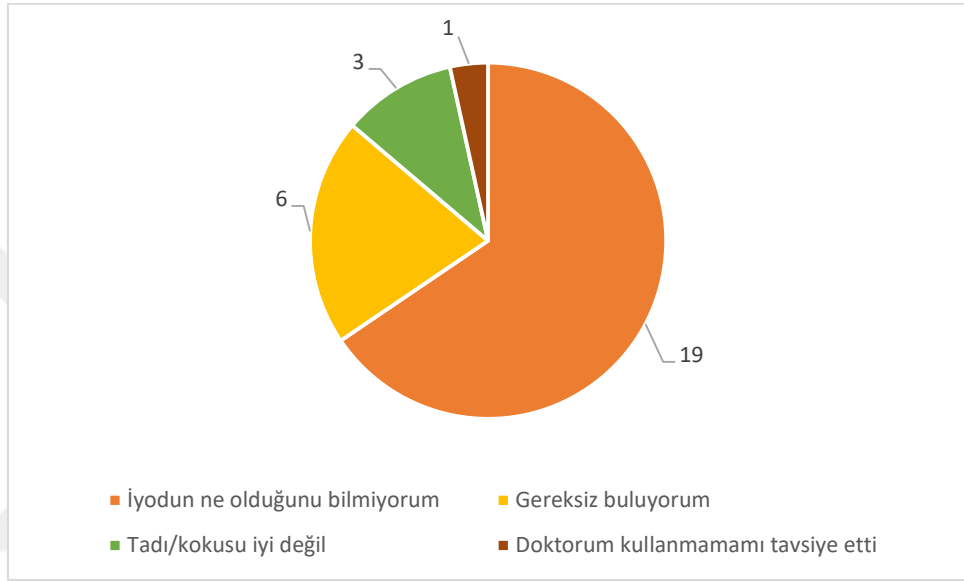
Katılımcıların iyotlu tuzu yemeğe ekleme zamanları ile ilgili sorulara verdikleri cevaplara bakıldığında %1'inin (n=2) yemek sırasında, %4'ünün (n=8) yemek pişirmeye başlamadan önce, %18'inin (n=37) yemek piştikten sonra tencereye, %77'sinin (n=153) yemek pişerken iyotlu tuzu ekledikleri belirlendi. Katılımcıların tuzu yemeğe ekleme zamanları Şekil 2'te gösterilmiştir.



Şekil 2. İyotlu Tuzun Yemeğe Eklenme Zamanı

4.1.7. Katılımcıların İyotlu Tuz Kullanmama Nedenleri

İyotlu tuz kullanmadığını belirten 29 katılımcının iyotlu tuz kullanmama nedenleri Şekil 3'te gösterilmiştir. İyotlu tuz kullanmayan gebelerin %3'ü (n=1) doktorunun kullanmamasını tavsiye ettiği için, %10'u (n=3) tadı/kokusu iyi olmadığı için, %21'i (n=6) gereksiz bulduğu için ve %66'sı (n=19) iyodun ne olduğunu bilmediği için kullanmadığını ifade etmiştir.



Şekil 3. Katılımcıların İyotlu Tuz Kullanmama Nedenleri

Çalışmada, yaygın olarak kullanıldığını düşünülen besin maddeleri guatrojen ve iyottan zengin olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Guatrojen grubunda “Lahana, Kara Lahana, Turp, Şalgam Bitkisi, Mısır, Karnabahar, Brokoli”, iyottan zengin besinler grubunda “Süt ürünleri, Deniz ürünleri, Yeşil sebzeler, Kuru baklagiller, Et ürünleri” yer almaktadır (2,17,20,23,29). Çalışmamıza katılan gebelerin, guatrojen ve iyottan zengin olduğu bilinen besinleri tüketme sıklıklarını öğrenmek için sorulan sorulara verdikleri cevaplar Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Katılımcıların Guatrojen ve İyottan Zengin Besin Tüketim Sıklığı

	<i>Her gün tüketirim</i>		<i>Haftada birkaç gün tüketirim</i>		<i>Ayda birkaç gün tüketirim</i>		<i>Nadiren tüketirim</i>	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Şalgam Bitkisi</i>	1	0,4	7	3,1	27	11,9	192	84,6
<i>Kara Lahana</i>	7	3,1	19	8,4	27	11,9	174	76,7
<i>Lahana</i>	1	0,4	31	13,7	82	36,1	113	49,8
<i>Brokoli</i>	2	0,9	58	25,6	55	24,2	112	49,3
<i>Turp</i>	2	0,9	74	32,6	67	29,5	84	37
<i>Karnabahar</i>	1	0,4	67	29,5	87	38,3	72	31,7
<i>Mısır</i>	2	0,9	63	27,8	93	41,0	69	30,4
<i>Süt ürünleri</i>	193	85	26	11,5	4	1,8	4	1,8
<i>Yeşil sebzeler</i>	170	74,9	49	21,6	6	2,6	2	0,9
<i>Et ürünleri</i>	39	17,2	152	67	28	12,3	8	3,5
<i>Kuru baklagiller</i>	36	15,9	147	64,8	35	15,4	9	4
<i>Deniz ürünleri</i>	0	0	107	47,1	74	32,6	46	20,3

n= ilgili cevabı veren gebe sayısı

Tabloda görüldüğü gibi gebelerin çoğunluğunun, guatrojen grubundaki besin maddelerini ayda birkaç gün ya da daha nadir tükettiği, iyottan zengin grupta yer alan besinleri ise her gün ya da haftada birkaç gün tükettiği belirlendi. Guatrojen grubundaki besinlerden, gebelerin %84,5’inin (n=192) şalgam bitkisini, %76,7’sinin (n=174) kara lahanayı, %49,8’inin (n=113) lahanayı nadiren tükettiği tespit edildi. İyottan zengin besinler grubuna bakıldığında katılımcıların %85’inin (n=193) süt ürünlerini, %74,9’unun (n=170) yeşil sebzeleri, %17,2’sinin (n=39) et ürünlerini her gün tükettiği

tespit edildi. Katılımcıların tükettikleri besin maddelerinin iyot içeriği hakkındaki bilgi sahibi olup olmadığını öğrenmek amacıyla sorulan sorulara verdikleri yanıtlar Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. Katılımcıların Tükettiği Besinlerin İyot İçeriği Hakkındaki Bilgi Durumu

	<i>İyottan zengin</i>		<i>İyottan fakir</i>		<i>Bilmiyorum/Fikrim yok</i>	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Şalgam Bitkisi</i>	14	6,2	6	2,6	207	91,2
<i>Turp</i>	18	7,9	7	3,1	202	89,0
<i>Lahana</i>	17	7,5	13	5,7	197	86,8
<i>Kara Lahana</i>	15	6,6	15	6,6	197	86,8
<i>Brokoli</i>	24	10,6	9	4,0	194	85,5
<i>Karnabahar</i>	21	9,3	10	4,4	194	85,5
<i>Mısır</i>	17	7,5	16	7,0	194	85,5
<i>Deniz ürünler</i>	57	25,1	1	0,4	169	74,4
<i>Kuru baklagiller</i>	39	17,2	7	3,1	181	79,7
<i>Et ürünleri</i>	37	16,3	6	2,6	184	81,1
<i>Yeşil sebzeler</i>	36	15,9	10	4,4	181	79,7
<i>Süt ürünleri</i>	29	12,8	12	5,3	186	81,9

n= ilgili cevabı veren kişi sayısı

Guatrojen grubundaki besinler hakkındaki en çok bilmiyorum cevabı verilen besinler sırasıyla %91,2 (n=207), %89 (n=202), %86,8 (n=197) oranında şalgam bitkisi, turp ve lahana olarak tespit edildi. İyottan zengin besin grubunda ise en çok doğru cevap verilen besin maddeleri sırasıyla %25,1 (n=57), %17,2 (n=39), %16,3 (n=37) oranında deniz ürünleri, kuru baklagiller ve et ürünleri olarak tespit edildi.

4.2. Karşılaştırmalı Analizler

Katılımcıların iyotlu tuz kullanım durumları eğitim ve gelir düzeyi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,415 , p=0,449). Katılımcıların eğitim durumları ile kullandıkları tuz içeriğinin karşılaştırılması Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23. Eğitim ve Gelir Düzeyi ile İyotlu Tuz Kullanım Durumunun Karşılaştırılması

<i>İyotlu Tuz Kullanım Durumu</i>							
	<i>Evet</i>		<i>Hayır</i>		<i>Toplam</i>		<i>p</i>
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
<i>Eğitim düzeyi</i>							0,415*
<i>Ortaöğretim ve altı</i>	11	15,3	61	84,7	72	100	
<i>Lise</i>	5	8,1	57	91,9	62	100	
<i>Yüksek Lisans/Lisans Mezunu</i>	13	14,0	80	86,0	93	100	
<i>Gelir düzeyi</i>							0,449*
<i>Düşük</i>	1	5,9	16	94,1	17	100	
<i>Orta</i>	28	13,7	177	86,3	205	100	
<i>Yüksek</i>	0	0	5	100	5	100	
<i>Toplam</i>	29	12,8	198	87,2	227	100	

*Ki-kare testi

Katılımcıların çocuklarında tiroid hastalık öyküsü olup olmadığını sorguladığımızda 127 gebenin bir veya daha fazla çocuğu olduğu ve bunlardan yalnızca birinde tiroid hastalığı olduğu görüldü. Bu katılımcı çocuğunun hipotiroidi teşhisi aldığını ancak hastalığının tam adını bilmediğini belirtti.

4.2.1 Gebelerin TSH, sT4, UIC, UIC/UCr, 24h-UIE, UCr Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Katılımcıların TSH, sT4, UIC, UIC/UCr, 24h-UIE, UCr değerlerinin tüm katılımcılar ve trimesterler için medyan değeri Tablo 24'te gösterilmiştir. UIC, UIC/UCr, 24h-UIE değerleri için trimesterler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken; UCr, TSH, sT4 ve eGFR değerleri için trimesterler arası anlamlı fark bulundu. Trimesterlerin arasındaki farklılıklar analiz edildiğinde UCr ve TSH değerinin birinci trimester ve ikinci trimester ile üçüncü trimester arasında anlamlı fark tespit edildi. sT4 ve eGFR değerinin ise birinci trimester ile ikinci ve üçüncü trimesterler arasında anlamlı fark tespit edildi. Tabloda “a” ve “b” değerleri ile gösterilen aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 24. Katılımcıların Trimesterlere Göre Laboratuvar Parametreleri

	1.Trimester <i>Medyan (IQR)</i>	2.Trimester <i>Medyan (IQR)</i>	3.Trimester <i>Medyan (IQR)</i>	Tüm Gebeler <i>Medyan (IQR)</i>	P
UIC (µg/L)	67,5 (62,9)	71,6 (57,2)	53,2 (44,4)	59,0 (54,6)	0,121*
UIC/UCr (µg/g)	66,8 (63,8)	71,5 (64,4)	79,7 (66,2)	72,7 (65,1)	0,314*
24h-UIE (µg/gün)	107,3 (73,9)	118,8 (83,4)	108,0 (85,1)	111,2 (85,7)	0,302*
UCr (mg/dL)	95,3 (75,2) ^a	95,4 (95,1) ^a	68,3 (73,2) ^b	85,5 (82,3)	0,008*
TSH (mU/L)	1,80 (1,40) ^a	2,05 (1,25) ^a	2,24 (1,37) ^b	2,05 (1,39)	0,012*
sT4 (ng/dL)	1,23 (0,19) ^a	1,05 (0,17) ^b	1,01 (0,22) ^b	1,07 (1,25)	<0,001*
eGFR (ml/dk/1,73 m²)	141,5 (30,9) ^a	157,6 (36,1) ^b	160,3 (33,2) ^b	154,3 (37,3)	<0,001*

*Kruskal Wallis. Not: Aynı satırdaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

IQR= Interquartile range; TSH= Tiroid Stimüle Edici Hormon; sT4= Serbest T4 Hormonu; UIC= spot idrarda iyot konsantrasyonu; UCr= spot idrarda kreatinin konsantrasyonu; UIC/UCr= idrarda iyot/kreatinin oranı; 24h-UIE= 24 saatlik idrarda iyot atılımı; GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı

Dünya Sağlık Örgütü gebelerde UIC değerine göre iyot durumunu; 150-250 µg/L yeterli iyot düzeyi, 100-149 µg/L arası hafif iyot yetersizliği, 50-99 µg/L arası orta iyot yetersizliği ve 50 µg/L'den düşük değerlerde ise ciddi yetersiz iyot düzeyi olarak

sınıflandırmaktadır (4). WHO'nun gebeler için belirlediği referans aralığına göre spot idrar iyot konsantrasyonlarına bakıldığında, tüm katılımcıların %38,3'ü (n=87) ciddi iyot yetersiz, %39,6'sı (n=90) orta iyot yetersiz, %15,0'ı (n=34) hafif iyot yetersiz (toplam %92,9'unun (n=211) iyot durumu yetersiz) olarak bulundu. Gebelerin yalnızca %7'sinin (n=16) iyot durumu WHO kriterlerine göre yeterli olarak bulundu. İyot durumu açısından trimesterler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,628). Gebelerin trimesterlere göre spot idrar iyot durumu konsantrasyonu Tablo 25'te verilmiştir.

