

Endemik Guatrlı Hastalarda Tiroid Antikorları

Dr. Ayşe Balat¹, Dr. Ayşehan Akıncı¹, Dr. Mehmet Turgut¹, Dr. Mustafa Çekmen²,
Dr. Saim Yolođlu³, Dr. Engin Gözükara²

Endemik guatrda tiroid antikorları artabilmektedir. Bu çalışmada Malatya ilinde yaşayıp, polikliniğimize başvuran ve değişik derecelerde guatrı olan 41 hasta ile 15 sağlıklı kontrol grubunda antimikrozomal (anti-M) ve antitiroglobulin (anti-T) antikorlarının düzeyi araştırıldı. Çalışmamızda anti-M düzeylerini kontrol grubundaki bireylerin tümünde negatif, hasta grubunda ise toplam 41 hastanın 9'unda (%21,95) pozitif olarak saptadık. Bu pozitiflik oranı G_{1b} grubunda %7.3, G₂'de %9.75, G₃'de ise %4.87 idi. Anti-T düzeyleri ise kontrol grubunda ve hastalarımızın G_{1b} ve G₂ gruplarında normal sınırlarda iken G₃ grubunda normal değerinin yaklaşık iki katına (178,85±88,44 U/ml) ulaşıyordu. Anti-T değerleri guatr büyüklüğü ile doğru orantılı artış gösteriyordu (p<0.001). Sonuçlarımız iyot eksikliğinde artış mekanizması tam olarak bilinmese de tiroid antikorlarının artabileceğini göstermektedir. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1998;5(1):30-33]

Anahtar Kelimeler: Endemik guatr, iyot eksikliği, tiroid antikorları

Anti-thyroid antibodies in patients with endemic goitre

Anti-thyroid antibodies may be present in patients with endemic goitre. We evaluated the levels of antimicrozomal (anti-M), and antithyroglobulin (anti-T) antibodies in 41 patients with endemic goitre and 15 healthy subjects. Anti-M levels were negative in all healthy subjects while 9 (21.95%) of 41 patients had positive titers (G_{1b}; 7.3%, G₂; 9.75%, G₃; 4.87%). Anti-T levels were within normal range in healthy subjects, and patient groups of G_{1b} and G₂. But it was elevated in patient group G₃ (178.85±88.44 U/ml). Anti-T values were correlated directly with goitre size (p<0.001). Consequently, thyroid antibodies may be increased with an unknown mechanism in iodine-deficient patients. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1998;5(1):30-33]

Key Words: Endemic goitre, iodine deficiency, thyroid antibody

Tiroid dokusunun hacim olarak büyümesine guatr denir (1). Belirli bir bölge halkının % 5'inden fazlasını etkileyen ve belirli bir faktörün eksikliğine veya guatrojen bir maddenin kullanımına bağlı olarak görülen tiroid hiperplazileri için endemik guatr terimi

kullanılmaktadır (2, 3). Endemik guatrın başta gelen ve en önemli nedeni iyot eksikliğidir (4,5). Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid dokusuna karşı gelişen antijen-antikor komplekslerinin varlığı bilinmektedir. Bunların başlıcaları tiroglobuline karşı gelişen antikor

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Malatya

(anti-T) ve follikül hücresi mikrozomal peroksidaza karşı gelişen (anti-M) antikordur (6). Endemik guatrli hastalarda % 9 oranında anti-M, % 8.9 oranında da anti-M ve anti-T'nin birarada pozitif olduğu bildirilmiştir (7,8).

Bu çalışmada Malatya ilinde yaşayıp, polikliniğimize başvuran ve değişik derecelerde guatrli olan hastalarla sağlıklı kontrol gruplarında tiroid antikordur (anti-T ve anti-M) durumu araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında Ocak 1996 - Mart 1997 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışmaya polikliniğimize başvuran ve yaşları 4,5-24 yıl arasında değişen 41 guatrli hasta alındı. Kontrol (G₀) grubunu ise aynı bölgede yaşayan ve guatrli olmayan 15 kişi oluşturdu. Hasta ve kontrol grubundaki bütün bireylerde rutin fizik muayene ve ayrıntılı tiroid bezi muayenesi yapıldı. Hastalarda guatra eşlik eden başka hastalıkların olmamasına dikkat edildi, olanlar ise ekarte edildi. Bütün hastalarda tiroid bezi ultrasonografik olarak değerlendirildi. Serum, 24 saatlik idrar ve spot idrar örneklerinde iyot düzeyleri ölçüldü.

