



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**3-18 YAŞ ARALIĞINDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ERGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

ANKARA

2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**3-18 YAş ARALIĞINDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ERGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. şenay SAVAş ERDEVE

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, sabırla ve büyük bir ilgiyle tezimi yürütmeme yardımcı olan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağım tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Şenay Savaş Erdeve'ye, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Zehra Aycan'a ve Çocuk Endokrinoloji Eğitim Görevlisi Sayın Prof. Dr. Semra Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimleri ile bizlere katkıda bulunan değerli hocalarıma, değerli başasistanlara ve değerli uzmanlara,

Başta Uzm. Dr. Erdal Kurnaz olmak üzere tüm Endokrinoloji Kliniği doktor, hemşire ve çalışanlarına,

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan, maddi manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim canım annem Ayşe Ergin ve canım babam Battal Ergin'e, varlıklarından güç aldığım, bu zorlu süreçte sabırla yanımda olan çok sevgili ablam Demet Ergin ve çok sevgili kardeşim Ertuğrul Ergin'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi.....	2
2.2. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması ve Etkileri	3
2.3. İyot Metabolizması ve İyot Eksikliği.....	5
2.4. Hipotiroidi.....	8
2.4.1. Konjenital Hipotiroidi	9
2.4.2. Kazanılmış Hipotiroidizm.....	9
2.5. Subklinik Hipotiroidi (SH).....	10
2.5.1. Subklinik Hipotiroidi Tanımı	10
2.5.2. Subklinik Hipotiroidi Etyolojisi	11
2.5.3. Subklinik Hipotiroidi ve Moleküler Genetik	13
2.5.4. Subklinik Hipotiroidi’de Klinik Bulgular	14
2.5.5. Subklinik Hipotiroidi ve Büyüme	15
2.5.6. Subklinik Hipotiroidi ve Dislipidemi.....	16
2.5.7. Subklinik Hipotiroidi ve Karbonhidrat Metabolizması.....	18
2.5.8. Subklinik Hipotiroidi ve Kognitif Fonksiyon	18
2.5.9. Subklinik Hipotiroidi ve Nöromusküler Fonksiyon.....	19
2.5.10. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyak Fonksiyon.....	19
2.5.11. Subklinik Hipotiroidi ve Kan Basıncı	20
2.5.12. Subklinik Hipotiroidi ve İnflamasyon.....	21
2.5.13. Subklinik Hipotiroidide Klinik Seyir	21
2.5.14. Subklinik Hipotiroidi ve Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene	26
3.3. İdrar İyot Ölçümü.....	30
3.4. Tiroİd Ultrasonografi	30
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	30
4. BULGULAR	32
4.1. Subklinik Hipotiroidili Olguların Tanıda Demografik, Klinik, Antropometrik ve Laboratuvar Özellikleri	32
4.2. İzlemİN Üçüncü Ayında Demografik, Klinik, Antropometrik ve Laboratuvar Özellikler	36
4.3. İzlemin Birinci Yılında Demografik, Klinik, Antropometrik ve Laboratuvar Özellikler	38
4.4. Tüm İzlemlerde Tiroİd Fonksiyon Testlerinin Diğer Parametreler İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi.....	41
4.5. Olguların Tanı ve İzlem Verilerinin Karşılaştırılması	42
4.5.1. Tanı, Üçüncü Ay ve Birinci Yıl Verilerinin Karşılaştırılması	42
4.5.2. Tanı ve 1. Yıl Verilerinin Karşılaştırılması.....	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	68
EK 1. HASTA İZLEM FORMU	78
EK 2. ETİK KURUL ONAM FORMU	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

AÇSAP	: Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
Anti-TPO	: Antitiroid Peroksidaz
Anti Tg	: Anti Tiroglobülin
CRP	: C-Reaktif Protein
DIT	: Diiyodotirozin
D1	: Tip 1 Deiyodinaz
D2	: Tip 2 Deiyodinaz
D3	: Tip 3 Deiyodinaz
DUOX2	: Dual Oksidaz 2
GH	: Büyüme Hormonu
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
hsCRP	: Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KY/TY	: Kemik Yaşı / Takvim Yaşı
LDL-C	: Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein Kolesterol
MIT	: Monoiyodotirozin
NIS	: Sodyum İyot Transporter
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
rT ₃	: Reverse Triiyodotironin
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SGA	: Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı
SH	: Subklinik Hipotiroidi
sT ₄	: Serbest Tiroksin (tetraiyodotironin)
sT ₃	: Serbest Triiyodotironin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi
Tg	: Tiroglobulin
TG	: Trigliserid
TGF-beta	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon

TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör
USG	: Ultrasonografi
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-C	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
WBC	: Beyaz Küre



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Tiroid hormon biyosentezi ve salınımı	4
Şekil 2. Tanı ve izlemde TSH düzeyleri	44
Şekil 3. Tanı ve izlemde sT ₄ düzeyleri	44
Şekil 4. Tanı ve izlemde sT ₃ düzeyleri	45



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Toplumda iyot durumunu değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütünün önerdiği aralıklar	7
Tablo 2.	Geçici Subklinik Hipotiroidi Nedenleri	11
Tablo 3.	Kalıcı Subklinik Hipotiroidi Nedenleri	11
Tablo 4.	Aşkar hipotiroidinin ve subklinik hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi	16
Tablo 5.	Tanıda subklinik hipotiroidili grupta demografik veriler ve puberte evrelemesi	33
Tablo 6.	Tanıda subklinik hipotiroidili grupta fizik muayene bulguları	34
Tablo 7.	Tanıda subklinik hipotiroidili grupta tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi ve tiroid ultrasonografi bulguları.....	35
Tablo 8.	Tanıda subklinik hipotiroidili grupta laboratuvar bulgular	36
Tablo 9.	İzlemin üçüncü ayında fizik muayene bulguları	37
Tablo 10.	İzlemin üçüncü ayında tiroid fonksiyon testleri ve idrar iyot durumu	37
Tablo 11.	İzlemin birinci yılında demografik veriler ve puberte evrelemesi	38
Tablo 12.	İzlemin birinci yılında fizik muayene bulguları.....	39
Tablo 13.	İzlemin birinci yılında tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi ve tiroid ultrasonografi bulguları	40
Tablo 14.	İzlemin birinci yılında laboratuvar bulgular.....	41
Tablo 15.	Tanı, üçüncü ay ve birinci yılda antropometrik veriler, kalp tepe atımı ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 16.	Tanı, üçüncü ay ve birinci yılda tiroid fonksiyon testlerinin ve idrar iyot düzeyinin karşılaştırılması	43
Tablo 17.	Tanı ve izlemin 1. yılı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 18.	Tüm olguların tanı ve izlemdeki TSH düzeyleri.....	47
Tablo 19.	Tüm olguların tanı ve izlemdeki iyot durumları	48

ÖZET

3-18 YAŞ ARALIĞINDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Subklinik hipotiroidizm sT4 ve sT3 düzeyi normalken, TSH düzeyinin yaşa göre normal referans aralığın üzerinde olmasıdır. Çocuklarda subklinik hipotiroidizm prevalansının %2'den az olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda sınırlı olsa elde edilen kanıtlara göre subklinik hipotiroidi kendi kendini sınırlayan bir durumdur ve aşikar hipotiroidizme progresyon oranı düşüktür. Bununla birlikte, çocukluk çağında tiroid hormonlarının büyüme, ergenlik ve metabolizmanın düzenlenmesinde çok önemli rolleri olduğu için, düzenli izlem aşikar hipotiroidiye ilerlemiş olguları tespit etmek için büyük önem taşır. Bu çalışmadaki amacımız 3-18 yaş arasında vücut kitle indeksi 85. persentilin altında olup, guatrı bulunmayan ve tiroid otoantikorları negatif subklinik hipotiroidi tanı olguları klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirmek ve çocuklarda subklinik hipotiroidinin klinik seyri hakkında fikir sahibi olmaktır.

Gereç – Yöntem: Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne 02.03.2016-17.02.2017 tarihleri arasında başvuran, 3-18 yaş arasında, vücut kitle indeksi 85. persentilin altında, boy SDS -2.5'un üzerinde olan, guatrı bulunmayan, otoimmün olmayan subklinik hipotiroidi tanısı alan 25 hasta dahil edildi. Subklinik hipotiroidili olgular tanıda ve tedavisiz izlemin 3. ayı ve 1. yılında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 25 subklinik hipotiroidili olgunun yaş ortalaması 9.65 ± 2.89 yıldır. Olguların 17'si (%68) kız, 8'i (%32) erkekti. Olguların %68'i prepubertal, %32'si pubertal evredeydi ve %36'sında ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif idi. Tiroid stimüle edici hormon düzeyi ortalaması tanıda 6.92 ± 0.92 μ IU/ml, izlemin 3. ayında 4.77 ± 1.57 μ IU/ml, izlemin 1. yılında 4.51 ± 1.79 μ IU/ml bulundu. İzlemin birinci yılında subklinik hipotiroidinin %73.7 oranında düzeldiği görüldü. Birinci yılda subklinik hipotiroidisi düzelen ve subklinik hipotiroidisi devam eden olguların tanı TSH, sT4 düzeyleri, yaş, puberte ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bir yıllık izleminde aşikar hipotiroidi gelişen olgu olmadı. Olguların tanı idrar iyot düzeyi 3. ay idrar iyot düzeyine göre anlamlı olarak yüksekti

($p=0.049$). Birinci yıl idrar iyot düzeyi ise tanı ve 3. ay idrar iyot düzeyiyle benzerdi. Tanıda olguların boy SDS ortalaması -0.71 ± 0.87 , VKİ SDS ortalaması -0.31 ± 0.77 ; izlemin 1. yılında boy SDS ortalaması -0.68 ± 0.79 , VKİ SDS ortalaması -0.65 ± 1.11 olup, olguların boy SDS ve VKİ SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İzleminde TSH düzeyi normale dönen hastaların VKİ SDS'lerinde azalma olduğu görüldü ($p=0.011$). Tanı ve izlemin birinci yılında kalp tepe atımı, diyastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, CRP düzeyleri ve tiroid volümü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İzlemin birinci yılında sistolik kan basıncı ve sensitif CRP değeri tanıya göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak subklinik hipotiroidisi devam eden grupta hipertansif olan olgu yoktu ve bu grupta sistolik kan basıncının ve sensitif CRP değerinin tanıya benzer olduğu görüldü.

Sonuç: Otoimmün olmayan, normal vücut kitle indeksine sahip, TSH düzeyi 5.5 – 10 $\mu\text{IU/ml}$ arasında olan subklinik hipotiroidili çocuklarda izlemin 3. ayında subklinik hipotiroidinin %68.2 oranında, izlemin 1. yılında ise %73.7 oranında düzeldiği görüldü. Bu grupta bir yıllık izleminde aşikar hipotiroidiye ilerleme olmadı ve tedavisiz izleminde subklinik hipotiroidinin boy SDS, vücut kitle indeksi SDS, kan basıncı, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Subklinik Hipotiroidi, Çocuk, Adölesan, Antropometri, Kan Basıncı, Lipid Metabolizması, Glukoz Metabolizması

ABSTRACT

EVALUATION OF CASES WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN THE RANGE OF 3-18 AGE

Introduction: Subclinical hypothyroidism is defined when TSH levels are above the normal reference interval according to age and sT₄ and sT₃ levels are normal. It is estimated that the prevalence of subclinical hypothyroidism in children is less than 2%. According to evidence available in children, subclinical hypothyroidism is a self-limiting condition and has a low rate of progression overt hypothyroidism. However, in childhood thyroid hormones play crucial roles in regulating growth, puberty and metabolism. Regular follow-up is extremely important to detect cases of overt hypothyroidism. Our aim in this study was to evaluate clinical, laboratory and imaging findings of subclinical hypothyroidism (cases between 3-18 years of age, body mass index below 85th percentile, with negative thyroid autoantibodies) and to have an idea about the clinical course of subclinical hypothyroidism in children.

Subjects and Methods: Our study included 25 patients who were diagnosed as non-autoimmune subclinical hypothyroidism without goitre, between the ages of 3 and 18, body mass index below the 85th percentile, height SDS over -2.5 and visit to Health Sciences University Ankara Dr. Sami Ulus Maternity, Children Health and Disease Training and Research Hospital, Endocrinology Polyclinic between 02.03.2016-17.02.2017 dates. Subclinical hypothyroid cases were evaluated at the 3rd month and 1st year of the follow-up without treatment.

Results: The mean age of 25 subclinical hypothyroid patients included in the study was 9.65 ± 2.89 years. Seventeen (68%) of the cases were female and 8 (32%) were male. Seventeen (68%) of the cases were prepubertal and 8 (32%) were pubertal and 36% were positive for thyroid disease in the family. The mean TSH level was 6.92 ± 0.92 μ IU / ml in the diagnosis, 4.77 ± 1.57 μ IU / ml in the third month and 4.51 ± 1.79 μ IU / ml in the first year of follow-up. In the first year of follow-up, 73.7% of subclinical hypothyroidism was recovered. There was no statistically significant difference between cases with persistent subclinical hypothyroidism and cases with subclinical hypothyroidism recovery in the first year in terms of TSH and sT₄ levels at diagnosis, age, puberty and sex. There was no overt hypothyroidism in one-year follow-up. The study entry urine iodine level of the cases was significantly higher

than the 3rd month urine iodine level ($p = 0.049$). The urine iodine level in the first year was similar to the diagnosis and urine iodine level in the third month. The mean height SDS of the patients was -0.71 ± 0.87 , the mean BMI SDS was -0.31 ± 0.77 at diagnosis; in the first year of the follow-up, the mean height SDS was -0.68 ± 0.79 , the mean BMI SDS was -0.65 ± 1.11 and there was no statistically significant difference between the height SDS and BMI SDS. In the follow-up, there was a decrease in BMI SDS in patients whose TSH levels normalized ($p = 0.011$). There was no statistical significant difference between heart rate, diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, fasting insulin level, HOMA-IR, hemoglobin, white blood cell, platelet, CRP levels and thyroid volume in diagnosis and in the first year of follow-up. In the first year of follow-up, systolic blood pressure and sensitive CRP value were significantly higher than the diagnosis. However, there was no hypertensive case in the ongoing group with subclinical hypothyroidism and it was seen that the systolic blood pressure and the high sensitive CRP value were similar in this group.

Conclusion: Subclinical hypothyroidism improved in 68.2% at the third month of follow-up and 73.7% in the first year of follow-up in children with subclinical hypothyroidism who are non-autoimmune, had normal body mass index and TSH level between 5.5-10 $\mu\text{IU} / \text{ml}$. In this group, there was no overt hypothyroidism progression in one-year follow-up and subclinical hypothyroidism was concluded to have no effect on height SDS, body mass index SDS, blood pressure, glucose and lipid metabolism without treatment.

Key Words: Subclinical Hypothyroidism, Child, Adolescent, Anthropometry, Blood Pressure, Lipid Metabolism, Glucose Metabolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidizm sT₄ ve sT₃ düzeyleri normalken, TSH düzeyinin yaşa göre normal referans aralığın üzerinde olması olarak tanımlanır (1). Erişkinlerde subklinik hipotiroidizm prevalansı %1-10 olup, çocukluk ve adolesan dönemde epidemiyolojik çalışmalar yetersiz olmasına karşın subklinik hipotiroidizm prevalansının %2'den daha az olduğu tahmin edilmektedir (1-3). Subklinik hipotiroidi tanısı esas olarak laboratuvar değerlendirme ile konur çünkü çoğu hastada tiroid disfonksiyonunun semptom ve bulguları yoktur veya çok azdır. Subklinik hipotiroidili çocukların tiroid hormonlarıyla tedavi edilip edilmeyeceği konusu da net değildir. Bu konuda kontrollü pediatrik çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca çocuklarda subklinik hipotiroidizmin doğal seyri ile ilgili az sayıda prospektif çalışma vardır. Yetişkinlerde subklinik hipotiroidide aşikar hipotiroidiye ilerleme, lipit profilinde bozulma, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve bilişsel işlev bozukluğu görülebilmektedir. Çocuklarda ise sınırlı olsa elde edilen kanıtlara göre subklinik hipotiroidi kendi kendini sınırlayan bir durumdur ve aşikar hipotiroidizme progresyon oranı düşüktür. Bununla birlikte, çocukluk çağında tiroid hormonlarının büyüme, ergenlik ve metabolizmanın düzenlenmesinde çok önemli rolleri olduğu için, düzenli izlem aşikar hipotiroidiye ilerlemiş olguları tespit etmek için büyük önem taşır (4). Tedavi ve izlemle ilgili sorunları açıklığa kavuşturmak için subklinik hipotiroidili çocuklarda yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki amacımız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, 3-18 yaş arasında vücut kitle indeksi 85. persentilin altında olup, boy SDS -2.5'un üzerinde olan, guatrı bulunmayan ve tiroid otoantikorları negatif otoimmün olmayan subklinik hipotiroidi tanılı olguları klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirmek ve çocuklarda subklinik hipotiroidinin klinik seyri hakkında fikir sahibi olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROID BEZİ EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi anatomik olarak boynun ön kısmında yer alan, at nalı şeklinde iki yan lob ve bunları birleştiren isthmusu ihtiva eden bir iç salgı bezidir. Erişkin bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Lobların ortalama uzunluğu 2.5-4 cm, kalınlığı 1-1.5 cm ve genişliği 1.5-2 cm'dir. Kanlanması oldukça fazla olan tiroid bezine dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımı olur. Tiroid bezi başlıca eksternal karotid arterden çıkan süperior tiroid arter ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterden beslenir. Süperior, lateral ve inferior tiroid venler ise tiroid bezinin venöz drenajını sağlar (5). Yüksek lenfatik drenaja da sahip olan tiroid bezinin innervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik sinirler ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (6).

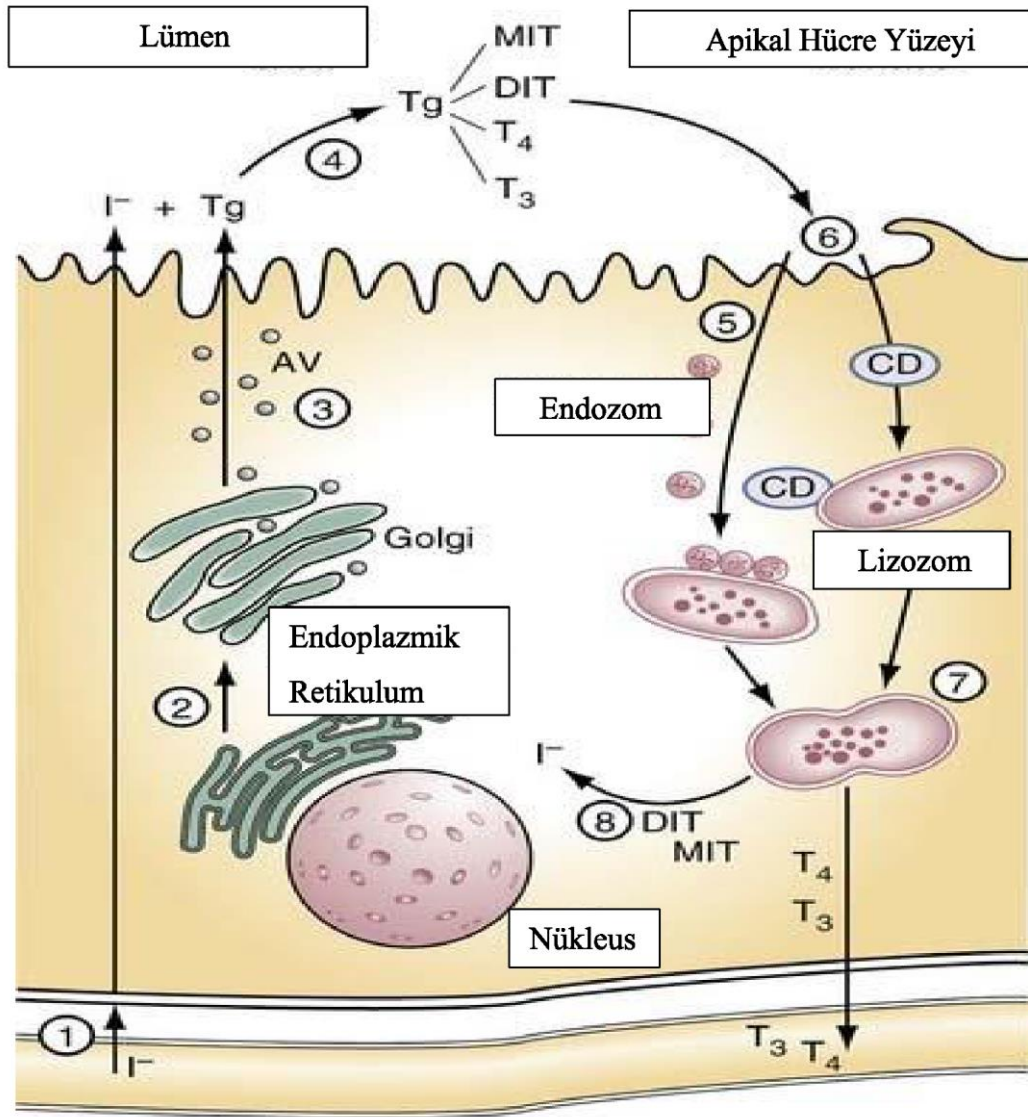
Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi gestasyonel 3. haftada başlar. Dil kökündeki endodermal büyümeden köken alan tiroid bezi 7. haftada trakeadaki yerine yerleşir. Tiroglossal kanal bu yer değiştirme sırasında oluşur ve yaklaşık 40. günde atrofiye uğrayarak kaybolur. Tiroid bezi bu göç esnasında 4. haftada median isthmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki formunu kazanır ve her iki taraftan nöral krest kökenli ultimobronkiyal yapılar ile birleşir. Tiroid bezinde kalsitonin salgılayan parafoliküler c hücreler ultimobronkiyal yapılardan oluşur, ayrıca foliküler hücrelerinde bu yapılardan gelişebilme ihtimalinin olduğu bilinmektedir. Embriyolojik yaşamın 8. haftasında hücreler tübüler form oluşturur ve 10. haftada foliküller oluşup daha sonrasında kolloid birikimi başlar. Tiroid hormon sentezi 11-12. haftada başlar (7).

Histolojik olarak tiroid bezi foliküllerden meydana gelir. Tiroid parankim dokusu stroma içinde bulunan 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. En yüksek yüzdeye sahip olan folikül hücreleri tiroid hormon biyosentezini yapar. Kalsitonin sentez ve salınımını yapmakta olan parafoliküler c hücreleri folikül epitel hücreleri arasında ya da tiroid interstisyumunda bulunur. Parafoliküler c hücreleri bol mitokondrilerinin bulunması ve folikül lümenine sınırlarının olmaması ile folikül hücrelerinden ayrılırlar. Görevini yitirmiş ultimobronkial cisim artıklarından oluşan epitel hücreleri ise üçüncü hücre grubunu oluşturur (8). Tiroid folikülü tek tabaka küboid epitel hücreleri ile döşelidir, kolloid içeren bir lümeni vardır ve küresel bir

yapıya sahiptir. Tiroid lobülleri ise tek arterden beslenen ve 20-40 folikül içeren yapılardır (9). Folikül hücrelerince sentezlenen tiroglobulin folikül lümenine salınır ve burada bulunan kolloid içinde depolanır (6).

2.2.TİROİD HORMON SENTEZİ, METABOLİZMASI VE ETKİLERİ

Hipotalamusda sentezlenen tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) portal vasküler sistem aracılığı ile hipofize gelerek tirotrop hücrelerden tiroid stimüle edici hormon (TSH) sentez ve salınımını uyarır. Tiroid stimüle edici hormon, tiroid folikül hücresi membranında bulunan G protein bağımlı TSH reseptörüne bağlanır ve tiroid hormon biyosentezini başlatır (10). Tiroid follikül hücreleri tiroid hormon biyosentezini yapmakla görevlidir. İyot bu sentezdeki ana maddelerden biridir. Folikül hücrelerine sodyum iyot transporter ile (NIS) inorganik formda alınan iyot bir dizi metabolik basamaktan geçtikten sonra tiroid hormon sentezi gerçekleşir. Bu basamakları özetleyecek olursak ilk önce iyot tiroid tarafından tutulur, okside edilir ve elektrokimyasal gradiyent farkı ile folikül hücresinin apikal yüzeyine iner. Tiroglobulinin (Tg) polipeptid zinciri endoplazmik retikulumun yüzeyinde sentezlenir ve daha sonra lümeninde translokasyona tabi tutulur. Daha sonra karbonhidrat birimlerinin sentezi başlar ve konformasyonel değişiklikler ile polipeptit zincirleri kararlı dimerlere dönüşür. Tiroglobulin, karbonhidrat birimlerinin tamamlandığı golgi cisimciğine girer ve noniyodine tiroglobulin küçük veziküllerde apikal yüzeye gider. Apikal yüzeyde tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin molekülleri iyodine olur. Oluşan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) tiroid peroksidaz ile birleşerek iyodotironinleri (triiodotironin-T3, tetraiodotironin-T4) oluşturur. Mikropinositoz ile alınan iyodine Tg, proteoliz ve hormon salınım işlemlerinin olduğu endozomal-lizozomal yola girer. Alternatif olarak, makropinositoz ile alınan Tg, kolloid damlacıkları ile lizozomlara gider. Tiroglobulin proteolize olur ve iyodotironinler dolaşıma verilir. Tiroid içinde kalan iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile iyot ayrışır ve bu iyot tekrar hormon sentezinde kullanılır. Ayrıca deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü de sağlanır. (Şekil 1) (11)



Şekil 1. Tiroid hormon biyosentezi ve salınımı

Tiroid bezi, T_4 'ün tek kaynağıdır. Doğumdan sonra dolaşımdaki T_3 'ün çoğu, periferik dokulardaki monodeiyodinasyon yoluyla T_4 'ün T_3 'e dönüşmesi ile üretilir. Monodeiyodinasyon, iyodotironin molekülünün dış (fenolik) halkasında veya iç (tirosil) halkasında meydana gelebilir. Tetraiyodotironin (T_4)'ün dış halkasının monodeiyodinasyonu ile üretilen T_3 , tiroid nükleer reseptörü için en yüksek afinitesi olan tiroid hormon formudur. Tetraiyodotironin (T_4)'ün iç halkasının monodeiyodinasyonu, aktif olmayan bir metabolit olan reverse T_3 (rT_3)'ü üretir. Hemen hemen dolaşımdaki tüm rT_3 , periferik dönüşümden kaynaklanır ve sadece %2-3'ü direk olarak tiroid bezinde yapılır. Deiyodinasyon işleminde tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2), tip 3 deiyodinaz (D3) olmak üzere 3 tip enzim bulunur.