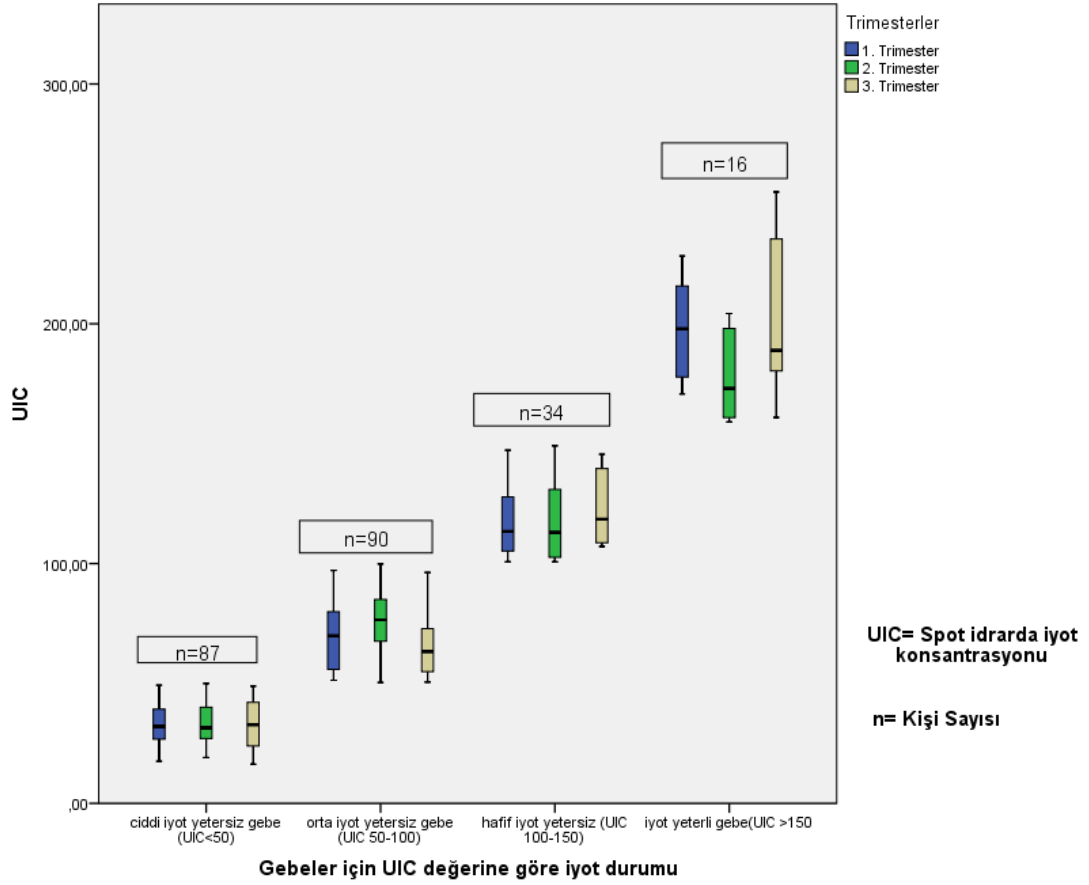
Tablo 25. Gebelerde Spot İdrar İyot Konsantrasyonunun Trimesterlere Göre Dağılımı

Spot İdrar İyot Konsantrasyonu (UIC)									
	<50 µg/L		50-99 µg/L		100-149 µg/L		>150 µg/L		p
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
1.Trimester	22	34,9	23	36,5	13	%20,6	5	%7,9	0,628*
2.Trimester	27	34,6	33	42,3	12	%15,4	6	%7,7	
3.Trimester	38	44,2	34	39,5	9	%10,5	5	%5,8	
Toplam	87	%38,3	90	%39,6	34	%15	16	%7	

*Ki-kare testi; n= Gebe sayısı

İyotlu tuz kullanan ve kullanmayan gebelerde UIC değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,245). İyotlu tuz kullanan gebelerin medyan UIC değeri 63,0 µg/L, iyotlu tuz kullanmadığını belirten gebelerin medyan UIC değeri ise 53,1 µg/L olarak bulundu. İyotlu tuz kullandığını belirten gebelerden %80,8'i (n=160) yemek pişmeden önce veya yemek pişerken tuz eklemektedir. Çalışmadaki iyotlu tuz kullanan gebelerden yemeğe tuzu uygun zamanda ekleyenler ile uygun zamanda eklemeyenlerin (Şekil 3) UIC değerleri benzer bulunmuştur (p=0,150).

İyot durumuna göre ayrılmış gebe gruplarının medyan UIC değerleri ve sayıları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. WHO'nun Gebeler İçin Belirlediği Referans Aralığına Göre Tüm Katılımcıların UIC Değerine Göre Dağılımı

Gebelerde tiroid fonksiyon testleri için referans aralıkları; TSH için birinci trimesterde 0,1 mU/L- 2,5 mU/L, ikinci trimesterde 0,2 mU/L- 3,0 mU/L ve üçüncü trimesterde 0,3 mU/L- 3,0 mU/L olarak belirlenmiştir. sT4 referans aralığı; birinci trimester için 0.8–1.53 ng/dl, ikinci ve üçüncü trimesterler için 0.7–1.20 ng/dl olarak belirlenmiştir (41,63,70). Gebelerin tiroid fonksiyon testleri trimesterlere göre düzenlenmiş referans aralıklarıyla değerlendirildiğinde %1,3'ünde (n=3) TSH değeri düşük, %80,2'sinin (n=182) TSH değeri normal, %18,5'inde (n=42) TSH değeri yüksek olarak bulunmuştur. Gebelerin tiroid fonksiyon testlerinin trimesterlere göre düzenlenmiş referans aralıklarıyla değerlendirilmesi Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Gebelerin Tiroid Fonksiyon Testlerinin Trimesterlere Göre Düzenlenmiş Referans Aralıklarıyla Değerlendirilmesi

		<i>sT4 düşük</i>		<i>sT4 normal</i>		<i>sT4 yüksek</i>		<i>Toplam</i>	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1. Trimester	TSH düşük	0	0	0	0	1	1,6	1	1,6
	TSH normal	0	0	45	71,4	2	3,2	47	74,6
	TSH yüksek	0	0	14	22,2	1	1,6	15	23,8
	Toplam	0	0	59	93,7	4	6,3	63	100
2. Trimester	TSH düşük	0	0	0	0	1	1,3	1	1,3
	TSH normal	0	0	63	80,8	6	7,7	69	88,5
	TSH yüksek	0	0	7	9	1	1,3	8	10,3
	Toplam	0	0	70	89,7	8	10,3	78	100
3. Trimester	TSH düşük	0	0	1	1,2	0	0	1	1,2
	TSH normal	0	0	58	67,4	8	9,3	66	76,7
	TSH yüksek	0	0	16	18,6	3	3,5	19	22,1
	Toplam	0	0	75	87,2	11	12,8	86	100
Tüm Gebeler	TSH düşük	0	0	1	0,4	2	0,9	3	1,3
	TSH normal	0	0	166	73,1	16	7	182	80,2
	TSH yüksek	0	0	37	16,3	5	2,2	42	18,5
	Toplam	0	0	204	89,9	23	10,1	227	100

TSH= Tiroid stimüle edici hormon; sT4= Serbest tiroksin hormonu; n= Gebe sayısı

Çalışmaya katılan gebelerin %16,3'u (n=37) subklinik hipotiroidi (TSH yüksek, sT4 normal), %0,9'u (n=2) klinik hipertiroidi (TSH düşük, sT4 yüksek), , %0,5'i (n=1) subklinik hipertiroidi (TSH düşük, sT4 normal) saptanmıştır. Subklinik hipotiroidisi olan ve olmayan gebeler arasında, UIC (p=0,198), 24h-UIE (p=0,091) ve UIC/UCr (p=0,423) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Gebeler trimesterlerine göre ayrılıp subklinik hipotiroidisi olan ve olmayan gebeler arasındaki UIC, UIC/UCr, 24h-UIE değerlerinin farklılık analizlerine bakıldığında yalnızca birinci trimester 24h-UIE değeri için anlamlı fark bulundu (p=0,037). Analiz sonuçları Tablo 27'de gösterilmiştir. Ayrıca subklinik hipotiroidi tanısı alan ve olmayan gebeler WHO tarafından UIC değerine göre belirlenen iyot durumuna göre gruplandırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,197).

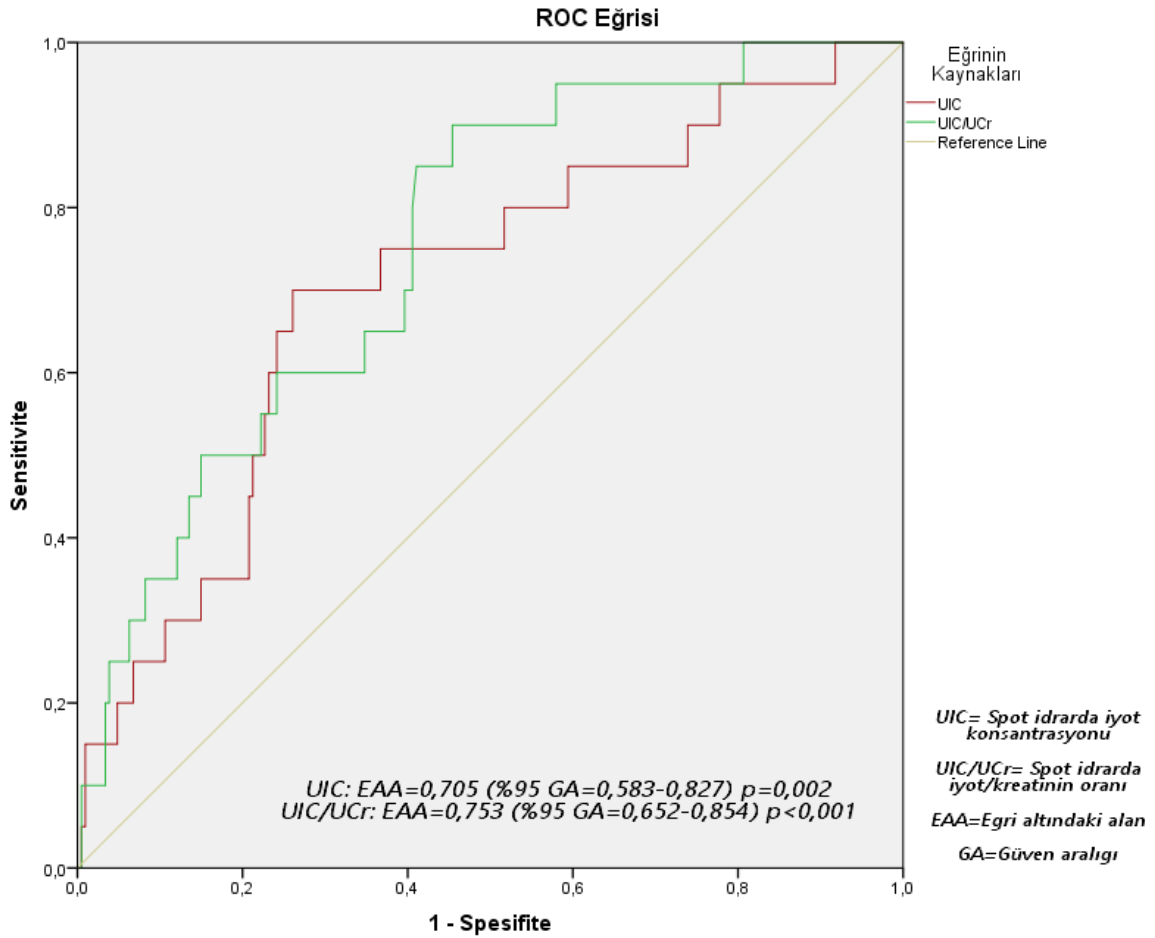
Tablo 27. Subklinik Hipotiroidi Olan ve Olmayan Katılımcıların İyot Parametrelerindeki Farklılık Analizleri

	Parametre	Subklinik Hipotiroidi	Sayı (n)	Yüzde (%)	p*
1. TRİMESTER (n=63)	UIC	Sağlam	49	77,8	0,856*
		Subklinik Hipotiroidi	14	22,2	
	UIC/UCr	Sağlam	49	77,8	0,574*
		Subklinik Hipotiroidi	14	22,2	
	24h-UIE	Sağlam	49	77,8	0,037**
		Subklinik Hipotiroidi	14	22,2	
2. TRİMESTER (n=78)	UIC	Sağlam	71	91,0	0,181*
		Subklinik Hipotiroidi	7	9,0	
	UIC/UCr	Sağlam	71	91,0	0,993*
		Subklinik Hipotiroidi	7	9,0	
	24h-UIE	Sağlam	71	91,0	0,582*
		Subklinik Hipotiroidi	7	9,0	
3. TRİMESTER (n=86)	UIC	Sağlam	70	81,4	0,126*
		Subklinik Hipotiroidi	16	18,6	
	UIC/UCr	Sağlam	70	81,4	0,297*
		Subklinik Hipotiroidi	16	18,6	
	24h-UIE	Sağlam	70	81,4	0,523*
		Subklinik Hipotiroidi	16	18,6	
TÜM GEBELER (n=227)	UIC	Sağlam	190	83,7	0,198*
		Subklinik Hipotiroidi	37	16,3	
	UIC/UCr	Sağlam	190	83,7	0,423*
		Subklinik Hipotiroidi	37	16,3	
	24h-UIE	Sağlam	190	83,7	0,091*
		Subklinik Hipotiroidi	37	16,3	

*Mann-Whitney U testi; **İstatistiksel olarak anlamlı; n=Gebe sayısı p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı.