Hastalar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün modifiye kriterleri dikkate alınarak "tiroid bezi büyüklüklerine göre en küçükten en büyüğe doğru" G_{1b}, G₂ ve G₃ olmak üzere 3 gruba ayrıldı (2,4,6,8,9).

Serum ve idrarda iyot düzeyleri, iyon analizör yöntemi kullanılarak mg/L olarak ölçüldü ve µg/dl'ye çevrildi. T₃; ng/dl, T₄; µg/dl, TSH; µIU/ml, sT₃; pg/ml, sT₄; ng/dl olarak rutin laboratuvar yöntemleriyle ölçüldü. Anti-T immünoradiometrikassay (IRMA), anti-M ise indirekt hemaglutinasyon (IHA) yöntemleriyle ölçüldü. Anti-T için 100 U/ml'nin üzeri, anti-M için ise 1/400 ve üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

İstatistik: Mevcut parametrelerin korelasyonları için Spearman korelasyon testi, guatr derecesinin kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney -U testi uygulandı.

SONUÇLAR

Çalışma grubunu polikliniğe başvuran guatrli 41 hasta, kontrol (G₀) grubunu ise aynı bölgede yaşayan ve guatrli olmayan 15 kişi oluşturdu.

Kontrol (G₀) grubundaki 15 hastadan 7'si kız, 8'i erkek olup, yaş ortalamaları 15.9±1,29 yıl (8.5-24) idi. Hasta gruplarından G_{1b} deki 17 hastanın 3'ü erkek, 14'ü kız ve yaş ortalaması 13.6±0,99 yıl (4.5-18), G₂ deki 20 hastanın; 2'si erkek, 18'i kız ve yaş ortalaması 13,13±0,79 yıl (5-19), G₃ deki 4 hastanın tümü kız olup yaş ortalaması 20±2,12 yıl (15-24) idi.

Vakaların tiroid ultrasonografilerinde nodül veya Hashimoto tiroiditi düşündürcek bir bulgu yoktu. Serum iyot düzeyi (G₀; 6.37±0.61 µg/dl, G_{1b}; 5.35±0.37 µg/dl, G₂; 4.39±0.39 µg/dl, G₃; 4.13±0.93 µg/dl, p<0.05), yirmidört saatlik idrar iyotu (G₀; 59.6±4.69 µg/gün, G_{1b}; 48.5±5.50 µg/gün, G₂; 30.8±2.25 µg/gün, G₃; 39.4±10.7 µg/gün, p<0.05) ve spot idrar iyotu/kreatinin (µg/g) oranı (G₀; 83.54±9.96 µg/g, G_{1b}; 60.82±4.58 µg/g, G₂; 51.04±3.39 µg/g, G₃; 44.82±10.73 µg/g, p<0.05) guatr derecesi ile orantılı olarak azalma gösteriyordu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte T₄, sT₄ düzeyleri guatr derecesi ile orantılı olarak azalırken, TSH artıyordu (p>0.05). Sonuç olarak vakalarımızda hafif ve orta derecede iyot eksikliği olup, kontrol grubumuzda bile endemik guatr için önceden bildirilmiş olan sınırların altında (<100 µg iyot/g kreatinin) idrar iyot değerleri mevcuttu (2,3).

Hasta grupları ve kontrol grubuna ait tiroid hormon değerleri ile anti-T ve anti-M düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Anti-T düzeyleri; G₀'da; 16,9±29,57 U/ml (3,5-93,50), G_{1b}'de; 28,26±74,8 U/ml (3,40-316,1), G₂'de 54,4±58,9 U/ml (3,40-160) ve G₃'de 178,85 ± 176,89 U/ml (9-427) idi. G₀, G_{1b} ve G₂'de normal sınırlar (<100 U/ml) içinde olan bu değerler G₃'de normal değerinin iki katına (178,85± 176,89 U/ml (9-427) yaklaşmış olarak saptandı. Üçüncü grup ile diğer gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001, Tablo 1).