Bu enzimler selenoprotein yapısındadır. Dolayısıyla tiroid hormonlarının yapımı ve metabolizmasında iki eser element olan selenyum ve iyot çok önemli rol oynar (12).

Tiroid hormonlarının vücudumuzda bulunan hemen hemen her hücre üzerine etkisi vardır. Büyüme, gelişme, metabolizma ve birçok sistem üzerine tiroid hormonunun etkilerini özetleyecek olursak (10);

- Neredeyse tüm hücrelerde enzimlerin, yapısal ve taşıyıcı proteinlerin miktarında artışa yol açar.
- Bazal metabolik hızı artırır, vücut sıcaklığını düzenler. Bu etkiyi oluşturmada membran sodyum potasyum ATP-az pompasını aktive etmesi ve mitokondriyal enzim sentezini stimüle etmesi rol oynar.
- Fetal, neonatal, çocukluk dönemlerinde büyüme ve gelişmenin gerçekleşmesinde etkilidir. Bu etkiyi büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in sentez ve aktivitesini artırarak yapar. Ayrıca epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, eritropoietinin de salınımını artırır.
- Fetal ve neonatal beyin gelişiminde rol alır. Nöronların göçü ve matürasyonuna etki eder, sinaptik yoğunluğu ve miyelinizasyonu artırır.
- Beta adrenerjik reseptörlerin katekolaminlere olan sensitivitesini artırır.
- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri vardır. Kardiyak kasılabilirliği artırır.
- Lipit, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik asitlerin metabolizmasında etkin rol alır. Diğer hormonların aktivasyonu üzerine önemli etkileri vardır.
- Yağ mobilizasyonu ve yağ asitlerinin oksidasyonu üzerine etkileri vardır. Plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerine düşürücü yönde etki eder.
- Glukozun hücre içine girmesine, glukoneogenez ve glukojenolizin uyarılmasına etki eder.
- Kemik metabolizmasına ve osteblastik/osteoklastik remodelinge etkileri vardır.

2.3. İYOT METABOLİZMASI VE İYOT EKSİKLİĞİ

İyot tiroid hormon sentezi için gerekli bir elementtir. Bağırsaklardan iyodid olarak emilen iyot dolaşımda serbest veya proteine bağlı inorganik iyot olarak

bulunur. Düzeyi 0.8-6 mikrogram/L arasındadır ve yarı ömrü yaklaşık 8 saattir. Plazma iyodunun büyük bir kısmı tiroid bezi tarafından tutulur. İyodun önemli düzeyde bulunduğu bir diğer organ da timustur. Bundan ötürü iyodun immün sistem üzerine etkilerinin olduğu da düşünülmektedir. Plazma iyodunun tiroid bezi tarafından yakalanması sodyum-iyot-simporter (NIS) proteini tarafından sağlanmaktadır. Sodyum-iyot-simporter (NIS)'in ekspresyonu TSH ile artar. İnterlökinler, tümör nekroz faktör (TNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) ve estradiol NIS ekspresyonunu azaltır ve iyot yakalanmasını azaltır. İyot yüklenmesi durumunda NIS ekspresyonunda azalma ve iyot organifikasyonunda düşme ile Wolf-Chaikoff etki ortaya çıkmaktadır. Sodyum-iyot-simporter (NIS) fonksiyonu tiosiyanat, bazı gıdalar, sigara içilmesi, perklorat (su dezenfektanı), nitrat ve lityum tarafından bozulabilmektedir. Sodyum-iyot-simporter (NIS) proteini ayrıca tükürük ve gözyaşı bezleri, mide, ince bağırsak, böbrek, plasenta, over ve meme dokusunda da bulunmaktadır. Bu organların iyot yakalama kapasitesi olmasına karşın, tiroid hormon sentezi sadece tiroid bezinde gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda T₃ içinde %59, T₄ içinde %65 oranında iyot içeriği olduğu gösterilmiştir (13) .

Çocuklarda günlük alınması gereken ortalama iyot miktarı 0-5 yaşta 90 mikrogram/gün, 6-12 yaşta 120 mikrogram/gün, 12 yaştan sonra 150 mikrogram/gündür. Günlük alınan iyodun yaklaşık %90'ı idrarla atılmaktadır. İdrar iyot düzeyi bireyin iyot durumunu yansıtır. İdrar iyot düzeyinin 100 mikrogram/l altında olması yetersiz iyot düzeyini yansıtmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü idrar iyot durumuna göre toplumların değerlendirilmesini önermektedir (Tablo 1) (14).

Tablo 1. Toplumda iyot durumunu değerlendirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği aralıklar

İdrar İyotu ($\mu\text{g/l}$)	İyot Alımı	İyot Durumu
Okul Çağı Çocukları		
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Optimum
200-299	Yeterliden daha fazla	Yatkınlığı olan grupta iyotun indüklediği hipertiroidizm riski
≥ 300	Aşırı	Olumsuz sağlık sorunları riski (iyotun indüklediği hipertiroidizm, otoimmün tiroid hastalığı)
Gebe Kadınlarda		
<150	Yetersiz	
150-249	Yeterli	
250-499	Yeterliden daha fazla	
≥ 500	Aşırı	
Laktasyondaki Kadın		
<100	Yetersiz	
≥ 100	Yeterli	
2 yaş altındaki çocuklar		
<100	Yetersiz	
≥ 100	Yeterli	

İyot eksikliği tiroid folikülünde tiroglobulinin yetersiz iyodinizasyonu, zayıf iyodine ürünler monoiyodotirozin (MIT) ve T_3 yapımında artış, diiyodotirozin (DIT) ve T_4 yapımında azalma ile sonuçlanır. MIT/DIT ve T_3/T_4 oranındaki artış iyot eksikliğini yansıtır. Bununla birlikte iyot eksikliğinde bu değişiklikler sıklıkla normal sınırlar içinde kalır. Kronik iyot eksikliği TSH konsantrasyonunda artış ve subklinik hipotiroidizmi içeren bir tiroid hormon tablosu ile birliktedir. Düşük iyot alımı T_3 ve T_4 'ün yapımının azalması ve bu durumu düzeltmek için TSH düzeyinin artması ile sonuçlanır. TSH aynı zamanda tiroid büyümesini uyarır ve böylece guatr iyot eksikliğinde kompanse edici bir yanıt olarak ortaya çıkar (13).

İyot eksikliği en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir çünkü önlenabilir zeka geriliğinin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (15). İyot yetersizliği olan bölgelerde doğan çocuklar nörolojik bozukluklar ve mental retardasyon açısından risk altındadır. İyot eksikliği annenin, fetüsün ve yenidoğanın tiroid işlevlerini dolayısıyla da çocuğun beyin ve sinir sisteminin gelişimini etkileyerek zeka geriliğine yol açar (16). Tiroid hormonları primer olarak miyelinizasyon ve nöronal

glial hücre farklılaşmasında rol oynayan genleri regüle eder. Eğer bu kritik dönemde iyot yetersizliği tiroid hormon sentezini etkileyecek düzeyde ise hipotiroidizm ve beyin hasarı ile sonuçlanır ve bununda klinik sonucu zeka geriliğidir (17). Hafif düzeydeki iyot yetersizliğinin bilişsel gelişimi etkilediğine dair kanıt olmamasına karşın, çocuklarda tepki verme zamanını uzattığı gösterilmiştir. Orta düzeydeki iyot yetersizliğinin psikonöromotor ve entellektüel gelişimi olumsuz etkilediği bulunmuştur. Şiddetli iyot yetersizliği olan bireylere uygulanan psikometrik değerlendirmelerde görsel-motor performansın, motor, algısal ve nöromotor becerilerin azaldığı görülmüştür (18).

İnsanlar günlük iyot gereksiniminin %90'ını yiyeceklerden, %10'unu ise içme sularından temin eder. Toplumda iyot alımını etkileyen en önemli faktörler yaşanan bölgedeki suyun ve toprağın iyot içeriği ve toplumun beslenme biçimidir. Toplumun iyottan zengin gıdalarla beslenmesi ideal bir hedeftir. İyot içeriği zengin besinler tatlı su ve deniz balıkları, kabuklu deniz hayvanları, taze sebze ve meyve, yumurta, et, süt, tahıl ve baklagillerdir. Bu besinlerin pişirilmesi esnasında iyot içeriklerinde azalma olduğu bilinmektedir. Doğal beslenme ile yeterli iyot alımının sağlanamadığı toplumlarda iyot eksikliği ile mücadelede en önemli araç tuzların iyotlanmasıdır. İyot alımını yeterli hale getirmek için, iyotlu tuz dışındaki yöntemler arasında; yağa, suya, ekmeğe, süte ve diğer yiyeceklere iyot katılması ve ekolojik çevrenin iyot açısından zenginleştirilmesi sayılabilir (13).

Ülkemizde 1968 yılından itibaren iyotlu tuz isteğe bağlı üretilmeye başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü (AÇSAP) ile UNICEF işbirliğinde 1994 yılında “İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması Programı” başlatılmıştır. “Türk Gıda Kodeksi Sofra ve Gıda Sanayii Tuz Tebliği”ne göre sofratuzlarına 50-70 mg/kg potasyum iyodür veya 25-40 mg/kg potasyum iyodat katılması zorunlu hale getirilmiştir. Ülkemizde tüm sofratuzlarının iyotlanması için gerekli yasal düzenlemeler Temmuz 1999'da tamamlanmış ve 2000'li yıllarda ülkemizde iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmıştır (19).

2.4. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm tiroid hormonlarının yokluğu veya düşük düzeyde olması olarak tanımlanır. Hipotiroidizm doğumda olabilir (konjenital hipotiroidizm) veya

yaşamın daha sonraki dönemlerinde gelişebilir (kazanılmış hipotiroidizm). Hipotiroidizmin en sık nedeni tiroid bezindeki defekte bağlı gelişen primer hipotiroidizmdir. Sekonder veya santral hipotiroidizm hipofiz bezi veya hipotalamus düzeyindeki defektlere ikincil gelişir (20). Primer aşikar hipotiroidili çocuklar düşük T₄ ve yüksek TSH düzeylerine sahiptir. TSH yüksekken T₄'ün normal olması subklinik hipotiroidiye işaret eder.

2.4.1. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi 1500-3000 yenidoğanda 1 görülür (21). Tiroid hormon eksikliğinin erken tanı ve tedavisi normal gelişim ve bilişsel fonksiyonlar için elzemdir. Primer hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenezisidir (tüm vakaların %80-85'ini açıklar), bunu tiroid hormon biyosentez ve sekresyonundaki defektler yani tiroid dishormonogenezi izler (22). Santral hipotiroidi daha az sıklıkta görülür ve sıklıkla ek hipofiz hormon eksiklikleri ile ilişkilidir. Konjenital hipotiroidinin ekzojen veya çevresel etyolojileri maternal tirotropin reseptör bloke edici antikor pozitifliği, antitiroid ilaç kullanımı ve iyot eksikliği veya iyot fazlalığıdır (20, 22).

2.4.2. Kazanılmış Hipotiroidizm

Otoimmün hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi) çocuklarda, adolesan ve erişkinlerde kazanılmış hipotiroidinin en sık nedenidir. Çocuklukta otoimmün hipotiroidinin prevalansının %1-2 olduğu tahmin edilmektedir, 4/1 kız baskınlığı vardır (23). Vakaların yaklaşık %50'sinde otoimmün tiroid hastalığı için aile hikayesi pozitifdir. Down sendromu ve Turner sendromu gibi bazı sendromlarda ve aynı hastada ek otoimmün hastalık varlığında (diyabet, alopesi, vitiligo ve çölyak hastalığı gibi) otoimmün hipotiroidi için risk artmaktadır (24-28).

Kazanılmış hipotiroidinin etyolojisindeki bir diğer neden ise iyot eksikliğidir (15). Hipotiroidi bazı kanserlerde baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyon tedavisini takiben ve kemik iliği nakline hazırlıkta uygulanan tüm vücut radyasyonunu takiben meydana gelebilir. Bazı ilaçlar (lityum karbonat veya sitrat, amiodaron hidroklorid, antiepileptik ilaçlar ve tirozin kinaz inhibitörleri) hipotiroidi yapabilir (29-31).

2.5. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ (SH)

2.5.1. Subklinik Hipotiroidi Tanımı

Subklinik hipotiroidi serum serbest tiroksin (sT₄) ve serbest triiyodotironin (sT₃) seviyeleri normal referans aralığındayken, TSH seviyesinin yüksek saptandığı bir tiroid fonksiyon bozukluğudur (1, 2).

Subklinik hipotiroidinin toplumda görülme yüzdesi %1 ile %12,4 arasında değişir (1, 32-35). Subklinik hipotiroidi prevalansı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üstünde görülme sıklığı %15-18'lere ulaşır (33, 36). Pediatrik popülasyonda bu konuda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır ve çocuklarda subklinik hipotiroidi prevalansının %2'nin altında olduğu düşünülmektedir. (3, 37). Son yıllarda tiroid fonksiyon testlerinin istenme yüzdesinde artış olması, ailede tiroid hastalığı ve guatr öyküsü olan çocuklarda tiroid fonksiyon testlerine bakılması ya da rutin laboratuvar testi olarak tiroid fonksiyon testlerine bakılması sebebiyle subklinik hipotiroidi sıklığı artmıştır (2). İsrail'de yapılan bir çalışmada 5 yıllık periyotta 12-16 yaş arası çocukların %24'ünün tiroid fonksiyon testlerine bakıldığı bildirilmiştir (38).

Subklinik hipotiroidizm sadece yüksek TSH konsantrasyonu ile tespit edildiğinden, TSH referans aralığını tanımlamak kritiktir. Dolaşımda bulunan TSH'nın, glikozilasyon ve biyolojik aktivitede heterojen formları bulunur. Laboratuvar analizleri, mevcut TSH immünometrik testlerinde spesifiklik bakımından farklı monoklonal antikorların kullanılması ve dolayısıyla farklı TSH izoformlarına bağlanabilmesi nedeniyle çok çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle, farklı yöntemlerle elde edilen referans aralıklarındaki değişiklikler, farklı TSH izoformlarının epitop tanıma farklarını yansıtır. Bu farklılıklar, evrensel bir TSH üst referans sınırı oluşturmayı zorlaştırdığından, tiroid monoklonal antikor testlerinin kullanımı ile son on yılda TSH normal aralığının üst sınırı 7-10 mIU/L'den 4-5 mIU/L'ye kadar düşmüştür (33).

Serum TSH düzeyi sağlıklı popülasyonda olduğu gibi, subklinik hipotiroidi tanımlı bireylerde de gün içinde farklı değerler gösterebilir. Öğleden sonra en düşük seviyelere inerken, akşam saatlerinde %30 kadar yüksek seviyede ölçülebilir. TSH ölçümlerinde laboratuvar analiz problemlerini ve TSH'daki geçici yükseklikleri (ilaç alımı, tiroidit, tiroid bezinin toksik etkilenimi) ekarte edebilmek için kontrol ölçüm önerilmektedir (39, 40).

2.5.2.Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Subklinik hipotiroidi etiyolojisi aşikar hipotiroidi etiyolojisi ile benzerdir. Geçici ve kalıcı nedenleri tanımlanmıştır. Hashimoto tiroiditi subklinik hipotiroidinin en sık nedenidir (Tablo 2-3) (1, 2, 33, 37, 39-43).

Tablo 2. Geçici Subklinik Hipotiroidi Nedenleri

- Obezite (özellikle insülin direnci olanlarda), kilo kaybı sonrası düzelme
- Laboratuvar analiz problemleri (tetkik değişkenliği, anormal TSH izoformları, heterofilik antikorlar vb.)
- Yaşla birlikte serum TSH seviyesinin artışı
- Hipofiz problemleri (hipofiz adenomu, izole hipofizer tiroid hormon direnci)
- Tiroid hormon tedavisi alan ötiroid hastalarda tedavinin sonlandırılması
- Hasta ötiroid sendromu iyileşme dönemi
- Renal disfonksiyon
- Adrenal yetmezlik
- Uyku bozukluğu, ağır egzersiz sonrası, depresyon, mod bozukluğu
- Yetersiz replasman tedavisi alan aşikar hipotiroidili olgular

Tablo 3. Kalıcı Subklinik Hipotiroidi Nedenleri

- Kronik otoimmün tiroidit (ailede otoimmün tiroidit hikayesi, hastada ya da ailesinde otoimmün hastalık varlığı, down sendromu, turner sendromu)
- Subakut tiroidit
- Parsiyel tiroidektomi, geçirilmiş boyun cerrahi öyküsü
- İlaçlar (iyot, iyot içeren ilaçlar [amiodaron, radyografik kontrast maddeler, lityum karbonat, interferonlar, aminoglutetimid içeren ilaçlar, sülfonamidler, sülfonilüre])
- T ₄ klirensinin artışı (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital)
- Tiroid bezi infiltratif hastalıkları (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, riedel tiroiditi, sistinozis, AIDS, primer tiroid lenfoması)
- Toksik ajanlar, endüstriyel ve çevresel etkenler
- TSH reseptör germline fonksiyon kaybı mutasyonu
- İdiopatik

Subklinik hipotiroidi hastalarının bir kısmı konjenital hipotiroidi taramasında tanı alır. Yenidoğan taraması sırasında tespit edilen hafif TSH yüksekliği (4-11 mU/mL), L-T₄ tedavisi sonlandırıldıktan sonra da devam edebilir, ancak nadiren aşikar hipotiroidiye ilerler (4). Bu çocukların bir çoğunda TSH yüksekliği tiroid

bezinin konjenital gelişimsel anomalileri sonucunda oluşmaktadır. Persistan hafif TSH yüksekliği olan hastaların olduğu bir seride hastaların yarısında tek lob hemiagenezisi, hipoplazisi ya da guatr olduğu saptanmıştır (44). Konjenital hipotiroidi taramasında yanlış pozitif olarak sınıflandırılan vakalar süt çocukluğu ve çocukluk döneminde subklinik hipotiroidi gelişimi açısından risk taşır (4). Tiroid stimüle edici hormon etki mekanizmasında yer alan proteinlerin mutasyonları ve TSH reseptör geni fonksiyon kaybı mutasyonlarının TSH yüksekliği yaptığı bildirilmiştir (45, 46). TSH reseptör fonksiyon kaybı mutasyonu olan 27 bireyin 11 yıl izlendiği bir çalışmada, heterozigot mutasyonu olan bireylerde, hipertirotiropineminin sebat ettiği ve tiroid hormon seviyelerinin normal seyrettiği görüldü. Buna karşılık homozigot TSH reseptör fonksiyon kaybı mutasyonu olan bireylerde serbest T₄ düzeyinin normal aralığın altına kademeli olarak gerilediği gözlemlendi (47). Dual oksidaz 2 (DUOX2), fosfodiesteraz 8B ve tiroid peroksidaz gen mutasyonları hafif TSH yüksekliğinin nedenleri arasındadır (48-50). Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan çocukların (SGA) % 50'sinin tirotiropin salgılatıcı hormona (TRH) abartılı TSH yanıtı verdikleri bildirilmiştir (51). Persistan hipertirotiropinemi insidansı in vitro fertilizasyonla doğan çocuklarda belirgin olarak artmıştır ancak mekanizması bilinmemektedir (52).

Subklinik hipotiroidi etyolojisinde bazı konjenital hastalıklarda bulunmaktadır. Down sendromlu bireylerin yaklaşık %50'sinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanır. Down sendromlu olgularda yenidoğan döneminde iyot maruziyeti, kalp cerrahisi ve gastrointestinal kontrastlı görüntülemelerin yapılması nedeniyle yüksektir ve bu durum geçici TSH yüksekliğine neden olabilir (53). Down sendromlu hastaların %25-32'sinde subklinik hipotiroidi olduğu ve konjenital hipotiroidi sıklığının genel popülasyona göre 28 kat fazla olduğu bildirilmiştir (54-56). Hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı maturasyonundaki defektin down sendromlu bireylerde artmış subklinik hipotiroidinin nedeni olduğu ve bu hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TRH'ya artmış TSH yanıtı gösterdikleri saptanmıştır (57). Williams sendromlu 92 çocukta yapılan bir çalışmada yaklaşık % 31.5 oranında antitiroid antikorlar negatifken subklinik hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir (58). Ayrıca yenidoğan döneminde gastrointestinal sistem anomalisi olan bireylerde tiroid disfonksiyonunun (konjenital hipotiroidi, subklinik hipotiroidi) yaygın olduğu bilinmektedir (59, 60).

Subklinik hipotiroidili hastalar incelendiğinde, kilolu ve obez vakaların TSH seviyesi normal kiloda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (61). Kilo vermekle birlikte TSH seviyesinin düşmesi obezlerdeki bu yükselmenin geri dönüşümlü olduğu ve obezitenin nedeni olmaktan çok sonucu olduğu teorisini desteklemektedir (62).

Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda tiroid fonksiyon bozuklukları sık görülür (63). Karbamazepin, sodyum valproat, gabapentin çocukluk çağı subklinik hipotiroidisi ile ilişkili bulunmuştur (64-67). Bir çalışmada sodyum valproatın %26 gibi yüksek insidansla subklinik hipotiroidiye neden olduğu ve bu tiroid fonksiyon bozukluğunun tedavi bitimiyle düzeldiğine değinilmiştir (64, 66). Hepatit B'li çocuklara verilen interferon tedavisi sırasında hastaların %18-29'unda doza bağımlı olarak subklinik hipotiroidi geliştiği ve tedavi bitimiyle subklinik hipotiroidinin düzeldiği bildirilmiştir (68). Antiretroviral tedaviler de benzer şekilde subklinik hipotiroidiye neden olabilir (69). Soya bazlı süt formüllerinin, izoflavon içeriğine bağlı olarak hipotiroidizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70).

Beta talasemi majorlu hastalarda demir depolanması nedeni ile tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir ve %20'sinde TRH'ye anormal TSH yanıtı alınır (71). Kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda ve radyoterapi uygulanmış baş-boyun tümörlerinde radyoterapinin komplikasyonu olarak subklinik hipotiroidi görülebilir (53, 72).

2.5.3.Subklinik Hipotiroidi ve Moleküler Genetik

Son zamanlarda konjenital hipotiroidili bazı vakalarda moleküler genetik defektler tanımlanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda tiroid bezinin organogenez ve göçünde bazı transkripsiyon faktörlerinin (TTF-1, PAX-8, FOXE-1) normal ekspresyonunun ve işlevinin olması gerektiği gösterilmiştir (73). Tiroid bezi anomalilerinin çoğu sporadik olarak oluşmaktadır. PAX-8 transkripsiyon faktörü tiroid bezi embriyogenezinde en iyi bilinen faktördür. FOXE-1 (FKHL15/TTF-2) homozigot transkripsiyon faktör bozukluğunun farelerde tiroid agenezisi ve ektopik tiroid dokusuna neden olduğu gözlemlenmiştir. FOXE-1 mutasyonunun tiroid agenezisi ve yarı damakla olan ilişkisi bilinmektedir (74). TTF-1 tiroid ve akciğer dokusunda eksprese olur, bu lokusta delesyonu olan hastalarda konjenital hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve respiratuar distress varlığı bildirilmiştir (75, 76).