Katılımcıların trimesterlere göre medyan 24h-UIE değerleri Tablo 24'te gösterilmişti. Gebelerin günlük iyot alım ihtiyacı TEMD tarafından Türkiye için 250 µg olarak belirlenmiştir (63). Günlük alınan iyotun %90'nının idrarla atıldığı bilinmektedir (1,4,16,17,63). Bu bilgiler ışığında katılımcıların 24h-UIE değerinin 225 µg altında olmasını “yetersiz iyot alımı” olarak kabul ettik. Ayrıca günlük iyot alımı için üst limit 500 µg olduğundan (1,4,21,63) 24h-UIE değerinin 450 µg üstünde olmasını da “aşırı iyot alımı” olarak tanımladık. Gebelerin %91,2'sinin (n=207) günlük iyot alımının yetersiz olduğu ve %8,8'inin (n=20) yeterli iyot aldığı saptandı. İyot alım durumlarındaki değişim trimesterler arasında benzer bulundu (p=0,957). Gebeler TSH'nin trimestere özel referans aralıklarına göre gruplara ayrıldığında iyot alım durumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,126). İyotlu tuz kullanan gebeler ile kullanmayan gebelerin tahmini iyot alımları benzerdi (p=0,697).

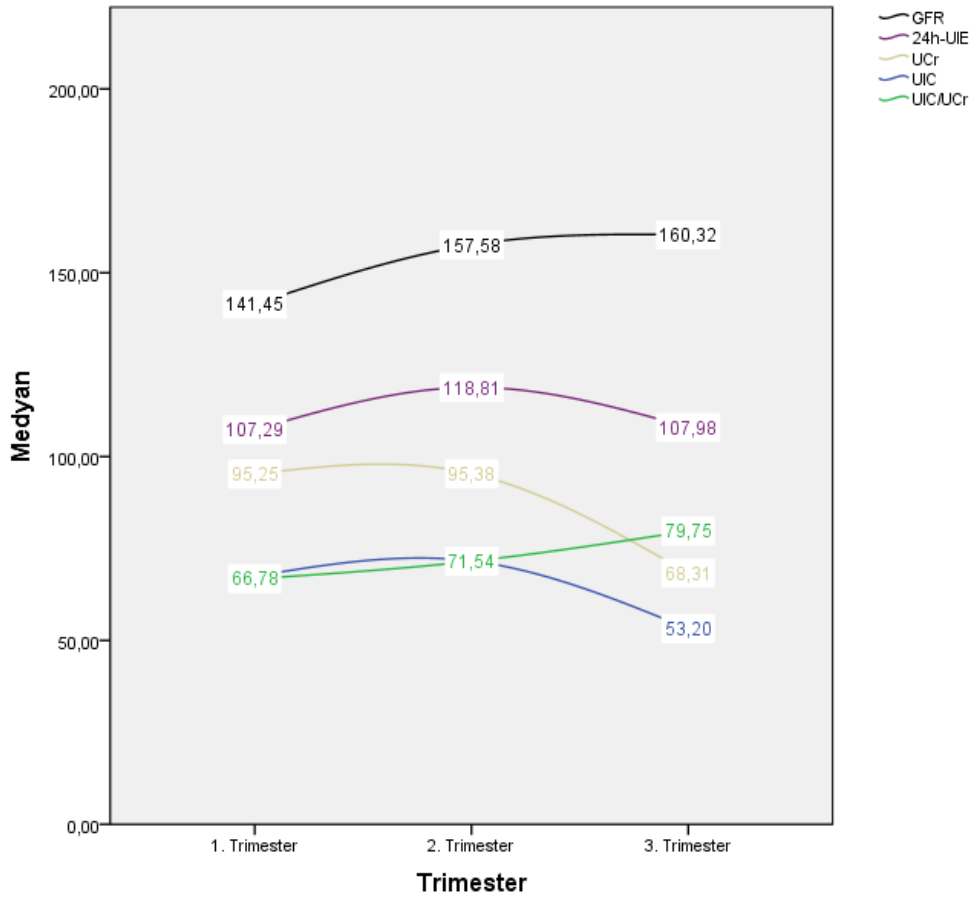
Spot idrar iyot konsantrasyonu ve iyot kreatinin oranı değerlerinin günlük iyot alımının yeterli olup olmadığını tahmin etme gücü Şekil 5'te ROC eğrisiyle gösterilmiştir. Hem UIC hem UIC/UCr istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir (UIC: $p=0,002$, UIC/UCr: $p<0,001$). UIC için eğri altındaki alan (EAA) $EAA=0,705$ (%95 GA=0,583-0,827), UIC/UCr için $EAA=0,753$ (%95 GA=0,652-0,854) olarak bulunmuştur. İki değer de iyot alımının yeterli olduğunu tahmin etmede orta güçte olsa da UIC/UCr daha güçlü görünmektedir.



24h-UIE değeri için kesme değeri; 250 $\mu\text{g/gün}$ olarak tavsiye edilen günlük iyot alımının %90'ının idrarla atılacağı varsayılarak 225 $\mu\text{g/gün}$ olarak alınmıştır. Bu değerin altındaki gebeler yetersiz iyot alımı üstündeki gebeler yeterli iyot alımı olarak sınıflandırılmıştır.

Şekil 5. UIC ve UIC/UCr Değerlerinin Günlük İyot Alım Yeterliliğini Tahmin Etme Güçlerinin ROC Eğrisi ile Karşılaştırılması

Gebeler trimesterlere ayrılıp eGFR, 24h-UIE, UCr, UIC ve UIC/UCr medyan değerlerine bakıldığında; Medyan UCr eğrisi ile medyan UIC değerindeki değişim eğrisi birbirine paralel görünmektedir. Medyan UIC/UCr değişim eğrisi ile medyan UIC değişim eğrisi birbirine zıt görünmekte, medyan eGFR eğrisine ise paralel görünmektedir. Trimesterlere göre eGFR, 24h-UIE, UCr, UIC ve UIC/UCr medyan değerleri değişim eğrileri Şekil 6’da, eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE, VKİ ve TSH korelasyon analizine ait “p” ve “r” değerleri Tablo 28’de verilmiştir.



GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı; UCr=Spot İdrar Kreatinin Konsantrasyonu

Şekil 6. Trimesterlere göre eGFR, 24h-UIE, UCr, UIC ve UIC/UCr medyan değerlerinin değişimi

Tablo 28. Tüm Gebelerin eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE, VKİ ve TSH Değerlerinin Korelasyon Analizi

		<i>GFR</i>	<i>UIC</i>	<i>UIC/UCr</i>	<i>UCr</i>	<i>24h-UIE</i>	<i>VKİ</i>	<i>TSH</i>
<i>GFR</i>	r*	1,000	-,114	,065	-,192**	,052	,046	,076
	p*	.	,087	,332	,004	,436	,488	,254
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>UIC</i>	r*	-,114	1,000	,439**	,489**	,270**	-,053	-,059
	p*	,087	.	,000	,000	,000	,428	,377
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>UIC/UCr</i>	r*	,065	,439**	1,000	-,521**	,491**	-,033	,039
	p*	,332	,000	.	,000	,000	,623	,561
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>UCr</i>	r*	-,192**	,489**	-,521**	1,000	-,202**	-,008	-,080
	p*	,004	,000	,000	.	,002	,899	,229
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>24H-UIE</i>	r*	,052	,270**	,491**	-,202**	1,000	,050	,005
	p*	,436	,000	,000	,002	.	,452	,942
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>VKİ</i>	r*	,046	-,053	-,033	-,008	,050	1,000	-,047
	p*	,488	,428	,623	,899	,452	.	,482
	n*	227	227	227	227	227	227	227
<i>TSH</i>	r*	,076	-,059	,039	-,080	,005	-,047	1,000
	p*	,254	,377	,561	,229	,942	,482	.
	n*	227	227	227	227	227	227	227

*Spearman korelasyon analizi; **İstatistiksel olarak anlamlı; r= Korelasyon katsayısı; p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir; GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı; UCr=Spot İdrar Kreatinin Konsantrasyonu;VKİ= Vücut Kitle İndeksi; TSH= Tiroid Stimulan Hormon

Analizlerde 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve UIC değeri pozitif korelasyon, UCr ile negatif korelasyon tespit edildi. VKİ ile eGFR, 24h-UIE, UIC, UCr ve UIC/UCr değerlerinin korelasyonuna bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Her trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ değerlerinin korelasyonlarına ayrı ayrı bakıldığında; 24h-UIE değeri ile tüm trimesterlerde korele olan tek parametre UIC/UCr değeri olarak bulundu. UIC/UCr değerinin en yüksek korelasyonunun ikinci trimesterde olduğu görüldü. 24h-UIE değeri ile UIC değeri arasında ikinci trimesterde anlamlı bir korelasyon görülmemiş olup, birinci ve üçüncü trimesterde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Her trimester için ayrı ayrı yapılan korelasyon analizine ait değerler Tablo 29, 30 ve 31’de gösterilmiştir.

Tablo 29. Birinci Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi

			<i>GFR</i>	<i>UIC</i>	<i>UIC/UCr</i>	<i>UCr</i>	<i>24h-UIE</i>	<i>VKİ</i>
<i>1. TRİMESTER</i>	<i>GFR</i>	<i>r*</i>	1,000	-,026	-,073	,008	,122	-,001
		<i>p*</i>	.	,838	,569	,948	,342	,995
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63
	<i>UIC</i>	<i>r*</i>	-,026	1,000	,507**	,367**	,302*	-,078
		<i>p*</i>	,838	.	,000	,003	,016	,542
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63
	<i>UIC/UCr</i>	<i>r*</i>	-,073	,507**	1,000	-,544**	,394**	-,169
		<i>p*</i>	,569	,000	.	,000	,001	,185
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63
	<i>UCr</i>	<i>r*</i>	,008	,367**	-,544**	1,000	-,091	,168
		<i>p*</i>	,948	,003	,000	.	,479	,187
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63
	<i>24h-UIE</i>	<i>r*</i>	,122	,302*	,394**	-,091	1,000	,110
		<i>p*</i>	,342	,016	,001	,479	.	,392
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63
	<i>VKİ</i>	<i>r*</i>	-,001	-,078	-,169	,168	,110	1,000
		<i>p*</i>	,995	,542	,185	,187	,392	.
		<i>n*</i>	63	63	63	63	63	63

*Spearman korelasyon analizi; **İstatistiksel olarak anlamlı; r= Korelasyon katsayısı; p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir; GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı; UCr=Spot İdrar Kreatinin Konsantrasyonu; VKİ= Vücut Kitle İndeksi

Tablo 30. İkinci Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi

			<i>GFR</i>	<i>UIC</i>	<i>UIC/UCr</i>	<i>UCr</i>	<i>24h-UIE</i>	<i>VKİ</i>
2. TRİMESTER	<i>GFR</i>	<i>r*</i>	1,000	-,288*	,060	-,365**	,124	-,012
		<i>p*</i>	.	,011	,600	,001	,279	,916
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78
	<i>UIC</i>	<i>r*</i>	-,288*	1,000	,475**	,451**	,125	,085
		<i>p*</i>	,011	.	,000	,000	,275	,462
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78
	<i>UIC/UCr</i>	<i>r*</i>	,060	,475**	1,000	-,525**	,553**	,034
		<i>p*</i>	,600	,000	.	,000	,000	,771
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78
	<i>UCr</i>	<i>r*</i>	-,365**	,451**	-,525**	1,000	-,416**	,027
		<i>p*</i>	,001	,000	,000	.	,000	,815
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78
	<i>24h-UIE</i>	<i>r*</i>	,124	,125	,553**	-,416**	1,000	-,104
		<i>p*</i>	,279	,275	,000	,000	.	,363
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78
	<i>VKİ</i>	<i>r*</i>	-,012	,085	,034	,027	-,104	1,000
		<i>p*</i>	,916	,462	,771	,815	,363	.
		<i>n*</i>	78	78	78	78	78	78

*Spearman korelasyon analizi; **İstatistiksel olarak anlamlı; r= Korelasyon katsayısı; p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir; GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı; UCr=Spot İdrar Kreatinin Konsantrasyonu; VKİ= Vücut Kitle İndeksi

Tablo 31. Üçüncü Trimester için eGFR, UIC, UIC/UCr, UCr, 24h-UIE ve VKİ Değerlerinin Korelasyon Analizi

			<i>GFR</i>	<i>UIC</i>	<i>UIC/UCr</i>	<i>UCr</i>	<i>24h-UIE</i>	<i>VKİ</i>
3. TRİMESTER	<i>GFR</i>	<i>r*</i>	1,000	,069	,083	-,067	-,130	-,123
		<i>p*</i>	.	,528	,446	,542	,232	,259
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86
	<i>UIC</i>	<i>r*</i>	,069	1,000	,390**	,578**	,343**	-,051
		<i>p*</i>	,528	.	,000	,000	,001	,642
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86
	<i>UIC/UCr</i>	<i>r*</i>	,083	,390**	1,000	-,463**	,533**	-,043
		<i>p*</i>	,446	,000	.	,000	,000	,691
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86
	<i>UCr</i>	<i>r*</i>	-,067	,578**	-,463**	1,000	-,100	-,026
		<i>p*</i>	,542	,000	,000	.	,360	,814
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86
	<i>24h-UIE</i>	<i>r*</i>	-,130	,343**	,533**	-,100	1,000	,167
		<i>p*</i>	,232	,001	,000	,360	.	,124
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86
	<i>VKİ</i>	<i>r*</i>	-,123	-,051	-,043	-,026	,167	1,000
		<i>p*</i>	,259	,642	,691	,814	,124	.
		<i>n*</i>	86	86	86	86	86	86

*Spearman korelasyon analizi; **İstatistiksel olarak anlamlı; *r*= Korelasyon katsayısı; *p*<0,005 anlamlı kabul edilmiştir; GFR= Glomerüler Filtrasyon Hızı; UIC=Spot İdrarda İyot Konsantrasyonu; 24h-UIE=24 Saatlik İdrar İyot Atılımı; UIC/UCr= Spot İdrarda İyot/Kreatinin Oranı; UCr=Spot İdrar Kreatinin Konsantrasyonu; VKİ= Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda katılımcıların medyan yaşı 27,0 (4,9) olarak tespit edildi. Yaş ortalaması; Köksal ve Pekcan'ın 2009 yılında Afyon'da gebe kadınlar ile yenidoğan bebeklerinde idrarla iyot atım durumlarının ilişkisini incelemek için 111 gebe ile yaptıkları çalışmada $24,1 \pm 0,44$, Akın ve arkadaşlarının gebelerde trimesterlere göre iyot atılımını değerlendirmek için 2013 yılında yaptıkları çalışmada $29,73 \pm 5,66$, Ulu ve arkadaşlarının gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde iyot ve tiroid fonksiyon testleri sonuçlarını değerlendirmek için 2011'de Konya'da 180 gebe ile yaptıkları çalışmada $25,68 \pm 5,04$, Özkan ve arkadaşlarının yenidoğan ve annelerindeki iyot düzeyleri ile tiroid testleri arasındaki ilişkiyi görmek için Aydın'da 400 gebe/yenidoğanın üzerinde yaptıkları çalışmada $26,9 \pm 5,2$, Çelik ve arkadaşlarının Edirne'de yaşayan gebe kadınların iyot durumunu değerlendirmek için 275 gebe ile yaptığı çalışmada $27,3 \pm 5,2$, Aliyeva ve arkadaşlarının gebeler ile yenidoğan bebeklerinin iyot durumu ve kapiller TSH ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 2022 yılında Aydın'da 235 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada annelerin medyan yaşı 28,0 (17-43) olarak bulunmuştur (81–86).