Anti-M, kontrol grubundaki bireylerin tümünde negatif idi (<1/400). Hasta grubunda ise 41 hastanın 9 (%21,95)'unda pozitif saptandı. Hasta gruplarına bakıldığında; G_{1b}'deki 17 hastanın 14'ünde negatif, bir hastada 1/400, iki hastada ise 1/1600 bulundu. G₂'deki 20 hastanın 4'ünde 1/1600, 16 hastada ise negatif idi. G₃'teki 4 hastanın ikisinde negatif, birinde 1/400 ve bir hastada 1/1600 olarak bulundu. Anti-M

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormon ve antikor düzeyleri

Gruplar	T3 (ng/dl) Ort ±SE (N:80-210)	sT3 (pg/ml) Ort ±SE (N:1,4 - 4,4)	T4 (µg/dl) Ort ±SE (N:4,5-12,5)	sT4 (ng/dl) Ort ±SE (N:0,4-2,4)	TSH (µIU/ml) Ort ±SE (N:0,4-4,5)	Anti-T (U/ml) Ort ±SE (N:< 100)	Anti-M** Ort ±SE (N:<1/400)
G ₀ (Kontrol, n=15)	187.6 ± 12.42	4.05 ± 0.21	9.60 ± 0.32	1.48 ± 0.07	1.73 ± 0.28	16.9 ± 7.63*	<1/400(15)
G _{1b} (17 hasta)	179 ± 10.09	3.58 ± 0.22	9.08 ± 0.41	1.44 ± 0.13	2.01 ± 0.22	28.26 ± 18.14	<1/400 (14) 1/400 (1) 1/1600 (2)
G ₂ (20 hasta)	187 ± 7.94	4.08 ± 0.36	8.17 ± 0.46	1.25 ± 0.11	2.77 ± 0.61	54.4 ± 13.17	<1/400 (16) 1/1600 (4)
G ₃ (4 hasta)	190,9 ± 21	3.42 ± 0.45	7.79 ± 1.29	1.23 ± 0.2	0.93 ± 0.54	178.85 ± 88.5*	<1/400 (2) 1/400 (1) 1/1600 (1)

* p < 0.001 (G₀-G₃)

** : Anti-M sütununda parentez içi rakamlar hasta sayılarını göstermektedir.

pozitifliğinin hasta gruplarındaki dağılım yüzdesi G_{1b}'de; % 7,3, G₂'de % 9,75, G₃'de ise % 4,87 idi.

TARTIŞMA

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid dokusuna karşı gelişen antijen-antikor komplekslerinin olduğu bilinmektedir. Bunlar; tiroglobulin, kolloid doku ve mikrozomlara karşı gelişen antikorlardır. Tiroglobuline karşı gelişen antikora anti-tiroglobulin antikor (anti-T) denir. Follikül hücresi mikrozomlarına karşı gelişen antikora ise tiroid peroksidazı veya antimikrozomal antikor (anti-M) denir (6). Anti-T, IgG yapısında olup otoimmün tiroid hastalıklarının tanısında önem taşır. Graves, Hashimoto hastalığı, idiopatik miksödem yanısıra hipotiroidi, ötiroidi ve hipertiroidide de artabileceği gösterilmiştir (7-10). Otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid antikorlarının görülmesi yaş ilerledikçe, özellikle kadınlarda artmaktadır. Bu antikorların görülme sıklığı ilk iki dekatta %10 iken altıncı dekatta %30 düzeylerine çıkmaktadır. Bunlar tiroid hücrelerinde DNA sentezini artırıp replikasyonu provoke etmekte, dolayısıyla tiroid bezinde büyümeyi sağlamaktadırlar (11).

Endemik guatrda tiroid antikorlarının durumu çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (6-8,11-13). Bir çalışmada endemik guatr bölgesindeki hastaların % 9'unda anti-M düzeylerinin pozitif (1/400 ve üzeri) olduğu, ancak hiç birinde anti-T pozitifliğine rastlanmadığı bildirilmiştir (7). Roti ve ark. (8) ise anti-M ve anti-T'nin birlikte pozitifliğinin daha çok evre II olgularda ve % 8,9 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise 9 hastanın 6'sında anti-M düzeyinin pozitifliği ile birlikte tiroid bezinde hassasiyet olduğu belirtilmiştir (6). Bir başka

çalışmada endemik ve ötiroidik guatrli olan kızlarda tiroid antikorlarına rastlanmamıştır (11). Benmiloud ve arkadaşlarının (12) çalışmasında da endemik guatrli 40 hastanın hiçbirinde anti-M pozitifliğine rastlanmadığı bildirilmiştir.