Tiroid hormon sentez defektleri otozomal resesif kalıtılır ve major olarak 4 farklı gende oluşan mutasyonları içerir. Bu genler tiroglobulin, tiroid peroksidaz (TPO), sodyum iyot transporter ve pendrin (77). Ayrıca TSH reseptöründe fonksiyon kaybı mutasyonu ile giden genetik defekt, hipoplastik tiroid beziyle beraber resesif kalıtılan konjenital hipotiroididen sorumludur (78). Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde otoimmün olmayan subklinik hipotiroidili vakalarda mutasyon sıklığı tartışmalıdır. Bazı yazarlar mutasyon ile ilişkinin olmadığını öne sürerken (79, 80), bazıları ise olguların %29-40'ında TSH reseptör gen mutasyonu bulunduğunu bildirmişlerdir (46, 80).

2.5.4.Subklinik Hipotiroidi'de Klinik Bulgular

Subklinik hipotiroidili hastaların çoğunda hipotiroidi semptom ve bulguları bulunmazken, bazı olgularda hipotiroidinin yapısal, klinik ve biyokimyasal bulgularının var olduğu bildirilmiştir (81). Subklinik hipotiroidide en sık saptanan bulgu guatrdir (82). En sık semptomlar yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık ve adet düzensizliğidir. (23) Çocuklarda puberte gecikebilir veya ciddi uzun süren hipotiroidide erken puberte olabilir (83). Diğer muayene bulguları bradikardi, gecikmiş refleksler ve yüz ile ekstremitelerin miksödemidir. Hipotiroidi zayıf lineer büyümeye ve büyüme geriliğine neden olur, tanı konulmazsa erişkin final boyda kısalığa yol açar (84). Kolesterol yüksekliği, büyüme hızında düşme, anemi, uykusuzluk, güçsüzlük, psikomotor ve kognitif fonksiyonlarda bozulma diğer belirtileri oluşturur (85). Çatlı ve arkadaşlarının çalışmasında subklinik hipotiroidili 27 çocuk hasta, ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırılmış; kabızlık, soğuk intoleransı, yorgunluk, el ve ayaklarda karıncalanma ve uyuşma, kas güçsüzlüğü, kas krampı, saç ve ciltte kuruluk, terleme gibi hipotiroidi semptomları sorgulanmış; subklinik hipotiroidili çocuklarda daha yüksek hipotiroidi semptom skorunun bulunduğu ve tedavi sonrası bu skorda belirgin düzelme olduğu görülmüştür (86). Bu çalışmada subklinik hipotiroidili çocukların aslında asemptomatik olmadıkları, sadece bu grupta semptomların daha fazla detaylandırılarak incelenmesi gerektiği görüşü dile getirilmiştir (41).

Çocukluk çağında subklinik hipotiroidinin etkileri üzerine kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılmıştır. Erişkinlerde subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler sistem (ateroskleroz) ve

metabolik parametreler (dislipidemi, insülin direnci vb.) üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (41).

2.5.5. Subklinik Hipotiroidi ve Büyüme

Tiroid hormonları kemiğe direk etki ederek veya büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 (GH-IGF-1) eksen aktivitesini etkileyerek büyümeyi düzenler. Boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidinin önemli bulgularıdır. (87). Nonotoimmün subklinik hipotiroidili 88 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, olguların % 19.3'ünde idiopatik boy kısalığı saptanmıştır. Subklinik hipotiroidi tanısı almış yaş ortalaması 9.7 ± 0.6 olan 36 çocuğun ortalama 2-9.3 yıl tedavisiz izlendiği bir başka çalışmada ise izlemde antropometrik bulgulara değişiklik saptanmamış; tanı boy standart deviasyon skoru (SDS): -0.8 ± 0.2 , tanı kemik yaşı/takvim yaşı oranı: 0.92 ± 0.6 , tanı vücut kitle indeksi (VKİ) SDS: -0.1 ± 0.2 olup, izlemde boy SDS: -0.7 ± 0.2 , kemik yaşı/takvim yaşı: 0.97 ± 0.03 , VKİ SDS: -0.1 ± 0.2 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada olguların tümünde hipotiroidiye ilişkin semptom saptanmadığı da belirtilmiştir (87). İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada subklinik hipotiroidi tanısı alan yaş ortalaması 8.1 ± 3.0 yıl olan 92 çocuğun tanı anında boylarının normal sınırlarda olduğu ve 2 yıllık izlemde boylarında bir sapma olmadığı bildirilmiştir (88). Çatlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidi tanısı alan 27 çocuk hasta (ortalama tanı yaşı 10; 16 erkek, 11 kız; 15 prepubertal, 12 pubertal) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 24 sağlıklı çocuk (ortalama yaş 10.7; 10 erkek, 14 kız; 10 prepubertal, 14 pubertal) karşılaştırılmış, subklinik hipotiroidili grubun ortalama boy SDS:0.4, VKİ: 17.5 kg/m^2 , VKİ SDS: 0.4 iken, kontrol grubunda ortalama boy SDS: 0.3, VKİ: 18.4 kg/m^2 , VKİ SDS: 0.3 bulunmuş ve antropometrik ölçümlerde anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (86). Yaşları 4-18 arası değişen subklinik hipotiroidili 36 çocukta yapılan bir kohort çalışmada subklinik hipotiroidinin boy, vücut kitle indeksi, matürasyon ve nörokognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (87).

2.5.6. Subklinik Hipotiroidi ve Dislipidemi

Tiroid hormonlarının lipit metabolizması üzerine hem reseptör hem de enzim düzeyinde etkileri vardır (39, 89). Tiroid hormonları total kolesterol düzeyini düşürür, bu etkisini karaciğer ve periferik dokularda düşük molekül ağırlıklı lipoprotein kolesterol (LDL-C) reseptör ekspresyonunu artırarak yapar. Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein kolesterol (LDL-C) reseptör seviyesi T₃ tarafından kontrol edilen sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-2 aracılığıyla düzenlenmektedir. LDL-C reseptör düzeyinde azalma LDL-C'ün klirensini azaltır ve serum LDL-C seviyesini artırır (39).

Kolesterol ester transfer proteini, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C), LDL-C ve çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-C) arasında kolesterol ester ve trigliserid değişimini sağlar. Hipotiroidide kolesterol ester transfer protein düzeyi azalırken, hipertroidide artmaktadır (90, 91) Tiroid hormonları hepatik lipaz aktivitesini artırarak trigliserid zengin lipoproteinlerin hidrolizini ve bu lipoproteinlerin HDL-C'e transferini kolaylaştırarak trigliserid düzeyini düşürür (92). Tiroid stimüle edici hormon düzeyinde yükselme hepatik lipaz aktivitesini düşürür (90).

Aşırı hipotiroidi ve subklinik hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi Tablo 4'de verildi.

Tablo 4. Aşırı hipotiroidinin ve subklinik hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi (90)

	Aşırı Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi
Total Kolesterol	↑ %30	N ↑
LDL-C	↑ %30	N ↑
HDL-C	Normal -Hafif ↑	-
Trigliserid	Normal -Hafif ↑	N ↑
Lipoprotein a	↑	-
Apolipoprotein B	↑	↑
Apolipoprotein A-1	↑	-
Okside LDL-C	↑	↑

Dislipidemisi olan bireylerin %1-%11'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır (90). Aşırı hipotiroidili olguların %90'ından fazlasında hiperlipidemi saptanır ve

%30'unda total kolesterol ve LDL-C seviyeleri yüksekken, trigliserid (TG), HDL-C ve VLDL-C seviyeleri hafif yüksek veya normal olarak bulunur (93). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada total kolesterol düzeyinin TSH düzeyi ile yakın ilişkide olduğu belirtilmiş ve TSH düzeyi 5.5 mIU/L üzerinde saptanan olgularda total kolesterol düzeyinde ortalama 9 mg/dl artış olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada TSH baskılandığında (<0.35 mIU/L) total kolesterol düzeyinde ortalama 19 mg/dl düşüş olduğu görülmüştür (94). Tedavi sonrası total kolesterol düzeyindeki düşüşün TSH düzeyi >10 mIU/L olan vakalarda daha belirgin olduğuna dikkat çekilmiştir (95). Subklinik hipotiroidili çocuk ve erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise TSH düzeyi >10 mIU/L olan çocuklarda HDL-C seviyesinde düşüklük, erişkinlerde ise total kolesterol ve LDL-C düzeyinde yükseklik olduğu belirtilmiştir. TSH düzeyi <10 mIU/L olan çocuk ve erişkinlerde ise lipid parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (96). Çocukluk çağında subklinik hipotiroidinin lipid parametreleri ile ilişkisini irdeleyen sınırlı sayıda çalışma vardır (96). Çatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili 27 çocuk kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL-C, HDL-C, TG seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Subklinik hipotiroidili gruptan 4 çocukta (%14.8) hipertrigliseridemi, 2 çocukta (%7.4) hiperkolesterolemi, 1 çocukta (%3.7) yüksek LDL-C ve 2 çocukta (%7.4) düşük HDL-C varlığı belirtilmiştir (86).

Aşkar hipotiroidide L-T₄ tedavisiyle lipid parametrelerinin normale döndüğü bildirilmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidili olgularda lipid bozuklukları ve L-T₄ tedavisinin etkileri üzerine değişik sonuçlar alınmıştır (97, 98). Yüzkırksekiz çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde total kolesterol düzeyi subklinik hipotiroidili bireylerde ötiroid bireylere göre yüksek saptanmış, L-T₄ tedavisi sonrası total kolesterol düzeyinde bazal düzeyden bağımsız olarak 15 mg/dl'lik bir düşüş olduğu belirtilmiş ancak yüksek total kolesterol düzeyi birçok hastada persistan olarak devam etmiştir (99). Bir başka meta analizde ise L-T₄ tedavisiyle total kolesterol düzeyinde 17 mg/dl ve LDL-C düzeyinde 10 mg/dl anlamlı düşüş gözlenmiş, HDL-C ve TG düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (100). Randomize kontrollü iki çalışmada ise L-T₄ tedavisi ile total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (101, 102). Asranna ve arkadaşlarının çalışmasında subklinik hipotiroidide total kolesterol ve LDL-C düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve L-T₄ tedavisi

sonrasında total kolesterol, TG ve LDL-C düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu vurgulanmıştır (32). Tagemi ve arkadaşları erişkin subklinik hipotiroidili olgularda direngen dislipidemi varlığında L-T₄ tedavisini önermişlerdir (103).

2.5.7. Subklinik Hipotiroidi ve Karbonhidrat Metabolizması

Aşkar hipotiroidi ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki olduğu, hipotiroidide özellikle kas dokusunda olmak üzere periferik dokularda insülin aracılı glukoz kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir (104). Subklinik hipotiroidide ise insülinin glukoz metabolizmasına etkisi çelişkilidir. İnsülin direncinin arttığı ve normal bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Subklinik hipotiroidili bazı olgularda ise sadece açlık hiperinsülinizmi saptanmıştır (105-108). Maratou ve arkadaşları insülin direncini değerlendirdikleri çalışmalarında HOMA-IR değerini aşkar hipotiroidili olgularda 1.97 ± 0.22 , subklinik hipotiroidili olgularda 1.99 ± 0.13 bulmuşlar; sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları karşılaştırmada (1.27 ± 0.16) hipotiroidili olgularda insülin direncinin anlamlı oranda yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada aşkar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda monositlerde GLUT4 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (107). Benzer şekilde Kapadia ve arkadaşları ve Erdoğan ve arkadaşları HOMA-IR değerini aşkar ve subklinik hipotiroidili olgularda kontrol grubundan yüksek bulmuşlardır (109, 110). Arıkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise insülin direncinde anlamlı fark saptanmamıştır (111). Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında metabolik sendrom görülme prevalansı hipotiroidili erişkinlerde %44, subklinik hipotiroidili erişkinlerde %35, kontrol grubunda ise %33 bulunmuştur (110).

2.5.8. Subklinik Hipotiroidi ve Kognitif Fonksiyon

Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi matürasyonu üzerine etkileri iyi bilinir ve hipotiroidi özellikle kritik gelişim periyodunda kognitif fonksiyonlara olumsuz etki yapar. Dikkat, konsantrasyon, dil, hafıza, psikomotor ve yürütücü işlevler etkilenen önemli kognitif fonksiyonlardır (112). Aşkar hipotiroidide tüm bu kognitif işlevler etkilenirken, subklinik hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini ele alan kanıta dayalı sistematik bir değerlendirme bulunmamaktadır (113, 114). Bu konu üzerine yapılan çalışmaların küçük hasta gruplarında yapılması, grupların heterojen olması ve kısıtlı bilişsel testlerin kullanılması nedeni ile bu

alışmalar ne tatmin edici ne de gl çalışmalar olmuştur (115). Ergr ve arkadaşlarının 17 subklinik hipotiroidili çocukta yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidili çocuklarda kontrol grubuna göre dikkat eksikliğinin belirgin olduğu saptanmıştır (116). Cerbone ve arkadaşlarının ortalama tanı yaşı 9.7 ± 0.6 yıl olan subklinik hipotiroidili çocuklarda yaptıkları çalışmada ise kontrol grubuna göre dil, performans ve tam ölçekli zeka katsayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı alışmada IQ puanı ile subklinik hipotiroidi arasında da bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (87).

2.5.9. Subklinik Hipotiroidi ve Nöromusküler Fonksiyon

Aşık ar hipotiroidide nöromusküler anormallikler ve düşük egzersiz kapasitesi oldukça sık görülür (117). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada aşık ar hipotiroidili olguların %40'ında duyusal ve sensorimotor aksonal nöropati saptanmıştır (118). Kesitsel bir başka çalışmada kas krampı (%54), kas güçsüzlüğü (%45.2), kas ağrısı (%47.6) tiroid gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur (117). Brennan ve arkadaşları aşık ar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidide dizin fleksr ve ekstansör kaslarında kısalık saptamış ve L-T₄ tedavisi sonrası iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (119). Çocuklarda subklinik hipotiroidinin nöromusküler fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

2.5.10. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyak Fonksiyon

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde hem yapısal hem fonksiyonel etkileri vardır. Miyokard dokusunda tiroid hormon reseptörleri bulunur ve bu reseptörler tiroid hormonlarına oldukça hassastır (41). Aşık ar hipotiroidide, en sık bradikardi, hipertansiyon, daralmış nabız basıncı ve prekordiyal aktivitede azalma gözlenir. Ağır ve uzun süren hipotiroidide gde bırakmayan dem ve perikardiyal effüzyon saptanabilir. Sistemik vasküler direnç artarken, diyastolik dolum ve gevşeme yavaşlar. Kalp yetersizliği sistolik fonksiyonların yeterli olması nedeniyle nadirdir. QT süresinde uzama ve "torsades de pointes" görülebilmektedir. Sonuç olarak hipotiroidi kardiyak kontraktilitye, miyokardın oksijen kullanımını, kardiyak outputu ve sistemik vasküler direnci değiştirir (120). Aşık ar hipotiroidinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri netken, subklinik hipotiroidinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri net değildir (43, 121). Subklinik hipotiroidili erişkinlerde sistolik ve

diyastolik fonksiyonların etkilendiği rapor edilmiştir (87, 120, 122-126). Hipotiroidili erişkinlerde ve konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda da kalpte diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğunun olduğu gösterilmiştir (123, 127-129). Mao ve arkadaşları konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda mitral kapakta sistolik ve erken diyastolik hızda azalma, erken ve geç diyastolik hız oranında azalma, relaksasyon zamanı ve kontraksiyon öncesi zamanda da uzama olduğunu bildirmişlerdir (127). Aşık hipotiroidideki kadar belirgin olmasa da subklinik hipotiroidide de sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olabilir (43, 130). Tiroid stimüle edici hormon düzeyi >10 mIU/L olan subklinik hipotiroidili erişkinlerde ve TSH düzeyi 4.5-9 mIU/L olan normal popülasyonda kalp krizi riskinin arttığı gösterilmiştir (131). Akçakoyun ve arkadaşları 23 subklinik hipotiroidili erişkin hastada kalpte sistolik ve diyastolik fonksiyonların azaldığını göstermişlerdir (132). On dört kesitsel çalışmadan oluşan bir meta analizde 60 yaş altı subklinik hipotiroidi tanılı olgularda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (133). Birçok klinik çalışmada subklinik hipotiroidide kalpte sistolik ve diyastolik fonksiyonların bozulduğu ve bu durumun L-T₄ tedavisi ile geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (130, 134). Erişkinlere benzer şekilde çocuklarda yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidide kalpte sistolik ve diyastolik parameterlerde olumsuz değişikliklerin olduğu ve L-T₄ tedavi sonrası düzeldiği bildirilmiştir (41).

2.5.11. Subklinik Hipotiroidi ve Kan Basıncı

Çocukluk çağında TSH düzeyleri ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi ele alan iki geniş çalışma bulunmaktadır. On iki binden fazla çocuk ve ergeni içeren bir çalışmada, referans aralığın üstündeki serum TSH düzeyleri ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmuştur (135). Benzer şekilde, Çinli çocuk ve ergenleri içeren büyük bir kohortta TSH düzeyinin, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği; her ikisinin de, subklinik hipotiroidili çocuklarda ötiroid çocuklardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (136). Bu çalışmaların aksine bir başka çalışmada ise hafif idiyopatik subklinik hipotiroidizm ile izlemde olan çocuklar, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmış ve kan basıncı düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (137).

2.5.12. Subklinik Hipotiroidi ve İnflamasyon

Bir vaka kontrol çalışmasında hafif derece subklinik hipotiroidizm olan çocuklarda C-reaktif protein ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçleri bakılmış ve bu belirteçlerde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür (137).

2.5.13. Subklinik Hipotiroidide Klinik Seyir

Subklinik hipotiroidinin doğal seyrinin nasıl olacağı net değildir. Erişkinlerde doğal seyir sıklıkla hipotiroidizmle sonuçlanmasıdır (1). Çocukluk çağında ise subklinik hipotiroidi sıklıkla benign seyirlidir ve nadiren aşikar hipotiroidizmle sonuçlanır (87). Çalışmalarda aşikar hipotiroidizme dönüş sıklığı <%1 ile %28 arasında değişmektedir (1, 39). İzlemede aşikar hipotiroidizm gelişmesi TSH değeri, yaş, cinsiyet, aile hikayesi, otoantikor varlığı, tiroid ultrasonografide heterojenite olması ve guatrın bulunması ile ilişkilendirilmiştir (1, 39, 138). Bir çalışmada antitiroid peroksidaz (anti-TPO) negatif subklinik hipotiroidili hastaların %2,6'sında, anti-TPO pozitif subklinik hipotiroidili hastaların %4,3'ünde aşikar hipotiroidizm gelişmiştir (139). Zois ve arkadaşları 29 otoimmün tiroiditli çocuğu 5 yıl izlemiş ve bu hastaların tanı anında 7 tanesinde (%24) subklinik hipotiroidi varken, izlem sonunda bu sayının 11'e (%38) çıktığını vurgulamışlardır (140). Radetti ve arkadaşları çok merkezli retrospektif olarak yürüttükleri bir çalışmada 3 yıllık izlem periyodu boyunca 59 subklinik hipotiroidili çocuğun 28'inde (%47.4) subklinik hipotiroidinin devam ettiğini, 23'ünde (%39) TSH'nın normale döndüğünü, 8'inde (%13.6) aşikar hipotiroidizm geliştiğini bildirmişlerdir (2). Bu çalışmada otoimmün tiroiditli hastalarda guatr varlığı, anti-TPO ve anti tiroglobülin antikor pozitifliği (anti Tg) ve izlem esnasında TSH düzeyinin yüksekliği aşikar hipotiroidizm gelişiminde rol alan etkenler olarak tanımlanmıştır (2). Wasniewska ve arkadaşları idiopatik subklinik hipotiroidi tanılı 92 çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında 2 yıllık izlem sonunda 38 olguda (%41.3) TSH'nın normal seviyeye döndüğünü, 54'ünde (%58.7) subklinik hipotiroidinin devam ettiğini gözlemlemişlerdir (88). Subklinik hipotiroidinin devam ettiği 54 olgunun 43'ünde (%46.7) TSH 5-10 mIU/L, 11'inde (%12) TSH 10.5-15 mIU/L ölçülmüştür. Bu çalışmada TSH düzeyinin normale dönmesinde TSH ve serbest T4 düzeyinin ve ailede tiroid hastalığı bulunmasının herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (88). Bir başka çalışmada subklinik hipotiroidili hastalar tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş, hem tedavi

öncesi hem de tedavi sonrasında asemptomatik olan vakaların, BMI değerlerinde de tedavi sonrasında anlamlı bir farklılık (sırasıyla, -0.2 ± 1.5 ; 1.4 ± 5.2 , $p > 0.05$) olmadığı görülmüştür (141). Moore ve arkadaşları 18 otoimmün tiroiditli olguyu ortalama 43.7 ay izlemiş, izlem süresinde vakaların 7 tanesinde TSH düzeyi normale dönmüş, 10 tanesinde subklinik hipotiroidi devam etmiş, 1 tanesinde de aşikar hipotiroidi gelişmiştir (142). Jaruratanasirkul ve arkadaşlarının otoimmün subklinik hipotiroidili 8 kız çocuğu 6 yıl gözlemledikleri çalışmalarında; hastaların 4'ünde aşikar hipotiroidi geliştiği, 4'ünde ise tiroid fonksiyon testlerinin normale döndüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada bu çocukların final boylarının hedef boyları ile uyumlu olduğu, menarş yaşı ortalamasının da normal sınırlarda olduğu (12.5 ± 1.4), kontrol grubundan farklılık göstermediği vurgulanmıştır (143). Ayrıca bu çalışmada yazarlar hipotiroidi veya ötiroidi gelişimini öngörebilecek klinik ve biyokimyasal bir parametrenin olmadığı sonucuna varmışlardır (143). Lazar ve arkadaşları 2002-2007 yılları arasında yaşları 0.5-16 arasında değişen 121052 sağlıklı çocukta bazal TSH düzeyi ölçmüşler ve 3938 çocukta (%3.3) subklinik hipotiroidi saptamışlardır. TSH düzeyi 5.5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidili çocuklar beş yıllık izlem sonunda değerlendirilmiş ve %73.6'sında TSH düzeyinin normale döndüğü, % 25'inde TSH düzeyinin 5.5-10 mIU/L arasında kaldığı, yaklaşık %2'sinde ise TSH'nın 10 mIU/L'nin üzerine çıktığı, T₄ düzeyinin ise normal aralıkta kaldığı bildirilmiştir. Hastaların %0.4'ünde hipotiroidi gelişmiş ve tıbbi tedavi gereksinimi doğmuştur. Hipotiroidi gelişen grubun %51.2'sinde ilk TSH ölçümünün >10 mIU/L olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada subklinik hipotiroidinin devam etme ihtimalinin yaştan bağımsız olarak kadın hastalarda ve bazal TSH düzeyi >7.5 mIU/L olan hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (142).

2.5.14. Subklinik Hipotiroidi ve Tedavi

Subklinik hipotiroidi tanısı almış 3 yaş altındaki olgulara bu dönemde santral sinir sisteminde miyelinizasyon devam ettiği için L-T₄ tedavisi önerilmektedir (144).

Çocuk ve adölesanlarda ise subklinik hipotiroidide tedavi gereksinimi tartışmalıdır ve bu konu hakkında henüz bir konsensus bulunmamaktadır (1, 34, 53, 141, 145). Hashimoto tiroiditi sonrası subklinik hipotiroidi gelişen olgularda, çölyak hastalığı eşlik eden olgularda, TSH seviyesinde kademeli artış olanlarda ve anti-TPO pozitif vakalarda aşikar hipotiroidi gelişme riski yüksek olduğu için tedavi

önerilmektedir (2). Bir başka çalışmada TSH düzeyi >10 mIU/L olanlarda tedavi önerilmiş; TSH düzeyi 4.5-10 mIU/L olanlarda tedavi konusunda kesin öneri verilmemiştir (87). Guatrı olan, hipotiroidi semptomları bulunan, çocuk ya da erişkin farketmeksizin iki ölçümde TSH düzeyi >8 mIU/L olan, bipolar bozukluk veya depresyonu olan, infertil (ovulatuvar disfonksiyon) olan, tiroid otoantikor pozitifliği olan, kademeli olarak TSH düzeyi yükselen ve hiperlipidemisi olan subklinik hipotiroidi olgularına tedavi verilmesini önerenlerde vardır (146).

Wasniewska ve arkadaşları L-T₄ tedavisi alan 69 subklinik hipotiroidili çocukla, tedavi almayan 92 subklinik hipotiroidi tanılı çocuğu 24 ay izledikleri çalışmalarında tedavi edilen grupta TSH'nın normale dönme yüzdesini daha yüksek bulmuşlardır (141). Ancak tedavi alan hastalar tedavilerinin sonlandırılmasından 3 ay sonra değerlendirildiğinde 42'sinin (%60.9) TSH düzeyi normalken, 27'sinin (39.1) TSH düzeyi >5 mIU/L saptanmıştır (%55.6 sında TSH 5-10 mIU/L, %44.4 ünde TSH >10 mIU/L). Bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin, tedavi sonrası TSH düzeylerine herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiş ve TSH düzeyinin tedavi bitimi ile tedavi öncesi değerlerine döndüğü vurgulanmıştır. Aynı çalışmada tedavi edilen grubun bazal TSH değeri >9 mIU/L olmasına karşın, tedavi kesimi sonrası hastaların %83'ünde TSH değerinin >10 mIU/L'ye çıktığı gözlemlenmiştir (141).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi ve idiyopatik boy kısalığı olan prepubertal ve pubertal çocuklarda 2 mcg/kg/günden verilen L-T₄ tedavisiyle boy uzama hızında ve boy SDS'de düzelme olduğu görülmüştür (147).