Çalışmamıza birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki sayıları sırasıyla 63 (%27,8), 78 (%34,4) ve 86 (%37,8) olmak üzere toplamda 227 gebe dahil edildi. Gebelerin medyan serum TSH, sT4 ve eGFR düzeyleri sırasıyla 2,05 mU/L, 1,07 ng/dL ve 154,3 ml/dk/1,73 m² olarak tespit edildi. Katılımcıların medyan UIC, medyan UIC/UCr ve medyan 24h-UIE değerleri sırasıyla; UIC 59,0 µg/L, 72,7 µg/g ve 111,2 µg/gün olarak saptandı.

Çalışmamızdaki gebelerin %31,7'si (n=72) ortaöğretim ve altı eğitim düzeyindeydi ve %41'i (n=93) yüksek lisans/fakülte mezunuydu. Köksal ve Pekcan'ın çalışmasında %76,6'sının (n=85) ilkokul ve altı eğitim düzeyinde olduğu belirtilmiştir (81). Akın ve arkadaşlarının çalışmasında ilkokul ve altında eğitim düzeyi olanların oranı %46 (n=241), üniversite ve üstü eğitim düzeyi olanların oranı ise %5,1 (n=20) olarak belirtilmiştir (82). Ulu ve arkadaşlarının çalışmasındaki gebelerin eğitim düzeyi ilkokul ve altı %53,98 (n=97), lise ve üstü eğitim %22,2 (n=40)'si şeklinde belirtilmiştir (83). Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında ilkokul ve altında eğitim düzeyinde olanların oranı %49,9 (n=190) olarak belirtilmiştir (84).

Katılımcılarımızın büyük oranı fakülte/yüksek lisans mezunu olmasına rağmen %75,8'i aktif olarak çalışmadığını, ev hanımı olduğunu belirtti. Köksal ve Pekcan'ın çalışmasında gebelerin %88,3'ü (81), Akın ve arkadaşlarının çalışmasında %93,2'si (82), Ulu ve arkadaşlarının çalışmasında %98,3'ü (83), Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise %82'si (84) ev hanımı olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen gebelerin ortalama VKİ değeri $26,95 \pm 4,57$ kg/m² olarak bulunmuştur. VKİ değeri ile TSH, UIC, UIC/UCr oranı, 24h-UIE, kullanılan tuz çeşidi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama VKİ $24,74 \pm 4,36$ olarak bulunmuş ve VKİ, UIC, TFT, kullanılan tuz çeşidi, guatr varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (85).

Çalışmamızdaki gebelerin hamilelik sayısı iki ve üzerinde olanların oranı %63,4 (n=144) iken canlı doğum sayısı 2 ve üzerinde olanların oranı %25,1 (n=57). Ölü doğum veya düşük/küretaj öyküsü olanların oranı ise %15 (n=34) olarak bulundu. Ulu ve arkadaşlarının çalışmasında iki veya daha fazla gebelik öyküsü olanların oranı %62,8, canlı doğum sayısı 2 ve üzerinde olanların oranı %59,4 olarak belirtilmiştir. Bir veya daha fazla ölü doğum yapan veya düşük/küretaj olanların oranı ise %20,5 olarak belirtilmiştir. (83).

Çalışmamıza katılan gebelerin, guatrojen ve iyottan zengin olduğu bilinen besinleri tüketme sıklıklarını öğrenmek için sorulan sorulara verdikleri cevaplara bakıldığında gebelerin çoğunluğunun, guatrojen grubundaki besin maddelerini ayda birkaç gün ya da daha nadir tükettikleri, iyottan zengin grubundaki besinleri ise her gün ya da haftada birkaç gün tükettiği tespit edildi. Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında İEH kontrolü kapsamında yürütülen iyotlu tuz yerine alternatif besinlerin iyottan zenginleştirilmesi düşünülebilir.

Gebelerin İyotlu Tuz Kullanımı

Çalışmamıza katılan gebelerin %59,9'u (n=136) evde iyotlu tuz kullandıklarını, %11,9'u (n=27) iyotsuz tuz kullandığını belirtmektedir. %27,3'ü (n=62) evde kullandığı tuzun içeriğini bilmediğini, %0,9'u (n=2) iyotsuz tuz kullandığını söylemektedir. Çalışmada kullandığı tuzun içeriğini bilmeyen gebeler, market tuzlarının neredeyse tamamının iyotlu tuz olması nedeniyle, iyotlu tuz kullanıyor olarak kabul edildi ve

iyotlu tuz kullananların oranı %87,2 oldu. Bu şekilde çalışmaya katılan gebelerde, gebelerin iyot yeterliliğini koruması için iyotlu tuz kullanım oranının WHO'nun hedefi olan %90'ın altında kaldığı belirlendi (1,4). İyotlu tuz kullanan gebeler (%87,5) ile iyotlu tuz kullanmayan gebeler (%12,5) UIC düzeylerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İyotlu tuz kullanan ve kullanmayan gebelerin medyan UIC'leri sırasıyla 53,1 µg/L ve 63,0 µg/L olarak tespit edildi. İyotlu tuzun yemeğe eklenme zamanına göre iyot içeriğinin %50'ye varan kayba uğramasından dolayı, iyotlu tuzun yemek piştikten sonra eklenmesinin önerildiği bilinmektedir (87). Tuzun yemek pişmeden ya da pişerken eklenmesi iyotlu tuzun yanlış kullanılması ve iyot eksiliği açısından gebeler için risk faktörü olarak değerlendirildi. İyotlu tuz kullandığını belirten gebelerden %80,8'i (n=160) yemek pişmeden önce veya yemek pişerken tuz eklemektedir. İyotlu tuz kullandığını belirten gebelerden tuzu uygun zamanda yemeğe ekleyen gebelerin oranı ise %19,2 (n=38) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki iyotlu tuz kullanan gebelerden yemeğe tuzu uygun zamanda ekleyenler ile uygun zamanda eklemeyenlerin UIC'leri benzer bulunmuştur (p=0,150). Bu durumun 2009 yılında yapılan çalışmada evde kullanılan tuzların yalnızca %40'ının WHO'nun önerdiği alt limit olan 15 ppm'in üzerinde iyot içermesinden kaynaklanıyor olabilir (87). Ayrıca tuzun saklama koşullarının, güneş ışığına maruz kalıp kalmamasının ve satın alma sıklığının tuzdan alınan iyot düzeyini etkilemesinin de bu duruma katkısı olabilir.

Köksal ve Pekcan'ın yaptığı çalışmada iyotlu tuz kullanma oranı %26,1 olarak bulunmuştur (81). Ulu ve arkadaşlarının 2011'de Konya'da 180 gebe ile yaptıkları çalışmada %92,2'sinin, Çelik ve arkadaşlarının Edirne'de 275 gebe ile yaptığı çalışmada %96,6'sının, Şenbayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %95'inin, Karakılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerin %72,6'sinin, Egri ve arkadaşlarının Malatya ilinde yaptıkları çalışmada 824 gebenin %42,6'sının, Anaforoğlu ve arkadaşlarının 2012'de 864 gebe kadın ile Trabzon'da yaptıkları araştırmada %90,7'sinin, Apaydın ve arkadaşlarının hamileler ve onların yenidoğan bebekleri üzerinde 102 katılımcıyla İstanbul'da yaptıkları çalışmada %92,2'sinin iyotlu tuz kullandığı gösterilmiştir (83,85,88–92). Kasap ve arkadaşlarının Muğla ilinde 2015 yılında 135 gebenin katılımıyla yaptıkları çalışmada iyotlu tuz kullanım oranı %71,9 olup iyotlu tuz kullanımı ile idrarda iyot düzeyi (UIC) arasında istatistiksel olarak

anlamli ilişki ortaya konulmuştur (93). Vural ve arkadaşlarının Türkiye geneli gebeler üzerinde 2018 yılında yaptıkları çalışmada iyotlu tuz tüketim oranı %89 olarak tespit edilmiş olup iyotlu tuz kullanan ve iyotsuz tuz kullanan gebelerin iyot eksikliği oranları sırasıyla %74 ve %75 idi. İyotlu tuz kullananlarda ve kullanmayanlarda medyan UIC değeri sırasıyla 95 µg/L ve 87 µg/L idi. Bu değerlerle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmadığını ($p>0,05$) belirtmişlerdir (94). zkan ve arkadaşları Aydın'da 400 gebe ve onların yenidoğanları üzerinde yaptıkları çalışmada iyotlu tuz kullanan gebeler (%90,5) ile iyotlu tuz kullanmayan gebeler (%9,5) arasında UIC açısından anlamli fark bulunmadığını belirtmişlerdir (84). Aliyeva ve arkadaşları 2022 yılında Aydın'da 235 gebe ve onların yenidoğan bebekleri üzerinde yaptıkları çalışmada ise gebelerin %95,3' iyotlu tuz tükettiğini ve iyotlu tuz tüketimi ile UIC arasında istatistiksel olarak anlamli düzeyde ilişki tespit ettiklerini belirtmişlerdir (86).

Dünya genelinde iyotlu tuz kullanım oranı İEH kontrol programları sayesinde yükseliş göstermiş olup dünya nüfusunun yaklaşık %70'i iyotlu tuz kullanmaktadır. Bazı ülkelerde iyotlu tuz tüketim oranının %90'ları bulmakta iken bazı ülkelerde ise %50 civarlarındadır ve bu oranlar dünya nüfusunun %30'unun halen iyotsuz tuz kullandığını göstermektedir (95). UNICEF 2014-2020 arasında topladığı verilerin sonucunda küresel olarak %89 iyotlu tuz kullanıldığını açıklamıştır. Aynı açıklamada ülkemiz için bu oran %85 olarak gösterilmektedir (96). Bu bağlamda sonuçlarımızın mevcut literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelerin İyot Düzeyleri

Gebelerde UIC değerine göre iyot durumu; 150-250 µg/L yeterli iyot düzeyi, 100-149 µg/L arası hafif iyot yetersizliği, 50-99 µg/L arası orta iyot yetersizliği ve 50 µg/L'den düşük değerlerde ise ciddi yetersiz iyot düzeyi olarak sınıflandırılmaktadır (4). Çalışmamıza katılan 227 gebeden %92,9'unun ($n=218$) WHO kriterlerine göre iyot yetersiz ($UIC<150$ µg/L) olduğu saptandı. Gebelerin %38,3' ($n=87$) ciddi iyot yetersiz, %39,6'sı ($n=90$) orta iyot yetersiz, %15,0'ı ($n=34$) hafif iyot yetersiz olduğu görüldü. Tüm gebelerin medyan UIC değeri 59,0 µg/L idi. Trimesterler içerisindeki medyan UIC değerlerine bakıldığında ikinci trimesterde hafif yükseliş gösterirken c trimesterde düşüş gözlenmektedir. Trimesterlere göre medyan UIC değerleri sırasıyla 67,5 µg/L, 71,6 µg/L ve 53,2 µg/L olarak bulundu ve aralarında anlamli fark saptanmadı. Ülkemiz

genelinde yapılan İEH kontrolü çalışmalarına rağmen çalışmamıza katılan gebeler için yeterli iyot düzeyine ulaşamadığı görülmektedir.