Endemik guatrda tiroid antikorlarının pozitif olmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayvan çalışmalarında iyot eksikliği olan ratlarda tiroid bezinin TSH'na hassas hale geldiği ve böylece TSH düzeyi normal iken anti-M düzeyinin artmasının bazı tiroid hücrelerinin TSH'na olan duyarlılığının artmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (6).

Çalışmamızda anti-M düzeylerini kontrol grubundaki bireylerin tümünde negatif, hasta grubunda ise toplam 41 hastanın 9'unda (%21,95) pozitif olarak saptadık. Pozitiflik oranı G_{1b} grubunda % 7,3, G₂'de % 9,75, G₃'de ise % 4,87 idi. Bu sonuçlar anti-M düzeyinin guatr derecesi ile arttığını göstermektedir. Ancak G₃ grubunda gözlediğimiz düşük pozitifliğin muhtemelen G₃ grubundaki hasta popülasyonumuzun sayıca azlığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anti-T düzeylerinin ise kontrol grubunda ve hastalarımızın G_{1b} ve G₂ gruplarında normal sınırlarda olduğunu, fakat G₃ grubundakilerde normal değerinin yaklaşık iki katına (178,85±176,89 U/ml) ulaştığını gözlemledik. Kontrol grubu ile G_{1b} grubu arasında (p<0.05) ve kontrol grubu ile G₂ grubu arasında (p<0.05), kontrol grubu ile G₃ grubu arasında (p<0.001) anti-T açısından anlamlı istatistiksel farklılıklar vardı (Tablo 1). Anti-T değerleri guatr büyüklüğü ile doğru orantılı artış gösteriyordu. En yüksek anti-T değerleri G₃ grubundaki hastalara aitti.

Sonuçlarımız mevcut literatür bilgileriyle uyumlu olarak, iyot eksikliğinde artış mekanizması tam olarak bilinmese de tiroid antikorlarının artabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Fenzi GF, Giusti LF, Lombardi FA, et al. Neuropsychological assesment in school children from an area of moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1990;13:427-31.
2. Koloğlu S. Türkiye'de Endemik Guatr. *Elif Matbaacılık*, Ankara 1984:1-64.
3. Chaaouki ML, Maoui R, Benmiloud M. Comperative study of neurological and myxoedematous cretenism associated with severe iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1988;28:399-408.
4. Eltom M, Hofvander Y, Torelm I. Endemic goitre in the Darfur region (Sudan). *Acta Med Scand* 1984;215: 467-75.
5. Lamberg BA. Endemic goitre-iodine deficiency disorders. *Ann Med* 1991; 23:376-80.
6. Sugawara M, Summer CN, Kobayashi A, et al. Thyroid peroksidase in endemic goiter tissue. *J Endocrinol Invest* 1990;13:893-99.
7. Burgi U, Scazziga BR, Rosselet PO, et al. Can serum thyroglobulin predict the effect of thyroid hormone therapy on goitre growth? *Acta Endocrinol* 1988;119:118-24.
8. Roti E, Gardini E, Damato L, et al. Goiter size and thyroid function in an endemic goiter area in Northern Italy. *J Clin Endocrinol Met* 1986;63:558-63.
9. Alter CA, Moshang T. Thyroid diagnostic dilemma. *Ped Clin North Am* 1991;38:567-77.
10. Fenzi GF, Ceccarelli C, Macchia E, et al. Reciprocal changes of serum thyroglobulin and TSH in residents of a moderate endemic goitre area. *Clin Endocrinol* 1985;23;115-22.
11. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. *Ped Clin North Am* 1987;34: 891-905.
12. Benmiloud M, Chaouki ML, Gutekunst R, Teichert HM, Wood GW, Dunn JT. Oral iodized oil for correcting iodine deficiency: Optimal dosing and outcome indicator selection. *J Clin Endocrinol* 1994; 79:20-24.
13. Steven CB, Andre M, Glen FM, et al. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol* 1989; 31:453-65.

Yazışma adresi: Dr. Ayşe BALAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
44069 MALATYA
Tel/Fax :422-3410259