Cohrane veri tabanındaki randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde subklinik hipotiroidide L-T₄ tedavisinin yaşam süresi ve kardiyovasküler morbiditeyi iyileştirmediği görülmüş ancak sol ventrikül fonksiyonları ve lipit parametrelerinde iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır (36).

Sınırlı veriler olmasına karşın çocukluk ve ergenlik çağında subklinik hipotiroidinin benign ve iyileşen bir hastalık olduğu ve aşkar hipotiroidiye progresyon riskinin düşük olduğu sanılmaktadır. TSH yüksekliğine rağmen, tiroid hormonlarının yeterli düzeyde olması bunda etken olarak görünmektedir. Aşkar hipotiroidiye progresyonda guatr varlığı, çölyak hastalığı varlığı, anti-TPO pozitifliğinin önemli olduğu bilinmektedir. Yüksek kaliteli kanıtlar yetersiz olmasına karşın şu anki bilgiler tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidinin büyüme,

ergenlik ve nörobilişsel işlevler üzerine uzun vadede olumsuz bir etkisinin olmadığı yönündedir. Tedavi konusunda bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, klinik belirti ve bulguları olan, guatrı olan, TSH>10 mIU/L olan hastalara tedavi verilmesi düşünülürken; semptomları olmayan, guatr bulunmayan veya TSH seviyesi 5-10 mIU/L olan hastalarda tedavi önerilmemektedir (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne 02.03.2016-17.02.2017 tarihleri arasında başvuran, 3-18 yaşlar arasında, vücut kitle indeksi 85. persentilin altında, boy SDS -2.5'un üzerinde olan, guatrı bulunmayan, otoimmün olmayan subklinik hipotiroidi tanısı alan olgular dahil edildi. Subklinik hipotiroidi tanısı serum serbest tiroksin (sT₄) ve serbest triiyodotironin (sT₃) seviyeleri normal referans aralığındayken, TSH seviyesinin yüksek saptanması ile konuldu.

Çalışmanın etik kurul onayı 23.02.2016 tarihinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışma öncesi tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 3-18 yaş arasında olma
2. Subklinik hipotiroidi tanısı alma
3. Anti-TPO ve Anti Tg'nin normal aralıkta olması
4. VKİ'nin 85. Persentil ve altı olması
5. Boy SDS'i -2.5 SDS'nin üstünde olan olgular
6. Çalışmaya katılmak için gönüllü onam alınması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. 3 yaşın altı, 18 yaşın üstü olgular
2. Subklinik hipotiroidi tanı kriterlerini taşımayan diğer tiroid bezi hastalıklarına sahip olgular
3. Anti-TPO ve/veya Anti Tg yüksek saptanan olgular
4. Vücut kitle indeksi 85.persentilin üstünde olan olgular (kilolu ve obez olgular)
5. Boy SDS'i -2.5 SDS ve altında olan olgular
6. Guatr saptanan olgular
7. Kronik bir hastalık nedeniyle takip edilen olgular
8. İlaç kullanım hikayesi veren olgular
9. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmayanlar

Subklinik hipotiroidili olgular tanıda, izlemin 3. ayı ve 1. yılında değerlendirildi. Tanıda tiroid fonksiyon testlerine bakılma nedeni kaydedildi. Her hastada hipotiroidi semptomu (Yorgunluk, soğuğa duyarlılık, kabızlık, kuru cilt, ağırlık artışı, kas zayıflığı, ince zayıf saç, depresyon, algılamada azalma, mental gerilik, kalıcı diş çıkmasında gecikme, ses kısıklığı, şişkin kaba yüz, kaslarda ağrı, duyarlılık, katılık, eklemlerde ağrı ve şişlik, adet kanamasının normalden fazla veya düzensiz olması) olup olmadığı sorgulandı. Adet ile ilgili semptomlar sadece menarş olmuş kız hastalarda değerlendirildi. Kalıcı diş çıkmasında gecikme sadece tanı anında sorgulandı. Ailede tiroid hastalığı olup olmadığı, tiroid hastalığı varsa kimde olduğu ve tanının ne olduğu öğrenildi ve kaydedildi. Anne baba arasında akrabalık hikayesi sorgulandı. Hastaların tanıda ve izlemlerinde kalp tepe atımları, sistolik ve diastolik kan basınçları, boy ve vücut ağırlıkları (VA) ölçüldü. Boy SDS, VA SDS, VKİ, VKİ SDS hesaplandı (148). Puberte Tanner evrelemesine göre değerlendirildi (149). Tanıda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, açlık insülin, lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), TSH, sT₄, sT₃, anti-TPO, anti-TG, spot idrarda iyot düzeyi veya bakılabiliyorsa 24 saatlik idrarda iyot düzeyi, c-reaktif protein (CRP) ve yüksek duyarlı c-reaktif protein (hsCRP) bakıldı. Tanıda ve izlemin 1. yılında sol el bilek grafisinden Greulich Pyle atlasına göre kemik yaşı değerlendirildi. Tanıda tiroid ultrasonografisi (USG) yapıldı, tiroid boyutları ölçüldü ve ekojenitesi değerlendirildi. İzlemin 3. ayında TSH, sT₄, sT₃, spot idrarda iyot düzeyi veya bakılabiliyorsa 24 saatlik idrarda iyot düzeyi bakıldı. İzlemin 12. ayında tam kan sayımı, açlık kan şekeri, açlık insülin, lipid profili, TSH, sT₄, sT₃, anti-TPO, anti-TG, spot idrarda iyot düzeyi veya bakılabiliyorsa 24 saatlik idrarda iyot düzeyi, CRP ve hsCRP bakıldı. Aynı araştırmacı tarafından (Prof. Dr. Zehra Aycan) aynı aletle tiroid USG yapıldı, tiroid boyutları ölçüldü ve ekojenitesi değerlendirildi.

3.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER ve FİZİK MUAYENE

Olguların poliklinik değerlendirmelerinde SECA marka (SECA 767) ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları, Harpenden Stadiometer ile boyları ölçüldü.

Hastaların boy SDS'leri ülkemiz verilerine göre (148) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Boy SDS=(Hastanın boyu (cm) - yaşa göre normal boy (cm)) / Standart sapma

Hastaların vücut ağırlığı SDS'leri ülkemiz verilerine göre (148) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Vücut ağırlığı SDS=(Hastanın vücut ağırlığı (kg) - yaşa göre normal vücut ağırlığı (kg)) / Standart sapma

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m)² formülü ile hesaplandı. VKİ SDS aşağıdaki formül ile hesaplandı.

VKİ SDS=(Hastanın VKİ (kg/m²) - yaşa göre normal VKİ (kg/m²)) / Standart sapma

Sistolik ve diyastolik kan basınçları en az 10 dakikalık istirahati takiben supin pozisyonda sağ koldan tek bir araştırmacı tarafından ve kalibre edilmiş bir sfingomanometre ile ölçüldü. Kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95. persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi (150). Kalp tepe atımı göğüs ön yüzde 5. interkostal aralık ile mid-klaviküler hattın kesiştiği yerden stetoskop ile 60 saniye süre ile dinlenip kaydedildi. Kalp tepe atımı yaşa ve cinsiyete göre yüksek, normal ya da düşük olarak değerlendirildi (151).

3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

TSH, sT₄, sT₃, Anti TPO, Anti Tg kemiluminometrik yöntem ile AdviaCentaur XP marka cihaz ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Hemogram lazer ışını dağılımı (laser light scatter) ve fotometrik yöntemler kullanılarak ADVIA 2120 marka cihaz ile, insülin kemiluminometrik yöntem kullanılarak AdviaCentaur XP marka cihaz ile, glukoz enzimatik hexokinaz yöntemi kullanılarak Beckman Coulter AU 5800 marka cihaz ile ölçüldü.

Trigliserid düzeyi (enzimatik yöntem end-point), açlık total kolesterol düzeyi (enzimatik yöntem kolesterol esterase-kolesterol oksidase-peroxidase), HDL-C düzeyi (immunoinhibisyon) Beckman Coulter AU 5800 marka cihaz ile ölçüldü. LDL-C düzeyi ise Total Kolesterol - (Trigliserid/5 + HDL Kolesterol) formülü ile hesaplandı.

CRP nefelometrik immunonefelometrik olarak Siemens BN II marka cihaz ile, CRP sensitif kaset test ile Gete 1600 marka cihaz ile ölçüldü.

Tüm laboratuvar tetkikler hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Kullanılan referans aralıklar aşağıda yer almaktadır. Hasta yaş grubumuz için referans aralıklar koyu olarak gösterilmiştir.

TSH

Referans:	0-8 gün	0,5-20 µIU/ml
	8 gün-2 ay	0,5-9
	2 ay-2 yaş	0,5-6,5
	2 yaş- 6 yaş	0,6-6,3
	6 yaş<	0,6-5,5

sT₄

Referans:	0-8 gün	0,8-2,3 ng/dL
	8 gün-13 ay	0,9-2,3
	13 ay-6 yaş	0,9-2,1
	6 yaş- 16 yaş	0,8-1,9
	16 yaş<	0,8-1,9

sT₃

Referans:	0-2 ay	2-7,6 pg/ml
	2 ay<	2-6,5

Hemoglobin

Referans (g/dl):

	Erkek	Kız
0-4 gün	12,2-17,9	13,2-18,4
4 gün-15 gün	11,8-16,9	11,5-17,7
15 gün-31 gün	10,6-15,4	10,9-15,3
31 gün-61 gün	9-12,1	9,2-14,4
61 gün-3 yaş	9,8-13,4	9,6-13,7
3 yaş-13 yaş	9,6-13,5	10,9-13,7
13 yaş-19 yaş	9,5-14,8	9,5-13,3

Beyaz Küre (WBC)

Referans ($\times 10^3/\mu\text{l}$):

	Erkek	Kız
0-8 gün	5,5-15	7,9-16,6
8 gün-31 gün	7,2-19,9	7,2-18,4
31 gün-181 gün	7,1-15,9	7,9-16,3
181 gün-7 yaş	5-14,8	6,3-12,6
7 yaş-13 yaş	5-11,8	4,8-10,7
13 yaş-19 yaş	4,9-10	4,9-9,1

Trombosit sayısı

Referans : 150-400 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

CRP nefelometrik

Referans : 0-4 mg/L

CRP sensitif

Referans: 0-2 ay 0,1-4,1 mg/L

2 ay-15 yaş 0,1-2,8

15 yaş < 0-5

Trigliserid, total kolesterol, LDL-C ve HDL-C düzeyleri ulusal sağlık enstitüsünün (NIH) referanslarına göre değerlendirildi (152).

Açlık glukoz düzeyinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirildi. İnsülinin puberte evre 1-2 olan olgularda $<15 \mu\text{IU/ml}$, puberte evre 3-4 olan olgularda $<30 \mu\text{IU/ml}$, puberte evre 5 olan olgularda $<20 \mu\text{IU/ml}$ olması normal düzey olarak kabul edildi (153).

İnsülin direnci (homeostasis model assesment of insulin resistance=HOMA-IR); kan şekeri (mg/dl) x açlık insülini ($\mu\text{IU/ml}$)/405 yöntemiyle hesaplandı. HOMA-

IR prepubertal erkeklerde $\geq 2,6$, pubertal erkeklerde $\geq 5,2$, prepubertal kızlarda $\geq 2,2$, pubertal kızlarda $\geq 3,8$ olan olgularda insülin direnci varlığı kabul edildi (154).

3.3. İDRAR İYOT ÖLÇÜMÜ

Hastalarda iyot eksikliğini değerlendirmede WHO-ICCIDD'nin toplumlardaki iyot durumunu belirlemek için taramalarda kullanılmasını tavsiye ettiği yöntem olan idrar iyot konsantrasyonu kullanıldı. Alınan numunelerin iyot düzeyleri Ankalab laboratuvarında ICP-MS analiz tekniği kullanılarak Agilent 7500 marka ICP-MS cihazı ile ölçüldü. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2015 yılı tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem klavuzunda belirttiği 100-199 $\mu\text{g/l}$ arası normal değer olarak, 100 $\mu\text{g/l}$ altında kalan değerler iyot eksikliği, 200 $\mu\text{g/l}$ ve üzerindeki değerler ise iyot yüklenmesi olarak kabul edildi. İyot eksikliği olan olgular kendi içinde hafif iyot eksikliği (50-99 $\mu\text{g/l}$), orta iyot eksikliği (20-49 $\mu\text{g/l}$) ve ağır iyot eksikliği (<20 $\mu\text{g/l}$) olarak sınıflandırıldı.

3.4. TİROİD ULTRASONOGRAFİ

Tiroid ultrasonografisi Endokrinoloji Departmanında 7,5-MHz lineer probula Logic 200 Pro, GE, Medical systems, WI cihazıyla tiroid ultrasonografisi yapma konusunda tecrübeli bir pediatrik endokrinoloji uzmanı (Prof. Dr. Zehra Aycan) tarafından tanı ve izlemin 12. ayında yapıldı. Tiroid volümü her lob için aşağıdaki metotla en uzun longitudinal (D1), ön arka (D2) ve en geniş transvers (D3) çapın cm olarak çarpımı ve her iki lobun hacminin toplamıyla ml olarak belirlendi.

(Elipsoid cisimlerin hacim formülü: $\text{en} \times \text{boy} \times \text{derinlik} \times \pi/6$)

Bulunan değer Aydın ve arkadaşlarının (155) yaptığı çalışmadaki yaşla ilişkili tiroid volümünü gösteren tablodan düşük, normal ve yüksek volüm şeklinde katagorize edildi. Ayrıca tiroid parankimi boyun kasları referans alınarak homojen ve heterojen şeklinde değerlendirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Elde edilen veriler yardımı ile tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, sayı, yüzde) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılım uygunluğuna Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkiye Spearman

Korelasyon katsayısı ile bakılmıştır. Zamana bağılı değişimin anlamlılığını incelemek için; iki zaman arasındaki değişim için Wilcoxon İşaret Testi, ikiden fazla zaman arasındaki değişim için Friedman testi kullanılmıştır. Analizler için IBM SPSS v23 programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde 3-18 yaşlar arasında vücut kitle indeksi 85. persentilin altında, boy SDS -2.5'un üzerinde olan, otoimmün olmayan subklinik hipotiroidi tanısı alan 25 hasta dahil edildi. Subklinik hipotiroidili olgular tanıda, izlemin 3. ayında ve 1. yılında değerlendirildi. Üçüncü ay izlemini 22 hasta, 1. yıl izlemini 19 hasta tamamladı.

4.1. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN TANIDA DEMOGRAFİK, KLİNİK, ANTROPOMETRİK ve LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 25 subklinik hipotiroidili olgunun yaş ortalaması 9.65 ± 2.89 (4.5 - 16.24) yılı. Olguların 17'si (%68) kız, 8'i (%32) erkekti. Puberte evreleri incelendiğinde 17 olgu (%68) prepubertal, 8 olgu (%32) pubertal tanı almıştı. Pubertal olguların 6'sı kız, 2'si erkek; prepubertal olguların 11'i kız, 6'sı erkekti. Sekiz pubertal olgunun 4'ü evre 2, 1'i evre 4, 3'ü evre 5 pubertedeydi. Yirmi beş olgunun 18'inde (%72) anne-baba arasında akrabalık hikayesi vardı. Dokuz olguda (%36) ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif bulundu (Tablo 5). Beş olguda annede tiroid hastalığı (1 annede hashimoto tiroiditi, 2 annede hipotiroidi, 1 annede guatr, 1 annede tiroid nodülü), 1 olguda ablada hipotiroidi, 1 olguda halada guatr, 1 olguda babanın teyzesinde guatr, 1 olguda hem annenin, hem de babanın teyzesinde guatr hikayesi vardı.

Tablo 5. Tanıda subklinik hipotiroidili grupta demografik veriler ve puberte evrelemesi

Subklinik Hipotiroidili Olgular	n=25
Yaş (yıl)	9.65 ± 2.89
Cinsiyet Kız Erkek	17 (%68) 8 (%32)
Akrabalık öyküsü	18 (%72)
Ailede tiroid hastalığı	9 (%36)
Tanner puberte evresi Evre 1 Evre 2 Evre 4 Evre 5	17 (%68) 4 (%16) 1 (%4) 3 (%12)

Olgularda tiroid fonksiyon testlerine bakılma nedeni incelendiğinde 9 olguda (%36) gelişme geriliği nedeniyle, 3 olguda (%12) genel tetkik amacıyla, 2 olguda (%8) prematüre adrenarş nedeniyle tetkik edilirken, 2 olguda (%8) ellerde titreme nedeniyle, 1 olguda (%4) annede hashimoto tiroiditi olması nedeniyle, 1 olguda (%4) boyunda kitle şüphesiyle, 1 olguda (%4) çabuk yorulma ve halsizlik nedeniyle, 1 olguda (%4) çarpıntı nedeniyle, 1 olguda (%4) sinirlilik nedeniyle, 1 olguda (%4) iştahsızlık nedeniyle, 1 olguda (%4) kafa travması sonrası izlemde, 1 olguda (%4) senkop sonrası izlemde, 1 olguda (%4) topuk kanında TSH yüksekliği sonrası izlemde iken kontrol amacıyla bakılmış olduğu öğrenildi. Tanıda subklinik hipotiroidili olgularda semptom olmadığı görüldü.

Tanıda subklinik hipotiroidili olgularda boy ortalaması 130.97 ± 15.54 cm, boy SDS ortalaması -0.71 ± 0.87 ($-2.1 / +0.86$), vücut ağırlığı (VA) ortalaması 29.3 ± 9.9 kg, VA SDS ortalaması -0.63 ± 0.86 ($-2.5 / +1.05$), vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 16.62 ± 2.09 , VKİ SDS ortalaması -0.31 ± 0.77 ($-1.44 / +0.88$), kemik yaşı ortalaması 9.47 ± 3.67 , kemik yaşı / takvim yaşı (KY/TY) oranı ortalaması 0.98 ± 0.18 idi (Tablo 6). Tanıda VKİ SDS tüm olgularda normaldi.

Tanıda subklinik hipotiroidili olgularda kalp tepe atımı ortalaması dakikada 88.68 ± 12.98 olup yaşa göre normal aralıktaydı. Tanıda sistolik kan basıncı ortalaması 98.6 ± 11.22 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 62 ± 9.89 mmHg'ydı (Tablo 6). Olguların tümünde diastolik kan basıncı değeri yaşa ve

cinsiyete göre normal aralıkta iken, sistolik kan basıncı 24 olguda (%96) normotansif, 1 olguda (%4) hipertansifti.

Tablo 6. Tanıda subklinik hipotiroidili grupta fizik muayene bulguları

Fizik Muayene Bulguları	n=25
Boy (cm)	130.97 ± 15.54
Boy SDS	-0.71 ± 0.87
VA (kg)	29.3 ± 9.9
VA SDS	-0.63 ± 0.86
VKİ (kg/m²)	16.62 ± 2.09
VKİ SDS	-0.31 ± 0.77
KY (yıl)	9.47 ± 3.67
KY/TY	0.98 ± 0.18
Kalp tepe atımı (/dk)	88.68 ± 12.98
Sistolik kan basıncı (mmHg)	98.6 ± 11.22
Diastolik kan basıncı (mmHg)	62 ± 9.89

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, TSH düzeyi ortalaması 6.92 ± 0.92 μ IU/ml (5.54 - 8.92), sT₄ düzeyi ortalaması 1.22 ± 0.12 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 4.22 ± 0.52 pg/ml'ydi. Tanıda olguların tümünde TSH düzeyi referans aralığın üzerinde iken, sT₄ ve sT₃ düzeyleri ise normaldi (Tablo 7).

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta idrar iyot düzeyi ortalaması 209.16 ± 138.88 μ g/l bulundu (Tablo 7). İdrar iyot düzeyi 11 olguda (%45.8) yeterli, 2 olguda (%8.3) hafif eksiklik, 1 olguda (%4.16) orta eksiklik düzeyindeydi. On olguda (%41.6) idrar iyotu iyot yüklenmesini yansıtır düzeyde bulundu.

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi volümü ortalaması 3.91 ± 2.11 ml olup, olguların tümünde normaldi. Tiroid bezinin görünümü 23 olguda (%92) homojen, 2 olguda (%8) heterojendi. Sadece bir olguda tiroid bezinde milimetrik boyutta kolloid kist varlığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Tanıda subklinik hipotiroidili grupta tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi ve tiroid ultrasonografi bulguları

Subklinik Hipotiroidili Grupta Tiroid Parametreleri	n=25
TSH (μIU/ml)	6.92 ± 0.92
sT4 (ng/dL)	1.22 ± 0.12
sT3 (pg/ml)	4.22 ± 0.52
İdrar iyot düzeyi (μg/l)	209.16 ± 138.88
Tiroid volümü (ml)	3.91 ± 2.11 ml
Tiroid görünümü	
Homojen	23 (%92)
Heterojen	2 (%8)

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta tam kan sayımı değerlendirildiğinde, hemoglobin ortalaması 13.5 ± 1.09 g/dl, beyaz küre ortalaması 6.97 ± 1.65 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), trombosit ortalaması 322 ± 75.86 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)' ydi (Tablo 8). Tanıda olguların tümünde hemoglobin ve trombosit düzeyi normal sınırlardayken, beyaz küre düzeyi olguların 22'sinde (%88) normal, 3'ünde (%12) düşük saptandı.

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta lipit metabolizması değerlendirildiğinde, total kolesterol düzeyi ortalaması 155.6 ± 23.04 mg/dl, HDL kolesterol düzeyi ortalaması 52.5 ± 10.85 mg/dl, LDL kolesterol düzeyi ortalaması 85.7 ± 22.13 mg/dl, trigliserid düzeyi ortalaması 81.24 ± 46.92 mg/dl' ydi (Tablo 8). Total kolesterol düzeyi 19 olguda (%76) normal, 5 olguda (%20) sınırda yüksek, 1 olguda (%4) yüksek bulundu. LDL kolesterol düzeyi 21 olguda (%84) normal, 3 olguda (%12) sınırda yüksek, 1 olguda (%4) yüksekti. HDL kolesterol düzeyi 20 olguda (%80) normal, 3 olguda (%12) düşük, 1 olguda (%4) sınırda düşüktü. Trigliserid düzeyi 16 olguda (%64) normal, 6 olguda (%24) sınırda yüksek, 3 olguda (%12) yüksek bulundu. Tüm grupta 6 olguda total kolesterol, 4 olguda LDL kolesterol, 9 olguda trigliserid yüksek, 4 olguda HDL kolesterol düşüktü.

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta glukoz metabolizması değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri ortalaması 86.72 ± 8.2 mg/dl, açlık insülin düzeyi ortalaması 8.01 ± 2.99 μIU/ml, HOMA-IR değeri ortalaması 1.71 ± 0.68 saptandı (Tablo 8). Tanıda tüm olgularda insülin düzeyi normal sınırlarda iken, açlık kan şekeri 1 olguda (%4), HOMA-IR değeri 3 olguda (%12) yüksekti.

Tanıda subklinik hipotiroidili grupta CRP düzeyi ortalaması 3.81 ± 2.53 mg/L, sensitif CRP düzeyi ortalaması 0.08 ± 0.1 mg/L idi (Tablo 8). Tanıda tüm

olgularda sensitif CRP düzeyi normal sınırlardayken, CRP sadece 1 olguda (%4) yüksek saptandı.

Tablo 8. Tanıda subklinik hipotiroidili grupta laboratuvar bulgular

Laboratuvar Bulgular	n=25
Hemoglobin (g/dl)	13.5 ± 1.09
Beyaz küre (x10 ³ /µl)	6.97 ± 1.65
Trombosit (x10 ³ /µl)	322 ± 75.86
Total kolesterol (mg/dl)	155.6 ± 23.04
LDL kolesterol (mg/dl)	85.7 ± 22.13
HDL kolesterol (mg/dl)	52.5 ± 10.85
Trigliserid (mg/dl)	81.24 ± 46.92
Açlık kan şekeri (mg/dl)	86.72 ± 8.2
Açlık insülin (µIU/ml)	8.01 ± 2.99
HOMA-IR	1.71 ± 0.68
CRP (mg/L)	3.81 ± 2.53
Sensitif CRP (mg/L)	0.08 ± 0.1

Tanıda iyot eksikliği olan 3 olguya iyotlu tuzun uygun koşullarda kullanımı önerildi. Subklinik hipotiroidili olgular izlemin 3. ayı ve 1. yılında değerlendirildi.

4.2. İZLEMİN ÜÇÜNCÜ AYINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK, ANTROPOMETRİK ve LABORATUVAR ÖZELLİKLER

Üçüncü ay izlemini tamamlayan 22 olgunun yaş ortalaması 10.04 ± 3.06 yıldır. Olguların 15'i (%68.2) kız, 7'si (%31.8) erkekti. Yirmi iki olgunun 14'ü (%63.6) prepubertal, 8'i (36.4) pubertaldi. Sekiz pubertal olgunun 4'ü evre 2, 4'ü evre 5 pubertede idi.

İzlemin üçüncü ayında olguların boy ortalaması 133.23 ± 16.46 cm, boy SDS ortalaması -0.69 ± 0.74 (-2.4 / + 0.6), vücut ağırlığı ortalaması 30.55 ± 10.55 kg, vücut ağırlığı SDS ortalaması -0.76 ± 0.85 (-2.38 / +0.82), vücut kitle indeksi ortalaması 16.65 ± 2.3, vücut kitle indeksi SDS ortalaması -0.41 ± 0.96 (-2.3 / +1.05) idi (Tablo 9). Olguların 20'sinde (%90.9) vücut kitle indeksi SDS normal, 1'inde (%4.5) zayıf, 1'inde (%4.5) kilolu olarak değerlendirildi.

İzlemin üçüncü ayında olguların kalp tepe atımı ortalaması dakikada 89.73 ± 9.05 olup yaşa göre normal aralıkta olduğu saptandı. Üçüncü ayda sistolik kan

basıncı ortalaması 102.27 ± 9.35 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 62.05 ± 8.4 mmHg olup, sistolik kan basıncı olguların 19'unda (%86.4) normotansif, 3'ünde (%13.6) hipertansif; diastolik kan basıncı olguların 20'sinde (%90.9) normotansif, 2'sinde (%9.1) hipertansif değerdeydi (Tablo 9).

Tablo 9. İzlemin üçüncü ayında fizik muayene bulguları

İzlemin Üçüncü Ayında Fizik Muayene Bulguları	n=22
Boy (cm)	133.23 ± 16.46
Boy SDS	-0.69 ± 0.74
VA (kg)	30.55 ± 10.55
VA SDS	-0.76 ± 0.85
VKİ (kg/m ²)	16.65 ± 2.3
VKİ SDS	-0.41 ± 0.96
Kalp tepe atımı (/dk)	89.73 ± 9.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	102.27 ± 9.35
Diastolik kan basıncı (mmHg)	62.05 ± 8.4

İzlemin üçüncü ayında olguların tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, TSH düzeyi ortalaması 4.77 ± 1.57 μ IU/ml (1.97 - 7.37), sT₄ düzeyi ortalaması 1.19 ± 0.14 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 3.98 ± 0.39 pg/ml'ydı (Tablo 10). İzlemin 3. ayında tanıya benzer şekilde olguların tümünde sT₄ ve sT₃ düzeyi normalken, 22 olgunun sadece 7'sinde (%31.8) TSH yüksekliği devam etti. Yirmi iki olgunun 15'inde ise (%68.2) TSH normale döndü.

İzlemin üçüncü ayında idrar iyot düzeyi ortalaması 121.33 ± 74.8 μ g/l bulundu (Tablo 10). İdrar iyot düzeyi 8 olguda (%38.1) yeterli, 7 olguda (%33.3) hafif eksiklik, 3 olguda (%14.3) orta eksiklik düzeyindeydi, 3 olguda (%14.3) iyot yüklenmesi vardı.

Tablo 10. İzlemin üçüncü ayında tiroid fonksiyon testleri ve idrar iyot durumu

İzlemin Üçüncü Ayında Tiroid Parametreleri	n=22
TSH (μ IU/ml)	4.77 ± 1.57
sT ₄ (ng/dL)	1.19 ± 0.14
sT ₃ (pg/ml)	3.98 ± 0.39
İdrar iyot düzeyi (μ g/l)	121.33 ± 74.8

4.3. İZLEMİN BİRİNCİ YILINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK, ANTROPOMETRİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

Birinci yıl izlemini tamamlayan 19 olgunun yaş ortalaması 10.35 ± 3.04 (5.33 - 17.58) yıldır. Olguların 15'i (%78.9) kız, 4'ü (%21.1) erkekti. Puberte evreleri incelendiğinde 10 olgu (%52.6) prepubertal, 9 olgu (%47.4) pubertaldi. Dokuz pubertal olgunun 5'i evre 2, 1'i evre 3, 3'ü evre 5 pubertede idi (Tablo 11).

Tablo 11. İzlemin birinci yılında demografik veriler ve puberte evrelemesi

Birinci Yıl İzlem Verileri	n=19
Yaş (yıl)	10.35 ± 3.04
Cinsiyet	
Kız	15 (%78.9)
Erkek	4 (%21.1)
Tanner puberte evresi	
Evre 1	10 (%52.6)
Evre 2	5 (%26.3)
Evre 3	1 (%5.3)
Evre 5	3 (%15.8)

İzlemin birinci yılında olguların tümünde hipotiroidi semptomu olmadığı görüldü.

İzlemin birinci yılında olguların boy ortalaması 135.56 ± 15.72 cm, boy SDS ortalaması -0.68 ± 0.79 ($-2.39 / + 0.66$), vücut ağırlığı ortalaması 30.9 ± 10.02 kg, VA SDS ortalaması -0.83 ± 0.93 ($-2.35 / 0.68$), vücut kitle indeksi ortalaması 16.39 ± 2.27 , VKİ SDS ortalaması -0.65 ± 1.11 ($-2.26 / +0.98$), kemik yaşı ortalaması 9.65 ± 3.79 yıl, kemik yaşı / takvim yaşı (KY/TY) oranı ortalaması 0.92 ± 0.15 'di (Tablo 13). Olguların 17'sinde (%89.5) vücut kitle indeksi SDS normal, 2'sinde (%10.5) zayıf olarak değerlendirildi.

İzlemin birinci yılında kalp tepe atımı ortalaması dakikada 87.32 ± 9.46 'ydı ve olguların tümünde kalp tepe atımı normaldi. Birinci yılda sistolik kan basıncı ortalaması 104.58 ± 8.63 , diastolik kan basıncı ortalaması 65.26 ± 7.72 mmHg'ydı (Tablo 12). Sistolik kan basıncı bir (%5.3) olguda yüksekken, diastolik kan basıncı 2 olguda (%10.5) yüksek saptandı.

Tablo 12. İzlemin birinci yılında fizik muayene bulguları

İzlemin Birinci Yılında Fizik Muayene Bulguları	n=19
Boy (cm)	135.56 ± 15.72
Boy SDS	-0.68 ± 0.79
VA (kg)	30.9 ± 10.02
VA SDS	-0.83 ± 0.93
VKİ (kg/m ²)	16.39 ± 2.27
VKİ SDS	-0.65 ± 1.11
KY (yıl)	9.65 ± 3.79
KY/TY	0.92 ± 0.15
Kalp tepe atımı (/dk)	87.32 ± 9.46
Sistolik kan basıncı (mmHg)	104.58 ± 8.63
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65.26 ± 7.72

İzlemin birinci yılında olguların tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, TSH düzeyi ortalaması 4.51 ± 1.79 μ IU/ml (2 - 8.79), sT₄ düzeyi ortalaması 1.15 ± 0.13 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 3.88 ± 0.42 pg/ml'ydi (Tablo 13). İzlemin birinci yılında olguların tümünde sT₄ ve sT₃ düzeyi normal aralıktayken, TSH düzeyi 14 olguda (%73.7) normal, 5 olguda (%26.3) yüksek saptandı. Hastaların tümünde tiroid otoantikorları negatifti.

İzlemin birinci yılında olguların idrar iyot düzeyi ortalaması 114 ± 65.07 μ g/l bulundu (Tablo 13). İdrar iyot düzeyi 7 olguda (%36.8) yeterli, 8 olguda (%42.1) hafif eksiklik, 2 olguda (%10.5) orta eksiklik düzeyindeydi. İki olguda (%10.5) idrar iyotu iyot yüklenmesini yansıtır düzeyde bulundu.

İzlemin birinci yılında yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi volümü ortalaması 3.37 ± 1.6 ml idi (Tablo 13). Olguların sadece birinde (%5.3) tiroid bezi volümü düşük, diğer olgularda normaldi. Tiroid görünümü olguların tümünde homojendi. Sadece bir olguda tiroid bezinde milimetrik boyutta kolloid kist varlığı devam etmekteydi.

Tablo 13. İzlemin birinci yılında tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi ve tiroid ultrasonografi bulguları

İzlemin Birinci Yılında Tiroid Parametreleri	n=19
TSH (μIU/ml)	4.51 ± 1.79
sT4 (ng/dL)	1.15 ± 0.13
sT3 (pg/ml)	3.88 ± 0.424
İdrar iyot düzeyi (μg/l)	114 ± 65.07
Tiroid volümü (ml)	3.37 ± 1.6
Tiroid görünümü Homojen	19 (%100)

İzlemin birinci yılında tam kan sayımı değerlendirildiğinde, hemoglobin ortalaması 13.24 ± 0.86 g/dl, beyaz küre ortalaması 7.07 ± 2.26 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), trombosit ortalaması 319 ± 97.42 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)'ydi (Tablo 14). İzlemin birinci yılında olguların tümünde hemoglobin ve trombosit düzeyi normalken, beyaz küre düzeyi olguların 15'inde (%78.9) normal, 3'ünde (%15.8) düşük, 1'inde (%5.3) yüksek saptandı.

İzlemin birinci yılında lipit metabolizması değerlendirildiğinde, total kolesterol düzeyi ortalaması 160.52 ± 28.4 mg/dl, HDL kolesterol düzeyi ortalaması 51.66 ± 10.31 mg/dl, LDL kolesterol düzeyi ortalaması 92.76 ± 25.66 mg/dl, trigliserid düzeyi ortalaması 80.84 ± 45.33 mg/dl'ydı (Tablo 14). Total kolesterol düzeyi 13 olguda normal (%68.4), 5 olguda (%26.3) sınırda yüksek, 1 olguda (%5.3) yüksek, LDL kolesterol düzeyi 16 olguda (%84.2) normal, 1 olguda (%5.3) sınırda yüksek, 2 olguda (%10.5) yüksek, HDL kolesterol düzeyi 14 olguda (%73.7) normal, 4 olguda (%21.1) sınırda düşük, 1 olguda (%5.3) düşük, trigliserid düzeyi 12 olguda (%63.2) normal, 5 olguda (%26.3) sınırda yüksek, 2 olguda (%10.5) yüksek bulundu. İzlemin birinci yılında tüm grupta 6 olguda total kolesterol, 3 olguda LDL kolesterol, 7 olguda trigliserid yüksek, 5 olguda HDL kolesterol düşüktü.

İzlemin birinci yılında glukoz metabolizması değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri ortalaması 88.74 ± 9.79 mg/dl, açlık insülin düzeyi ortalaması 8.84 ± 6.3 μIU/ml, HOMA-IR ortalaması 1.91 ± 1.25 saptandı (Tablo 14). İzlemin birinci yılında açlık kan şekeri 3 olguda (%15.8), açlık insülin 2 olguda (%10.5), HOMA-IR değeri 2 olguda (%10.5) yüksekti.

İzlemin birinci yılında CRP düzeyi ortalaması 5.27 ± 5.8 mg/L, sensitif CRP düzeyi ortalaması 0.22 ± 0.21 mg/L idi (Tablo 14). Tüm olguların sensitif CRP düzeyi normal sınırlardayken, CRP düzeyi 3 olguda (%15.8) yüksek saptandı.

Tablo 14. İzlemin birinci yılında laboratuvar bulgular

İzlemin Birinci Yılında Laboratuvar Bulgular	n=19
Hemoglobin (g/dl)	13.24 ± 0.86
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	7.07 ± 2.26
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	319 ± 97.42
Total kolesterol (mg/dl)	160.52 ± 28.4
LDL kolesterol (mg/dl)	92.76 ± 25.66
HDL kolesterol (mg/dl)	51.66 ± 10.31
Trigliserid (mg/dl)	80.84 ± 45.33
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88.74 ± 9.79
Açlık insülin ($\mu\text{IU/ml}$)	8.84 ± 6.3
HOMA-IR	1.91 ± 1.25
CRP (mg/L)	5.27 ± 5.8
Sensitif CRP (mg/L)	0.22 ± 0.21

4.4. TÜM İZLEMLERDE TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DİĞER PARAMETRELER İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tanıda TSH düzeyinin açlık kan şekeri düzeyi ile ($r = +0.510$, $p=0.009$), tanı sT_3 düzeyinin CRP nefelometrik düzeyi ($r = -0.422$, $p=0.035$) ile korelasyonu saptandı. Tanı sT_4 düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisi saptanmadı.

Üçüncü ay izleminde TSH düzeyinin boy SDS ($r = +0.484$, $p=0.022$) ile, üçüncü ay sT_3 düzeyinin vücut ağırlığı SDS ($r = +0.591$, $p=0.004$) ve vücut kitle indeksi SDS ($r = +0.494$, $p=0.019$) ile pozitif korelasyonu saptandı. Üçüncü ayda sT_4 düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisi saptanmadı.

Birinci yıl izleminde TSH düzeyinin vücut ağırlığı SDS ($r = +0.510$, $p=0.026$) ile, vücut kitle indeksi ($r = +0.702$, $p=0.001$) ile, vücut kitle indeksi SDS ($r = +0.570$, $p=0.011$) ile, sensitif CRP düzeyi ($r = -0.476$, $p=0.039$) ile, açlık insülin düzeyi ($r = +0.493$, $p=0.32$) ile ve HOMA-IR değeri ($r = +0.502$, $p=0.029$) ile korelasyonu saptandı. Birinci yılda sT_3 düzeyinin vücut kitle indeksi SDS ($r = +0.459$, $p=0.048$)

ile pozitif korelasyonu saptandı. Birinci yılda sT₄ düzeyinin diğer parametreler ile ilişkisi saptanmadı.

4.5. OLGULARIN TANI ve İZLEM VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1. Tanı, Üçüncü Ay ve Birinci Yıl Verilerinin Karşılaştırılması

Olguların tanıda, 3. ay ve 1. yıldaki boy SDS ve vücut ağırlığı SDS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Vücut kitle indeksleri arasında anlamlı fark yokken, vücut kitle indeksi SDS'leri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.021$). İzlemin 3. ay ve 1. yıl VKİ SDS'leri tanıya benzerken; izlemin 3. ayı VKİ SDS'i 1. yıldan fazlaydı ($p=0.037$). Tanı ve birinci yıl kemik yaşı/takvim yaşı (KY/TY) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.609$) (Tablo 15).

Tanı, 3. ay ve 1. yıldaki kalp tepe atımları ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), sistolik kan basınçları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.009$). Sistolik kan basıncı birinci yılda, tanıya göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.047$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tanı, üçüncü ay ve birinci yılda antropometrik veriler, kalp tepe atımı ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

Fizik Muayene Bulguları	Tanı	Üçüncü Ay	Birinci Yıl	p
Boy (cm)	130.97 ± 15.54	133.23 ± 16.46	135.56 ± 15.72	-
Boy SDS	-0.71 ± 0.87	-0.69 ± 0.74	-0.68 ± 0.79	$p=1.00$
VA (kg)	29.3 ± 9.9	30.55 ± 10.55	30.9 ± 10.02	-
VA SDS	-0.63 ± 0.86	-0.76 ± 0.85	-0.83 ± 0.93	$p=0.411$
VKİ (kg/m ²)	16.62 ± 2.09	16.65 ± 2.3	16.39 ± 2.27	$p=0.864$
VKİ SDS	-0.31 ± 0.77	-0.41 ± 0.96	-0.65 ± 1.11	$p=0.021^*$
Kalp tepe atımı (/dk)	88.68 ± 12.98	87.32 ± 9.46	89.73 ± 9.05	$p=0.396$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	98.6 ± 11.22	104.58 ± 8.63	102.27 ± 9.35	$p=0.009^†$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	62 ± 9.89	65.26 ± 7.72	62.05 ± 8.4	$p=0.492$

* $p < 0.05$ (3. ay - 1. yıl)

† $p < 0.05$ (Tanı - 1. yıl)

Tanı, 3. ay ve 1. yıldaki tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında; TSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). Hem 3. ay TSH düzeyi hem de 1. yıl TSH düzeyi tanı düzeyinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.000$). Üçüncü ay ve 1. yıl TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. sT_4 düzeyleri arasında tanı, 3. ay ve 1. yılda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.067$). Tanı ve 3. ay sT_3 düzeyleri benzerken, izlemin 1. yılı sT_3 düzeyi, izlemin 3. ayına benzer ancak tanı sT_3 düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0.014$) (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı, üçüncü ay ve birinci yılda tiroid fonksiyon testlerinin ve idrar iyot düzeyinin karşılaştırılması

Tiroid Parametreleri ve İdrar İyot Düzeyi	Tanı	Üçüncü Ay	Birinci Yıl	p
TSH ($\mu IU/ml$)	6.92 ± 0.92	4.77 ± 1.57	4.51 ± 1.79	$p=0.000^*$
sT_4 (ng/dL)	1.22 ± 0.12	1.19 ± 0.14	1.15 ± 0.13	$p=0.067$
sT_3 (pg/ml)	4.22 ± 0.52	3.98 ± 0.39	3.88 ± 0.424	$p=0.017^\dagger$
İdrar iyot düzeyi ($\mu g/l$)	209.16 ± 138.88	121.33 ± 74.8	114 ± 65.07	$p=0.028^\#$

* $p < 0.05$ (Tanı – 3. ay) (Tanı – 1. yıl)

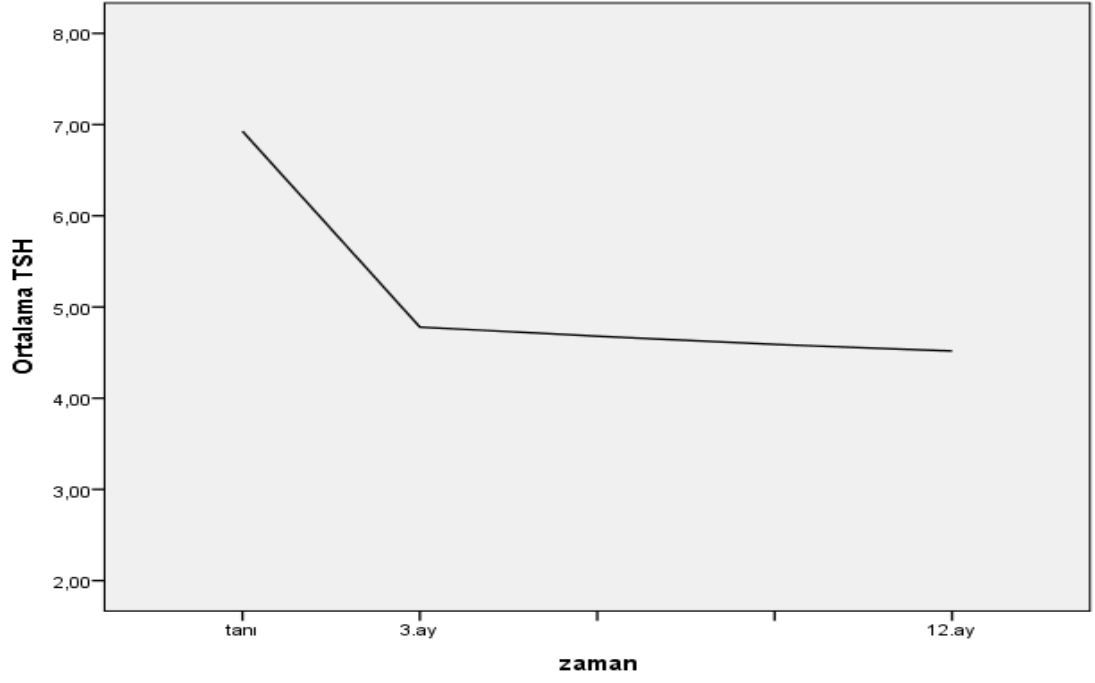
† $p < 0.05$ (Tanı – 1. yıl)

$^\#$ $p < 0.05$ (Tanı – 3. ay)

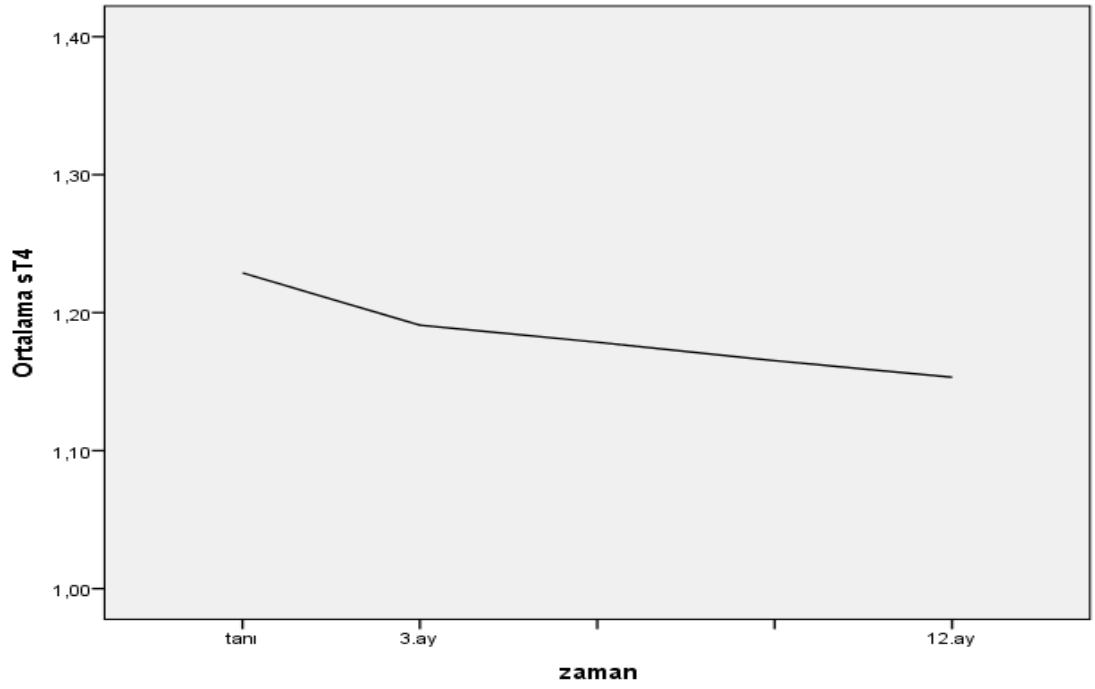
İzlemin üçüncü ayında tanıya göre ortalama TSH düzeyi düşüşü 2.35 ± 1.05 $\mu IU/ml$ ve izlemin birinci yılında tanıya göre ortalama TSH düzeyi düşüşü 2.92 ± 1.49 $\mu IU/ml$ bulundu. Tanıya göre 3. ay ve 1. yıldaki TSH düşüş oranlarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.657$). Tiroid stimüle edici hormondaki bu azalmanın, cinsiyet, yaş, pubertal durumla bir ilişkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tanı idrar iyot düzeyinin 3. ay idrar iyot düzeyine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.049$). Birinci yıl idrar iyot düzeyi, tanı ve 3. ay idrar iyot düzeyiyle benzerdi (Tablo 16).

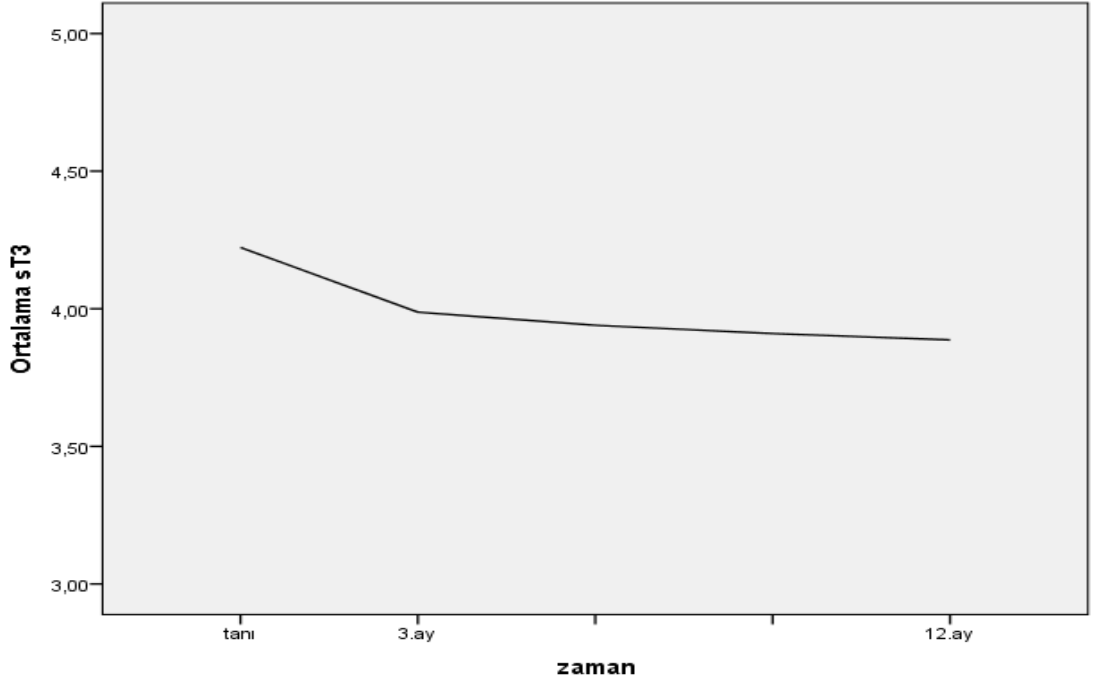
TSH, sT_4 , sT_3 düzeylerinin tanı ve izlemde değişimi şekil 2, şekil 3 ve şekil 4’de verildi.