Köksal ve Pekcan'ın 2009'da Afyon'da yaptığı çalışmada gebelerin medyan UIC değeri 142 µg/L, iyot yetersiz gebe oranı (UIC<150 µg/L) ise %82 olarak bulunmuştur (81). Eğri ve arkadaşlarının 824 gebe üzerinde 2005 yılında Malatya'da yaptıkları çalışmada medyan UIC değerini 77,4 µg/L olarak bulmuş ve iyot eksikliği prevalansının da %83,3 olarak tespit etmişlerdir (90). Çelik ve arkadaşlarının Edirne'de 275 gebe ile yaptığı çalışmada medyan UIC değeri 77 µg/L ve iyot eksikliği prevalansı %88,4 olarak bulunmuştur (85). Özkan ve arkadaşlarının Aydın'da 400 gebe ve onların yenidoğan bebekleri ile yaptıkları çalışmada medyan UIC değeri 125 µg/L olarak bulunmuştur (84). Ulu ve arkadaşlarının 2011'de Konya'da 180 gebe ile yaptıkları çalışmada medyan UIC değeri 95,5 µg/L ve iyot eksikliği prevalansı %63,3 (83), Aktaş ve arkadaşları 265 gebe ile Ankara'da yaptıkları çalışmanın sonuçlarında birinci, ikinci ve üçüncü trimester medyan UIC değerlerinin sırasıyla 96, 78 ve 60 µg/L olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada trimesterlerin medyan UIC değerleri arasında anlamlı fark tespit ettiklerini de belirtmişlerdir (97). Anaforoğlu ve arkadaşlarının 2012'de 864 gebe üzerinde Trabzon'da yaptıkları araştırmada çalışmalarındaki tüm gebelerin medyan UIC değerinin 102 µg/L ve iyot eksikliği prevalansının %77,9 olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada trimesterlerin medyan UIC değerleri sırasıyla 122 µg/L, 97 µg/L ve 87 µg/L olup, trimesterler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (91). Oral ve arkadaşlarının İstanbul'da 3543 gebe ile 2014 yılında yaptıkları çalışmada tüm gebelerin medyan iyot değerini 73 µg/L, iyot eksikliği prevalansını %90,7 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada ayrıca trimesterlere göre medyan UIC değerleri arasında anlamlı fark olmamakla beraber trimesterlere göre sırasıyla medyan UIC değerleri 77, 73 ve 70 µg/L olarak tespit edilmiştir (98). Vural ve arkadaşlarının Türkiye geneli 1444 gebe ve onların yenidoğan bebekleri ile 2018 yılında yaptıkları çalışmada gebelerdeki iyot eksikliği prevalansını %74, tüm gebelerin medyan UIC'sini 94 µg/L olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, çalışmaya dahil edilen gebelerde hafif iyot eksikliği olan gebelerin %21, orta dereceli iyot eksikliği olan gebelerin %30 ve ciddi iyot eksikliği olan gebelerin %23 oranında saptandığı bildirilmiştir (94). Apaydın ve arkadaşları 2020 yılında 306 gebe üzerinde Yozgat'ta yaptıkları çalışmada medyan UIC değerini 112 µg/L olarak belirtmişlerdir (99). Aliyeva ve arkadaşlarının 2022 yılında Aydın'da 235

gebe ve onların yenidoğan bebekleri üzerinde yaptıkları çalışmada medyan UIC değerini 144,8 µg/L olarak saptamıştır (86).

Dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında; 2007-2014 arası Amerika'da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES - Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması)'e katılan 223 gebenin medyan UIC değeri 144,0 µg/L olarak ölçülmüştür (100). Anderson ve arkadaşlarının Danimarka'da 2012 yılında 245 gebe ile yaptıkları çalışmada gebelerin %84,1'i iyot desteği almakta ve medyan UIC değerleri 109 µg/L, iyot desteği almayan gebe grubunun ise medyan UIC değeri 68 µg/L olarak saptanmıştır. Bu iki grubun medyan UIC arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (101). Portekiz'de Lopes ve arkadaşlarının 2018-2019 yılları arasında 203 gebe ile yaptıkları çalışmada iyot takviyesi verilmeden önce 67,6 µg/L olan medyan UIC değeri iyot takviyesi alınmasından sonra 106,8 µg/L'ye yükselmiştir (102). İran yeterli iyot alımı olan ülkeler arasında geçmesine rağmen 2014 yılında gebelerin orta düzeyli iyot yetersiz olarak saptanmasının üzerine 2 yıl iyot takviyesi kullanılan bu popülasyonda Delshad ve arkadaşlarının 2018-2019 yılları arasında her trimesterden 400 olmak üzere 1200 gebede yaptıkları çalışmada tüm gebelerin medyan UIC değeri 188 µg/L olarak ölçülmüştür. Bu gebelerin sırasıyla üç trimesterdeki medyan UIC değerleri 174, 175 ve 165 µg/L olarak belirlenmiştir (103). Bu çalışmalar ışığında gebelerde UIC değerinin önerilen 150 µg/L değerinden daha düşük olması durumunda iyot desteğinin artırılması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Li ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında Çin'de 222 gebede prospektif olarak yaptıkları çalışmada gebelerden aldıkları örneklerde medyan UIC değeri sekizinci gebelik haftasında en yüksek olmak üzere 183,6 µg/L, 12'nci, 16'nci, 20'nci, 28'inci, 36'nci gebelik haftalarındaki medyan UIC değerleri sırasıyla 186,6 µg/L, 159,5 µg/L, 134,0 µg/L, 121,1 µg/L, 104,2 µg/L olarak bildirilmiştir. Bu gebelerden doğumdan üç ay sonra alınan örneklerden elde edilen sonuçlara göre medyan UIC 95,3 µg/L olarak belirtilmiştir. Gebeliğin sekizinci haftasından gebeliğin sonuna kadar 183,6'dan 104,2 µg/L'ye kadar düşen medyan UIC değeri doğumdan sonraki üçüncü ayda ölçülen medyan UIC'den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Postpartum altıncı ayda ölçülen medyan değeri 140,7 µg/L olarak saptanmış olup postpartum üçüncü aydaki değerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (6).

Gebelerin 24h-UIE değerleri ile ilgili belirlenmiş bir referans aralığı bulunmamaktadır (1,4). Çalışmamıza katılan gebelerin medyan 24h-UIE değeri 111,2 µg/gün olarak bulundu. Birinci, ikinci ve üçüncü trimester için medyan 24h-UIE değerleri sırasıyla 107,3, 118,8 ve 108,0 µg/gün olarak bulundu. Trimesterlerin medyan 24h-UIE değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. TEMD 2019 kılavuzunda, Türkiye için gebelerin diyetle günlük olarak alması önerilen (250-500 µg) iyotun %90'ının idrarla atıldığı bilindiğinden, 24h-UIE'de 225 µg/gün altındaki değerler “yetersiz iyot alımı” ve 450 µg/gün üzerindeki değerler “fazla iyot alımı” olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflama ile çalışmamıza katılan gebelerin %91,2'sinin (n=207) yetersiz iyot alımı sınıfına dahil olduğunu ancak yetersiz iyot alımı yapan grubun TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseliş olmadığını tespit ettik. Bu beklenmeyen bulgunun nedeni olarak 24h-UIE değerinin bireyin yakın zamanlı iyot durumunu göstermesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca iyot eksikliğinde vücutta devreye giren adaptif mekanizmalar sayesinde mevcut iyot deposundan günlük iyot ihtiyacı karşılayabileceği, örneğin tiroid havuzunda bulunan yaklaşık 20 mg iyot deposunun, iyot alımında eksiklik olması durumunda bireyin iyot ihtiyacını klinik yansıma olmadan günlerce hatta haftalarca karşılayabildiği ve ancak kronik iyot eksikliği olması durumunda klinik yansımalarının ortaya çıktığı bilinmektedir (1,3,4,16,17,56,61).

Çalışmamızda UIC/UCr oranının tüm gebelerdeki medyan değeri 72,7 µg/g olarak bulunmuştur. Birinci, ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki medyan değeri sırasıyla 66,8, 71,5 ve 79,7 µg/g olarak bulunmuştur. Trimesterlere göre artış trendi vardır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Medyan UCr değerinin trimesterlere göre değişimi Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Medyan UCr değeri ile medyan UIC değerindeki değişim eğrisi birbirine paralel görünmektedir. Medyan UIC/UCr değişim eğrisi; medyan UIC değişim eğrisi ile zıt görünmekte medyan eGFR eğrisine ise paralel görünmektedir. Korelasyon analizinde 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve UIC değeri pozitif korelasyon, UCr ile ters korelasyon göstermektedir. VKİ ile eGFR, 24h-UIE, UIC, UCr ve UIC/UCr değerlerinin korelasyonuna bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. VKİ, eGFR, 24h-UIE, UIC, UCr ve UIC/UCr değerlerinin her trimesterdeki korelasyonlarına ayrı ayrı bakıldığında; 24h-UIE değeri ile her trimesterde korele olan tek parametre UIC/UCr değeri olarak bulundu ve en güçlü korelasyonu

ikinci trimesterde gösterdiği görüldü. 24h-UIE değeri ile UIC değeri arasında ikinci trimesterde anlamlı bir korelasyon görülmemiş olup, birinci ve üçüncü trimesterde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. 24h-UIE değeri hem UIC/UCr hem UIC ile pozitif korelasyon gösterse de UIC/UCr değeri daha üstün görünmektedir.

Kusrini ve arkadaşları Endonezya’da 2015 yılında, biri iyot yetersiz (Bölge 1, n=123) diğeri iyot yeterli (Bölge 2, n=121) olmak üzere iki bölgede toplam 244 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada tüm gebelerin medyan UIC değerini 246 µg/L ve ortalama 24h-UIE değerini 233±90 µg/gün olarak bulmuşlardır. Bölge 2’den elde edilen ortalama 24h-UIE değeri bölge 1’den daha yüksek bulunmuştur (Bölge 1: 221±88 µg/L; Bölge 2: 244±92 µg/L; p<0.05). Her iki bölgede de trimester arttıkça medyan UIC değeri düşmekteydi (p<0,05) ve trimesterler içindeki UIC değeri 150 µg/L’den düşük olan gebe oranı artmaktaydı (p=0,011). Ancak aynı düşüş ortalama 24h-UIE değerinde görülmemekteydi (104). Bu durum idrar miktarındaki artış ile idrar iyotunun dilüe olarak UIC’nin düşmesine ve kişinin iyot durumunun olduğundan daha düşük görünmesine neden olduğunu akla getirmektedir.

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik boyunca değişen medyan UCr ve medyan UIC değerlerinin birbirine paralel olduğu belirtilmiştir. Medyan UIC/UCr değerinin en düşük düzeyinin sekizinci haftada tespit edildiğini, sonrasında yükselişe geçerek 20’nci haftada tepe noktasına ulaştığını ve medyan UIC/UCr değerindeki bu trendin medyan UIC ile zıt olduğunu tespit ettiklerini belirtmişlerdir. 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve SI değerinin korele olduğunu (UIC/UCr: r= 0,34 , p<0,001 ; SI: r= 0,28; p<0,001), UIC değerinin ise korele olmadığını belirtmişlerdir (r= 0,02; p= 0,851). Gebelikte artan GFR ve değişen fizyolojik durumlardan daha az etkilenecek gebelerdeki iyot eksikliğinin teşhisi için UIC yerine UIC/UCr değerinin kullanılmasını önermektedirler (6). Luo ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları bir makalede Çin’de 7077 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada Li ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde SI ile UIC/UCr’nin trimesterlere göre değişiminin korele olduğunu ancak SI ile UIC değişimlerinin korele olmadığını göstermişlerdir. Çalışmalarının sonucunda iyot eksikliği teşhisinde UIC değerinin olduğundan daha fazla iyot eksikliği tanısı koymaya yol açabileceğini, ancak gereğinden fazla iyot alımı tanısını koymada aynı durumun geçerli olmadığını söylemişlerdir. İyot eksikliği tanısında UIC/UCr değerinin UIC değerinden daha iyi sonuçlar vereceğini belirtmişlerdir (105).

Bu ve arkadaşlarının 2022’de gebelerde iyot durumunu değerlendirmede tahmini 24 saatlik idrar iyot atılımının (24h-UIEest) doğruluğunu araştırmak amacıyla 788 gebe ile yaptıkları çalışmada; medyan 24h-UIE değeri tüm gebeler için 205,99 µg/gün olmak üzere, birinci trimesterde 188,42 µg/gün, ikinci trimesterde 204.85 µg/gün ve üçüncü trimesterde 232.99 µg/gün idi. Trimesterler arası medyan 24h-UIE değerinde anlamlı fark bulduklarını belirtmişlerdir ($p<0,001$). Korelasyon analizinde 24h-UIE değeri ile korelasyon katsayısı UIC/UCr değeri için 0,303–0,454 ($p<0,001$) arasında ve UIC değeri için 0,324-0,481 ($p<0,001$) arasında değişen korelasyon katsayısı ile pozitif korele bulunmuştur (106).

Sonuç olarak çalışmamızda bulduğumuz sonucu destekler nitelikteki diğer çalışmalarda da söylendiği gibi; gebelerde yakın zamanlı iyot alım durumunu göstermede UIC/UCr değeri UIC değerine göre daha güçlü görünmektedir.

Çalışmamıza katılan gebelerin TFT değerlerine bakıldığında tüm gebeler için medyan TSH 2,05 mIU/L, birinci, ikinci ve üçüncü trimester için sırasıyla; 1,80 mIU/L, 2,05 mIU/L ve 2,24 mIU/L idi. Tüm gebeler için medyan sT4 1,07 ng/dL, birinci, ikinci ve üçüncü trimester için sırasıyla; 1,23 ng/dL, 1,05 ng/dL ve 1,01 ng/dL idi. Gebelerin %18,5’inde ($n=42$) TSH yüksekliği mevcuttu. TFT trimesterlere göre belirlenmiş referans aralıkları ile değerlendirildiğinde %0,9’u ($n=2$) aşikâr hipertiroidi, %0,5’i ($n=1$) subklinik hipertiroidi, %16,3’ü ($n=37$) subklinik hipotiroidi olarak bulunmuştur. Aşikâr hipotiroidi olarak belirlenen gebe yok idi. Çalışmamızda elde ettiğimiz subklinik hipotiroidi prevalansı birçok çalışmaya göre oldukça yüksek görünmektedir. UIC değeri ile TSH değeri arasında anlamlı bir korelasyon olmasa da subklinik hipotiroidi olan gebelerin UIC değerlerine bakıldığında %89,1’inin ($n=33$) iyot yetersiz gebe (UIC<150 µg/L) sınıfında olduğu görüldü. Bu gebelerin 13’ünde ciddi iyot yetersizliği (UIC<50 µg/L), 11’i orta iyot yetersizliği (UIC 50-99 µg/L arasında) ve 9’unda hafif iyot yetersizliği (UIC 100-149 µg/L arasında) olduğu tespit edildi. Subklinik hipotiroidi ön tanısı alan ve almayan gruplar arasında iyot durumu açısından ait olduğu sınıflarda anlamlı farklılık tespit edilmedi. Subklinik hipotiroidi ön tanısı alan gebelerin trimesterlere göre dağılımına bakıldığında %37,8’inin ($n=14$) birinci trimesterde, %18,9’unun ($n=7$) ikinci trimesterde ve %43,2’sinin ($n=16$) üçüncü trimesterde olduğu görüldü.

Delshad ve arkadaşları, 2016 yılında İranlı gebe kadınlarda iyot alım durumu ve tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için 1072 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada birinci, ikinci ve üçüncü trimester medyan TSH değerini sırasıyla 1.70 (0.90–2.80), 2.10 (1.50–2.90) ve 2.10 (1.40–2.80) mIU/L olarak bulmuştur ($p<0,001$). Çalışmalarında gebelerinin hafif-orta düzeyde iyot yetersiz olduğu ancak bunun TFT sonuçlarına yansımadağı belirtilmiştir. Bu durumun yetişkin bireylerde hafif-orta düzeyli iyot yetersizliğinin göstergesi olarak TFT'nin kullanılmaması gerektiğı düşüncesini desteklediğı belirtilmiştir (107). Ulu ve arkadaşlarının çalışmasında TSH yüksekliğı prevalansı %38,9 olarak bulunmuştur. TSH yüksekliğı olan gebeler ile olmayan gebelerin iyot durumlarının sınıflandırmasına bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,013$) (83). Karakılıç ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada medyan TSH değeri 1,49 (0.02-4.19) mIU/L olarak bulunmuştur. 113 gebenin dahil edildiğı bu çalışmada %4,4 ($n=5$) subklinik hipotiroidi, %0,8 ($n=1$) aşikâr hipotiroidi, %2,7 ($n=3$) subklinik hipertiroidi prevalansı elde edilmiştir. Tüm gebelerin medyan UIC değeri 108 (10-229) $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. Gebelerin %35,4'ü ($n=40$) iyot yetersiz olarak bulunmuş ve iyot durumuna göre sınıflandırılan gebe grupları arasında TSH değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (89). Şenbayram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medyan TSH değeri 1,2 (0,01-8,6) mIU/L olarak bulunmuştur. Gebelerin %2,1'inde subklinik hipotiroidi, %0,7'sinde aşikâr hipotiroidi, %12,8'inde subklinik hipertiroidi tespit edilmiştir (88). Çalışmamızda subklinik hipotiroidi prevalansının benzer çalışmalara göre oldukça yüksek çıkmasında yerel olarak belirlenmiş trimesterlere özel TFT için referans aralığının olmamasının etkili olduğunu düşündük. Bir meta-analizde yerel olarak belirlenmiş TSH referans aralıklarının kullanılmaması durumunda subklinik hipotiroidi prevalansının %1,5 ila %42,9 arasında değiştiğinin gösterilmesi de bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Ayrıca benzer çalışmalara göre iyot eksikliği prevalansının da yüksek olmasının subklinik hipotiroidi prevalansını artırabileceğı göz ardı edilmemelidir.

Çalışmanın Güçlü Yanları

Bu çalışma Afyonkarahisar'daki gebelerin beslenme alışkanlıklarını, iyot ve iyotlu tuz hakkındaki bilgilerini ve yakın zamanlı iyot alım durumlarını değerlendirmek için optimal indeksi göstermeyi amaçlayan bir saha çalışmasıdır. Kesitsel bir araştırma olması yönüyle; ülkemizde ve dünya genelinde sürdürülen İEH kontrol çalışmalarının

güncel sonucunu en riskli gruplardan kabul edilen gebeler üzerinde değerlendirme yapmaktadır. Çalışmanın esas amaçlarından biri gebeliğin herhangi bir evresinde, gebede herhangi bir ön hazırlığa ihtiyaç olmaksızın iyot durumunu belirlemek için optimal bir yöntem kullanmak olup, bu doğrultuda oldukça önemli sonuçlar elde edildi. Bu çalışmanın sonuçlarının koruyucu hekimliğin en önemli uygulama noktası olan birinci basamakta çalışan hekimlere gebe takibinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma merkeze bağlı altı aile sağlığı merkezinde yapıldığı için sonuçlar tüm evrene genellenemez. Araştırmada gebelere ait bilgiler anket kullanılarak elde edildiği için katılımcıların hatırlama durumu kısıtlılık oluşturmaktadır. Gebelerden istenilen 24 saatlik idrarın biriktirilmesi hususunda gebelere uygun biriktirme yöntemleri ile ilgili detaylı bilgi verilmiş olsa da sağlık çalışanlarının gözetimi altında biriktirilmemiş olması araştırmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Aynı zamanda gebelerden 24 saatlik idrar biriktirmesinin istenilmesi, kan tetkiki yapılacağının ve iyot durumunun değerlendirileceğinin bildirilmesi katılımcıların tüketim alışkanlıklarını değiştirmiş olabilir. Örneğin idrar biriktirileceğinin söylenmesi, gebenin fazladan ya da tersine normalden daha az su içmesine yol açmış olabilir.

Çalışmada iyot durumu ile ilgili testlerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen 24 saatlik idrar ile ilgili referans aralıklarının olmaması bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Aynı gebenin farklı haftalardaki sonuçlarını değil farklı gebelerin farklı haftalardaki sonuçlarını karşılaştırma için kullanılması araştırmanın kısıtlılıklarındandır. Yine de herhangi bir ön hazırlığa ihtiyaç olmadan herhangi bir gebenin herhangi bir gebelik haftasında iyot durumunun değerlendirilebilmesi konusunda yol gösterici olacaktır.



6. SONUÇLAR

Afyonkarahisar il merkezinde yer alan altı aile sağlığı merkezinde takip edilen toplam 240 gebe ile yapılan bu çalışmada, gebelerde iyot durumunu değerlendirmede en uygun yöntemin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda gebelerin trimesterlere göre iyot durumu ve tiroid fonksiyon testleri açısından değerlendirilmesi, besinlerle iyot alım durumları ile iyottan zengin besin kullanımı hakkındaki farkındalıkları, davranışları ve iyot eksikliğine neden olabilecek faktörlerin araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya katılan gebelerin %27,8'i (n=63) birinci trimesterde, %34,4'ü (n=78) ikinci trimesterde ve %37,9'u (n=86) üçüncü trimesterde idi.
2. Katılımcıların medyan yaşı 27,0 (4,9) (min=18, maks=41) ve %41'i (n=93) yüksek lisans/fakülte mezunu idi.
3. Çalışmamızdaki gebelerin %76,8'i (n=172) aktif olarak çalışmadığı ve %90,3'sinin (n=205) orta gelir düzeyi grubunda olduğu tespit edildi.
4. Katılımcıların %76,7'si (n=174) iyot yetersizliği ve sonuçları hakkında herhangi bir şey duymadığı, %62,1'i (n=141) de iyotlu tuz hakkında bir şey duymadığı belirlendi. İyot eksikliği ve sonuçları kavramını daha önceden duyan katılımcıların %58,5'i (n=31), iyotlu tuz hakkında daha önceden bilgisi olan olanların ise %32,6'sının (n=28) sağlık merkezlerinden duyduğu belirlendi.
5. Katılımcıların %87,2'sinin (n=198) evde iyotlu tuz kullandığı, iyyotlu tuz kullanan gebelerin %12,6'sının (n=25) tuzu uygun saklama koşullarında (ışık geçirmeyen kapaklı kaplar) sakladığı ve %19,6'sının (n=39) tuzu yemeğe uygun zamanda eklediği belirlendi.
6. Çalışmaya katılan gebelerin eğitim düzeyi ve gelir düzeyi iyotlu tuz tercihi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=0,415, p=0,449).
7. Katılımcıların UIC medyan değeri 59,0 (54,6) $\mu\text{g/L}$ 'dir. Spot idrarda iyot/kreatinin oranının medyan değeri 72,7 (65,1) $\mu\text{g/g}$ olarak bulundu.
8. WHO kriterlerine göre 227 gebenin %93'ünün (n=211) iyot düzeyinin yetersiz (UIC<150 $\mu\text{g/L}$) olduğu belirlendi. Bunların %15,0'i (n=34) hafif iyot yetersiz, %39,6'sı (n=90) orta iyot yetersiz ve %38,3'ü (n=87) ise ciddi iyot yetersiz grubunda yer aldı.

9. Medyan UIC değerlerinde trimesterler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,121$). UIC değeri ile TSH değeri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. İyotlu tuz kullananlar ile iyotlu tuz kullanmayanların UIC değerleri benzer olarak bulundu. Aynı şekilde tuzu yemeğe uygun zamanda ekleyenler ile uygun olmayan zamanda ekleyenlerin UIC değerleri benzer bulundu.
10. Medyan 24h-UIE değeri 111,2 (85,7) $\mu\text{g/gün}$ olarak saptandı. Medyan 24h-UIE değerlerinde trimesterler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,302$). 24h-UIE değerine göre yetersiz iyot alımı olarak tanımlanan gruptaki gebelerin TSH sonuçlarında anlamlı artış olmadığı görüldü.
11. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları, iyottan zengin ve guatrojen besinler hakkındaki bilgi düzeyleri ile idrarda iyot atılımı düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
12. Katılımcıların TFT değerlerine bakıldığında tüm gebeler için medyan TSH ve sT4 değerleri sırasıyla; 2,05 (1,39) mU/L ve 1,07 (1,25) ng/dL olarak bulundu.
13. Gebelerin %18,5'inde ($n=42$) TSH yüksekliği mevcuttu.
14. Tiroid fonksiyon testleri trimesterlere göre belirlenmiş referans aralıkları ile değerlendirildiğinde %0,9'u ($n=2$) aşikâr hipertiroidi, %0,5'i ($n=1$) subklinik hipertiroidi, %16,3'ü ($n=37$) subklinik hipotiroidi olarak bulunmuştur.
15. Subklinik hipotiroidi olan ve olmayan gebelerin iyot durumu; ciddi yetersiz, orta yetersiz, hafif yetersiz ve yeterli şeklinde gruplara ayrıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı tespit edildi.
16. 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve UIC pozitif korelasyona sahip olduğu görülmekle beraber UIC/UCr ile korelasyon katsayısı daha yüksek bulunmuştur.
17. 24h-UIE değeri ile UIC/UCr ve UIC değerlerinin korelasyonuna her trimester için ayrı ayrı bakıldığında tüm trimesterler için UIC/UCr değerinin korelasyon katsayısının UIC değerinin korelasyon katsayısından daha yüksek olduğu görüldü.
18. 24h-UIE değerinden elde edilen tahmini iyot alımındaki yeterlilik durumunu UIC ve UIC/UCr tespit gücünü ROC eğrisi ile test edildiğinde UIC/UCr değerinin UIC değerine üstün olduğu görüldü.
19. Sonuç olarak bu veriler gebelerin yakın zamanlı iyot alımının tespitinde UIC/UCr değerinin UIC değerinden daha üstün olduğunu desteklemektedir.

7. ÖNERİLER

1. Gebelerin iyot durumu; anne, fetüs ve yenidoğan sağlığını doğrudan etkilediği, yakından ve sürekli takip gerektiği, yalnızca sağlık çalışanlarının değil hükümet, bakanlıklar gibi disiplinler arası çalışma gerektirdiği için bu alanda daha çok çalışma yapılmalıdır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların paylaşılması İEH kontrolü ile ilgili ilerlemenin takibi açısından oldukça önemlidir.
2. Gebelerin iyot, iyot eksikliğinin sonuçları, iyot eksikliğine karşı alınabilecek önlemler ve iyotlu tuzun doğru kullanımı ile ilgili bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Bu konuda izlenen politikalar güncel olmalı, takipler düzenli yapılmalı ve gerekli bütçe ayrılmalıdır.
3. Gebelerin düzenli olarak kontrole çağırıldığı birinci basamakta İEH kontrolü çalışmalarına daha fazla önem verilmelidir.
4. İEH kontrolü kapsamında kullanılan iyotlu tuzun doğru kullanım sıklığı ile ilgili güncel çalışmalar yapılmalı ve gerekiyorsa iyot kaynağı olarak yeni yöntemler düşünülmelidir.
5. Özellikle iyot eksikliği ile ilgili yüksek riskli kabul edilen gebeler için klinisyeni daha doğru yönlendirecek ucuz, kolay uygulanabilir ve sürdürülebilir yöntemlerin geliştirilmesi açısından bu çalışmada elde edilen sonuçlarla ilgili daha fazla saha çalışmasına ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. de Benoist Bruno, World Health Organization. Nutrition for Health and Development. Iodine status worldwide : WHO global database on iodine deficiency. Dept. of Nutrition for Health and Development, World Health Organization; 2004. 48 p. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592001.pdf> Erişim Tarihi: 18.11.2022
2. Jameson JL. Harrison's Endocrinology. 4. bs. McGraw Hill / Medical; 2016.
3. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine Deficiency Disorders. Lancet. 2008;372:1251-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
4. World Health Organization. (2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781> Erişim Tarihi: 07.10.2022
5. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2008 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Türkiye; 2009. 178-179p. <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/23332> Erişim Tarihi: 07.12.2022
6. Li C, Peng S, Zhang X, et al. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016;101(3):1290-8.
7. Rogers-Stevane J, Kauffman GL. A Historical Perspective on Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Otolaryngol Clin North Am. 2008;41(6):1059-67.
8. Nabipour I, Burger A, Moharreri MR, Azizi F. Avicenna, the First to Describe Thyroid-Related Orbitopathy. Thyroid. 2009;19:7-8. DOI: 10.1089=thy.2008.0299.
9. Sakorafas GH. Historical evolution of thyroid surgery: From the ancient times to the dawn of the 21st century. World J Surg. 2010;34(8):1793-804.
10. Mateo RCI, Hennessey J V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. Endocrine. 2019;66(1):10-7.
11. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2003;36:1-7.
12. Paulsen Friedrich, editör. Sobotta Atlas of Anatomy Head, Neck and Neuroanatomy. 16th Edition. C. 3. Elsevier ; 2018.