Şekil 2. Tanı ve izlemde TSH düzeyleri



Şekil 3. Tanı ve izlemde sT₄ düzeyleri



Şekil 4. Tanı ve izlemde sT₃ düzeyleri

4.5.2. Tanı ve 1. Yıl Verilerinin Karşılaştırılması

Tanı ve birinci yıl hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tanı ve birinci yılda lipit parametreleri karşılaştırıldığında; tanı ve birinci yıl total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tanı ve birinci yıl açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tanı ve birinci yıl CRP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, 1. yıl sensitif CRP değeri tanı değerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.035$) (Tablo 17).

Tanı tiroid volümüyle izlemin 1. yılındaki tiroid volümü karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.573$).

Tablo 17. Tanı ve izlemin 1. yılı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Bulgular	Tanı	Birinci yıl	p
Hemoglobin (g/dl)	13.5 ± 1.09	13.24 ± 0.86	p=0.393
Beyaz küre (x10 ³ /µl)	6.97 ± 1.65	7.07 ± 2.26	p=0.809
Trombosit (x10 ³ /µl)	322 ± 75.86	319 ± 97.42	p=0.243
Total kolesterol (mg/dl)	155.6 ± 23.04	160.52 ± 28.4	p=0.888
LDL kolesterol (mg/dl)	85.7 ± 22.13	92.76 ± 25.66	p=0.205
HDL kolesterol (mg/dl)	52.5 ± 10.85	51.66 ± 10.31	p=0.286
Trigliserid (mg/dl)	81.24 ± 46.92	80.84 ± 45.33	p=0.732
Açlık kan şekeri (mg/dl)	86.72 ± 8.2	88.74 ± 9.79	p=0.073
Açlık insülin (µIU/ml)	8.01 ± 2.99	8.84 ± 6.3	p=0.778
HOMA-IR	1.71 ± 0.68	1.91 ± 1.25	p=0.794
CRP (mg/L)	3.81 ± 2.53	5.27 ± 5.8	p=0.468
Sensitif CRP (mg/L)	0.08 ± 0.1	0.22 ± 0.21	p=0.035

Birinci yılda TSH düzeyi normale dönen 14 olgu varken, 5 olguda ise subklinik hipotiroidinin devam ettiği görüldü. Birinci yılda TSH düzeyi normale dönen 14 olgunun tanı TSH düzeyi ortalaması 6.63 ± 1.01 µIU/ml iken, subklinik hipotiroidisi devam eden 5 olgunun tanı TSH düzeyi ortalaması 7.35 ± 0.89 µIU/ml bulundu. Bu iki grubun tanı TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0.267$), ayrıca sT₄, yaş, puberte ve cinsiyetleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi.

Birinci yılda TSH düzeyi normale dönen 14 olgu tanıyla karşılaştırıldığında, tanı VKİ SDS ($p=0.011$), tanı TSH ($p=0.001$), tanı sT₃ ($p=0.013$), tanı idrar iyot düzeyi ($p=0.019$) birinci yıla göre anlamlı olarak yüksekken; tanı sistolik kan basıncı ($p=0.017$) ve tanı sensitif CRP düzeyi ($p=0.029$) birinci yıla göre anlamlı olarak düşüktü. KY/TY oranı, boy SDS, VA SDS, VKİ, kalp tepe atımı, diastolik kan basıncı, sT₄, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, CRP, tiroid volümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Subklinik hipotiroidisi devam eden 5 olgu tanıyla karşılaştırıldığında, sadece tanı trigliserid düzeyi birinci yıl düzeyine göre anlamlı olarak yüksekken ($p=0.042$), KY/TY oranı, boy SDS, VA SDS, VKİ, VKİ SDS, kalp tepe atımı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, TSH, sT₄, sT₃, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri,

insülin, HOMA-IR, CRP, idrar iyot düzeyi, tiroid volümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tüm olguların tanıya yaş, cinsiyet, puberte evreleri ile tanı ve izlemdeki TSH düzeyleri ve iyot durumları Tablo 18 ve Tablo 19’de verildi.

Tablo 18. Tüm olguların tanı ve izlemdeki TSH düzeyleri

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Puberte	Tanı TSH	3.ay TSH	1. yıl TSH
1. Olgular	11.08	Kız	Evre 4	7.55	6.10	8.79
2. Olgular	10.58	Kız	Evre 2	8.04	4.47	3.90
3. Olgular	12.75	Kız	Evre 5	5.77	4.28	5.93
4. Olgular	12.83	Erkek	Evre 1	7.81	6.44	4.24
5. Olgular	5.83	Erkek	Evre 1	6.76	3.00	5.05
6. Olgular	16.24	Kız	Evre 5	5.57	4.74	4.20
7. Olgular	10.58	Kız	Evre 1	7.69	-	-
8. Olgular	7.91	Kız	Evre 1	6.09	4.10	3.95
9. Olgular	9.00	Kız	Evre 1	7.96	7.37	4.29
10. Olgular	9.00	Erkek	Evre 1	8.92	-	-
11. Olgular	12.00	Erkek	Evre 2	6.46	2.98	-
12. Olgular	8.66	Kız	Evre 1	5.54	1.97	2.16
13. Olgular	10.58	Kız	Evre 1	5.69	5.05	2.94
14. Olgular	15.41	Kız	Evre 5	6.64	2.22	-
15. Olgular	6.41	Kız	Evre 1	5.58	3.03	4.20
16. Olgular	10.75	Kız	Evre 2	8.10	6.20	5.05
17. Olgular	7.16	Kız	Evre 1	7.70	6.65	6.24
18. Olgular	7.66	Kız	Evre 1	6.29	5.41	2.21
19. Olgular	7.41	Kız	Evre 1	6.69	-	2.00
20. Olgular	10.25	Kız	Evre 1	5.65	3.43	3.14
21. Olgular	5.58	Kız	Evre 1	7.86	7.37	7.55
22. Olgular	10.16	Erkek	Evre 1	6.58	5.73	-
23. Olgular	4.50	Erkek	Evre 1	7.18	5.23	3.99
24. Olgular	10.96	Erkek	Evre 2	7.90	5.30	5.99
25. Olgular	8.00	Erkek	Evre 1	7.20	4.08	-

Tablo 19. Tüm olguların tanı ve izlemdeki iyot durumları

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Puberte	Tanı İyot	3. ay İyot	1. yıl İyot
2. Olgu	10.58	Kız	Evre 2	Yüklenme	Yeterli	Hafif eksiklik
8. Olgu	7.91	Kız	Evre 1	Yüklenme	Yeterli	Hafif eksiklik
9. Olgu	9.00	Kız	Evre 1	Yüklenme	Yüklenme	Yüklenme
10. Olgu	9.00	Erkek	Evre 1	Yüklenme	-	-
12. Olgu	8.66	Kız	Evre 1	Yüklenme	Orta eksiklik	Hafif eksiklik
14. Olgu	15.41	Kız	Evre 5	Yüklenme	Yeterli	-
17. Olgu	7.16	Kız	Evre 1	Yüklenme	Yüklenme	Hafif eksiklik
20. Olgu	10.25	Kız	Evre 1	Yüklenme	Yeterli	Yüklenme
23. Olgu	4.50	Erkek	Evre 1	Yüklenme	Yeterli	Yeterli
24. Olgu	10.96	Erkek	Evre 2	Yüklenme	Yüklenme	Hafif eksiklik
1. Olgu	11.08	Kız	Evre 4	Yeterli	-	Yeterli
3. Olgu	12.75	Kız	Evre 5	Yeterli	Yeterli	Yeterli
4. Olgu	12.83	Erkek	Evre 1	Yeterli	Hafif eksiklik	Yeterli
5. Olgu	5.83	Erkek	Evre 1	Yeterli	Yeterli	Hafif eksiklik
7. Olgu	10.58	Kız	Evre 1	Yeterli	-	-
11. Olgu	12.00	Erkek	Evre 2	Yeterli	Hafif eksiklik	-
13. Olgu	10.58	Kız	Evre 1	Yeterli	Hafif eksiklik	Orta eksiklik
15. Olgu	6.41	Kız	Evre 1	Yeterli	Hafif eksiklik	Yeterli
18. Olgu	7.66	Kız	Evre 1	Yeterli	Hafif eksiklik	Yeterli
21. Olgu	5.58	Kız	Evre 1	Yeterli	Orta eksiklik	Orta eksiklik
25. Olgu	8.00	Erkek	Evre 1	Yeterli	Hafif eksiklik	-
6. Olgu	16.24	Kız	Evre 5	Hafif eksiklik	Yeterli	Hafif eksiklik
16. Olgu	10.75	Kız	Evre 2	Hafif eksiklik	Hafif eksiklik	Hafif eksiklik
22. Olgu	10.16	Erkek	Evre 1	Orta eksiklik	Orta eksiklik	-
19. Olgu	7.41	Kız	Evre 1	-	-	Yeterli

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının çocukluk döneminde büyüme, gelişme, metabolizma ve diğer sistemler üzerine çok önemli etkileri vardır. Aşık hipotiroidizm gelişmesi durumunda bu sistemler olumsuz etkilenir ve tedavi verilmesi gerekir. Subklinik hipotiroidi de ise takip ve tedavi üzerine net bir konsensus bulunmamaktadır ve bu konuyla ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Bu çalışmaların çoğu otoimmün hipotiroidili olgularda ve VKİ yüksek hastalarda yapılmıştır. Biz çalışmamızda, 3-18 yaş aralığında vücut kitle indeksi 85. persentilin altında olan, boy SDS > -2.5 olan, guatr saptanmayan ve otoimmün olmayan subklinik hipotiroidizm tanısı alan 25 olguyu 1 yıl süre ile izledik ve olguların demografik verilerini, antropometrik ölçümelerini, laboratuvar parametrelerini ve tiroid ultrasonografilerini değerlendirip, takip etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda tanı anında 25 subklinik hipotiroidili olgunun ortalama tanı yaşı 9.65 yıldır. Olguların 17'si (%68) kız, 8'i (%32) erkekti. On yedi olgu (%68) prepubertal, 8 olgu (%32) pubertal tanı almıştı. Çatlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidi tanısı alan 31 çocuk hastanın ortalama tanı yaşı 10.3 yıldır. Olguların 19'u (%61.2) kız, 12'si (%38.8) erkekti. On yedi olgu prepubertal (%54.8), 14 olgu (%45.2) pubertal tanı almıştı (156). Cerbone ve arkadaşlarının nonotoimmün subklinik hipotiroidi tanılı 36 hastada yaptıkları çalışmada hastaların ortalama yaşı 9.7 yıldır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak olguların çoğu %61.2'si (n=19) erkekti. Yirmi yedi hasta (%75) prepubertal, 9 hasta (%25) pubertal tanı almıştı (87). Rapa ve arkadaşlarının çalışmasında 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın ortalama tanı yaşı 8.2 yılken, olguların 43'ü kız (%48.8), 45'i (%51.2) erkekti. Çalışmamıza benzer şekilde olguların çoğu (%78.4) prepubertaldi (61). Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında 92 nonotoimmün idiyopatik subklinik hipotiroidili hastanın ortalama yaşı 8.1 yılken, kız-erkek olgu sayısı birbirine yakındı (50 erkek, 42 kız). Hastaların çoğunun (%72.8) çalışmamıza benzer şekilde prepubertal tanı almış olduğu görüldü (88). Such ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili hastanın ortalama tanı yaşının çalışmamıza benzer şekilde 9.45 yıl olduğu, kız hastalarında %56.3 yüzde ile erkeklerden fazla olduğu görüldü (157). Ergür ve arkadaşlarının çalışmasında 17 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın ortalama tanı yaşı 9.92 yılken, olguların çoğunun kız (%59) ve prepubertal (%59) olduğu bildirildi (116). Çetinkaya ve arkadaşlarının

çalışmasında 39 subklinik hipotiroidili hastanın tanıda %61.53'ünün prepubertal olduğu rapor edildi (147). Ünal ve arkadaşlarının 38 subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada hastaların ortalama tanı yaşının 8.1 yıl olduğu ve %57.8'inin kız olduğu belirtilmiştir (158).

Çalışmamızda 9 olguda (%36) ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif. Rapa ve arkadaşlarının çalışmasında 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın %45.5'inde, Such ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili hastanın, %7.3'ünde ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif saptandı (61, 157).

Literatürde obezitenin tiroid fonksiyon testlerinin istenmesinde en sık neden olduğu belirtilmiştir. Yorgunluk, psikoaktif hastalık, erken veya geç puberte tiroid fonksiyon testlerine diğer bakılma nedenlerini oluşturur (4). Biz çalışmamıza obezite nedeniyle tiroid fonksiyon testlerine bakılan olguları ve tanı alıp yönlendirildiğinde kilolu ve obez olan olguları almadık. Bizim çalışmamızda tiroid fonksiyon testlerine bakılma nedenleri incelendiğinde olguların 9/25'inde gelişme geriliği/boy kısalığı nedeniyle, 3/25'inde genel tetkik amacıyla, 2/25'inde prematüre adrenarş nedeniyle tetkik edilirken bakıldığı öğrenildi. Ellerde titreme, annede hashimoto tiroiditi olması, boyunda kitle şüphesi, çabuk yorulma ve halsizlik, çarpıntı, sinirlilik, iştahsızlık, kafa travması sonrası izlem, senkop sonrası izlem, topuk kanında TSH yüksekliği sonrası izlem diğer tiroid fonksiyon testlerine bakılma nedenleriydi. İzlemin birinci yılında subklinik hipotiroidisi devam eden 5 olguda tiroid fonksiyon testi istenme nedenlerine baktığımızda, annede hashimoto tiroiditi olması, çarpıntı, prematür adrenarş, kafa travması sonrası takip ve genel tetkik amacıyla istenmiş olduğunu gördük. Çalışmamıza benzer şekilde Cerbone ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid fonksiyon testlerinin, 17/47 hastada genel tetkik amacıyla, 10/47 hastada boy kısalığı nedeniyle, 5/47 hastada obezite nedeniyle, 7/47 hastada kilolu olma nedeniyle, 8/47 hastada ailede tiroid hastalığı ya da otoimmün diğer hastalıkların varlığı nedeniyle bakılmış olduğu görüldü. Bu çalışmada subklinik hipotiroidisi devam eden ve düzelen olgularda tiroid fonksiyon testleri istenme nedenlerinde farklılık olmadığı bildirildi (87). Di Mase ve arkadaşlarının 25 idiyopatik subklinik hipotiroidili çocukta yaptıkları çalışmada, tiroid fonksiyon testlerine 12 hastada genel tetkik amacıyla, 7 hastada ailede tiroid hastalığının pozitif olması nedeniyle, 5 hastada boy kısalığı nedeniyle, 1 hastada obezite nedeniyle bakılmış olduğu görüldü (159).

Aşkar hipotiroidinin klasik bulguları çok iyi bilinmektedir. Subklinik hipotiroidi asemptomatik bir biyokimyasal tanı olarak kabul edilmesine rağmen, bazı vakalarda tipik hipotiroidi semptomları bildirilmiştir (3). Colorado Tiroid Hastalığı Yaygınlığı Araştırmasında subklinik hipotiroidili hastalarda cilt kuruluğu, unutkanlık, yavaş düşünme, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, kas krampları, soğuğa duyarlılık, boğuk ve derin ses, gözlerde şişkinlik ve kabızlığın ana semptomlar olduğu belirtilmiştir (160). Bizim çalışmamızda olguların tanı ve izlemlerinde hipotiroidi semptomu yoktu.

Çatlı ve arkadaşlarının çalışmasında 27 subklinik hipotiroidili çocuk, ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırılmış; kabızlık, soğuk intoleransı, yorgunluk, el ve ayaklarda karıncalanma ve uyuşma, kas güçsüzlüğü, kas krampı, saç ve ciltte kuruluk, terleme gibi hipotiroidi semptomları sorgulanmış; subklinik hipotiroidili çocuklarda daha yüksek hipotiroidi semptom skorunun bulunduğu ve tedavi sonrası bu skorda belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir (86).

Cerbone ve arkadaşlarının çalışmasında persistan subklinik hipotiroidili hastaların tanı ve izlemlerinde hipotiroidiye ilişkin yorgunluk, mood bozukluğu, konsantrasyonda bozulma gibi semptomlar saptanmamış ve bu çalışma ile persistan subklinik hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (87).

Such ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili hastaya kabızlık, soğuk intoleransı, konsantrasyonda bozulma, yorgunluk, kuru cilt, saç dökülmesi, adet düzensizliği sorulmuş, hastaların %80'inde en az bir semptomun pozitif olduğu saptanmıştır (157).

Boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği tedavi edilmemiş aşkar hipotiroidizmde en belirgin klinik bulgulardan biridir. Subklinik hipotiroidinin ise büyüme ve kemik olgunlaşması üzerine olan etkileri iyi tanımlanmamıştır (87). Çalışmamızda tanıda subklinik hipotiroidili hastalarda boy SDS ortalaması -0.71 ± 0.87 , kemik yaşı / takvim yaşı (KY/TY) oranı ortalaması 0.98 ± 0.18 idi. Tanıda boy SDS'i <-2 'nin altında olan sadece bir kız olgu vardı. Bu olgunun takvim yaşı 8.66 yıl, boy SDS'i -2.1, kemik yaşı 8.33 yıl olup hedef boyu 155 cm, hedef boy SDS -1.37 idi. Hastanın izlemde bakılan IGF-1 düzeyi ve büyüme hormonu uyarı testleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın 3. ay ve 1. yıl izleminde TSH düzeyi normalken, boy SDS'i <-2 'nin altında seyretti. Çalışmamızda izlemin birinci yılında ortalama boy SDS -

0.68 ± 0.79 , KY / TY oranı 0.92 ± 0.15 olup, 1 yıllık izlemde boy SDS ve KY / TY oranında değişiklik olmadığı saptandı.

Çatlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, subklinik hipotiroidi tanısı alan 31 çocuk hasta, yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 32 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmış, subklinik hipotiroidili grupta ortalama boy SDS: 0.61 ± 1.04 bulunmuştur. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili grupla, ötiroid sağlıklı çocukların antropometrik parametrelerinde farklılık olmadığı saptanmış ve subklinik hipotiroidili grubun TSH seviyesinin <10 mIU / L olması nedeniyle çocukluk çağındaki subklinik hipotiroidinin antropometrik parametreleri etkilemiyor olduğu sonucuna varılmıştır (156).

Cerbone ve arkadaşlarının yaşları 4-18 arası değişen (9.7 ± 0.6 yıl) otoimmün olmayan persistan subklinik hipotiroidili 36 çocuğu (19 erkek, 17 kız; 9 pubertal, 27 prepubertal) dahil ettikleri çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde boy SDS ortalaması -0.8 ± 0.2 , KY / TY oranı ortalaması 0.97 ± 0.1 olup normal saptanmıştır. Bu çalışmada otuz altı hastanın 8'inde (%22) boy kısalığı saptanmış; bu 8 olgunun 6'sında boylarının hedef boy ile uyumlu olduğu ve büyüme hızlarının normal olduğu bulunmuş ve olgular ailesel boy kısalığı olarak değerlendirilmiştir. Diğer 2 olguda ise büyüme hormonu uyarı testine normal yanıt alınmış ve IGF-1 düzeyleride normal aralıkta olan bu olgular konstitüsyonel büyüme geriliği olarak değerlendirilmiştir. Hastalar ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise boy SDS ve kemik yaşları arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca hastaların tanıdan sonraki ortalama 3.3 yıllık izlemleri boyunca boy ve kemik matürasyonları üzerinde olumsuz bir etkinin gelişmediği vurgulanmıştır (87).

Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında 92 idiyopatik subklinik hipotiroidili hastanın tanıda boy SDS ortalaması -0.1 ± 1.3 iken 2 yıllık izlem sonunda boy SDS'de anlamlı değişiklik olmadığı vurgulanmıştır. İki yıllık izlemin sonunda tüm grupta boy SDS < -2 'nin altında olan olgu oranının %8.7'den %3.3'e düştüğü görülürken, TSH düzeyi normale dönen grupta ise boy SDS'i < -2 'nin altında olan olgu bulunmadığı belirtilmiştir (88).

Rapa ve arkadaşlarının 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada idiyopatik boy kısalığı olan hastaların prevalansı %19.3 iken, TSH düzeyinin boy kısalığı olan grupta farklılık göstermediği bildirilmiştir (61).

Radetti ve arkadaşlarının 59 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada, tanıda boy SDS ortalaması -0.55 ± 1.33 , VKİ SDS ortalaması 0.23 ± 1.52 iken, 3 yıllık izlem sonunda antropometrik ölçümlerde anlamlı bir değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır (2).

Such ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili hastanın tanısında boy SDS ortalaması -0.35 ± 1.79 , VKİ SDS ortalaması 0.30 ± 1.64 olup, hastaların %36.4'ünde boy kısalığı saptanmış ve %43.7'sinin kilolu/obez grupta olduğu bildirilmiştir (157).

Işık – Balcı ve arkadaşlarının çalışmasında ise 53 subklinik hipotiroidili olgunun boy ve VKİ SDS'leri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (161).

Çocuklarda obezite ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşıktır ve hala tartışılmaktadır. Obez çocuklarda TSH düzeyinin yüksek saptanması obezitenin genel bir bulgusu olarak kabul edilir ve kilo kaybı ile tiroid fonksiyon testleri normale döner. Bundan ötürü obezitedeki TSH artışının hipotalamo-pitüiter-tiroid ekseninin obeziteye adaptasyon sürecini yansıttığı düşünülmektedir (87). Bu etkilerinden dolayı biz çalışma grubumuza obez/kilolu olan hastaları almadık. Vücut kitle indeksi <85 persentilin altında olan subklinik hipotiroidili olgular çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda tanıda subklinik hipotiroidili hastalarda VA SDS ortalaması -0.63 ± 0.86 , VKİ ortalaması 16.62 ± 2.09 , VKİ SDS ortalaması -0.31 ± 0.77 bulundu. Tanıda VKİ normal olan grubumuzda izlemin 3. ayında 1 olgu kilolu, 1 olgu zayıf gruba geçmişken, izlemin birinci yılında ise 2 olgu zayıftı ve kilolu olan olgu yoktu. Tanıda ve izlemin 1. yılında VKİ SDS'de anlamlı değişim saptanmadı. Çatlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, subklinik hipotiroidi tanısı alan 31 hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış, subklinik hipotiroidili grupta ortalama VKİ'si $18.7 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$, VKİ SDS'i 0.31 ± 1.1 bulunmuş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antropometrik parametrelerde farklılık olmadığı belirtilmiştir (156).

Rapa ve arkadaşlarının 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada, kilolu/obez hastaların prevalansı %28.4 iken, TSH düzeyinin kilolu/obez olan olgularda, normal ağırlıkta olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (61).

Cerbone ve arkadaşlarının çalışmasında 36 persistan subklinik hipotiroidili hastanın ortalama VKİ SDS -0.1 ± 0.2 bulunmuş ve hastalarda obezite sıklığının %

8 olduğu bildirilmiştir. Hastaların VKİ SDS'leri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anlamlı fark olmadığı saptanmış ve tedavisiz izlemlerinde de VKİ'de anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada obezite derecesi ile subklinik hipotiroidinin şiddeti veya süresi arasında da herhangi bir ilişkinin saptanmadığı belirtilmiştir (87).

Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında 92 idiyopatik subklinik hipotiroidili hastanın tanıda VKİ SDS ortalamasının 0.6 ± 1.7 olduğu ve 2 yıllık izlemin sonunda VKİ SDS'lerinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. İki yıllık izlemin sonunda olguların %41.3'ünün TSH düzeyi normale dönerken, kilolu olan olguların oranının da anlamlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir (88). Çalışmamızda subklinik hipotiroidisi düzelen grupta tanıya göre izlemin birinci yılında VKİ SDS'de anlamlı azalma oldu. Subklinik hipotiroidisi devam eden grupta ise tanı ve birinci yıl VKİ SDS benzerdi. Bu durum VKİ SDS'nin normal aralıkta olduğu olgularda dahi VKİ SDS'de azalmanın TSH düzeyinde düşüşe neden olduğunu düşündürdü.

Ünal ve arkadaşlarının 38 obez olmayan subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada hastaların VKİ SDS ortalamasının -0.43 ± 0.94 olduğu ve kontrol grubuyla farklılık göstermediği belirtilmiştir (158).

Subklinik hipotiroidinin, hipertansiyon riskinde artış ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Erişkinlerde subklinik hipotiroidinin, hipertansiyon riskinde artış yaptığını destekleyen çalışmalar olduğu gibi, subklinik hipotiroidinin tansiyonu etkilemediğini destekleyen çalışmalar da vardır. Çocuklarda bu konu üzerine yapılmış çalışma sayısı azdır. Itterman ve arkadaşlarının 6435 çocuk ve 5918 adolesanda yaptığı çalışmada, serum TSH düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve subklinik hipotiroidinin hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (135).

Bizim çalışmamızda tanıda subklinik hipotiroidili olgularda kalp tepe atımı ortalaması dakikada 88.68 ± 12.98 olup yaşa göre normal aralıktaydı. Tanıda ve birinci yıl izleminde tüm olgularda kalp tepe atımı normaldi. Tanıda sistolik kan basıncı ortalaması 98.6 ± 11.22 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 62 ± 9.89 mmHg'ydı. Diastolik kan basıncı tüm olgularda normalken, sistolik kan basıncı sadece 1 olguda (%4) hipertansifti. Olguların birinci yıl izleminde bir olguda sistolik kan basıncı, bir olguda ise hem sistolik hem de diastolik kan basıncı yüksek

saptanmış olup bu iki olgunun da TSH düzeyinin normale dönmüş olduğu görülmüştür.

Çatlı ve arkadaşlarının 31 subklinik hipotiroidili çocukta yaptığı çalışmada kalp tepe atımı ortalaması dakikada 87.15 ± 8.8 , sistolik kan basıncı ortalaması 105.0 ± 14.9 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 67 ± 9.7 mmHg'ydı. Hastaların kan basınçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü. Subklinik hipotiroidili grupta sadece bir çocukta (%3.2) hipertansif kan basıncı değerlerinin olduğu bildirildi (156).

Cerbone ve arkadaşlarının 44 idiyopatik subklinik hipotiroidili hastada yaptığı çalışmada, sistolik kan basıncı ortalaması 100.8 ± 1.5 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 64.9 ± 1.2 mmHg olup tüm olgularda normaldi. Ayrıca subklinik hipotiroidili grupta kan basıncının kontrol grubuyla benzer olduğu bildirildi (137).

Tiroid hormonlarının lipit metabolizması üzerine önemli etkileri bulunur. Aşıkarpotiroidide dislipidemi yüksek oranda görülürken, subklinik hipotiroidinin lipit metabolizmasına etkileri belirgin değildir (86).

Bizim çalışmamızda tanıda 6 hastada (%24) total kolesterol, 4 hastada (%16) LDL kolesterol, 9 hastada (%36) trigliserid yüksekken, 4 hastada (%16) HDL kolesterol düzeyi düşüktü. İzlemin birinci yılında hastaların çoğunda TSH düzeyi normale dönmesine karşın tanıya göre lipit parametrelerinde anlamlı bir fark oluşmadığını gördük.

Çatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili 27 çocuk hasta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidili gruptan 4 çocukta (%14.8) hipertrigliseridemi, 2 çocukta (%7.4) hiperkolesterolemi, 1 çocukta (%3.7) LDL kolesterol yüksekliği ve 2 çocukta (%7.4) HDL kolesterol düşüklüğü bulunmuş ve LT₄ tedavisinden sonra da serum trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin değişmediği vurgulanmıştır (86).

Ünal ve arkadaşlarının 38 obez olmayan subklinik hipotiroidili hastada yaptığı çalışmada 3 hastada (%7.8) hiperkolesterolemi, 5 hastada (%13.1) hipertrigliseridemi, 1 hastada (%2.6) hem hiperkolesterolemi hem hipertrigliseridemi saptanmış, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinin kontrol gruba göre yüksek olduğu belirtilmiştir (158).

Işık – Balcı ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili çocuğun total kolesterol düzeyi ortalaması 157.20 ± 22.41 mg/dl, trigliserid düzeyi ortalaması 93.93 ± 34.13 mg/dl olup, kontrol grubuyla arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (161).

Cerbone ve arkadaşlarının 44 idiyopatik subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada, tüm grupta lipit parametrelerinin normal aralıkta olduğu görülmüş ve total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi ortalaması kontrol grubundan farklılık göstermezken, HDL kolesterol düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada glukoz ortalaması 78.6 ± 1.3 mg/dl, insülin düzeyi ortalaması 5.7 ± 0.6 mU/l, HOMA-IR değeri ortalaması 1.1 ± 0.1 , sensitif CRP düzeyi ortalaması ise 0.20 ± 0.02 mg/l olup, kontrol grubundan farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada hafif ve uzun süreli tedavi edilmemiş idiyopatik subklinik hipotiroidide kardiyovasküler risk artmış olabileceği için, bu çocukların metabolik komplikasyonlar için dikkatle izlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (137).

Çalışmamızda tanıda subklinik hipotiroidili grupta glukoz metabolizması değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ortalaması normal saptandı. Tanıda tüm olgularda insülin düzeyi normal sınırlarda iken, açlık kan şekeri 1 olguda (%4), HOMA-IR değeri 3 olguda (%12) yüksekti. Tanıda tüm olgularda sensitif CRP düzeyi normal sınırlardayken, CRP sadece 1 olguda (%4) yüksek saptandı. Subklinik hipotiroidisi devam eden olgularda izlemin birinci yılında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.

Nader ve arkadaşlarının çalışmasında, subklinik hipotiroidili çocuklarda insülin duyarlılığında azalma olduğu bildirilmiştir (162).

Tiroid hastalıklarında hematopoez süreci de etkilenebilmektedir. Tiroid hormon eksiklikleri O_2 gereksiniminin azalması nedeniyle, kemik iliği baskılanmasına ve eritropoietin üretiminde azalmaya neden olabilir. Khatiwada ve arkadaşlarının çalışmasında 37 subklinik hipotiroidili hastanın 27'sinin (%72) anemik olduğu saptanmıştır (163). Işık – Balcı ve arkadaşlarının çalışmasında 55 subklinik hipotiroidili çocuğun hemoglobin ortalaması 13.24 ± 1.00 g/dl olup kontrol grubuyla benzer olduğu bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda da subklinik hipotiroidili grupta tanı anında ve izlemde anemi saptanmadı.

Çalışmamızda tanıda subklinik hipotiroidili grupta idrar iyot düzeyi ortalaması $209.16 \pm 138.88 \mu\text{g/l}$ bulundu. Tanıda idrar iyotu 11 olguda (%44) yeterli düzeyde, 3 olguda (%12) hafif-orta eksiklik düzeyinde ve 10 olguda (%40) iyot yüklenmesini yansıtır düzeydeydi. İzlemin birinci yılında idrar iyot düzeyi ortalaması $114 \pm 65.07 \mu\text{g/l}$ bulundu. İdrar iyot düzeyi 7 olguda (%36.8) yeterli, 10 olguda (%52.6) hafif/orta eksiklik düzeyinde ve 2 olguda (%10.5) iyot yüklenmesini yansıtır düzeydeydi. Tanı ve 1. yıl idrar iyot düzeyleri benzerdi.

Cerbone ve arkadaşlarının çalışmasında 36 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın ortalama idrar iyot düzeyi $142 \pm 15.6 \mu\text{g/l}$ olup kontrol grubuyla arasında anlamlı fark olmadığı ve subklinik hipotiroidili hastaların izlemi boyunca idrar iyot düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (87).

Rapa ve arkadaşlarının 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada hastaların %67'sine idrar iyot düzeyi bakılmış ve kreatinin değerine göre düzeltilmiş günlük idrar iyot ortalamasının ortancası $98 \mu\text{g/gün}$ (66-137) bulunmuş ve vakalarda hafif düzeyde iyot eksikliği saptanmış, idrar iyot düzeyi ile TSH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (61).

Ergür ve arkadaşlarının çalışmasında 17 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın idrar iyot düzeyi ortalaması $95.4 \pm 21.7 \mu\text{g/l}$ olup, hastaların sadece birinde hafif düzeyde iyot eksikliği saptanmıştır (116).

Meng ve arkadaşlarının Çin'de yürüttüğü bir çalışmada, iyot replasman programında olan 6 farklı ilden 627 çocukta idrar iyot düzeyi ve tiroid fonksiyon testlerine bakılmış, çocuklarda idrar iyot düzeyi ortalaması $271.4 \mu\text{g/l}$ ve subklinik hipotiroidi prevalansı %10.53 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili hasta oranı, ortalama idrar iyot düzeyine göre iller arasında karşılaştırılmış ve iyot düzeyinin subklinik hipotiroidili hastaların oranını etkilemediği sonucuna varılmıştır. Düşük iyot düzeyi olan olgular ve yüklenme ile uyumlu iyot düzeyi olan olgularda ortalama TSH düzeyinin, normal iyot düzeyindeki hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuş ve subklinik hipotiroidinin, referans aralığın üstünde ve altında iyot alımına sahip popülasyonlarda daha kolay oluşabileceği sonucuna varılmıştır (164).

Tiroid ultrasonografisinde hipoekojen görünüm hem subklinik hipotiroidi hem de aşikar hipotiroidide görülebilir (165). Tiroid ultrasonografisi, özellikle aşikar

hipotirodi geliştirme açısından risk altında olan subklinik hipotiroidili hastaları belirlemek açısından önemlidir.

Çalışmamızda subklinik hipotiroidili grupta yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi volüm ortalaması 3.91 ± 2.11 ml olup, olguların tümünde normaldi. İzlemin birinci yılında yapılan tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi volüm ortalaması 3.37 ± 1.6 ml idi ve tanı tiroid volümü ile anlamlı fark yoktu. İzlemin birinci yılında sadece bir olguda (%5.3) tiroid bezi volümü düşüktü. Tanıda tiroid bezinin görünümü sadece 2 olguda (%4) heterojenken, izlemin birinci yılında tiroid bezi görünümü tüm olgularda homojendi. Tanıda heterojen tiroid ultrasonografi görünümü olan 2 olgu birinci yıl izlemini tamamlamış olup her ikisinde homojen görünüme ulaştığı ve olguların birinde TSH düzeyi normale dönmüşken, diğerinde ise subklinik hipotiroidinin devam ettiği görüldü.

Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında 92 nonotoimmün idiyopatik subklinik hipotiroidili hastanın tanıda yapılan tiroid ultrasonografileri normalken, 2 yıllık izlem sonunda 2 olgunun tiroid ultrasonografisinin hashimoto tiroiditi ile uyumlu olduğu görülmüş ve her 2 olguda TSH düzeyinin >10 mIU/l olduğu ve tiroid otoantikorlarının negatif olduğu belirtilmiştir (88).

Rapa ve arkadaşlarının 88 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada 8 olguda tiroid volümünün düşük (%9), 8 olguda tiroid volümünün yüksek (%9) olduğu bulunmuş ve tiroid bezinin görünümünün 20 olguda (%22.7) hipoekojen, kalan olgularda normal olduğu raporlanmıştır (61).

Radetti ve arkadaşlarının 59 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada, tanıda tiroid volümü hastaların %5.1'inde yüksek, hastaların tedavi almaksızın 3 yıl sonraki izlemlerinde ise %9.7'sinde yüksek saptanmıştır (2).

Ergür ve arkadaşlarının çalışmasında 17 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada tiroid volümü ortalaması 4.45 ± 2.6 ml iken, olguların ikisinde tiroid volümü yüksek saptanmış ve olguların tümünde tiroid görünümünün homojen olduğu bildirilmiştir (116).

Çocukluk ve ergenlik çağında subklinik hipotirodinin doğal seyri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Juvenil subklinik hipotirodi konusunda yapılan az sayıdaki izlem çalışmasından birinde, subklinik hipotirodide aşikar hipotiroidi gelişme riskinin çok düşük olduğu, subklinik hipotirodinin iyi huylu ve geri dönüşümlü bir süreç olduğu yönünde görüş bildirilmiştir (142). Subklinik hipotiroidinin seyrini doğru ve

güvenilir bir şekilde değerlendirmek için ne sıklıkla TSH düzeyi bakılması gerektiği, TSH düzeyi normalize olduktan sonra hastaların takibinin ne kadar devam etmesi gerektiği netlik kazanmamış konulardır.

TSH düzeyleri yüksek ve tedavisiz izlenen pediatrik hastalarda izlem süresi ve tıbbi değerlendirmeler arasındaki ideal zaman aralığı iyi belirlenmemiştir. Lazar ve arkadaşlarının çalışmasında ikinci kez TSH bakılma zamanı farklı gruplarda değişkenlik göstermekteydi. TSH düzeyi >10 mIU/l olan grupta ikinci test ile bazal test arasındaki zaman ortalaması 0.935 ± 7.7 ayken, TSH düzeyi 5.5-10 arasında olan grupta ise 2.44 ± 12.4 aydı. Çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, başlangıçta TSH düzeyi 10 mIU/l'den fazla olan veya 7.5-10 mIU / l arasında olan hastalarda, klinisyenlerin nispeten kısa bir zaman (2 aydan kısa) sonrasında tiroid fonksiyonlarını değerlendirme eğiliminde olduğu görülmüş ve bu iki grubun tiroid fonksiyon bozukluğu geliştirme riski olması nedeni ile bu yaklaşım çalışmanın sonuçları ile de uyumlu bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların 6-12 ayda bir tekrarlanan serum TSH ölçümüyle uzun süreli takiplerinin de gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmanın sonucunda, iki ardışık testte serum TSH düzeyi 5.0-7.5 mIU/litre arasında olan hastalarda aşikar hipotiroidiye ilerleme riskinin daha düşük olması nedeniyle, hastalar asemptomatik olduğu sürece ilk değerlendirmeden 3-5 yıl sonra tiroid fonksiyonlarının tekrar test edilmesinin yeterli olacağı vurgulanmıştır (38). Wasniewska ve arkadaşları subklinik hipotiroidi tanılı hastalarda öncelikle 1-3 ay içinde tiroid fonksiyon testlerinin tekrarlanmasını ve sonrasında 6 aylık takiplere alınmasını önermektedirler (88). Bizim çalışmamızda 3. ayda tüm grubun %68.2'sinde TSH düzeyi normale dönmüştü. Üçüncü ayda 7 olguda TSH düzeyi yüksek devam etti ve bu 7 olguda TSH düzeyi 5.5 – 7 μ IU/ml arasındaydı. Tüm olguların asemptomatik olması nedeniyle 1. yılında kontrol planlanmıştır.

Çalışmamızda tanı anında TSH düzeyi ortalaması 6.92 ± 0.92 μ IU/ml olup tüm olgularda yüksekti ve hastalar tedavisiz 1 yıl boyunca izlendi. TSH düzeyi izlemin 3. ayında olguların %68.2'sinde normale dönerken, izlemin birinci yılında ise TSH düzeyi olguların %73.7'sinde normaldi. Olguların tümünde tanı ve izlemde sT₄ ve sT₃ düzeyleri normal kaldı. Lazar ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşları 0.5-16 arasında değişen 121052 sağlıklı çocukta bazal TSH düzeyi ölçülmüş ve 116794 çocukta (%96.5) normal, 3938 çocukta (%3.3) TSH düzeyi yüksek, sT₄ düzeyi normal (subklinik hipotiroidi) saptanmıştır. Olguların %2.9'unda TSH düzeyi 5.5-10

mIU/L arasında iken, %0.4'ünde ise TSH düzeyi >10 mIU/L'nin üzerinde bulunmuştur. Hastalar 5 yıllık periyotta tedavisiz izlenmiş ve TSH düzeylerinin zamanla normale dönme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Tanı TSH'sı normal olan grubun %97.2'sinde, tanı TSH'sı düşük olan grubun %78.9'unda, tanı TSH'sı yüksek olan grubun (5.5-10 mIU/L) ise %73.6'sında izlemde TSH normal olarak ölçülmüştür. Bazal TSH düzeyi >10 mIU/L olan grubun ise izlemde %40'ında TSH düzeyi normal, %33.1'inde TSH düzeyi 5-10 mIU/L arasında, %24.9'unda ise tanıda olduğu gibi >10 mIU/L üzerinde devam ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda tiroid fonksiyonlarının düzelmiş olması çalışmaya dahil edilen çocukların tiroid hastalığı veya tıbbi problemi bulunmayan sağlıklı çocuklar olması ile açıklanabileceği belirtilmiş ve hafif yüksek TSH düzeylerinin, tiroid hastalığından ziyade laboratuvar testlerinin değişkenliğinden kaynaklanıyor olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada bazal TSH düzeyi 5–7.5 mIU/L olan sağlıklı çocukların tedavisiz izleminin doğal seyrinin spontan normalleşme olduğu ve subklinik hipotiroidinin devam etme ihtimalinin yaştan bağımsız olarak kadın hastalarda ve bazal TSH düzeyi >7.5 mIU/L olan hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (38).

Cerbone ve arkadaşlarının çalışmasında 47 izole nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastanın ortalama 3.3 yıl (2-9 yıl) tedavisiz izlemi sonucunda 11'inde (%23) TSH düzeyinin normale döndüğü görüldü (87).

Radetti ve arkadaşlarının 59 nonotoimmün subklinik hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada, hastaların tedavi almaksızın 3 yıl sonraki izlemlerinde %39'unun TSH düzeyi normale dönerken, %13.6'sında ise aşikar hipotiroidi geliştiği saptanmış ancak aşikar hipotiroidiye gidişe neden olan bir prognostik faktör gösterilememiştir (2).

Such ve arkadaşlarının çalışmasında tedavisiz izlenmiş olan 22 subklinik hipotiroidili hastanın tanıda TSH düzeyi ortalaması 5.67 ± 1.2 mIU/l olup, izlemde 15'inin (%68.2) TSH düzeyinin normale döndüğü ve bu düzelmenin 11/15 olguda ilk 3 ayda, 1/15 olguda 3-6 ayda, 3/15 olguda 6-12 ayda olduğu bildirilmiştir (157).

Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında bazal TSH düzeyi 6.1 ± 1.3 mIU/L (5-10) olan 92 subklinik hipotiroidili çocuğun 2 yıllık izlemi sonucunda, 38 olguda (%41.3) TSH düzeyinin normale döndüğü saptanırken, bu olguların içinde ilk 6 ayda TSH düzeyi normale dönen olgu olmadığı, 16 olguda 6-12 ay arasında, 22

olguda 12-24 ay arasında TSH düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. İzlem sonunda 11 olgunun TSH düzeyi 10 mIU/l üzerine çıkarken, sadece 2 olguda TSH düzeyi <2 mIU/l altına düşmüştür. Olguların tümünde sT₄ düzeyi normal seyretmiş, izlemde anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (88). Çalışmamızda ise, bu çalışmadan farklı olarak olguların çoğunda (%68.2) ilk 3 ayda TSH düzeyi normale dönerken, izlemin 1. yılında olguların %73.7'sinde TSH düzeyi normal saptandı. Tanıda ve izlemde TSH düzeyi 10 mIU/l üzerinde olan olgu yoktu ve sadece izlemin 3. ayında 1 olguda TSH düzeyi <2 mIU/l altında saptandı. Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak, olguların tümünde sT₄ düzeyi normal seyretti, izlemde anlamlı bir değişiklik göstermedi. Bizim çalışmamızda, TSH düzeyinin olguların büyük bir kısmında normale dönmesi, olguların TSH düzeylerinin 5-10 mIU/l arasında olduğu hafif düzeydeki subklinik hipotiroidili hastalardan oluşması, hem tiroid hem de tiroid dışı hastalıklarının olmaması ve tiroid otoantikorlarının negatif olmasıyla açıklanabilir. Çünkü tanı TSH düzeyinin yüksek olması, guatr varlığı ve tiroid otoantikorlarının pozitif olmasının aşıkır hipotiroidizme ilerleme için başlıca risk faktörleri olduğu bilinmektedir (38, 166-168).

Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında TSH düzeyi normale dönen grupta bazal TSH düzeyi 6.02 ± 1.5 mIU/l, hipertiroitropinemisi devam eden grupta bazal TSH düzeyi 6.2 ± 1.1 mIU/l olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İzlem süresince pubertal hastalarda TSH düzeyi normalize olan hastaların prevalansı, prepubertal hastalara göre anlamlı derecede yüksekken, cinsiyetin TSH düzeyinin normalize olmasına etkisi olmadığı sonucuna varıldı (88). Çalışmamızda ise TSH düzeyi normalize olan ve subklinik hipotiroidisi devam eden hastalarda tanı TSH'sı, puberte ve cinsiyet açısından fark olmadığı bulundu. Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasında izlem sonunda ortalama TSH düzeyi düşüşü 1.0 ± 2.1 mIU/l bulunmuş ve TSH düzeyindeki bu azalmanın, cinsiyet, yaş, pubertal durum veya eşlik eden sT₄ değişiklikleriyle ilişkisi saptanmamıştır (88). Çalışmamızda izlemin 1. yılında tanıya göre ortalama TSH düzeyi düşüşü 2.92 ± 1.49 mIU/l bulundu. Wasniewska ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde TSH düzeyindeki bu azalmanın, cinsiyet, yaş ve pubertal durumla ilişkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, otoimmün olmayan, normal vücut kitle indeksine sahip, TSH düzeyi 5.5 – 10 µIU/ml arasında olan subklinik hipotiroidili çocuklarda izlemin 3.

ayında subklinik hipotiroidinin %68.2 oranında, izlemin 1. yılında ise %73.7 oranında düzeldiği görüldü. Bu grupta bir yıllık izlemde aşikar hipotiroidiye ilerleme olmadı ve tedavisiz izlemde subklinik hipotiroidinin boy SDS, vücut kitle indeksi SDS, kan basıncı, glukoz ve lipit metabolizması üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 25 subklinik hipotiroidili olgunun yaş ortalaması 9.65 ± 2.89 yılıdır.
2. Tanıda olguların 17'si (%68) kız, 8'i (%32) erkekti.
3. Olguların %36'sında ailede tiroid hastalığı öyküsü pozitif bulundu.
4. Olguların %72'sinde anne-baba arasında akrabalık hikayesi vardı.
5. Tanıda 17 olgu (%68) prepubertal, 8 olgu (%32) pubertal evredeydi.
6. Tiroid fonksiyon testlerine olguların %36'sında gelişme geriliği nedeniyle, %12'sinde genel tetkik amacıyla, %8'sinde prematüre adrenarş nedeniyle, %8'sinde ellerde titreme nedeniyle, kalan hastalarda ise %4 lük eşit yüzde ile annede hashimoto tiroiditi olması, boyunda kitle şüphesi, çabuk yorulma ve halsizlik, çarpıntı, sinirlilik, iştahsızlık, kafa travması sonrası izlemde, senkop sonrası izlemde, topuk kanında TSH yüksekliği sonrası izlemde iken kontrol amacıyla bakılmış olduğu öğrenildi.
7. Tanıda olguların boy SDS ortalaması -0.71 ± 0.87 , VA SDS ortalaması -0.63 ± 0.86 , vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 16.62 ± 2.09 , VKİ SDS ortalaması -0.31 ± 0.77 olup, boy SDS sadece bir olguda < -2 SDS'in altında iken, VKİ SDS tüm olgularda normaldi.
8. Tanıda olgularda kalp tepe atımı ortalaması dakikada 88.68 ± 12.98 , sistolik kan basıncı ortalaması 98.6 ± 11.22 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 62 ± 9.89 mmHg'ydı. Tanıda kalp tepe atımı ve diastolik kan basıncı ortalaması tüm olgularda normalken, sistolik kan basıncı sadece 1 olguda (%4) hipertansifti.
9. Tanıda olguların TSH düzeyi ortalaması 6.92 ± 0.92 μ IU/ml (5.54 - 8.92), sT₄ düzeyi ortalaması 1.22 ± 0.12 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 4.22 ± 0.52 pg/ml'ydı. Tüm olgularda TSH düzeyi yüksek, sT₄ ve sT₃ düzeyi ise normaldi.
10. Tanıda olguların idrar iyot düzeyi ortalaması 209.16 ± 138.88 μ g/l bulundu. İdrar iyot düzeyi olguların %45.8'inde yeterli, %8.3'ünde hafif eksiklik, %4.16'sında orta eksiklik, %41.6'sında iyot yüklenmesini yansıtır düzeyde bulundu.
11. Tanıda tiroid volümü ortalaması 3.37 ± 1.6 ml olup, olguların tümünde normaldi. Tiroid bezi görünümü sadece 2 olguda (%8) heterojendi.

12. Tanıda tüm grubun %24'ünde total kolesterol, %16'sında LDL kolesterol, %36'sında trigliserid yüksekken, %16'sında ise HDL kolesterol düşüktü.
13. Tanıda olguların açlık kan şekeri ortalaması 86.72 ± 8.2 mg/dl, açlık insülin düzeyi ortalaması 8.01 ± 2.99 μ IU/ml, HOMA-IR değeri ortalaması 1.71 ± 0.68 saptandı. Tanıda tüm olgularda insülin düzeyi normal sınırlarda iken, açlık kan şekeri 1 olguda (%4), HOMA-IR değeri 3 olguda (%12) yüksekti.
14. Tanıda olguların tümünde sensitif CRP düzeyi normal sınırlardayken, CRP sadece 1 olguda (%4) yüksek saptandı.
15. Tanıda olguların tümünde hemoglobin ve trombosit sayısı normal sınırlardayken, beyaz küre sayımı olguların 22'sinde (%88) normal, 3'ünde (%12) düşük saptandı.
16. İzlemin üçüncü ayında olguların boy SDS ortalaması -0.69 ± 0.74 , vücut ağırlığı SDS ortalaması -0.76 ± 0.85 , vücut kitle indeksi ortalaması 16.65 ± 2.3 , vücut kitle indeksi SDS ortalaması -0.41 ± 0.96 idi. Vücut kitle indeksi SDS 1 olguda zayıf, 1 olguda kiloluydu.
17. İzlemin üçüncü ayında olguların tümünde kalp tepe atımı normaldi. Sistolik kan basıncı olguların 3'ünde (%13.6) hipertansif; diastolik kan basıncı ise olguların 2'sinde (%9.1) hipertansif değerdeydi.
18. İzlemin üçüncü ayında olguların TSH düzeyi ortalaması 4.77 ± 1.57 μ IU/ml, sT₄ düzeyi ortalaması 1.19 ± 0.14 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 3.98 ± 0.39 pg/ml'ydı. Tüm olgularda sT₄ ve sT₃ düzeyi normaldi. Olguların %31.8'inde TSH yüksekliği devam ederken, %68.2'inde TSH düzeyi normale döndü.
19. İzlemin üçüncü ayında idrar iyot düzeyi ortalaması 121.33 ± 74.8 μ g/l bulundu. İdrar iyot düzeyi olguların %38.1'inde yeterli, %33.3'ünde hafif eksiklik, %14.3'ünde orta eksiklik, %14.3'ünde iyot yüklenmesini yansıtmaktaydı.
20. İzlemin birinci yılında olguların boy SDS ortalaması -0.68 ± 0.79 , VA SDS ortalaması -0.83 ± 0.93 , VKİ ortalaması 16.39 ± 2.27 , VKİ SDS ortalaması -0.65 ± 1.11 , kemik yaşı ortalaması 9.65 ± 3.79 yıl, kemik yaşı / takvim yaşı (KY/TY) oranı ortalaması 0.92 ± 0.15 'di
21. İzlemin birinci yılında kalp tepe atımı tüm olgularda normaldi. Sistolik kan basıncı bir (%5.3) olguda yüksek, diastolik kan basıncı 2 olguda (%10.5) yüksek saptandı.

22. İzlemin birinci yılında olguların TSH düzeyi ortalaması 4.51 ± 1.79 μ IU/ml, sT₄ düzeyi ortalaması 1.15 ± 0.13 ng/dL, sT₃ düzeyi ortalaması 3.88 ± 0.42 pg/ml'ydı. Tüm olgularda sT₄ ve sT₃ düzeyi normaldi. Olguların %73.7'sinde TSH düzeyi normal, %26.3'sinde yüksek saptandı. Hastaların tümünde tiroid otoantikörleri negatifti.
23. İzlemin birinci yılında olguların idrar iyot düzeyi ortalaması 114 ± 65.07 μ g/l bulundu. İdrar iyot düzeyi olguların %36.8'inde yeterli, %42.1'inde hafif eksiklik, %10.5'inde orta eksiklik düzeyinde, %10.5'inde iyot yüklenmesini yansıtır düzeydeydi.
24. İzlemin birinci yılında yapılan tiroid ultrasonografisinde olguların sadece birinde (%5.3) tiroid bezi volümü düşükken, diğer olgularda normaldi. Tiroid görünümü olguların tümünde homojendi. İzlemin birinci yılında tiroid volümü düşük olan olguda tiroid fonksiyon testi normaldi. Tanıda heterojen olan iki vakada da tiroid görünümü homojen olmuştu.
25. İzlemin birinci yılında total kolesterol olguların %31.6'sında yüksek, LDL kolesterol %15.8'inde yüksek, HDL kolesterol %26.4'ünde düşük, trigliserid %36.8'inde yüksek bulundu.
26. İzlemin birinci yılında açlık kan şekeri ortalaması 88.74 ± 9.79 mg/dl, açlık insülin düzeyi ortalaması 8.84 ± 6.3 μ IU/ml, HOMA-IR ortalaması 1.91 ± 1.25 saptandı. İzlemin birinci yılında açlık kan şekeri 3 olguda (%15.8), açlık insülin ve HOMA-IR değeri ise 2 olguda (%10.5) yüksekti.
27. İzlemin birinci yılında olguların tümünde sensitif CRP düzeyi normalken, CRP düzeyi 3 olguda (%15.8) yüksek bulundu.
28. İzlemin birinci yılında olguların tümünde hemoglobin ve trombosit sayımı normalken, beyaz küre sayımı %15.8'inde düşük, %5.3'ünde yüksek saptandı.
29. İzlemin üçüncü ayında olguların VKİ SDS'i 1. yıldan fazlayken ($p=0.037$), tanı ve birinci yıl VKİ SDS'leri benzerdi. Tanı, 3. ay ve 1. yılda olguların boy SDS, VA SDS, VKİ'leri arasında anlamlı fark yoktu.
30. Olguların tanı, 3. ay ve 1. yıldaki kalp tepe atımları ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark yokken sistolik kan basıncı birinci yılda, tanıya göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.047$). Subklinik hipotiroidisi devam eden grupta hipertansif değeri olan olgu yoktu ve bu grupta sistolik kan basıncının tanıyla benzer olduğu görüldü.

31. Tanı, 3. ay ve 1. yıldaki tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldığında, hem 3. ay TSH düzeyi hem de 1. yıl TSH düzeyi tanı düzeyinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.000$). İzlemin 1. yılı sT_3 düzeyi, izlemin 3. ayına benzer ancak tanı sT_3 düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0.014$). İzlemde sT_4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
32. İzlemin birinci yılında tanıya göre TSH düzeyi düşüşü $2.92 \pm 1.49 \mu IU/ml$ bulundu. Tiroid stimüle edici hormondaki bu azalmanın, cinsiyet, yaş, pubertal durumla ilişkisinin olmadığı görüldü.
33. Tanı, 3. ay ve 1. yıldaki idrar iyot düzeyleri karşılaştırıldığında, tanı idrar iyot düzeyinin 3. ay idrar iyot düzeyine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.049$). Birinci yıl idrar iyot düzeyi, tanı ve 3. ay idrar iyot düzeyiyle benzerdi.
34. Tanı tiroid volümüyle izlemin 1. yılındaki tiroid volümü karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
35. Tanı ve birinci yıl hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
36. Tanı ve birinci yılda lipit parametreleri karşılaştırıldığında; tanı ve birinci yıl total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
37. Tanı ve birinci yıl açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
38. Tanı ve birinci yıl CRP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, 1. yıl sensitif CRP değeri tanı değerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.035$), fakat normal aralık içerisindeydi.
39. Birinci yılda TSH düzeyi normale dönen 14 olgunun tanı TSH düzeyi ortalaması $6.63 \pm 1.01 \mu IU/ml$ iken, subklinik hipotiroidisi devam eden 5 olgunun tanı TSH düzeyi ortalaması $7.35 \pm 0.89 \mu IU/ml$ bulundu. Bu iki grubun tanı TSH düzeyleri, sT_4 düzeyleri, yaş, puberte ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
40. Birinci yılda TSH düzeyi normale dönen 14 olgu tanıyla karşılaştırıldığında, tanı VKİ SDS ($p=0.011$), tanı TSH ($p=0.001$), tanı sT_3 ($p=0.013$), tanı idrar iyot düzeyi ($p=0.019$) birinci yıla göre anlamlı olarak yüksekken; tanı sistolik kan basıncı ($p=0.017$) ve tanı sensitif CRP düzeyi ($p=0.029$) birinci yıla göre

anlamli olarak dūřūktū. Dięer parametreler arasında ise anlamli fark saptanmadı.

41. Subklinik hipotiroidisi devam eden 5 olgu tanıyla karşılaştırıldığında, sadece tanı trigliserid düzeyi birinci yıl düzeyine göre anlamli olarak yüksekken ($p=0.042$), diğer parametreler arasında anlamli fark saptanmadı.



KAYNAKLAR

1. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(Suppl 1):23.
2. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clinical endocrinology*. 2012;76(3):394-8.
3. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC pediatrics*. 2006;6(1):12.
4. Seshadri KG. Subclinical hypothyroidism in children. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 2):S156.
5. Physiology Arthur C Guyton. *Textbook of Medical Physiology* 7nd ed. Textbook of Medical Physiology WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; Part III: 1291-301.
6. Gardner DGS, Greenspan D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*: McGraw-Hill Medical; 2007.
7. Pintar J, Alleraud C. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *The Thyroid*. 2000;2:7-19.
8. Di Lauro R, De Felice M. Thyroid gland: anatomy and development. *Endocrinology Philadelphia: Saunders*. 2001:1268-78.
9. Larsen PR DT, Schlumberger MJ, Hay ID. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) *Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders*. Williams' Textbook of Endocrinology (10th edition). 2003:331-73.
10. Sperling MA. *Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book*. 3th ed. Elsevier Health Sciences.; 2008. p. 227-35.
11. Dunn A, Pellitteri, PK. Thyroid physiology. *Endocrine Surgery of the Head and Neck New York*.. 2003:50.
12. Sperling MA. *Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book*. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2012. p.190-2
13. Her Yönlüyle İyot 1st ed. Kurtoğlu S, Bayram F. editor. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016. Part 3-7 p.14-48
14. Organization WH. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2007.
15. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*. 1994;4(1):107-28.
16. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *The Journal of nutrition*. 2000;130(2):493S-5S.
17. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Clinics in perinatology*. 2007;34(4):543-57.
18. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *The Fellowship of Postgraduate Medicine*; 2001.
19. Pekcan G. Türkiye'de İyot Sorunu. *Uluslararası Katılımlı Tıbbi Jeoloji Sempozyumu Kitabı*, 2008; 96-98
20. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: A review. *JAMA pediatrics*. 2016;170(10):1008-19.
21. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2015;22(5):407-12.
22. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):17.

23. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(1):33-7.
24. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(4):201-6.
25. Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, Garcia M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2):272-5. e1.
26. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, Ökten A, Alpay K. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *International journal of dermatology*. 2011;50(2):175-9.
27. Van Vliet G, Gibson P, Newton R, Selby K, Price D, Leyland K, et al. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. Commentary. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(6):574-8.
28. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *Journal of autoimmunity*. 2009;33(1):25-30.
29. Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(2):283-95.
30. Hoang T, Mai V, Clyde P, Shakir M. Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders. *Endocrine Practice*. 2013;19(2):268-74.
31. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
32. Asranna A, Taneja R, Kulshreshtha B. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 2):S347.
33. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*. 2007;29(1):76-131.
34. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1110-5.
35. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Archives of internal medicine*. 2005;165(21):2460-6.
36. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *The Cochrane Library*. 2007.
37. Cerbone M, Agretti P, De Marco G, Improda N, Pignata C, Santamaria F, et al. Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39(1):5.
38. Lazar L, Frumkin RB-D, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1678-82.
39. Lee J, Chung WY. Subclinical Hypothyroidism; Natural History, Long-Term Clinical Effects and Treatment. *Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development*: InTech; 2013; Chapter 7: 165-182
40. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *European thyroid journal*. 2013;2(4):215-28.
41. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(11-12):1049-57.

42. De Luca F, Corica D, Pitrolo E, Santucci S, Romeo M. Idiopathic and mild subclinical hypothyroidism in childhood: clinical management. *Minerva pediatrica*. 2014;66(1):63-8.
43. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid*. 2002;12(6):505-10.
44. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2679-85.
45. Narumi S, Muroya K, Abe Y, Yasui M, Asakura Y, Adachi M, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1317-23.
46. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabo S, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4187-94.
47. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, Admoni O, Hag-Dahood Mahameed A, Schwartz N, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid*. 2015;25(3):292-9.
48. De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Di Cosmo C, Bagattini B, De Servi M, et al. Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):E1335-E9.
49. Grandone A, Perrone L, Cirillo G, Di Sessa A, Corona AM, Amato A, et al. Impact of phosphodiesterase 8B gene rs4704397 variation on thyroid homeostasis in childhood obesity. *European journal of endocrinology*. 2012;166(2):255-60.
50. Turkkahraman D, Alper OM, Aydin F, Yildiz A, Pehlivanoglu S, Luleci G, et al. Final diagnosis in children with subclinical hypothyroidism and mutation analysis of the thyroid peroxidase gene (TPO). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2009;22(9):845-52.
51. Keselman A, Chiesa A, Malozowski S, Vieytes A, Heinrich JJ, De Papendieck LG. Abnormal responses to TRH in children born small for gestational age that failed to catch up. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;72(3):167-71.
52. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1338-41.
53. O'grady M, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Archives of disease in childhood*. 2011; 96 (3): 280-4
54. Rubello D, Pozzan G, Casara D, Girelli M, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *Journal of endocrinological investigation*. 1995;18(1):35-40.
55. Tüysüz B, Beker D. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatrica*. 2001;90(12):1389-93.
56. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1984;104(4):545-9.
57. Sharav T, Landau H, Zadik Z, Einarson TR. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1991;145(2):172-5.
58. Schaub RL, Hale DE, Rose SR, Leach RJ, Cody JD. The spectrum of thyroid abnormalities in individuals with 18q deletions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2259-63.

59. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *American Journal of Diseases of Children*. 1986;140(5):479-83.
60. Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N, Patanapisarnsak C. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1998;11(2):241-6.
61. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(7):2414-20.
62. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):3088-91.
63. Verrotti A, Scardapane A, Manco R, Chiarelli F. Anti-epileptic Drugs and Thyroid Function. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008;21(5):401-8.
64. Eiris-Puñal J, Río-Garma MD, Río-Garma M, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-Term Treatment of Children with Epilepsy with Valproate or Carbamazepine May Cause Subclinical Hypothyroidism. *Epilepsia*. 1999;40(12):1761-6.
65. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*. 2004;45(3):197-203.
66. Mikati M, Tarabay H, Khalil A, Rahi A, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):178-81.
67. Benedetti MS, Whomsley R, Baltes E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(12):863-72.
68. Kuloğlu Z, Kansu A, Berberoğlu M, Adıyaman P, Öcal G, Girgin N. The Incidence and Evolution of Thyroid Dysfunction During Interferon- α Therapy in Children with Chronic Hepatitis B Infection. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007;20(2):237-46.
69. Viganò A, Riboni S, Bianchi R, Cafarelli L, Vago T, Manzoni P, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(3):235-9.
70. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid*. 2006;16(3):249-58.
71. De Sanctis V, Tanas R, Gamberini M, Sprocati M, Govoni M, Marsella M. Exaggerated TSH response to TRH (" sub-biochemical" hypothyroidism) in prepubertal and adolescent thalassaemic patients with iron overload: prevalence and 20-year natural history. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6:170-3.
72. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(12):5981-6.
73. Gruters A, Krude H, Biebermann H. Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(Suppl 3):U39-U44.
74. Castanet M, Park S-M, Smith A, Bost M, Léger J, Lyonnet S, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Human Molecular Genetics*. 2002;11(17):2051-9.
75. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(18):1317-8.

76. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T. Deletion of NKX2. 1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(2):272-6.
77. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):234-8.
78. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(12):3018.
79. Teofoli F, Camilot M, Tatò L. Lack of association between thyrotropin receptor gene polymorphisms and subclinical hypothyroidism in children. *Journal of endocrinological investigation*. 2007;30(2):163-6.
80. Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco M, et al. TSH receptor and Gs α genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(10):997-1000.
81. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub J-J. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(3):771-6.
82. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *New England Journal Medicine*. 2001;345:260-5.
83. Baranowski E, Hoegler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk–Grumbach syndrome. *European journal of endocrinology*. 2012;166(3):537-42.
84. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(3):396-405.
85. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T, Bracken SS, Lane AH, Wilson TA. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxine. *BMC Endocrine Disorders*. 2006;6(1):2.
86. Çatlı G, Anık A, Tuhan HÜ, Böber E, Abacı A. The effect of L-thyroxine treatment on hypothyroid symptom scores and lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014;6(4):238.
87. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(4):591-7.
88. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(3):417-21.
89. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Current cardiology reports*. 2004;6(6):451-6.
90. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *Journal Clin Endocrinology Metabolism*. 2012;97:326–33.
91. Tan K, Shiu S, Kung A. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper-and hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(1):140-3.
92. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction—effects of treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1986;59(2):513-21.
93. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ, editors. *Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism*. Mayo Clinic Proceedings; 1993: Elsevier.
94. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(7):773-9.

95. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(6):705-10.
96. Marwaha RK, Tandon N, Garg M, Kanwar R, Sastry A, Narang A, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clinical biochemistry*. 2011;44(14):1214-7.
97. Meier C, Staub J-J, Roth C-Bnd, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(10):4860-6.
98. Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:76.
99. Tanis BC, Westendorp RG, Smelt AH. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical endocrinology*. 1996;44(6):643-9.
100. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(9):2993-3001.
101. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine Therapy in Subclinical HypothyroidismA Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of internal medicine*. 1984;101(1):18-24.
102. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelsö C, Lunberg PA, Lindstedt G. A Double-Blind Cross-Over 12-Month Study of L-Thyroxine Treatment of Women With Subclinical Hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*. 1988;29(1):63-76.
103. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine journal*. 2010;57(3):253-8.
104. Goswami B, Singh B. Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2012;6(3):163-6.
105. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4930-7.
106. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European journal of clinical investigation*. 1997;27(6):475-83.
107. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *European journal of Endocrinology*. 2009;160(5):785-90.
108. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science*. 2003;104(1):7-15.
109. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2012;3(2):156.
110. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(7):488-92.
111. Arıkan S, Bahceci M, Tuzcu A, Celik F, Gokalp D. Postprandial hyperlipidemia in overt and subclinical hypothyroidism. *European journal of internal medicine*. 2012;23(6):e141-e5.
112. Samuels MH. Cognitive function in subclinical hypothyroidism. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism* 2010;95:3611–3.

113. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*. 2004;291(2):228-38.
114. Salerno M, Militeri R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 1999;141(2):105-10.
115. Surks MI OE. Subclinical thyroid disease. *Am Journal Medic*. 1996;100:217–23.
116. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012;4(1):21.
117. Reuters VS, Patrícia de Fátima ST, Vigário PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM, et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *The American journal of the medical sciences*. 2009;338(4):259-63.
118. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon B-JP, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(6):750-5.
119. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid*. 2006;16(4):375-80.
120. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):501-9.
121. Varma R, Jain A, Ghose T. Heart in hypothyroidism--an echocardiographic study. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1996;44(6):390-2.
122. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *Journal of thyroid research*. 2011; 2011:654304
123. Gupta A, Sinha R. Echocardiographic changes and alterations in lipid profile in cases of subclinical and overt hypothyroidism. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1996;44(8):546, 51-3.
124. Meena C, Meena R, Nawal R, Meena V, Bharti A, Meena L. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism. *Acta Informatica Medica*. 2012;20(4):218.
125. Oner FA, Yurdakul S, Oner E, Uzum AK, Erguney M. Evaluation of the effect of L-thyroxine therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine*. 2011;40(2):280-4.
126. Ozturk S, Dikbas O, Ozyasar M, Ayhan S, Ozlu F, Baltaci D, et al. Evaluation of left atrial mechanical functions and atrial conduction abnormalities in patients with clinical hypothyroid. *Cardiology journal*. 2012;19(3):287-94.
127. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study. *European journal of pediatrics*. 2007;166(12):1261-5.
128. Mao S, Zhao Z, Jiang G. Left ventricular function in congenital hypothyroidism neonates before and after thyroxine substitution therapy. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2005;85(8):538-41.
129. Galderisi M, Vitale G, D'Errico A, Lupoli GA, Ciccarelli A, Cicala S, et al. Usefulness of pulsed tissue Doppler for the assessment of left ventricular myocardial function in overt hypothyroidism. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2004;5(4):257-64.
130. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2006;60(8):431-6.

131. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(14):1152-9.
132. Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen O, et al. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve assessed by exercise pulsed wave tissue Doppler imaging in patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2979-83.
133. Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged < 60 years: a meta-analysis. *Journal of cardiology*. 2013;61(1):8-15.
134. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *International journal of cardiology*. 2004;95(2):135-43.
135. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3):828-34.
136. Chen H, Xi Q, Zhang H, Song B, Liu X, Mao X, et al. Investigation of thyroid function and blood pressure in school-aged subjects without overt thyroid disease. *Endocrine*. 2012;41(1):122-9.
137. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(8):2697-703.
138. Raza SA, Mahmood N. Subclinical hypothyroidism: controversies to consensus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(Suppl 3):S636.
139. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
140. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*. 2006;16(3):289-93.
141. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L, et al. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Hormone research in paediatrics*. 2012;77(6):376-81.
142. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1996;150(3):293-7.
143. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001;14(2):177-84.
144. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatrics in review*. 2009;30(7):251.
145. Biondi B FS, Palmieri EA, Carella C, Panza N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism*. 1999;84:2064-7.
146. Fatourehchi V, editor *Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians*. Mayo Clinic Proceedings; 2009: Elsevier.
147. Cetinkaya E, Aslan AT, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatrics International*. 2003;45(5):534-7.

148. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
149. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutrition reviews*. 1981;39(2):43-55.
150. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017:e20171904.
151. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *The Lancet*. 2011;377(9770):1011-8.
152. For Epoig, Children RRI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213.
153. Çizmecioğlu FM, Hatun S, Kalaça S. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic models. *The Turkish journal of pediatrics*. 2008;50(4):359.
154. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Yenigün M, Altuntaş, Y., editor. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2001. p. 839-52.
155. Aydın Ö, Aydın EK, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative data of thyroid volume-ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0-55 years. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(2):98.
156. Çatlı G, Kır M, Anık A, Yılmaz N, Böber E, Abacı A. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(2):130-7.
157. Such K, Gawlik A, Dejner A, Wasniewska M, Zachurzok A, Antosz A, et al. Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Single-Center Study. *International journal of endocrinology*. 2016;2016.
158. Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yildiz İ, Haspolat YK. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2017;9(2):144.
159. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, Esposito A, Capalbo D, Mainolfi C, et al. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Italian journal of pediatrics*. 2012;38(1):56.
160. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
161. Isik-Balci Y, Agladioglu S, Agladioglu K, Kilic-Toprak E, Kilic-Erkek O, Ozhan B, et al. Impaired hemorheological parameters and increased carotid intima-media thickness in children with subclinical hypothyroidism. *Hormone research in paediatrics*. 2016;85(4):250-6.
162. Nader NS, Bahn RS, Johnson MD, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid*. 2010;20(12):1333-9.
163. Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid research*. 2016;9(1):2.
164. Meng F, Zhao R, Liu P, Liu L, Liu S. Assessment of iodine status in children, adults, pregnant women and lactating women in iodine-replete areas of China. *PLoS One*. 2013;8(11):e81294.
165. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *European journal of endocrinology*. 2006;155(4):547-52.
166. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid

- reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(7):3221-6.
167. Fade J, Franklyn J, Cross K, Jones S, Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clinical endocrinology*. 1991;34(1):77-84.
168. Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *European journal of endocrinology*. 2015;173(6):801-8.



EK 1. HASTA İZLEM FORMU

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ/ HASTA TAKİP FORMU

AD-SOYAD:

CİNSİYET:

PROTOKOL NO:

DOĞUM TARİHİ: .../.../...

	TANI	3. AY İZLEM	12.AY İZLEM
Tarih			
Takvim Yaşı			
Kemik Yaşı			
Boy/Boy sds			
VA/VA sds			
BMI/BMI sds			
Puberte evre			
KTA/ TA			
Ailede troid hastalığı			
Anne-baba akrabalık			
TSH			
T4			
T3			
Tam kan sayımı			
T. Kolesterol			
HDL/LDL			
Trigliserid			
Açlık KŞ			
Açlık İnsülin			
CRP			
Hs CRP			
Tiroid otoantikörleri			
Spot idrar iyot			
24 saatlik idrar iyot			
Tiroid us tiroid volüm			
Tiroid us tiroid görünüm			

TEL NO:

	TANI	3.AY İZLEM	12.AY İZLEM
Yorgunluk			
Soğuğa Duyarlılık			
Kabızlık			
Kuru cilt			
Ağırlık artışı			
Kas zayıflığı			
İnce zayıf saç			
Depresyon			
Algılamada azalma			
Mental gerilik			
Kalıcı diş çıkmasında gecikme			
Ses kısıklığı			
Şişkin kaba yüz			
Kas ağrısı, duyarlılık, katılık			
Eklemlerde ağrı şişlik			
Adet düzensizliği			
Adet kanaması normalden fazlamı			
TFT bakma nedeni			
Tedavi			

EK 2. ETİK KURUL ONAM FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	3-18 YAŞ ARALIĞINDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zehra AYCAN Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE Dr. Zeynep ERGİN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediyatrik Endokrinoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif, Gözlemsel Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	3-18 YAŞ ARALIĞINDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 /2016	Tarih: 23.2.2016	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Beyza Doğanay Erdoğan	Biyoistatistik	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.