13. Lowrie DJ. Thyroid and Parathyroid Glands. In: Histology - An Essential Textbook Thieme. 1. ed. Thieme; 2020. p. 319-22.
14. Kim Barrett. The Thyroid Gland. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 26th ed. McGraw Hill / Medical; 2019. p. 355–69.
15. John E. Hall PhD. Guyton Endocrine Physiology. In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2020. p. 915–53.
16. RHardin W, et al. Hyperthyroidism, Hypothyroidism and Thyroiditis. In: Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Elsevier; 2020. p. 332–478.
17. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. Epidemiology. 2010;21(1):62-69.
18. Rakel RE, Rakel DP. Textbook of Family Medicine, Ninth Edition. 2016.
19. Zimmermann MB. Iodine Deficiency. C. 30, Endocrine Reviews. 2009. p. 376-408.
20. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. İçinde: Public Health Nutrition. Cambridge University Press; 2007. p. 1606-11.
21. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press; 2001.
22. Preedy VR, Burrow GN, Watson RR. Comprehensive handbook of iodine : nutritional, biochemical, pathological, and therapeutic aspects. Elsevier/Academic Press; 2009.
23. Hetzel Bs. Occasional Survey Iodine Deficiency Disorders (Idd) And Their Eradication*. 1983.
24. Ittermann T, Albrecht D, Arohonka P, Bilek R, de Castro JJ, Dahl L, et al. Standardized Map of Iodine Status in Europe. Thyroid. 2020;30(9):1346-54.
25. Department of Nutrition for Health and Development (NHD) World Health Organization. VMNIS | Vitamin and Mineral Nutrition Information System Goitre as a determinant of the prevalence and severity of iodine deficiency disorders in populations Background. 2014.

26. Zhao W, Li X, Xia X, Gao Z, Han C. Iodine Nutrition During Pregnancy: Past, Present, and Future. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):196-207.
27. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, vd. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1357-424.
28. Özpinar A. Çevresel Guatrojenler (NIS İnhibitörleri) ve Subklinik Hipotiroidizm. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;1(4):10.14.
29. Erdoğan MF, Gürsoy A. Endemik Guatr ve Türkiye’de İyot Durumu. İçinde: A’dan Z’ye Klinik Tiroidoloji . 1. bs İstanbul: Ömür Matbaacılık A.Ş.; 2012. s. 87-106.
30. Obregon MJ, Calvo RM. Experimental Models of Iodine Deficiency and Cretinism during Development: The Role of the Mother. İçinde: *Comprehensive Handbook of Iodine Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*. 2009. p. 616-23.
31. Delange F. The role of iodine in brain development. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(1):75-79
32. Hetzel BS. Iodine Deficiency and the Brain: An Overview. İçinde: *Comprehensive Handbook of Iodine Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*. 2009. p. 599-606.
33. Elmacıoğlu F, Emiroğlu E. Gebelik ve Laktasyonda İyot Durumu. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*. 2019;8(3):163-70.
34. Sezgin Y. Endemik Guatrın Günü, Bugünü ve Yarını. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021;15(1):1-4
35. Sürmelioglu A, Tilki M. İyot Eksikliğine Bağlı Endemik Bir Bölgede Yapılan Guatr Ameliyatlarında Tiroid Karsinomu Sıklığı ve Hücre Tipleri. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*. 2017;57(3):161-166.
36. Makay Ö, Yoldaş T, İçöz G. Tiroid kanserinde değişim süreci - 1995’den 2006’ya. *Ulus Cerrahi Derg*. 2007;23(2):58-61.
37. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid Autoimmunity in the Current Iodine Environment. *Thyroid*. 2007;17(8):729-39.
38. Orgiazzi J, Bournaud C. Iodine excess and thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):49-56.
39. Parıldar H, Aksan Desteli G, Bildacı TB, Cığerli Ö. Should Iodine be Supported in Pregnancy? A Hospital Based Study. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;19-23.

40. Soldin OP, Soldin D. Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormones: Implications for Iodine Nutrition. İçinde: Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects. 1. bs Washington: Academic Press; 2009. s. 403-409.
41. Gürsoy A, Erdoğan MF. Tiroid Hastalıkları ve Gebelik. İçinde: A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji . 1. bs İstanbul: Ömür Matbaacılık; 2012. p. 268-93.
42. Gabersček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. C. 7, Expert Review of Clinical Immunology. 2011. p. 697-707.
43. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum Human Chorionic Gonadotropin Concentrations Greater than 400,000 IU/L Are Invariably Associated with Suppressed Serum Thyrotropin Concentrations. Thyroid. 2009;19(8):863-8.
44. Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Hojker S, Gersak K. Thyroid function in the third trimester of pregnancy and after delivery in an area of adequate iodine intake. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2011;112(1):52-55.
45. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. Eur J Endocrinol. 2002;147:29-34.
46. Azizi F, Aminorroya A, Hedayati M, Rezvanian H, Amini M, Mirmiran P. Urinary iodine excretion in pregnant women residing in areas with adequate iodine intake. Public Health Nutr. 2003;6(1):95-98.
47. Brander A, Kivisaari L. Ultrasonography of the thyroid during pregnancy. Journal of Clinical Ultrasound. 1989;17(6):403-406.
48. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. Eur J Endocrinol. 1998;138:536-542.
49. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: The goitrogenic effect of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1989;160(5):1216-1220.
50. Wainwright P, Cook P. The assessment of iodine status – populations, individuals and limitations. Ann Clin Biochem. 2019;56(1):7-14.
51. Lazarus JH, Mestman JH. Thyroid Disease During Pregnancy. İçinde: Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental And Clinical Text. 10. bs Lippincott, Williams and Wilkins (LWW); 2012. s. 815-835.

52. Fisher DA, Brown RS. The Maturation Of Thyroid Function In The Perinatal Period And During Childhood. İçinde: Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental And Clinical Text. 10. bs Lippincott, Williams and Wilkins (LWW); 2012. s. 775-86.
53. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. Neoreviews. 2020;21(1):30-36.
54. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FLR, vd. Human fetal and cord serum thyroid hormones: Developmental trends and interrelationships. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(8):4097-103.
55. Leveno KJ, Cunningham FG, Dashe J. Maternal Physiology. İçinde: Williams Obstetrics. 26. bs McGraw Hill; 2022. s. 51-79.
56. Leal CRV, Costa LB, Ferreira GC, Ferreira A de M, Reis FM, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system in normal pregnancy and in preeclampsia: A comprehensive review. Pregnancy Hypertens. 2022;28:15-20.
57. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(12):2073-80.
58. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2021;106(3):883-92.
59. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(10):610-22.
60. Cunningham FG, Leveno K, Dashe J. Endocrine Disorders. İçinde: Williams Obstetrics. 26. bs McGraw Hill / Medical; 2022. s. 1089-108.
61. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. BJOG. 2008;115(7):874-881.
62. Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf?a=1 Erişim Tarihi: 14.11.2022.
63. Karcaaltincaba D, Ozek MA, Ocal N, Calis P, Inan MA, Bayram M. Prevalences of subclinical and overt hypothyroidism with universal screening in early pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2020;301(3):681-686.

64. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and Subclinical Hypothyroidism Complicating Pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1).
65. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019;29(2):278-89.
66. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, vd. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;112(1):85-92.
67. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, vd. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(2):239-245.
68. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(10):4890-4897.
69. Almomin A, Mansour A, Sharief M. Trimester-Specific Reference Intervals of Thyroid Function Testing in Pregnant Women from Basrah, Iraq Using Electrochemiluminescent Immunoassay. *Diseases*. 2016;4(4):20.
70. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D. Association of Thyroid Hormone Therapy with Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018;320(13):1349-59.
71. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(3):1084-94.
72. Qian M, Wang DB, Watkins WE, GebSKI MSTAT V, Qin Yan Y, Li M, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr [Internet]*. 2005;14(1):32-42. Available from: <http://www.cochrane.org/>
73. Pharoah P, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):589-92.

74. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:282-8.
75. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006;117(1):161-7.
76. Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, Meltzer HM, Aase H, Torheim LE. Maternal iodine intake and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a large prospective cohort study. *Nutrients*. 2017;9(11):1239.
77. Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, Haugen M, Brandlistuen RE, Aase H. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the Norwegian mother and child cohort study. *Journal of Nutrition*. 2017;147(7):1314-24.
78. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):1-15.
79. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, vd. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):853-63.
80. Köksal E, Pekcan G. Gebe Kadınlar ile Yeni Doğanlarının İdrarla İyot Atım Durumlarının İlişkisi. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2009;18(4):56-61.
81. Akın R. Gebe Kadınlarda Trimesterlere Göre İdrarda İyot Düzeyleri ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2012 Konya.
82. Ulu H. Gebe Kadınlarda ve Yenidoğan Bebeklerinde İdrarda İyot Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi;2012 Konya.
83. Özkan P. Aydın ilindeki yenidoğan ve annelerinde idrar iyot düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri. Tıpta Uzmanlık Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi;2008 Aydın.
84. Celik H, Guldiken S, Celik O, Taymez F, Dagdeviren N, Tuğrul A. Iodine deficiency in pregnant women living in western Turkey (Edirne). *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2016;12(1):14-8.

85. Aliyeva K. Aydın İlinde Hamile Kadınlarda Ve Yenidoğan Bebeklerinde İyot Durumu Ve Kapiller Tsh İle Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi;2022 Aydın.
86. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Özbaş S, Yücesan F, Tezel B, vd. Current iodine status in Turkey. J Endocrinol Invest. 2009;32(7):617-22.
87. ŞENBAYRAM S. Gebeliğin İlk Üç Ayında Olan Kadınların İyot Eksikliği ve Tiroid Fonksiyonları Açısından Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi;2007 Ankara.
88. Karakılıç FA, Akbay E. Gebelerde Tiroid Fonksiyonları ve İyot Durumunun Değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi;2016 Mersin.
89. Egri M, Ercan C, Karaoglu L. Iodine deficiency in pregnant women in eastern Turkey (Malatya Province): 7 Years after the introduction of mandatory table salt iodization. Public Health Nutr. 2009;12(6):849-852.
90. Anaforoğlu I, Algün E, İnceçayır O, Topbaş M, Erdoğan MF. Iodine status among pregnant women after mandatory salt iodisation. British Journal of Nutrition. 2016;115(3):405-410.
91. Apaydın G. Yenidoğanlarda ve annelerinde idrarda iyot düzeyi ölçümü. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul, 2018.
92. Kasap B, Akbaba G, Yeniçeri EN, Akın MN, Akbaba E, Öner G. Adequate iodine levels in healthy pregnant women. A cross-sectional survey of dietary intake in Turkey. Saudi Med J. 2016;37(6):698-702.
93. Vural M, Koc E, Evliyaoglu O, Acar HC, Aydın AF, Kucukgergin C. Iodine status of Turkish pregnant women and their offspring: A national cross-sectional survey. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2021;63.
94. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(5):382-387.
95. UNICEF. Iodine [Internet]. 2022 [a.yer 2022 Ara 1]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine/>
96. Köse Aktaş A, Gökçay Canpolat A, Aydın Ü, Yılmaz H, Aydoğan Bİ, Erkenekli K, vd. Intensifying Iodine Deficiency Throughout Trimesters of Pregnancy in a Borderline Iodine-Sufficient Urban Area, Ankara, Turkey. Biol Trace Elem Res. 2022;200(6):2667-72.

97. Oral E, Aydogan Mathyk B, Aydogan BI, Acikgoz AS, Erenel H. Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(3):188-92.
98. Apaydin M, Demirci T, Özdemir Başer Ö, Uçan B, Özbek M, Çakal E. The effects of salt consumption habits on iodine status and thyroid functions during pregnancy. *Turk J Med Sci*. 2021;51(2):766-1.
99. Perrine CG, Herrick KA, Gupta PM, Caldwell KL. Iodine status of pregnant women and women of reproductive age in the United States. *Thyroid*. 2019;29(1):153-154.
100. Andersen SL, Sørensen LK. Iodine deficiency in Danish pregnant women. *Dan Med J*. 2013;60(7).
101. Lopes CA, Prazeres S, Martinez-De-oliveira J, Limbert E, Lemos MC. Iodine Supplementation in Pregnancy in an Iodine-Deficient Region: A Cross-Sectional Survey. *Nutrients*. 2022;14(7).
102. Delshad H, Raeisi A, Abdollahi Z, Tohidi M, Hedayati M, Mirmiran P, vd. Iodine supplementation for pregnant women: a cross-sectional national interventional study. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(10):2307-14.
103. Kusriani I, Farebrother J, Mulyantoro DK. Adequately iodized salt is an important strategy to prevent iodine insufficiency in pregnant women living in Central Java, Indonesia. *PLoS One*. 2020;15(11).
104. Luo J, Li C, Zhang X, Shan Z, Teng W. Reference Intervals of the Ratio of Urine Iodine to Creatinine in Pregnant Women in an Iodine-Replete Area of China. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(1):62-69.
105. Bu Y, Cai Y, Ji C, Zhao C, Tian C, Pang B. Evaluation of iodine nutritional status during pregnancy by estimated 24-h urinary iodine excretion: Population variation range and individual accuracy. *Public Health Nutr*. 2022;25(2):237-47.
106. Delshad H, Touhidi M, Abdollahi Z, Hedayati M, Salehi F, Azizi F. Inadequate iodine nutrition of pregnant women in an area of iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(7):755-62.

EK 1. ANKET
GEBE KADINLARDA İDRAR İYOT DÜZEYİ VE TİROİD
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
ANKET FORMU

1) Adınız Soyadınız:

2) Yaşınız:

3) Medeni durumunuz? (1) Bekar (2) Evli (3) Dul

4) Eğitim durumunuz?

(1) Okur yazar değil (2) Okur yazar (3) İlkokul
(4) Ortaokul (5) Lise (6) Yüksekokul/Fakülte mezunu

5) Mesleğiniz:

(1) Ev Hanımı (2) Devlet memuru (3) İşçi (4) Özel sektör/Esnaf vb.

6) Gelir durumunuz nedir? (1) 0-3000 TL (2) 3001-6000 TL (3) 6001 ve üstü

7) Yaşadığınız Yer: (1) İl Merkezi (2) İlçe Merkezi (3) Kasaba/Köy

8) Kronik (Uzun süredir süregelen) ve doktor tarafından tanısı konmuş bir hastalığınız var mı?

(1) Hayır yok
(2) Evet var (Belirtiniz)

9) Sürekli olarak kullandığınız ilaç ve/veya ilaçlar var mı?

(1) Evet (Belirtiniz)... ..
(2) Hayır yok

İYOT YETERSİZLİĞİ HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

10) İyot yetersizliği ve sonuçları hakkında herhangi bir şey duydunuz mu?

(1) Evet (2) Hayır (yanıtınız “hayır” ise 12. soruya geçiniz)

11) İyot yetersizliği kavramını nereden duydunuz?

(1) Sağlık merkezlerinden
(2) Televizyon ve radyodan
(3) Arkadaşlarım ve akrabalarım
(4) Sosyal medyadan
(5) Diğer (belirtiniz lütfen)

12) Ailenizi iyot eksikliğinden korumak için ne yapıyorsunuz?

(1) İyotlu tuz kullanıyorum
(2) İyottan zenginleştirilmiş gıdalarla besleniyoruz
(3) İyot içeren vitamin hapları alıyorum
(4) Sıkça deniz ürünü alıp tüketiyorum
(5) Hiçbir şey yapmıyorum
(6) Ne yapılması gerektiğini bilmiyorum
(7) Diğer (Belirtiniz lütfen)

13) İyotlu tuz hakkında herhangi bir şey duydunuz mu?

(1) Evet (2) Hayır (Yanıtınız “hayır” ise 15. soruya geçiniz)

14) Cevabınız “Evet” ise İyotlu tuzu nereden duydunuz?

- (1) Sağlık merkezlerinden
- (2) Televizyon ve radyodan
- (3) Arkadaşlarım ve akrabalarım
- (4) Sosyal medyadan
- (5) Diğer (belirtiniz lütfen)

15) Evinizde kullandığınız tuz ile ilgili şıklardan size uygun olanı işaretleyiniz.

- (1) Evde iyotsuz tuz kullanıyorum (kaya tuzu/Himalaya tuzu/Sofrada öğütme tuzu vb.). (Cevabınız bu şık ise

23. Soruya geçiniz.)

- (2) Evde iyotlu tuz kullanıyorum.
- (3) Evde tuz kullanmıyorum.
- (4) Evde kullandığım tuzun içeriği hakkında bir fikrim yok/ içeriğine dikkat etmiyorum.

16) Neden iyotlu tuz kullanılması gerektiğini biliyor musunuz?

- (1) Bilmiyorum.
- (2) Biliyorsanız kısaca belirtiniz.....

17) Ne kadar süredir iyotlu tuz kullanıyorsunuz?

- (1) Her zaman (2) Yıllardan beri kullanıyorum (3) Son birkaç yıldır kullanıyorum
- (4) Gebe kaldıktan sonra doktorumun tavsiyesi ile başladım.

18) Ne kadar sıklıkta iyotlu tuz satın alıyorsunuz?

- (1) Ayda bir kez (2) Üç ayda bir kez (3) Yılda bir kez (4) Diğer.....

19) Evinizde kullandığınız iyotlu tuzu nerede saklıyorsunuz?

- (1) Satın aldığım poşette
- (2) Kapaklı cam kavanozda
- (3) Ağzı açık cam kavanozda
- (4) Kapaklı ışık geçirmeyen kavanozda
- (5) Açık tuzlukta
- (6) Diğer (belirtiniz lütfen)

20) İyotlu tuzun güneş ışığı görmemesine dikkat ediyor musunuz?

- (1) Evet (2) Hayır (Yanıtınız “hayır” ise 22.soruya geçiniz.)

21) Cevabınız “Evet” ise İyotlu tuzun güneş ışığı görmemesine dikkat etme nedeniniz nedir?

- (1) Nedeni yok / Bilmiyorum (2) Nemlenmesin diye
- (3) Vitamin/mineral kaybı olacağı için (4) İyodun kimyasal yapısı bozulacağı için
- (5) Diğer (belirtiniz lütfen)

22) Yemeği pişirdiğinizde iyotlu tuzu yemeğe ne zaman ekliyorsunuz?

- (1) Yemeği pişirmeye başlamadan önce (2) Yemek pişerken
- (3) Yemek piştikten sonra tencereye (4) Yerken tabağımda
- (5) Diğer (belirtiniz lütfen)

23) Neden iyotlu tuz kullanmıyorsunuz?

- (1) İyodun ne olduğunu bilmiyorum (2) Fiyatı pahalı
- (3) Gereksiz buluyorum (4) Tadı/kokusu iyi değil

(5) Doktorum kullanmamamı tavsiye etti (nedenini belirtin)

(6) Diğer (belirtiniz lütfen)

GUATROJEN VE İYOTTAN ZENGİN BESİN MADDELERİNİN TÜKETİMİ:

24)

BESİN TÜRÜ	Her gün tüketirim	Haftada birkaçgün tüketirim	Ayda birkaç gün tüketirim	Nadiren tüketirim
Lahana				
Kara Lahana				
Turp				
Şalgam Bitkisi				
Mısır				
Karnabahar				
Brokoli				
Süt ürünleri				
Deniz ürünler				
Yeşil sebzeler				
Kuru baklagiller				
Kırmızı et ve et ürünleri				

Aşağıdaki besin maddelerini tüketim durumunuza uygun olan kutuya göre işaretleyiniz.

25) Aşağıdaki besin maddelerinden iyottan zengin ya da fakir olduğunuzu düşünmenize göre uygun olan kutuyu işaretleyiniz.

BESİN TÜRÜ	İyottan zengin	İyottan fakir	Bilmiyorum
Lahana			
Kara Lahana			
Turp			
Şalgam Bitkisi			
Mısır			
Karnabahar			
Brokoli			
Süt ürünleri			
Deniz ürünler			
Yeşil sebzeler			
Kuru baklagiller			
Kırmızı et ve et ürünleri			

DOĞURGANLIK VE GEBELİK DURUMU:

26) Son adet tarihiniz: (örn: 30/10/2015)

27) Bu kaçınıc gebeliğiniz? (belirtiniz)

28) Bu ilk gebeliğiniz değilse bir önceki gebeliğiniz ne zaman sonlandı? (Doğum/Düşük yapma/Küretaj) (belirtiniz):

.....

29) Daha önce hiç canlı doğum yaptınız mı?

(1) Evet tane canlı doğum yaptım.

(2) Hiç canlı doğum yapmadım

30) Daha önce hiç düşük yaptınız mı?

(1) Evet..... tane düşük yaptım.

(2) Hayır hiç düşük yapmadım

31) Size hiç küretaj yapıldı mı?

(1) Evet, özel nedenlerden dolayı

(2) Evet, doktorum tıbbi olarak gerekli olduğunu söyledi

(3) Hayır yapılmadı

32) Hiç ölü doğum yaptınız mı? Yaptıysanız nedenini biliyorsanız belirtiniz.

(1) Evet tane ölü doğum yaptım.

Biliyorsanız nedenini belirtiniz

(2) Hayır yapmadım

33) Doğduktan sonra ölen çocuğunuz var mı? (Cevabınız evet ise ve nedenini biliyorsanız yazınız)

(1) Evet tane çocuğum doğduktan sonra öldü.

Biliyorsanız nedenini belirtiniz

(2) Hayır doğduktan sonra ölen çocuğum yok

34) Çocuğunuzda ve/veya çocuklarınızda bilinen bir tiroid hastalığı var mı?

(1) Çocuğum yok

(2) Çocuğumda bilinen bir tiroid hastalığı yok

(3) Çocuğumda tiroid hastalığı var. Tanısı.....

35) Gebelikte sigara kullanıyor musunuz?

(1) Evet (günde adet)

(2) Hayır

(3) Gebelikten önce kullanıyordum gebelikte bıraktım

Gebe Kadınlarda ve Yenidoğan Bebeklerinde İdrarda İyot Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testleri

Sonuçlarının Değerlendirilmesi

BOY:

KİLO:

GEBELİK ÖNCESİ KİLO:

BMI:

TSH:

sT4:

urinary iodine concentration (UIC):

urinary iodine creatinine ratio (UI/Cr):

urinary iodine excretion (24h urine) (UIE):

serum iodine concentration (SI):

EK 2. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Katılımcı,

Katıldığınız bu çalışma bilimsel nitelikte bir araştırma olup, araştırmanın konusu “Gebe Kadınlarda İdrar İyot Düzeyi ve Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi”dir. İyot eksikliği, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olup yaklaşık 1,5 milyar insan önlenebilir iyot eksikliğine maruz kalmaktadır. Gebelikte yeterli iyot alımı anne karnındaki bebeğin normal gelişimi için önemlidir. Dünyada, yılda 40 milyon yeni doğan bebek, annenin özellikle gebelik döneminde yetersiz iyot alımı nedeni ile erken dönemde ölüm ve zekâ geriliği tehlikesiyle karşılaşmaktadır.

Çalışmamız ücretsiz olup, eğer araştırmamıza katılmayı kabul ederseniz; size ait genel bilgilerinizi, beslenme alışkanlıklarınızı, iyotlu tuz kullanımıyla ilgili davranışlarınızı, iyot ile ilgili bilgi sorularını, iyot içeren besinleri tüketim sıklığınızı ve gebelikle ilgili bazı bilgilerinizi öğrenmek için anket formunda yer alan sorulara yanıt vermeniz istenecektir. Araştırmacı tarafından hazırlanan **35 sorudan** oluşan anketi cevaplamanız yaklaşık 15 dakika sürecektir. Anketler size sadece bir kez, yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanacaktır.

Ayrıca, araştırma kapsamında idrarda iyot analizi yapabilmek için spot (anlık) idrar örneği, 24 saatlik idrar örneğiniz ve ön kolunuzdan doktor tarafından steril şartlarda yaklaşık 3- 5 cc kan örneği alınacaktır. Bu işlem, sağlığınız için herhangi bir risk oluşturmamaktadır. Daha önceden yapılmış olan ilgili laboratuvar incelemeleriniz ve antropometrik ölçümleriniz (boy uzunluğu ve kilonuz) araştırıcı tarafından kaydedilecektir. Alınan kan örneğinden tiroid fonksiyon testleri (sT4, TSH) ile kreatinin ölçümleriniz yapılacaktır. İdrar örneklerinde ise iyot düzeylerine bakılacaktır.

Araştırmanın Süresi: 6 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 240

Size Getirebileceği Olası fayda ve Rahatsızlıklar: Bu çalışmaya katılarak vücudunuzda yeterli düzeyde iyot olup olmadığını öğreneceksiniz. İyot eksikliği tespit edilirse tedaviniz düzenlenecektir. Çalışmaya katılmanız size ve bebeğinize zararı yoktur.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Afyonkarahisar Erkmn Aile Sağlığı Merkezi, Merkez 1, 3, 4, 5 ve 9 No’lu Aile Sağlığı Merkezleri

Gizlilik: Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada mazeret belirtmeksizin araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel bir duruma yol açmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır, sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Araştırma hakkında daha fazla bilgi almak için araştırıcı Arş. Gör. Emre Altuğ’a başvurulabilirsiniz. Cep telefonu numarası: 0505 347 25 94’ tür.

Ben.....bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Çalışmanın kapsamı, ne, nasıl yürütüleceği hakkında verilen tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu konuda yapılan daveti kabul ediyorum. Ayrıca bana, çalışmanın hangi şartlarda ve nasıl yapılacağı, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon:
Adresi:	İMZA:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Arş. Gör. Emre ALTUĞ	Telefon: 0505 347 25 94
Adresi: AFSÜ Aile Hekimliği ABD.	İMZA: