

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE TUZ KISITLAMASININ ANNE-BEBEK İDRAR
İYOT DÜZEYİNE VE YENİDOĞAN HİPOTİROİDİ
TARAMASINA ETKİSİ**

Dr. Arzu Kutlu Yaman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

ZONGULDAK

2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Gebelikte Tuz Kısıtlamasının Anne-Bebek İdrar İyot Düzeyine ve Yenidoğan Hipotiroidi Taramasına Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. ARZU KUTLU YAMAN

Tez Savunma Tarihi: 10/08/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

Doç. Dr. Bahri ERMİŞ
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Bahri ERMİŞ
Z.K.U. TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
Çocuk Sağlığı ve Yenidoğan Uzmanı
Dip. No: 42958 / 53589

Doç. Dr. Abdülkadir BABAOĞLU
Üye

Doç. Dr. A. Kadir BABAOĞLU
Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Çocuk Karşınımı Uzmanı
Dip. No: 21688 / 25164 Tez No: 97982
Tez No: 11419013

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN
Z.K.U. Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Dip. No: 99311091

Yrd. Doç. Dr. Nihal PİŞKİN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Nihal PİŞKİN
Z.K.U. Tıp Fakültesi
Enf. Hast. ve Klin. Mik. A.D.
Uzm. No: 87093-94164
Dip. No: 99311125

Yrd. Doç. Dr. Aykut BARUT
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aykut BARUT
Z.K.U. Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Dip. No: 85 - AA - 063
Uzm. No: 91067 - 41352

UYGUNDUR
10/08/2010

Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Bahri Ermiş'e;

Tezimin seçiminde ve yürütülmesinde emeği olan, güler yüzü, enerjisi ve sabrı ile her zaman örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Fatma Demirel'e;

Değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Gonca Üstündağ, Yrd. Doç. Dr. İ. Etem Pişkin, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek, Uzm. Dr. Nilüfer Hacıfazlıoğlu, Uzm. Dr. Ebru Kolsal, Uzm. Dr. Cumhuriyet Aydemir'e;

Tezimin laboratuvar çalışmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve Çocuk Endokrin Araştırma Laboratuvarından Lab. Elif Ayvalı'ya;

Rotasyonlarım süresince bilgilerinden yararlandığım hastanemiz Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ülkü Bayar ve öğretim üyelerine, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Görkem Mungan ve öğretim üyelerine, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Deniz Akduman ve öğretim üyelerine, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Semra Atalay ve öğretim üyelerine;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim görevlisi Füzruzan Köktürk'e;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve her zaman yanımda olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve sağlık personeline;

Bu uzun ve zorlu yolda desteğini hiç esirgemeyen, varlığı ile güven veren canım annem Yüksel Kutlu'ya, pediatriyi seçmemde en büyük etken olan babam A. Semih Kutlu'ya, eşim Ahmet Yaman'a, huzur ve mutluluk kaynağım biricik oğlum Yarkın Yaman'a;

Teşekkür ederim.

Dr. Arzu Kutlu Yaman

ZONGULDAK, 2010

ÖZET

Arzu Kutlu Yaman, Gebelikte Tuz Kısıtlamasının Anne-Bebek İdrar İyot Düzeyine ve Yenidoğan Hipotiroidi Taramasına Etkisi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2010.

Konjenital hipotiroidi, önlenabilir zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden birisidir. İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli eser bir elementtir. İyot, beyin gelişiminin çok hızlı olduğu intrauterin dönem ile doğumdan sonraki ilk üç ayda kritik öneme sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebelerde ve emziren kadınlarda 200 µg/gün, yenidoğanlarda 90 µg/gün iyot alımını önermektedir. İyot kaynağı olarak genellikle iyotlu tuz kullanılmaktadır.

İyot yetersizliği hastalıkları ve bölgenin iyot durumunun değerlendirilmesinde bebek ve erişkinlerin idrar iyot düzeyleri ve tiroid fonksiyonları kriter alınmaktadır.

Amacımız, tuz kısıtlaması yapılan ve normal beslenme düzeni olan anne ve bebeklerinin idrar iyot düzeylerini ölçmek; ayrıca, idrar iyot düzeylerinin bebeklerin TSH değerleri, geri çağırılma oranları ve geçici hipotiroidi tablosuna etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya, gebelikte tuz kısıtlaması yapılan 50 anne ve bunlardan doğan 50 bebek, kontrol grubu olarak normal beslenme düzeni olan 66 anne ve bunlardan doğan 66 bebek alındı. Tuz kısıtlaması yapılan grupta; anne idrar iyot düzeyi 9.4 µg/dl, bebek idrar iyot düzeyi 22.7 µg/dl ve bebek TSH değerleri 7.8 mIU/ml idi. Kontrol grubunda; anne idrar iyot düzeyi 9.9 µg/dl, bebek idrar iyot düzeyi 22.7 µg/dl ve bebek TSH değerleri 7.4 mIU/ml idi. Gruplar arasında; anne idrar iyot düzeyi ($p=0.745$), bebek idrar iyot düzeyi ($p=0.843$) ve bebek TSH değerleri ($p=0.760$) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Annelerin ortalama idrar iyot düzeyi 9.7 ± 8.1 µg/dl idi. Anne idrar iyot düzeyine göre; Zonguldak ili hafif derecede iyot eksikliği bölgesine girmekteydi. Çalışmaya katılan annelerde iyotlu tuz kullanım oranı %99 ve yeterli düzeyde bulundu.

Bebeklerdeki ortalama idrar iyot düzeyi 22.7 ± 9.0 (0.6-32.9) $\mu\text{g/dl}$ idi. Tüm bebeklerdeki 5. gün ortalama TSH değeri 7.2 ± 5.7 mIU/ml saptandı. Konjenital hipotiroidi taramasında, $\text{TSH} > 20$ mIU/ml alındığında, tüm bebeklerde geri çağırılma oranı %5.2 (n=6) idi. Bunlardan iki bebeğe tedavi başlandı. Gruplar arasında geri çağırılma oranı açısından anlamlı fark yoktu.

Beşinci gün TSH değerleri normal olan, ancak sonraki kontrollerinde TSH değerleri yükselen ve T4 değerleri düşen iki bebeğe daha tedavi başlandı. Böylece tüm bebekler arasında tedavi başladığımız bebek sayımız dört oldu. Tüm bebeklerdeki konjenital hipotiroidi sıklığı %3.4 bulundu. Konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan tüm bebeklerin idrar iyot düzeyleri 20 $\mu\text{g/dl}$ 'nin üzerindeydi.

Sonuç olarak; ülkemizde gebe ve emziren annelerde iyot eksikliği halen önemli bir problem olarak varlığını sürdürmektedir. Gebelikte iyotlu tuz kullanımı ile iyot ihtiyacının giderilemeyeceği, iyot desteği için gebelere iyot içeren multivitamin veya iyot tabletlerinin verilmesi gerekmektedir. Doğum öncesi annelere cilt temizliği için uygulanan iyotlu antiseptikler bebeklerde iyot fazlalığına yol açmaktadır. Bebeklerdeki iyot fazlalığı, geri çağırılma oranlarını ve tarama maliyetini arttırıcı bir faktör olarak dikkat çekmiştir.

Anahtar kelimeler: TSH, idrar iyotu, tuz kısıtlaması, yenidoğan, anne

ABSTRACT

Arzu Kutlu Yaman, the effects of salt restriction in pregnancy on mother-infant urinary iodine levels and on neonatal hypothyroidism screening, Zonguldak Karaelmas University medical faculty (school), thesis on children's health and diseases. Zonguldak, 2010.

Congenital hypothyroidism is one of the most important causes of preventable mental retardation. Iodine is a trace element which is necessary for the synthesis of thyroid hormone. Iodine has a critical importance on inutero rapid period of brain development and in the first three months after delivery. World Health Organisation (WHO) recommends intake of 200 mcg/day iodine for pregnant and breastfeeding women and intake of 90 mcg/day iodine for newborns. Iodized salt is usually used as a source of iodine.

To assess the iodine deficiency disorders and iodine status of the region; neonatal thyroid functions, urinary iodine levels in infants and adults are taken into consideration.

The aim of this study is to measure urinary iodine levels of mothers with salt restriction and with normal diets and urinary iodine levels of their babies; and also to investigate the effects of urinary iodine levels on infant TSH levels, retrieval rates and transient hypothyroidism.

In our study, 50 mothers with salt restriction in pregnancy and 50 babies born from these mothers included as study group; 66 mothers with normal diets and 66 infants born from these mothers are included as control group. In salt restricted group; the main urinary iodine level of mothers was 9.4 µg/dl, urinary iodine level in infants was 22.7 µg/dl and TSH value of infants was 7.8 mIU/ml. In control group; the main urinary iodine level of mothers was 9.9 µg/dl, urinary iodine level in infants was 22.7 µg/dl and TSH value of infants was 7.41 mIU/ml. There were no significant difference between urinary iodine level of mothers ($p=0.745$), urinary iodine level of infants ($p=0.843$) and TSH values of infants ($p=0.760$) among the groups.

The main urinary iodine level of mothers was 9.7 ± 8.1 $\mu\text{g/dl}$. According to the mothers urinary iodine levels, Zonguldak was in the mild iodine deficiency region. Ionized salt usage rate was 99% and found satisfactory in mothers participating in the study.

The main urinary iodine level in infants was 22.7 ± 9.0 (0.6-32.9) $\mu\text{g/dl}$. The main TSH value of all babies in the fifth day of birth was found 7.2 ± 5.7 mIU/ml. In screening for congenital hypothyroidism, when TSH is accepted as >20 mIU/ml, recall rate was 5.2% (n=6). Two of these infants were treated. There were no significant difference between recall rates among the groups.

Two infants were treated whose TSH levels were normal in fifth day of life but had elevated TSH levels and decreased T4 levels in the next controls. Finally, number of babies reached four who had given treatment from all of the babies. Congenital hypothyroidism incidence was found 3.4% in all infants. All infants treated with the diagnosis of congenital hypothyroidism had 20 $\mu\text{g/dl}$ and over urine iodine levels.

As a result, in our country iodine deficiency in pregnant and breastfeeding women still maintains an important problem. As iodine requirements during pregnancy can not be maintained by use of iodized salt; multivitamins containing iodine or iodine tablets should be given to support pregnant women for iodine. Prenatal iodine antiseptics applied to mothers for skin cleansing leads to excess iodine in infants. Excess iodine in infants has been noted as an enhancer factor on retrieval rates and screening costs..

Keywords: TSH, urine iodine, salt restriction, newborn, mother

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tiroid Bezi.....	2
2.1.1 Tiroid bezi anatomisi	2
2.1.2 Tiroid bezi damarlanması	3
2.1.3 Tiroid bezi sinirleri.	3
2.2 Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	3
2.3 Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar	4
2.4 Fetal Tiroid Fizyolojisi	7
2.4.1 Tiroid sisteminin gelişiminde plesantanın rolü.....	8
2.5 Tiroid Hormon Sentez Basamakları	10
2.5.1 İyodun aktif olarak tirodi bezi tutulumunu ve oksidasyonu	11
2.5.2 Tiroglobülin sentezi ve metabolizması.....	11
2.5.3 Tiroglobulin üzerindeki tirozin molekülünün iyodinasyonu.....	12
2.5.4 İyodotirozinlerin birleşerek iyodotironinleri oluşturması.....	12
2.5.5 MIT/DIT,T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi.....	13
2.5.6 MIT ve DIT'ların deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması	13
2.6 Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etkileri	15
2.7 Gebelik ve Tiroid Hastalıkları	16
2.8 Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	18
2.9 Konjenital Hipotiroidi	20

2.9.1. Konjenital hipotiroidi etyolojisi	21
2.9.1.1. Tiroid disgenezisi.....	21
2.9.1.2. Tiroid dishormonogenezisi	23
2.9.1.2.1. TSH direnci.....	23
2.9.1.2.2. Sodyum iyodid symporter defekti	24
2.9.1.2.3. Peroksidaz sistem defekti	24
2.9.1.2.4. Tiroglobulin sentez bozuklukları.....	26
2.9.1.2.5. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği	26
2.9.1.3. Tiroid hormon rezistansı.....	27
2.9.1.3.1. Tiroid hormon reseptör defekti	27
2.9.1.3.2. Tiroid hormon membran transporter defekti	27
2.9.1.4. Hipotalamik hipofizer hipotiroidizm	28
2.9.1.4.1. TRH eksikliği	28
2.9.1.4.2. TSH eksikliği.....	28
2.9.1.5. Geçici hipotiroidizm	29
2.9.1.5.1. İyot eksikliği	29
2.9.1.5.2. İyot fazlalığı.....	30
2.9.1.5.3. Maternal ilaç veya guatrojen kullanımı	30
2.9.1.5.4. Maternal antikorlar	30
2.9.1.5.5. Geçici hipotiroidoksiemi	30
2.9.1.5.6. Hipertiroidoksiemi	30
2.9.1.5.7. Düşük T3 sendromu.....	31
2.9.2. Konjenital hipotiroidide klinik bulgular.....	31
2.9.3. Konjenital hipotiroidi tanısı ve tarama programları	33
2.9.3.1. Primer TSH ölçümü metodu.....	35
2.9.3.2. Primer T4 ölçümü metodu	36
2.9.3.3 T4 ve TSH'nın birlikte ölçümü metodu.....	37
2.9.4. Tarama Testi Sonuçlarının Yorumlanması.....	37
2.9.4.1. Düşük T4 ve yüksek TSH değerleri	37
2.9.4.2. Normal T4 ve yükselmiş TSH değerleri.....	37
2.9.4.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri.....	38
2.9.4.4. Düşük T4 ve gecikmiş TSH yüksekliği	38

2.9.5. Tarama testi pozitif olan yenidoğanların değerlendirilmesi.....	39
2.9.6. Konjental hipotiroidili hastalarda tedavi ve takip	43
2.9.7. Konjental hipotiroidili hastalarda prognoz.....	46
2. 10. İyot.....	xx
2.10.1. Anne sütünde iyot.....	xx
2.10.2. İdrar iyotu	xx
2.10.3. İyot yetersizliği ve hastalıkları	xx
2.10.3.1. İYH epidemiyoloji	xx
2.10.3.1.1. Dünya’da İYH	xx
2.10.3.1.2. Türkiye’de İYH	xx
2.10.3.2. İYH’de etyoloji	xx
2.10.3.3. İYH’de klinik bulgular	xx
2.10.3.4. İYH’nin laboratuvar bulguları	xx
2.10.3.5. İYH’nin önlenmesi.....	xx
2.10.3.5.1. İyotlu tuz kullanımı.....	xx
2.10.3.5.2. Diğer iyotlama yöntemleri.....	xx
2.10.3.6. Türkiye’de iyot profilaksisi.....	xx
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	xx
3.1. İstatistiksel analiz	xx
4.BULGULAR.....	xx
5. TARTIŞMA	xx
6. KAYNAKLAR	xx
EKLER: Etik Kurul Onayı	xx

SİMGELER VE KISALTMALAR

A, a	: Arteria, arteria
AÇS/AP	: Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
AD	: Anabilim Dalı
AS	: Anne sütü
BÇ	: Baş çevresi
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
C/S	: Sezaryen/Seksiyo
Cm	: Santimetre
DA	: Doğum ağırlığı
DB	: Doğum boyu
DIT	: Diyodotirozin
İİE	: Devlet İstatistik Enstitüsü
dl	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü/World Health Organization (WHO)
DŞ	: Doğum şekli
E	: Erkek
FT4	: Serbest Tiroksin
FT3	: Serbest Triiodotironin
gr	: Gram
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOX-A3	: Homeobox A3
HOX-B3	: Homeobox B3
HT	: Hipertansiyon
ICCIDD	: İyot Eksikliği Hastalıklarını Kontrol İçin Uluslararası Konsey/ International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders
IDD	: İyot Eksikliği Hastalıkları (Iodine Deficiency Disorders)
IRMA	: İmmünoradyometrik assay
İYH	: İyot Yetersizliği Hastalıkları
K	: Kız
KH	: Konjenital hipotiroidi

KI	: Potasyum İyodür
KIO3	: Potasyum İyodat
kg	: Kilogram
L	: Litre
Na-L-T4	:Sodyum Levotiroksin
MDI-I	: Monodeiyodinaz tip 1
MDI-II	: Monodeiyodinaz tip 2
MDI-III	: Monodeiyodinaz tip 3
MIT	: Monoiyodotirozin
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NIS	: Na ⁺ / I ⁻ symporter (Sodyum/iyodid symporter)
NSVY	: Normal Spontan Vaginal Yol
PAX8	: Paired box gene 8
rT3	: Reverse triiyodotironin
RIA	: Radyoimmünoassay
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SS	: Standart sapma
sT4	: Serbest tiroksin
T2	: Diyyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
Tg	: Tiroglobulin
THOX-2	: Tiroid oksidaz-2
TNSA	: Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total tiroksin
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktörü 1
TTF-2	: Tiroid transkripsiyon faktörü 2
TRα1	: Tiroid hormon reseptörü alfa1 alt birimi
TRα2	: Tiroid hormon reseptörü alfa2 alt birimi
TRβ1	: Tiroid hormon reseptörü beta1 alt birimi
TRβ2	: Tiroid hormon reseptörü beta2 alt birimi
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu/The United Nations Children's Fund
US	: Ultrasonografi
V, v	: Vena, vena

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Tiroid disgenezisi ve malformasyonlar.....	8
Tablo 2: Primer konjenital hipotiroidinin moleküler temelini anlamada yeni gelişmeler	9
Tablo 3: 2–6 haftalık bebeklerde normal tiroid fonksiyon testleri.....	10
Tablo 4: Tiroid hastalıkları ve görülme sıklıkları	11
Tablo 5: Konjenital hipotiroidi tanısına yardımcı olabilecek özellikler	14
Tablo 6: Konjenital hipotiroidi bulguları	34
Tablo 7: Yaşa göre L-T4 tedavisi dozları	52
Tablo 8: Konjenital hipotiroidi için izlem şeması.....	53
Tablo 9: Yaşa göre önerilen günlük iyot alım miktarları	55
Tablo 10: Okul çağındaki çocuklarda ortalama iyot düzeyine göre iyot alımının değerlendirilmesi.....	56
Tablo 11: DSÖ bölgelerinde idrar iyot düzeyine göre iyot yetersizliği oranları.....	56
Tablo 12: İyot eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik tablolar.....	57
Tablo 13: Bölgelerin iyot eksikliği durumunun değerlendirilmesi	57
Tablo 14: İklim koşulları ve günlük tuz tüketimine göre sofraya tuzlarının iyotlanması..	58
Tablo 15: Annelerin demografik özellikleri.....	57
Tablo 16: Bebeklerin demografik özellikleri	57
Tablo 17: Anne ve bebeklerin ortalama idrar iyotu düzeyleri	57
Tablo 18: İdrar iyotu düzeyine göre annelerin demografik özellikleri	57
Tablo 19: İdrar iyotu düzeyine göre bebeklerin demografik özellikleri	57
Tablo 20: Tuz kısıtlanan gruptaki anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekli	57
Tablo 21: Kontrol grubundaki anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekli	57
Tablo 22: Tüm anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekline göre karşılaştırılması	57
Tablo 23: TSH>20 mIU/ml olup geri çağrılan bebeklerin özellikleri.....	57
Tablo 24: Tedavi başlanan bebeklerin özellikleri	57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid bezinin anatomik yapısı.....	2
Şekil 2: Fetal dönemde tiroid fonksiyonlarının gelişimi	9
Şekil 3: Fetüste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü... 10	
Şekil 4: Tiroid hormon metabolizması	11
Şekil 5: Tiroid hormonlarının intrauterin ve postnatal dönemdeki değişimi.....	14
Şekil 6: Tiroid hormonlarının doğumdan sonraki günlerdeki değişimi.....	34
Şekil 7: Konjenital hipotiroidi taraması akış şeması	52
Şekil 8: Konjenital hipotiroidi tanısında izlenecek yol.....	53
Şekil 9: Dünyada ortalama idrar iyot düzeylerine göre iyot beslenme durumu	55

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Konjenital hipotiroidi, önlenabilir zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir. İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir elementtir. İyot yetersizliği hastalıkları (İYH); bir seri gelişimsel ve fonksiyonel hastalıklara neden olabilen ve iyot profilaksisi ile önlenabilen bozuklukları içerir. İntrauterin dönem ile doğumdan sonraki ilk üç ayda iyot eksikliği durumunda beyin gelişimi geri dönüşümü olmayan bir şekilde olumsuz etkilenir. İyot eksikliği; tiroid hormon sentez bozukluğuna bağlı olarak doğumsal anomaliler, bebek ölümlerinde artış, kretinizm, mental retardasyon, endemik guatr ve infertiliteye sebep olabilir (1).

İYH; tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Dünyada 1,6 milyar insan İYH'ya yakalanma riski altındadır. İYH, 118 ülkede halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da yaklaşık 140 milyon kişi risk altındadır. Dünya genelinde yaklaşık 700 milyon (dünya nüfusunun %13'ü), Avrupa'da ise 100 milyon kişi guatrdan etkilenmiştir. Avrupa'da bunların bir milyon kadarında zihinsel gelişim bozukluğu saptanmıştır. Dünya genelinde 11 milyondan fazla kretinizm vakası bulunmaktadır.

Anne, fetus ve yenidoğanın normal tiroid fonksiyonlarını sürdürebilmesi için iyot alımının yeterli olması gerekmektedir. İyot kaynağı olarak iyotlu tuz kullanımı önerilmektedir. Yeterli iyot alım kriteri olarak; anne ve bebek idrar iyot düzeyleri, yenidoğanlarda TSH ve tiroid fonksiyon testleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; tuz kısıtlaması yapılan ve normal beslenme düzeni olan anneler ve bebeklerinde idrar iyot düzeylerini ölçmek, idrar iyot düzeylerinin bebeklerin TSH değerleri, geri çağırılma oranları ve geçici hipotiroidi tablosuna etkisini araştırmaktır.

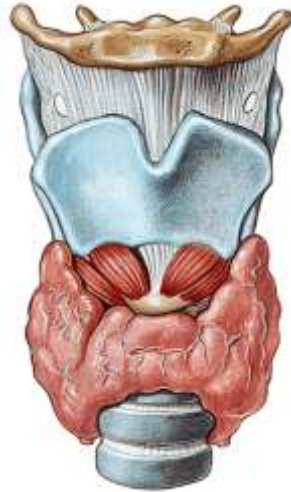
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

1600'lü yılların başlarında anatomistler insanlarda tiroid bezini tanımlamışlardır. 1656 yılında Thomas Wharton bu organı 'tiroid' olarak adlandırmıştır. Tiroidin iki lob ve bir istmustan oluşan şekli bir kelebeği veya 'H' harfini anımsatmasına rağmen tiroid yunanca kalkan anlamına gelen 'thyreos' kelimesinden türemiştir (1).

2.1.1. Tiroid bezi anatomisi

Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanması olan tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür. Birbirine istmus ile bağlı iki lobdan oluşur. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. İstmus 1,2-2 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde, trakeanın ön yüzünde birinci ve ikinci halkaları arasında yer alır. Her iki lobun tepesi tiroid kıkırdağının üst sınırına, tabanı 4. veya 5. trakea halkaları hizasına kadar uzanır (şekil 1). Lateral loblar 3-4 cm uzunluğunda olup kalınlığı ve genişliği 2-2,5 cm dir. Normal bir erişkinde tiroid uzunluğu 3-4 cm, genişliği 6-7 cm dir. Tiroidin ağırlığı 12 haftalık fetüste 80 mgr, yenidoğanda 1 gr, erişkinde 15-20 gr.dır.



Şekil 1: Tiroid bezinin anatomik yapısı

Tiroid bezi fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül bezin parankiminde uzanarak tiroid bezini loblara ve lobüllere ayırır. Kapsülün dışındaki fasiya, tiroid ve krikoid

kıkırdağa tutunur. Bu nedenle yutma işlemi sırasında tiroid bezi larinx ile birlikte hareket eder. Fibröz kapsül ile fasiya arasında tiroid damarları yer alır. Yan lobların arka yüzlerinde ise bu iki fasiya arasında paratiroid bezler yer alır (2).

2.1.2. Tiroid bezi damarlanması (Arter ve Venleri)

Tiroid bezi A.carotis externa'nın dalı olan a.thyroidea superior ve A.subclavia'nın dalı olan a.thyroidea inferior ile kanlanır. Tüm arterler birbirleri ile anastomoz yaparlar ve plexus oluştururlar. Tiroide kan akımı 4-6 ml/dk/gr doku olup böbrek kan akımından daha yüksektir. Tirotoksikozda bu kan akımı daha da artar ve tiroid üzerinde palpasyonla trıl ve dinlemekle üfürüm duyulur.

Tiroid bezinin üst bölümünü v.thyroidea superior, lateral kısmını v.thyroidea media drene eder. Bu venler V.jugularis internaya açılır. V.thyroidea inferior tiroidin kaidesini drene eder ve V.brachiocephalica'ya açılır(3).

2.1.3. Tiroid bezi sinirleri

Tiroid otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile innerve olur. Sempatik lifler servikal gangliondan çıkar ve damarları izleyerek tiroide girerler. Parasempatik lifler vagusun dalıdır (3).

2.2. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Fertilizasyondan yaklaşık 16–17 gün sonra farinks tabanında bir endoderm kalınlaşması olur ve bunu bir divertikulum oluşumu izler. Bu divertikulumun hyoid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı doğru inmesi ile tiroid bezi taslağı gebeliğin 7. haftasında normal lokalizasyonuna yerleşir. 8-9. haftalarda istmus ve lateral loblardan oluşan görümünü kazanır (4,5). Tiroid intrautein dönemde orjininden normal lokalizasyonuna ilerlerken arkasında thyroglossal kanal olarak bilinen epitel hücrelerinden oluşan bir kalıntı bırakır. Thyroglossal kanal gebeliğin 7-8. haftasında kaybolur.

Gebeliğin 10. haftasında fetüste tiroid glandında iyot konsantrasyonu, TSH reseptörleri, tiroglobulin ve tiroid peroksidaz gösterilebilir. Follikül, kolloid içeren lümeni tek tabaka küboid epitle çevrili küresel bir yapıdadır. Yapısal olarak tiroid bezi tek bir

arter ile beslenen 20–40 follikül içeren lobüllerden oluşur. Kolloid, follikül boşluğunda 12. gebelik haftasında görülmeye başlar. Kolloid, iyot içeren tiroglobulinden oluşur. Bu dönemde iyot düzeyi ve tiroid hormon sentezi gösterilebilir. 14. gebelik haftasında tek sıralı olgun follikül hücreleri ile döşeli tiroglobulin içeren kolloidle dolu follikül yapılarından oluşan tiroid glandı görülür (6,7,8).

2.3. Tiroid Bezi Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Mekanizmalar

İnsan fetal ön beyin ve hipotalamus gestasyonun 3. haftasında diferansiye olmaya başlar. Ön beyin ve hipotalamik gelişim bir seri ‘homeodomain’ proteinine ve transkripsiyon faktörlerine bağlıdır (9)

3 homeobox geninin mutasyonu (SHH, SIX3 ve ZIC1) holoprosensefali olan infantlarda gösterilmiştir (10,11). HESX1 homeobox geni mutasyonu septooptik displaziye içeren orta hat beyin defekti ve hipofiz hipoplazisi olan kardeşlerde gösterilmiştir (12). Diğer hipotalamik gelişime dahil olan homeodomain genleri SF-1, SIM-1, SIM-2, SIX3, SIX6, PAX6 ve BRN2’dir (13,14).

Hipofiz glandı iki primitif dokudan oluşur. Bunlar primitif ön beyin tabanından gelişen nöral komponent ve rathke kesesi’dir. Rathke kesesi 5.haftada görülmeye başlar, morfolojik matür pituiter glanda 14-15. haftada dönüşür (9,15). Pituiter portal sistemde aynı dönemde (14-15. haftada) oluşmaya başlar ve 30-35 haftaya doğru matüre olur. Kemirgenlerde rathke kesesi geninin ve pituiter homeobox (PTX1) geninin pituiter embriyogenezi programlayan kaskatlarda erken faktör olduğu saptanmıştır (16). Kaskattaki geç faktörler TTF1, LHX3, LHX4, Prop1 ve pit1’dir (13). TTF1 mutasyonunda (yıkımında) tiroid aplazisi yanında hipofiz aplazisi de görülür. LHX3 ve LHX4 normal hipofiz embriyogenezi için gereklidir. Prop-1 ve Pit-1 kaskatın terminal faktörleridir, growth hormon, prolaktin, TSH üreten hipofiz hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonunu düzenlerler. Prop-1 veya Pit-1 mutasyonu familial hipopituitarizmli hastalarda tanımlanmıştır (17).

Tiroid bezinin gelişmesi, büyümesi ve boyunda normal lokalizasyonuna yerleşmesinden bir dizi gen sorumludur. Bu genlerin kodlandığı transkripsiyon faktörlerinin bir kısmı (HNF-3, HOX-A3/HOX-B3, NKX-2.5) tiroide özel olmadığı halde,

tiroid bezinin gelişiminde rol alır. En az 3 ‘homeobox’ geni tiroid bezinin gelişimini programlamada görev alır. Folliküler hücre fonksiyonları, normal tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptör aktiviteleri için bu üç genin fonksiyonuna gerek duyulur. Bu genlerin kodladığı transkripsiyon faktörleri tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1 veya NKX-2,1), tiroid transkripsiyon faktörü 2 (TTF-2 veya FOXE-1) ve PAX-8’dir (18).

TTF-1 tiroid, akciğer, beyinde; TTF-2 tiroid, akciğer, böbrek, hipofizde; PAX-8 tiroid ve böbrekte eksprese olur. Ayrıca NKX-2.5, TTF-1’in düzenlenmesinde; HOX-A3 ve HOX-B3 ise TTF-1 ve PAX-8’in ekspresyonunda önemli roller üstlenir (18).

TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 gen fonksiyonları durdurulmuş farelerde tiroid tomurcuğunun oluştuğu fakat farenks tabanından normal yerleşimine inmediği gösterilmiştir. Sadece TTF-1 ve PAX-8 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ise tiroid tomurcuğunun gelişerek migrasyona başladığı ancak erken dönemde regresyona uğradığı saptanmıştır. Bu bulgularla TTF-2 geninin tiroidin normal anatomik bölgesine yerleşiminde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (19).

TTF-1 geni kromozom 14q12-13.3 lokalizasyonunda yer alır. TTF-1 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde ağır akciğer hipoplazisi, solunum yetmezliği, tiroid ve hipofiz bezi aplazisi ve ağır nörolojik defektler gösterilmiştir (20). Heterozigot TTF-1 gen mutasyonu olan insanlarda konjenital hipotiroidi ve ağır solunum güçlüğü sendromu tanımlanmıştır (21,22).

TTF-2 geni kromozom 9q22 lokalizasyonunda yer alır. TTF-2 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerin ağır yarı damak olduğu ve doğum sonrası 48 saat içinde öldüğü rapor edilmiştir. Bu farelerde tiroid bezi normal yerleşiminde bulunamamış, tiroid aplazisi veya ektopik sublingual tiroid glandı saptanmıştır. Homozigot TTF-2 gen mutasyonu tanımlanan 2 kardeşle ise tiroid disgenezisi, yarı damak ve koanal atrezi gösterilmiştir (23).

PAX-8 geni kromozom 2q12-14 lokalizasyonunda yer alır. PAX-8 gen fonksiyonu durdurulmuş farelerde tiroid hipoplazisi ve renal anomaliler tanımlanmıştır. Bugüne kadar

insanlarda homozigot PAX-8 gen mutasyonu gösterilememiştir. Ancak heterozigot olan üç hastada farelerdeki benzer tiroid hipoplazisi ve renal agenezi bildirilmiştir (24,25).

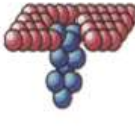
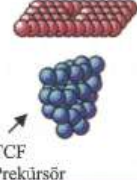
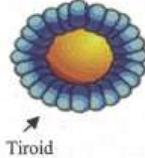
PAX-8 gen mutasyonu sonucu tiroid folliküler yapısının tamamen kaybolduğu, sadece kalsitonin salgılayan parafolliküler hücrelerin korunduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında; TTF-1 ve TTF-2 genleri hem folliküler hem parafolliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu iken, PAX-8'in sadece folliküler hücrelerin gelişiminden sorumlu olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca HOX-A3 mutasyonlarının parafolliküler hücrelerin gelişim bozukluğuna neden olduğu rapor edilmiştir (26).

Bu genlerdeki mutasyonlar insan tiroid disgenezilerinin yaklaşık olarak %2' den sorumludur. Tiroid disgenezilerini oluşturan moleküler defektler ve özellikleri tablo 1'de gösterildi(27,28).

Tablo 1. Tiroid disgenezisi ve malformasyonlar.

Tiroid disgenezi ve malformasyonlar.			
Moleküler Defekt	Tiroid Fenotipi	Birlikte problemler	Geçiş şekli
PAX 8	Hipoplazi Ektopi, Normal tiroid	Renal malformasyonlar	OD, de nevo
TTF-1 (NKX2.1 veya FOXE1)	Agenez Hipoplazi Normal tiroid	Mental retardasyon Ataksi, hipotoni, Koreatetoz, Pulmoner problemler (RDS ve enfeksiyonlar), Pituitör anormallikler	OD, de nevo
TTF-2	Hipoplazi Agenez	Yarık damak, bifid epiglottit, konnal atrezi, kıvrık saçlar	OR

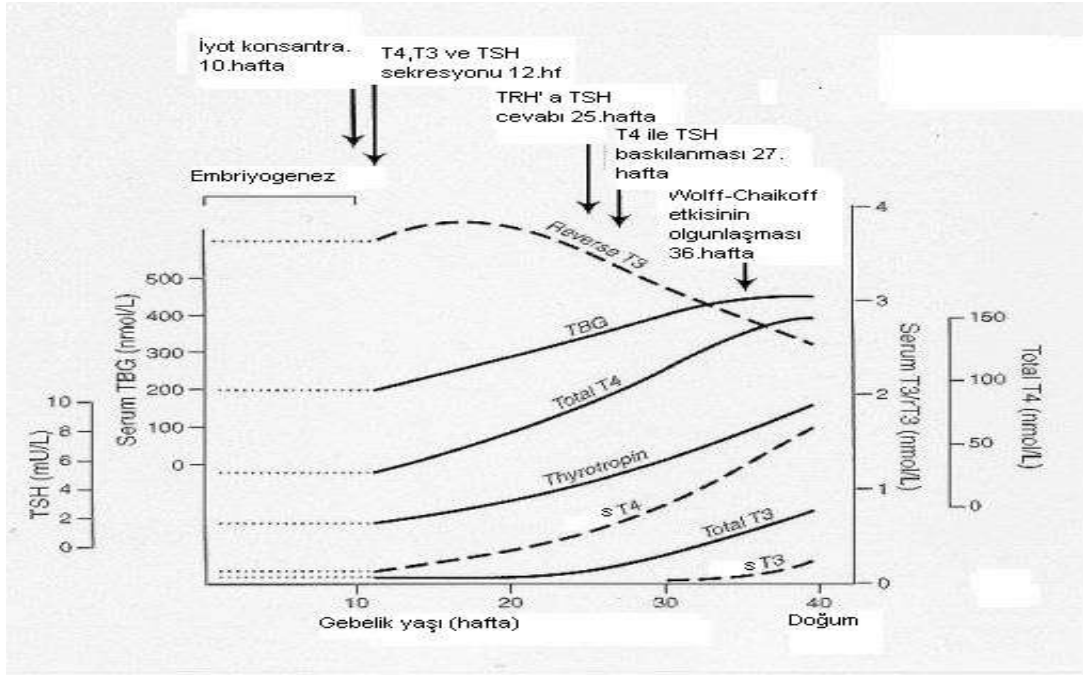
Tablo 2: Primer konjenital hipotiroidinin moleküler temelini anlamada yeni gelişmeler.

	Tomurcuklanma	Kaudal migrasyon	Prekürsör hücrelerin proliferasyonu	Fonksiyonel farklılaşma	Farklılaşma hücrelerin yayılması ve çoğalması
	Primitif farens tabanı ?				
Gen ekspresyonu	TTF1	+	+	+	+
	TTF2	+	+	+	+
	PAX8	+	+	+	+
	TSHR	-	-	+	+
	TG,TPO	-	-	+	+
Mutasyonlarında beklenen fenotip	Agenez	Agenez Ektopi	Agenez	Guatr Hipoplazi	Hipoplazi
İnsan hastalıklarında bilinen nedenler	?	?	TTF2	TSHR,PAX8 TG,TPO	TSHR, PAX8
Fare modelleri	?	Ttf2 KO	Ttf1, Ttf2, ve Pax8 KOs	?	hyt/hyt, Hox3a KO

2.4. Fetal Tiroid Fizyolojisi

Fetal tiroid bezi aktivitesi genellikle gebeliğin 8. haftasında başlar. Tiroglobulin sentezi 4. haftada, iyot alımı ve tutulumu 8-10. haftada gerçekleşir. Hipotalamik sinir hücreleri, bir tripeptit olan TRH'yı 8. haftada salgılamaya başlar. TSH salınımı 12. haftada görülmeye başlar. Gebeliğin 12. haftasında fetus serumunda TSH düzeyi 3-4 mU/L aralığındadır. TT4 ve daha az olmakla birlikte TT3 sentezi ve salınımı 12. gebelik haftasında gerçekleşmeye başlar (29).

1970'lerin başında, gestasyonun ortalarında fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın çalışır hale geldiği ve TRH salınımının maternal akstan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Anneye 2. veya 3. trimesterde TRH verilecek olursa fetus dolaşımında TSH düzeylerinin arttığı görülür. Bu da bize hipotalamo-hipofizer aksın gebeliğin 25. haftasından sonra çalışmaya başladığını gösterir (şekil 2) (30).



Şekil 2: Fetal dönemde tiroid fonksiyonlarının gelişimi.

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı gebeliğin 25. haftasından sonra olgunlaşmaya başlar, ancak tam olgunluğa doğum sonrası 3. ayda ulaşır (29). Normal koşullarda plasenta tiroid hormonlarına sınırlı geçirgen özelliktedir. Fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı maternal etkilerden bağımsız çalışır. Fetal hipotiroidi de maternal hormonların fetusa geçişi artar (31).

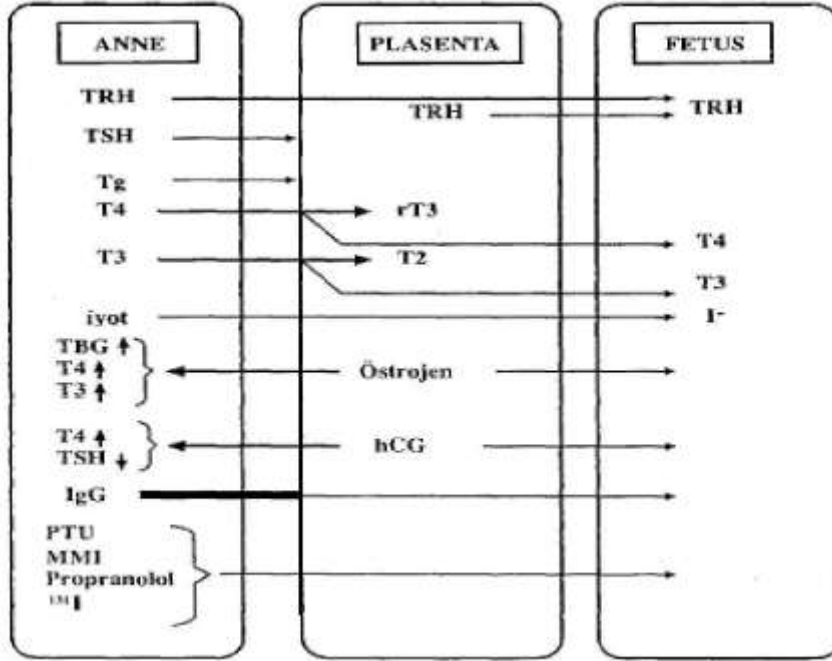
2.4.1. Tiroid sisteminin gelişiminde plasantanın rolü

Fetal tiroid bezinin gelişimi plasentaya bağımlıdır. Plasenta substrat temini, ekskresyon fonksiyonu, çeşitli hormonların sentezi, anne dolaşımındaki bazı hormonların, ilaçların ve immünglobulinlerin fetus dolaşımına geçişinde rol alır (şekil 3).

Plasantanın tiroid hormon metabolizması üzerine çeşitli etkileri vardır

- TRH, plasentada sentezlenir. Ayrıca plasenta annenin dolaşımındaki TRH'ya geçirgendir. Ancak anne TRH'sının fetusa etkisi çok azdır.
- Plasenta, TSH ve tiroglobuline geçirgen değildir. Tiroid agenezisi ile doğan bebeklerde tiroglobulin düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür.

- Placentadan fetusa iyodid geçişi vardır.
- Plasentada tip-2 monodeiyodinaz (MDI-II) ve tip-3 monodeiyodinaz (MDI-III) enzimleri bulunur.
- MDI-II enzimi T4'ü T3'e, MDI-III enzimi T4'ü rT3'e ve T3'ü T2'ye çevirir.
- MDI-III anneden fetusa T4 geçişinin kontrolünde önemli bir faktördür.
- Plasentada T4'ün deiyodinasyon derecesi T4' ün fetusa geçişini kontrol eder.



Şekil 3: Fetüste tiroid hormon sentez ve sekresyonunda anne ve plasentanın rolü.

Plasentaya ek olarak amniyotik sıvı ile anne T4'ünün fetusa geçişi olur. İnsan fetüsü günde 400 ml. kadar amniyon sıvısı yutar, bu sıvı absorbe olarak fetüsün dolaşımına katılır. Fetüsün umbilikal damarlarında, solunum sisteminde, intestinal sistemde, deri ve üriner sistem epitel hücrelerinde MDI-III enzimi bulunduğundan amniyotik sıvıdan anne T4'ünün fetusa geçişi sınırlıdır (32).

Plasenta, fetusun gebelik haftasına ve tiroidin hormon sentez kapasitesine göre anne hormonlarının (T3 ve T4) fetus dolaşımına geçen miktarını düzenleme yeteneği olan kompleks bir sistemdir (33,34).

2.5. Tiroid Hormon Sentez Basamakları

Tiroid hormon biyosentezini kontrol eden en önemli faktör, iyot ve TSH'dır. İyodun yetersiz alımı; tiroid hormonlarında yetersiz senteze, TSH düzeyinde artışa ve guatrıa neden olurken; aşırı miktarda iyot alımında 'Wolf-Chaikoff' etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar (18). Artmış iyot alımının H₂O₂ yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe etmesi, H₂O₂ üretiminin ve dolayısıyla tiroglobulin iyodinasyonunun azalması 'Wolf-Chaikoff' etkisi olarak tanımlanır (35).

TSH, tiroid hormonlarının sentez ve salınımının hemen her basamağında etkisi olan bir hormondur. TSH, hücre membranında bulunan G proteini ile birleşip cAMP'yi uyararak etki eder. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur. Özellikle aktif tiroid hormonu olan T₃'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (8).

Tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şöyle sıralanabilir:

- 1- İyodun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu.
- 2- Tiroglobulin sentezi ve metabolizması.
- 3- Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu).
- 4- İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T₃ ve T₄) oluşturma.
- 5- MIT/DIT, T₄ ve T₃'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi.
- 6- MIT ve DIT'ların deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması.

2.5.1. İyodun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu

İyot, tiroid hormon sentezindeki ana maddelerden biridir. Özellikle süt, et, tahıl, sebze, vitamin preparatları ve ilaçlar ile oral yoldan alınan iyot, iodide indirgenerek üst gastrointestinal sistemden emilir (36). Bunun yanında deri, akciğerler, mukoz membranlardan da iyot Emilimi olmaktadır (37). Tiroid hormon sentezinde birinci ve hız kısıtlayıcı basamak, iyodidin hücre membranını geçerek tiroid folliküler hücresi içine girmesidir (37,38). Normal tiroid bezi plazmadakine göre 20-50 kat fazla iyot içerir. İyodun tiroide transportundan tiroid follikül hücrelerinin bazal membranında yer alan ‘Sodyum/İodid symporter’(NIS) adı verilen bir protein sorumludur (39). Tiroid içine alınan iodid hızlı bir şekilde okside edilir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve iyodun bağlanacağı protein olan tiroglobulin (Tg) gereklidir. TPO geni 2. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. TPO, demir(hem) içeren bir enzimdir ve aktivitesi için H_2O_2 gereklidir. TPO enzimi tiroid hücresinin apikal membranında yer alır.

Tiroid içindeki iodid havuzunun az bir kısmını diyetle alınan iodid oluştururken, büyük kısmını iyodotirozinlerin deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkan iyot oluşturur. Tiroid hormon sentezi için iyoda ihtiyacı olan tiroid bezinin, iyoda karşı yüksek bir afinitesi vardır. Tiroid bezinin iyoda karşı olan afinitesi, tiroid bezinin uyarıldığı bazı durumlarda (iyottan fakir diyet, TSH, tiroid stimüle edici immünglobulinler, bazı ilaçlar) birkaç katına çıkabilir. Bromid, perklorat, nitrat, tiyosiyanat, teknesyum perteknetat gibi anyonlar, iyodür transportunu inhibe ederler (37,38).

2.5.2. Tiroglobülin sentezi ve metabolizması

Tiroglobülin, yaklaşık 650000 dalton molekül ağırlığında, tiroid folliküler hücrelerinin ribozomlarında sentezlenen, golgi alanlarında glikolize edilen bir glikoproteindir (36,40). Tiroglobulin geni 8. kromozomda yer alır. Tiroglobulinin fonksiyonu, tiroid hormonlarının öncül maddesini ve iyodu depolamaktır (41).

Tiroid bezine aktif transport ile alınan iyodür, MIT ve DIT oluşturmak üzere tiroglobülin glikoproteininde bulunan tirozin aminoasit kalıntılarına; 3’ ve 5’ pozisyonlarında bağlanır. Tiroid bezine alınan iyodür, tiroglobülin glikoproteinindeki tirozin aminoasit kalıntıları ile reaksiyona girmeden önce tiroid peroksidaz enzimi ile

oksidasyona uğrar. Tiroid fagolizozomlarında hidrolize olmamış az miktarda tiroglobulin, salgılanan iyodotironinlerle birlikte dolaşıma geçer. Serumda ölçülen tiroglobulin düzeyi tiroid aktivitesi ve tiroidden kaçak hakkında indirek bilgi verir (42). Tiroglobulin sentezi TSH kontrolü altındadır. Tiroglobulinin kandaki düzeyi dışardan TSH verilince artar, tiroid hormonu tedavisi sırasında azalır.

Serum tiroglobulin düzeyleri çocuklarda erişkinlere göre yüksektir. Hipotiroidi düşünülen bir çocukta ölçülemeyecek kadar az tiroglobulin saptanması tiroid disgenezisini veya tiroglobulin sentezinin yapılamadığını düşündürür (42). Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, diferansiye tiroid kanserleri gibi tiroid bezinde hiperaktivite ile giden tiroid hastalıklarında serum tiroglobulin düzeyi yüksektir. Tiroid agenezisi olan yenidoğanlarda tiroglobulin düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür (43).

2.5.3. Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu)

Tiroid bezinde peroksidaz enzimi ile okside olan iyot, tiroglobulin molekülü üzerindeki tirozine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin (MIT) bileşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur.

2.5.4. İyodotirozinlerin (MIT ve DIT) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması

İyodotirozin oluşumundan sonra, tiroglobulin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi gerçekleşir. İyodotirozinlerin birleşmesi, tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği oksidatif bir reaksiyondur. Bir MIT ve bir DIT'in alanin zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'in birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Bu işleme 'coupling'denir. Tiroid peroksidaz enzimi oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin birleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar.

Tiroglobulin üzerinde ortalama 132 tirozin molekülü bulunur ve bu moleküllerin en fazla 1/3'ü iyot kabul eder. İyodun fazla bulunduğu bir ortamda DIT/MIT ve T4/T3 oranları artar, iyot eksikliğinde ise bu oranlar azalır. Diyetle yeterli miktarda iyot

varlığında, ortamda bulunan tiroid hormonlarının %93'ü tiroksin (T4), %7'si triiyodotironin (T3) şeklinde bulunur.

2.5.5. MIT/DIT, T4 ve T3'ün tiroglobulinden ayrılması ve dolaşıma verilmesi

Tiroid hormanlarını içeren tiroglobulin, follikül lümeni içinde yer alan kolloidde depolanır. Kolloid, follikül lümenini dolduran ve sürekli yenilenen bir yapıdır. Vücuttaki iyot havuzunun önemli bir kısmı kolloid içinde bulunur ve her gün %1 kadarı bu döngü içinde yenilenir.

Tiroid hormonlarının dolaşıma geçerek hedef dokulara ulaşabilmesi için tiroglobulinden ayrılması gerekir. Tiroid hormonlarına ihtiyaç durumunda önce kolloid maddesi folliküler hücre ile kontakt kurmalıdır. Kolloid maddenin endositoz ile folliküler hücre içine alınması TSH'nın kontrolü altında gerçekleşir.

TSH, ön hipofizde üretilen ve salgılanan, moleküler ağırlığı 28000 dalton olan, glikoprotein yapısında bir hormondur. Alfa ve Beta subunitlerinden oluşur. Alfa subunit zinciri, Luteinizan Hormon (LH), Follikül Stimulan Hormon (FSH), İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG) ile ortaktır. Beta subunit zinciri, hormon spesifitesini belirler (44).

TSH sekresyonu sonucu endositoz ile folliküler hücre içine alınan kolloid damlacıkları, lizozomal enzimler yardımıyla tiroglobulinden ayrılıp MIT, DIT, T3 ve T4'e serbestleştirir. T3 ve T4 hücre içinden dolaşıma verilir. Tiroid bezinden salınan en önemli hormon T4'dür. Vücuttaki total T3'ün ancak %15'i tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (45,46).

2.5.6. MIT ve DIT'ların deiyodinasyonu ve iyodun tiroid içinde yeniden kullanılması

Tiroglobülinin proteolizinden sonra serbestleşen MIT ve DIT'in deiyodinasyonu, iyodotironin deiyonidaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve ortaya çıkan iyodür, tiroid bezi tarafından tekrar tekrar kullanılır. Tiroksinin monodeiyonidasyonu, değişik dokularda üç farklı deiyonidaz enzimi tarafından katalize edilir (şekil 4).

1- Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I)

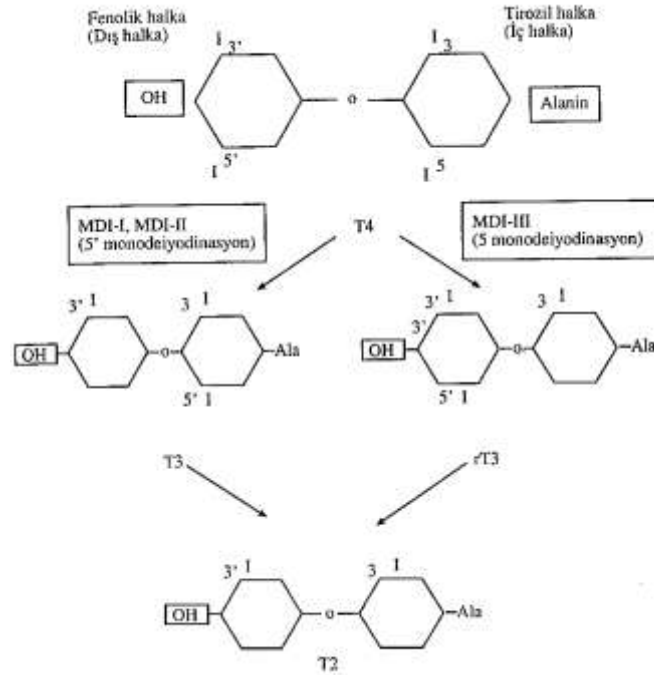
2- Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II)

3- Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III)

Tip 1 monodeiyodinaz (MDI-I) iyodotironinin iç(5) ve dış(5') halkalarının deiyodinasyonunu katalize edebilen tek enzimdir. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3; 5 monodeiyodinasyonu ile rT3 (reverse triiyodotironin) oluşur. Bu dönüşüm serum T3 düzeyinin büyük kısmından sorumludur. Dolaşımdaki T3'ün sadece %15-20'si tiroid bezi tarafından salgılanır. Dolaşımdaki T3'ün %80'lik bölümü ise periferik dokulardaki MDI-I enzimi ile T4'ten meydana gelir. Propiltiourasilin 5' monodeiyodinasyon basamağına inhibitör etkisi vardır. İnsanlarda MDI-I aktivitesi karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunur. Fetusta MDI-I düzeyi düşük olduğu için fetusun dokularında T4'ün T3'e dönüşümü göreceli olarak düşük olur (46,47).

Tip 2 monodeiyodinaz (MDI-II) sadece dış halka üzerinde etki gösterir. T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. MDI-II özellikle beyin için önemlidir. İnsanlarda MDI-II aktivitesi tiroid, kalp, beyin, spinal kord, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, keratinosit, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur. Hipotiroid fetusta MDI-I aktivitesi düşer, MDI-II aktivitesi artar. Böylece hipotiroid fetus T4'ü karaciğerden beyine yönlendirerek beyin ve hipofizde hücre içi T3'ün kaynağı olan T4'ü yükseltir (46-48).

Tip 3 monodeiyodinaz (MDI-III) plasenta, santral sinir sistemi, fetal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. T3 ve T4'ün inaktivasyonunda görev alan ana enzimdir. MDI-III T4'ün rT3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. rT3 ve T2 inaktif hormonlardır. MDI-III fetal yaşamda yüksek düzeylerde bulunur. Enzimdeki bu yükseklik fetustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca annedeki artmış T4 döngüsünde de plasentadaki MDI-III'ün önemli rolü vardır (49,50).



Şekil 4: Tiroid hormon metabolizması

T4'ün vücutta tek kaynağı tiroid bezidir ve T4 düzeyi, T3'ten 50 ile 100 kat daha fazladır. T4'e göre T3'ün metabolik potansiyeli 3-4 kat daha yüksektir.

Dolaşımdaki yarı ömürleri gözönüne alındığında T3'ün yarılanma ömrü T4'e göre çok kısadır. T3'ün yarılanma ömrü 6-24 saat iken, T4'ün yarılanma ömrü 6.9 gündür. Yenidoğanda ise T4 yarılanma ömrü erişkine göre daha kısa ve 3.6 gündür. rT3 metabolik olarak inaktiftir. Tiroid fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesinde serumda T3 ve T4'ün biyolojik olarak aktif olan serbest formlarının ölçülmesi gereklidir. Hücre içine girerek esas hormonal etkinliği sağladığı için metabolik aktivitenin göstergesi serbest hormon düzeyleridir. Serum T4 değerinin yaklaşık %0.03'ü, T3'ün ise %0.3'ü serbest halde bulunur (37).

2.6. Tiroid Hormonlarının Taşınması ve Etkileri

Tiroid hormonları (T3 ve T4) tiroid folliküler hücrelerinden dolaşıma verildiklerinde plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. En önemli T4 taşıyıcı proteini, tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. T4'ün %70'i TBG'e, %10'u albümine, %20'si tiroksin bağlayıcı

prealbumin (TBPA)'e bağlanarak taşınır. T3 en çok TBG'e (%40-60) ve albumine bağlanır. TBG, TBPA ve albumin karaciğerde sentez edilir. Fetüste bu proteinlerin üretimi gestasyonun son yarısında progresif olarak artar. Östrojen ile fetal hepatik TBG üretimi artar. Gebelik boyunca plasental östrojen ve fetal tiroid hormon üretiminin artışı gestasyonun son yarısında artmış TT4 ve sT4'e neden olur (51).

Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest formdaki tiroid hormonlarıdır. Serbest hormonlar bağlı hormonlarla denge içinde bulunur. Bağlayıcı protein miktarındaki değişiklikler total tiroksin düzeyini değiştirir, ancak serbest hormon miktarını etkilemez. Taşıyıcı protein anomalileri klinik belirti vermez ve tedavi gerektirmezler (51).

Tiroid hormonlarının major etkileri büyüme ve gelişme üzerinedir. İnfant ve çocuklara özgü olarak beyin ve iskelet dokusu başta olmak üzere birçok dokuda büyüme ve gelişme üzerine etkileri vardır. Ayrıca oksijen kullanımı, ısı oluşumu, sinirsel işlevler, lipid, karbonhidrat, protein, nükleik asit, vitamin ve inorganik iyon metabolizmaları üzerinde de etkileri vardır (52).

Tiroid hormonları hücredeki etkilerini hücre çekirdeğinde bulunan özgül nükleer reseptörlere bağlanarak oluştururlar. Tiroid hormon reseptörleri 4 alt yapısal birimden (TR α 1, TR α 2, TR β 1 ve TR β 2) oluşur. TR α reseptör bölgesini kodlayan gen 17. kromozom üzerinde, TR β reseptör bölgesini kodlayan gen ise 3. kromozom üzerindedir (53).

2.7. Gebelik ve Tiroid Hastalıkları

Gebelik süresince normal koşullarda anne ve fetüsün hipotalamus-hipofiz-tiroid sistemleri birbirinden bağımsız çalışır. Bununla beraber bu iki sistem plasenta ve amniyotik sıvı aracılığı ile birbirleriyle etkileşim gösterir. Plasenta, iyot ve T4'ün fetüse geçişinde ve metabolizmasında rol oynar. Böylece gebelikte anne-fetüs-plasenta komponentli entegre tiroid modeli ortaya çıkar (45-49).

Gebelik tiroid bezi hastalıklarının gidişini etkileyebileceği gibi tiroid hastalıklarında gebeliğin seyrini, fetüsü ve yenidoğanı etkileyebilir. Fetüste tiroid bezi hormon sentez ve salınımına başlamadan önce anneden fetüsa yeterli miktarda T4 ve T3 geçişi olmaktadır. Fetusun tiroid bezinin işlev görmediği gebeliğin erken dönemlerinde, özellikle fetusun

merkezi sinir sisteminin gelişmesinde, annenin tiroid hormonları çok önemli rol oynamaktadır (55-57).

Gebelikte hormonal ve metabolik değişiklikler tiroidin gebeliğe fizyolojik adaptasyonunu sağlar. Bu değişiklikler geçici olabilir veya doğuma kadar sürebilir (58). Gebelikte ortaya çıkan değişikliklerden sorumlu 3 temel faktör ileri sürülmektedir:

- 1- Tiroid hormon taşıyıcı proteinleri (TBG sentez ve salınımında artış)
- 2- Human koryonik gonadotropin (hCG)
- 3- Tiroid hormonu periferik metabolizmasında değişme

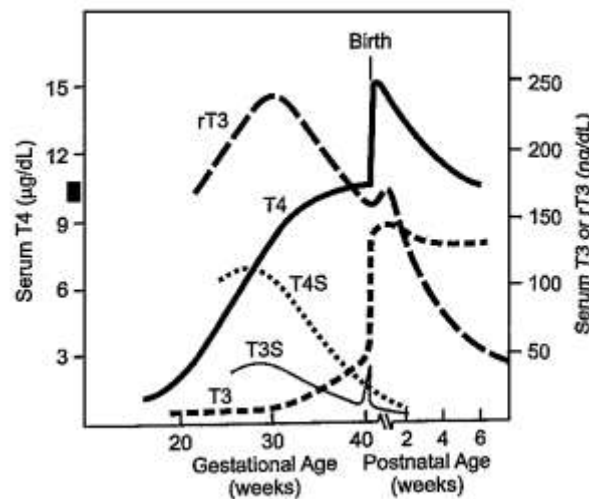
Gebelikte tiroid hormon taşıyıcı proteinlerindeki değişikliğin en önemlisi TBG'in sentez ve salınımında artıştır. TBG'in konsepsiyondan önceki serum düzeyi 15-16 mg/L iken gebelikle beraber artmaya başlayıp gebeliğin ortalarında başlangıç değerinin 2-3 katına çıkar ve doğuma kadar değişmeden kalır. TBG'nin bu artışını gebelikte artan östrojen sağlar. Gebelikteki TBG düzeyindeki artış serum TT4 ve TT3 düzeylerinde de artışa yol açar. TT4 ve TT3 gebeliğin 20. haftasında plato değerine ulaşır ve doğuma kadar bu değerini korur. TBG'nin artışı sT4 ve sT3 düzeylerinde geçici azalmaya neden olur ve TSH da hafif bir yükselme görülebilir. Bununla beraber gebelerin çoğunda serbest hormon düzeyleri normal sınırlar içinde kalır. İyot eksikliği bulunan gebelerde serbest hormon düzeylerinde azalma ve TSH'daki hafif yükseklik daha belirgin olur (58).

hCG'nin gebeliğin ilk trimesterında tiroid üzerine uyarıcı etkisi vardır. hCG'nin pik yaptığı dönemde gebede sT3 ve sT4 düzeylerinde yükselme ve TSH'da baskılanma gösterilmiştir. hCG'nin tiroidi uyarıcı etkisi bu hormonun TSH'ya yapısal benzerliği ile açıklanmaktadır (58).

Ayrıca tiroid hormonlarının plasenta düzeyindeki modifikasyonu ile gebelikte tiroid fonksiyonları etkilenmektedir. Plasentada bulunan MID-II ve MID-III enzimleri plasentada tiroid hormonlarının metabolizmasını düzenlemektedir (58).

2.8. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları (Extrauterin Tiroid Adaptasyonu)

Matür yenidoğan doğum esnasında, tiroid hormonu inaktivasyonunun olduğu fetal durumdan, hızlıca göreceli tiroid hiperaktivitesinin olduğu duruma geçmelidir. Matür yenidoğanda doğumu takiben ilk 30 dakikada TSH 60-70 mU/L'ye ulaşır. Doğumdan sonraki ilk saatlerde dolaşımdaki T3 ve T4 seviyelerinde 2-6 kat artış olur. Hayvan deneylerinde TSH artışının en önemli nedeninin doğum sonrasında çevre ısının düşük olması olarak gösterilmiştir. Buna karşılık anensefalik yenidoğanlarda TSH'da böyle bir artış saptanmamıştır. TSH'ın pik değerine ulaşmasını takiben normal infant seviyelerine 3-5 günde iner. Ancak serum sT4 seviyeleri birkaç hafta boyunca yüksek kalır (şekil 5) (59,60).



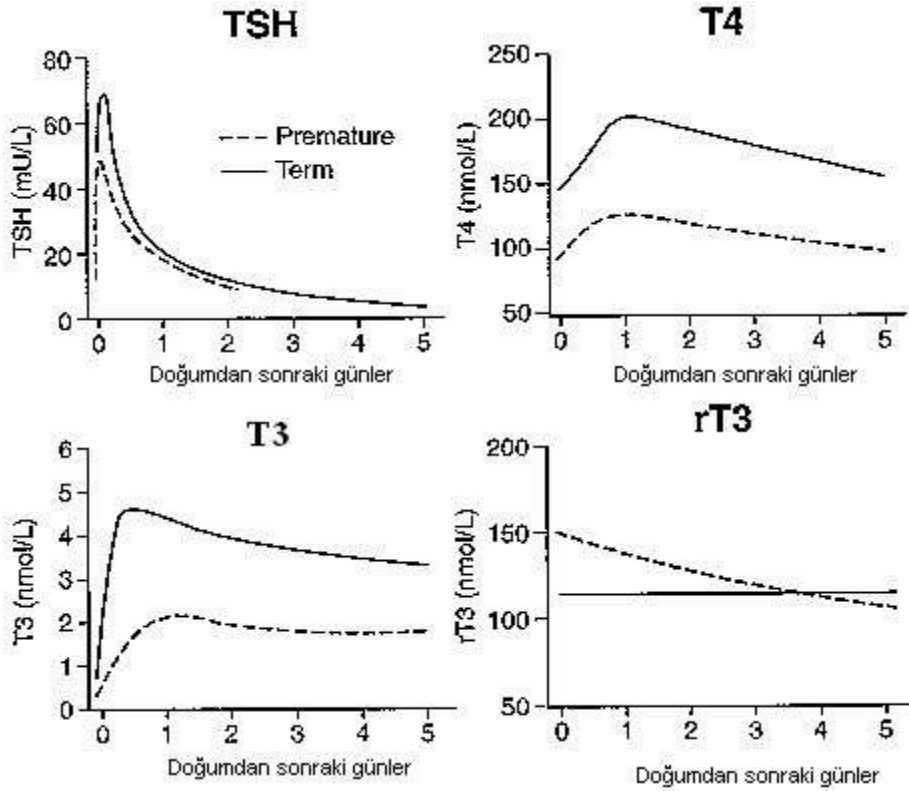
Şekil 5. Tiroid hormonlarının intrauterin ve postnatal dönemdeki değişimi

Yenidoğanda serum TBG düzeyi yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşük değerdedir (18).

Serum TT4 ve sT4 düzeylerinde ilk 24 saat içinde yükselme izlenir. Bu artış hipertiroidi sınırlarına kadar çıkabilir. Bundan sonra ilk hafta süresince tedrici azalma görülür (60).

Serum TT3 düzeyi doğumdan sonra ilk 24 saat içinde göbek arteri değerlerine göre 3-4 kat artar. Bunu izleyen birkaç gün içinde TT3 düzeyinde artış devam eder. TT3

düzeyindeki bu artışta TSH yüksekliğinin yanı sıra tiroid dışı dokularda MDI-I veya MDI-II etkisi ile T4'ün T3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir. Plasental ayrılma ile T3 deiyodinasyonu azalır ve erken dönemde serum T3 konsantrasyonunda artışa sebep olur. Kahverengi yağ dokusunda bulunan MDI-II enzimi aktivitesi gebeliğin son 2 haftasında artar. Kahverengi yağ dokusunda tip-2 monodeiyodinazın adrenerejik uyarılması serum TT3 düzeyinde artışa neden olmaktadır. Kahverengi yağ dokusundaki TT3 artışı termogenezi düzenlemektedir. Serum rT3, doğumdan sonraki ilk 24 saat süresince yüksek bulunur. Beşinci güne doğru normal değerlerine iner. Tiroid hormonlarının doğumdan sonraki günlerdeki değişimi şekil 6 da gösterildi (48,63).



Şekil 6: Tiroid hormonlarının doğumdan sonraki günlerdeki değişimi.

Haziran 2006'da Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Tiroid Birliği'nin ortak yayınlarında serum TSH'nın 2-6. haftalarda normal değer aralığı 1,7-9,1 mU/ml olarak bildirilmiştir (tablo 3) (61).

Prematüre yenidoğanda hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matür olmayışı doğum sonrası adaptasyonu zorlaştırmaktadır. Prematürelerde TRH'nin sentez ve salınımı göreceli olarak azdır. Tiroid bezinin TSH'ya yanıtı henüz olgunlaşmamıştır. T4'ün T3'e deiyodinasyonu düşüktür. Tg düzeyi göreceli olarak düşük bulunur. Prematürlerde serum TT4 ve sT4 düzeyleri düşüktür. Serum TSH ve TT3 düzeyleri normal ile düşük değerler arasındadır (64). Yapılan çalışmalarda TT4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur. Prematüre bebekler, zamanında doğan bebeklerin TT4 düzeylerine ancak 4-8. haftada ulaşır (65).

Tablo 3: 2–6 haftalık bebeklerde normal tiroid fonksiyon testleri

Tiroid fonksiyon testleri	Normal değerler
TT4	84–210 nmol/L (6,5–16,3µg/dl)
TT3	1,5–4,6 nmol/L (100–300 ng/dl)
FT4	10–30 pmol/L (0,8–2,2 ng/dl)
TSH	1,7–9,1 mU/L (1,9–9,1 mU/ml)
Tiroid bağlayan globulin	160–750 nmol/L (1,0–4,5 mg/dl)
Tiroglobulin	15–375 pmol/L (10–250 ng/ml)

2.9. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidizm, yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik bir durumdur. Sıklığı 1/3500-1/4000'dir. Bu hastalığın önemi, toplumda sık rastlanması ve önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedeni olmasıdır.

Tiroid hormonu beyin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli bir hormondur. Tiroid hormonları akson ve dendrit oluşumu, myelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda görev alırlar (66).

Hormon eksikliği tiroid bezinin gelişimsel veya fonksiyonel bir kusuruna bağlı ise primer hipotiroidi, hipofizer ve/veya hipotalamik bozukluğa bağlı ise sekonder hipotiroidi olarak sınıflandırılır (67).

2.9.1. Konjenital hipotiroidi etyolojisi

Tüm dünyada konjenital hipotiroidizmin en önemli nedeni iyot eksikliğidir. Bu durum yeterli iyot profilaksisi ile düzeltilebilmektedir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise konjenital hipotiroidinin en sık nedeni tiroid disgenezileridir (68). Neonatal dönemde görülen tiroid hastalıkları ve görülme sıklıkları tablo 4’de gösterildi.

2.9.1.1. Tiroid disgenezisi

Tiroid disgenezisi, bezin kısmen (hipoplazi) ya da tümüyle (agenezi) gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği gibi, tiroid bezinin gelişimi esnasında boyundaki normal yerine göçüyle ilgili bozukluklardan da (ektopi) kaynaklanabilir. Konjenital hipotiroidizm olgularının %80-85’ini oluşturmaktadır. Tiroid disgenezilerinde kız-erkek oranı 2/1 olup, en sık görülen formu ektopidir. Tiroid disgenezisi ırklar arasında farklı sıklıkta bulunur. Afrika kökenli Amerikalılarda 1/32000, Kuzey Amerikada 1/4500, Batı Avrupa’da 1/3300 sıklıkta bildirilmektedir (69,70). Türkiye’de ise 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde yapılan çalışmada disgenezi sıklığı 1/3517 olarak bulunmuştur (71).

Tiroid disgenezisinin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmakla birlikte henüz nedeni kesin olarak ortaya konmuş değildir. Down sendromlu olgularda sıklığı fazladır (72). Genetik faktörler olarak transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerde defekt düşünülürken, çevresel faktörler olarak maternal otoimmünite suçlanmaktadır. Transkripsiyon faktörlerinden TTF-1, TTF-2, PAX-8 mutasyonlarında tiroid disgenezileri tarif edilmiştir (73,74). Ancak disgenezili bebeklerin annelerinde tiroid otoantikorlarının daha yüksek oranda pozitif bulunduğuna dair bir bulgu bildirilmemiştir (75).

Tablo 4: Tiroid hastalıkları ve görülme sıklıkları.

Sınıflandırma	Sıklık
Tiroid Disgenezisi	1:4.000
Ektopi	
Hipoplazi	
Aplazi	
Tiroid Dishormonogenezi	1:40.000
TSH direnci	
Sodyum iyodid symporter(NIS) defekti	
Organifikasyon bozuklukları	
Tiroglobulin sentez bozuklukları	
İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları	
Hipotalamik Hipofizer Hipotiroidizm	1:20.000
Hipotalamus, hipofiz malformasyonları	
Panhipopituarizm	
İzole TSH eksikliği	
Tiroid Hormon Rezistansı	Nadir
İyodotironin Monodeiyodinaz Defekti	Nadir
Geçici Hipotiroidizm	1:10.000
Hipertrotropinemi	
Antitiroid İlaçlarla Tedavi	
Maternal Antikorlar	
İdiyopatik TSH Reseptör Defekti	
Konjenital Hipertroidizm	1:50.000
Hormon Transport Defektleri	1:2000

2.9.1.2. Tiroid dishormonogenezisi

Anatomik gelişimsel tiroid bezi anomalilerinden sonra ikinci en sık konjenital hipotiroidi nedenidir (%10-15). Sıklığı 1/30000-1/40000'dir. Türkiye'de yapılan tarama programında bu oran 1/8792 bulunmuştur (76). Dishormonogenez, tiroid bezinde hormon biyosentezinden sorumlu basamaklardan herhangi birinde ortaya çıkan bozukluktan kaynaklanır. Bu hastalıklar otozomal resesif geçiş göstermektedir. Sadece TSH direnci otozomal dominant geçer.

İyot yakalama defekti, organifikasyon defekti, tiroglobulin sentez ve salınım bozukluğu, iyodotirozin deiyodinaz eksikliği dishormonogeneze yol açan bozukluklardır. Tiroid hormon sentez kusurunda tanımlanan başlıca mutasyonlar TSH reseptör gen mutasyonu, NIS (sodyum/iyodid symporter), TPO ve Tg mutasyonlarıdır.

Dishormonogenezli olguların karakteristik özelliği guatr olması ve ailevi geçişin gösterilmesidir. Tiroiddeki büyüme doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabilir.

2.9.1.2.1. TSH direnci

TSH, tiroid bezi içinde bir dizi biyolojik olayları uyararak görev yapar. TSH'nın hücre membranındaki reseptörüne bağlanması ile cAMP sentezi, protein kinazların yapımı, reseptör proteinlerinin fosforilasyonu, tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı olur. Bu basamaklardan herhangi bir yerde bozukluk sonucu TSH'ya yanıtızlık olur. Bu hastaların bir kısmı yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi klinik bulguları, düşük T4 ve yüksek TSH düzeyi ile tanı alırlar. Tiroidin iyot tutulumu düşük veya normalin alt sınırındadır ve dışardan verilen TSH'ya duyarsızdır.

TSH reseptör geni 14. kromozomdadır. Bu gende fonksiyon kaybı veya fonksiyon kazanımı ile giden mutasyonlar tanımlanmıştır. Fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarda hipotiroidizm olabileceği gibi pek çok olguda asemptomatik hipertirotropinemi bulunabilir (77).

2.9.1.2.2. Sodyum iyodid symporter (NIS) Defekti

Tiroid hormon biyosentezinde birinci basamak plazmadan tiroid folliküler hücrelerine iyot transportudur. Normalde tiroid hücre membranındaki sodyum iyodid pompası tiroid/serum iyot konsantrasyon gradiyentini 20-30 arasında tutar. Bu gradiyent; iyot içeriği düşük diyet, TSH, Graves hastalığındaki tiroid stimulan immunglobulinler, hormon sentezini bozan ilaçlar ile stimüle edilerek 100 katına kadar arttırabilir. Vücutta bazı dokular (tükürük ve meme glandı, gastrik mukoza, koroid plexus, plasenta) iyot tutabilir ama organifiye edemez (78).

Literatürde 50'den az vakada defektif iyodid transportu rapor edilmiştir (79). Bu hastalarda konjenital hipotiroidizm mevcuttur. Guatr, iyot uptake'nde azalma veya yokluk ve artmış serum TSH'ı iyodid transport defektini düşündürür. İyodid transport defektinde diğer iyot tutabilen dokularda dolaşımdan iyodu alamaz. Lugol solüsyonu, serum iyodunu yüksek seviyelere çıkartıp difüzyon ile intratiroidal inorganik iodid konsantrasyonunu arttırarak hipotiroidizmi düzeltir. Parsiyel iyot transport defektleri de tanımlanmıştır. Bu hastalarda tiroide iyot uptake azalmıştır ve TSH cevabı yoktur. Hastalar mental retardedirler.

1996'da sodyum/iyodid symporter (NIS) geni bulunmuştur (80). Sekonder yapısında 12 transmembran helixi bulunan bir membran proteini olduğu düşünülmektedir. 2003 yılında homozigot ve heterozigot mutasyon paterni olan 10 adet mutasyon tanımlanmıştır. Ailesel heterozigot formları klinik bulgu vermez. Hipotiroidizm başlangıç zamanı genotip spesifik NID aktivitesi ile ilişkilidir. Düşük radyoaktif iyot uptake ile ilişkili mutasyonu olanlarda neonatal başlangıç vardır (81).

2.9.1.2.3. Peroksidaz sistem defekti (Organifikasyon Defekti)

Tiroid bezinde peroksidaz enzimi ile okside olan iyot, tiroglobulin molekülü üzerindeki tirozine bağlanır. Bu olaya iyodun organifikasyonu denir. Tirozin ile bir iyot molekülünün birleşmesinden monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İki monoiyodotirozin (MIT) bileşerek diiyodotirozini (DIT) oluşturur. İyodotirozin oluşumundan sonra, tiroglobulin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi gerçekleşir. İyodotirozinlerin birleşmesi, tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği oksidatif bir reaksiyondur. Bir MIT ve bir DIT'ın alanin

zincirini kaybederek birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3), iki DIT'ın birleşmesi ile tiroksin (T4) oluşur. Tiroid peroksidaz enzimi oksidasyon, organifikasyon ve iyodotirozinlerin birleşmesini katalizleyerek T3 ve T4 sentezini sağlar. tiroid peroksidazın işlev görebilmesi için H₂O₂ ve tiroglobulin gereklidir.

Tiroid peroksidaz tiroid foliküler hücrelerinin apikal membranında bulunan bir glikoproteindir. TPO geni 2. kromozomda bulunur. 20 farklı mutasyonu tanımlanmıştır. Mutasyonlar homozigot ve heterozigot mutasyonları, çerçeve kaydırma mutasyonu, baz çifti duplikasyonu, tek nükleotit çıkmasını içerir.

Günümüze kadar 200 olguda organifikasyon defekti rapor edilmiştir (82). En sık görülen tiroid hormon biyosentez bozukluğudur. Bu olgularda tiroid peroksidazın kalitatif veya kantitatif eksikliği olabilir. Ayrıca H₂O₂ eksikliğinde de bu enzim aktivitesini gösteremez. Tam eksikliklerin tanısında perklorat boşaltım testi yardımcı olabilir. Organifikasyon bozukluğu olan olgularda perklorat ile tiroidde tutulan radyoaktif iyotun hızlı bir şekilde tiroidden atıldığı gözlenir. Parsiyel TPO defekti olan olgularda perklorat ile tiroidden radyoaktif iyotun atılımı daha azdır. Test spesifik değildir, teşhis için ileri tetkiklere ihtiyaç vardır.

Klinik olarak olguların büyük çoğunluğunda hipotiroidizm vardır. Belirgin guatrı ve perklorat boşaltım testinde kısmi iyot atılımı olan ötiroid ya da hafif hipotiroidisi olan birçok olgu tanımlanmıştır.

Peroksidaz apoenzimindeki bir defekt nedeni ile demire bağlanmanın yetersiz olduğu hastalarda, peroksidaz aktivitesinin hematin verilmesi ile düzeldiği gösterilmiştir.

Bazı hastalarda defektif H₂O₂ ile ilişkili organifikasyon bozukluğu tanımlanmıştır. Nadir görülür. H₂O₂ yapımında bozukluk olan hastalarda tedavide riboflavin, FMN(flavin mononükleotid), okside sitokrom b₂, sitokrom C, NADH(nikotinamid adenin dinükleotid), NADPH(nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) kullanılarak iyodinasyon sağlanabilmektedir.

Son yıllarda NADPH oksidaz kodlayan iki gen bulunmuştur. Bunlar THOX-1 ve THOX-2'dir (83). 15. kromozomda yer alır. Bu proteinler tiroid folliküler hücrelerin apikal

membranında TPO ile birlikte bulunurlar. Geçici veya ciddi konjenital hipotiroidi ile ilişkili aktive edici THOX-2 mutasyonu 4 hastada tanımlanmış olup diğer 4 hastada inaktive edici mutasyon tanımlanmıştır (84).

Organifikasyon defektine sağrlığın eşlik ettiği Pendred sendromunda tiroid follikül hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan ve pendrin adı verilen iyot taşıyıcı proteini kodlayan 7. kromozom üzerindeki genin mutasyonu tanımlanmıştır. İyodid organifikasyonunda hafif veya orta dereceli defekt olabilir. Guatr genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Çocuklar iyot eksikliği ile karşılaştıklarında bulgular belirginleşir (85).

2.9.1.2.4.Tiroglobulin sentez bozuklukları

Tiroglobulin, kolloidin major protein komponenti ve organifikasyon için gerekli bir substrattır. Tiroglobulin geni 8. kromozomda lokalizedir. Genetik defektler Tg proteininde yapısal veya fonksiyonel anormalliklere yol açabilir.

Tg sentez bozuklukları yenidoğanlarda 1/80000–100000 sıklıkta görülür. Doğumda genellikle guatr ve hipotiroidizm mevcuttur. Ancak hafif sentez bozukluklarında bu bulgular ileri yaşlarda ortaya çıkabilir (86).

2.9.1.2.5. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği

İyodotirozin deiyodinaz eksikliğinin ağır formu konjenital hipotiroidizme, hafif formu ise ailesel guatra neden olur. Tiroide tiroglobulinden serbestleşen MIT ve DIT'ler iyodotirozin deiyodinaz defekti nedeniyle tekrar iyot kaynağı olarak kullanılamazlar. Deiyodine olmamış MIT ve DIT'lar tiroidden dolaşıma geçer, idrarla atılır ve ciddi iyot kaybına neden olurlar. İyodotirozin deiyodinaz eksikliği tiroid dokusu ve periferik dokularda tanımlanmıştır (86).

Hastalar genelde hipotiroidik olup, doğumda veya hemen sonrasında gelişen guatr ile dikkat çekerler. Bu hastalara radyoaktif iyot verildiğinde, tiroidin iyot alımının normal olduğu ancak iyotun kısa sürede vücuttan atıldığı gözlenir. Bu hastaların serumunda iyodotirozin düzeyi yüksektir. Normal kişilere intravenöz iyodotirozin verildiğinde idrarda serbest iyodid atılımı gözlenirken, bu hastalarda idrarda iyodotirozin atılımı saptanır.

Tiroid ve periferik dokularda parsiyel iyodotirozin deiyodinaz defektleri tanımlanmıştır. Hafif defekti olan olgulara iyot verilmesi ile klinik tabloda düzelme beklenir. Sadece iyot alımı kısıtlanmış hastalarda guatr oluşabilir (87).

2.9.1.3. Tiroid hormon rezistansı

Tiroid hormon direnci oldukça nadir görülür. İnsidansı 1/40000 civarındadır. Olgular genellikle bulgu vermez Yaşamın daha ileri döneminde tanı alırlar (88).

2.9.1.3.1. Tiroid hormon reseptör defekti

T3, T4 değerleri oldukça yüksek, TSH değerleride ise normal veya hafif yüksek olmaktadır. Bu durum TSH ölçümü yapılan yenidoğan tarama programlarında T4'de yükseklik ve TSH'da ise hafif yükseklik veya normal değerler nedeni ile saptanamamaktadır (89).

Tiroid hormon reseptör defektinin 3 fenotipi tanımlanmıştır:

- 1- Generalize tiroid hormon rezistansı (GRTH)
- 2- Tiroid hormonuna periferik rezistans (PRTH)
- 3- Tiroid hormonuna pituitar rezistans (PitRTH)

Bunlar otozomal dominant geçişlidir. %15-20'de sporadiktir. Çoğu olguda tiroid hormon β -alt birimini kodlayan gende mutasyon gösterilmiştir. Binden fazla vaka bildirilmiştir. Bazı hastalar asemptomatiktir veya nonspesifik semptomlarla gelirler. %20'sinde sağırılık ve etkilenen hastaların yarısında dikkat eksikliği ve hiperaktivite hastalığı vardır (90).

2.9.1.3.2. Tiroid hormon membran transporter defekti

Serum T4 ve sT4 düşük, T3 yüksek, TSH normal veya hafif yükselmiştir. Bu hastalarda X kromozomuna lokalize MCT-8 geni mutasyonu (SLC16A2) tanımlanmıştır. Kombine tiroid ve norolojik disfonksiyonla ilişkilidir (91).

MCT-8 tiroid hormon transport defekti olan 9 hastada; infant ve çocukluk döneminde hipotoni, baş tutamama, istemsiz atetoik ve distonik hareketler, hiperrefleksi, nistagmus ve ciddi mental retardasyon görülmüştür (92,93).

2.9.1.4. Hipotalamik hipofizer hipotiroidizm

Hipotalamik TRH veya hipofizer kaynaklı TSH eksikliğinden kaynaklanır. Konjenital hipotiroidili olguların %5'inden azını oluşturur. İnsidansı 1/20.000 ile 1/30000 civarındadır. TSH düzeyi bakılan yenidoğan hipotiroidi tarama programlarında genellikle tanı konulamaz. T4 ve/veya T4/TBG ölçümü ile santral hipotiroidizmli hastalara tanı konulabilir. T4 düzeyinin düşük olduğu olgularda TSH değerinin 20–25 mU/L'den düşük olması santral hipotiroidizm için tipiktir. Santral hipotiroidizm izole TSH eksikliği veya diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile beraber görülebilir (94).

Hipotalamik hipofizer disgenezi ile ilişkili homeobox ve transkripsiyon faktör defektleri tanımlanmıştır. Holoprosefalili hastalarda SHH, ZIC2 ve SIX6 defekti, septooptik displazi ile ilişkili HESX1 defekti, Pallister-Hall sendromunda GLI3 mutasyonu ve hipopituitarizmde LHX3, PROP1, PIT1, POU1F1 defekti tanımlanmıştır (14,86).

2.9.1.4.1. TRH Eksikliği

TRH geni 3q13.3.q21 kromozomunda bulunur. Sadece santral hipotiroidizmli bir ailede TRH reseptör gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu hastalarda ciddi konjenital hipotiroidizm, kısa boy ve mental retardasyon görülür (95).

Çoklu hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte görülen sekonder hipotiroidi vakalarının bir kısmında orta hat defektleri (yarık damak, yarık dudak, septum pellucidum ya da korpus kallosum yokluğu) eşlik eder. Ayrıca mikropenis, uzamış sarılık, hipoglisemi gibi diğer hormon eksikliklerine bağlı bulgular da görülür (96).

2.9.1.4.2. TSH Eksikliği

Ailesel izole TSH eksikliği nadir görülür, en iyi Japon hastalarda tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtmı, guatrırsız konjenital hipotiroidili birkaç aile rapor edilmiştir. Diğer hipofiz

fonksiyonları normal olduğu halde, serum T4 ve TSH seviyeleri düşüktür. TRH'ya TSH yanıtı yoktur. TSH β alt birimini kodlayan gende CAGYC bölgesinde tek baz değişikliğini içeren bir dizi homozigot mutasyon tanımlanmıştır (97,98).

2.9.1.5. Geçici hipotiroidizm

Geçici konjenital hipotiroidi, hipotiroidi olgularının %10'unu oluşturmaktadır. Sıklığı 1/10000 civarındadır. İyot eksikliği, aşırı iyoda maruz kalma, antitiroid ilaçlar, anneden fetusa geçen antitiroid antikorlar geçici hipotiroidizm nedenleri arasında yer alır (99).

2.9.1.5.1. İyot eksikliği

İyot eksikliğine bağlı konjenital hipotiroidi olguları, endemik iyot eksikliği olan bölgelerden daha sık bildirilmektedir (100). Prevalansı Avrupa'da 1/2000–1/8000, ABD'de 1/50000'dir. İnsidans diyetle iyot desteği yetersiz olan yerlerde, ülkemizde Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgelerinde yüksektir (101). Bu bölgelerdeki taramalarda TSH değerleri yüksek seyretmekte, dolayısıyla tarama programında geri çağırılma oranları artmaktadır. Yalancı pozitiflik oranında, iyot eksikliğinin ağırlığı ile paralellik göstermektedir.

Günlük iyot ihtiyacının % 90'ı gıdalardan, %10'u içme sularından sağlanır. Dünyada tiroid hormon bozukluklarının en sık sebebi, iyot eksikliğidir (102). Günlük iyot alımı normal sınırların altına inince, TSH sekresyonu ve tiroid bezinde iyot tutulumu artar. İyot eksikliği sürdükçe tiroid bezi büyür ve guatr oluşur. Dünya nüfusunun yaklaşık %30'unun iyot eksikliği riski altında yaşamakta olduğu ve yaklaşık 5.7 milyon çocukta kretinizm geliştiği bilinmektedir (103). Yenidoğan döneminde mental gelişimi olumsuz etkilemesi nedeniyle riskli bölgelerde anne ile birlikte yenidoğan bebeğin de iyot alımı değerlendirilmelidir. Serumda, genellikle T4 düşük, T3 ve TSH artmıştır, ancak hormon değerleri normal sınırlar içinde de olabilir. İdrar iyot düzeyindeki düşüklük, yetersiz iyot alımının göstegesidir (37). İnsidans gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Tiroid bezinin iyot depoları intrauterin dönemde oluşturulmaktadır. Prematüre bebekler iyot eksikliği açısından riskli bir gruptur. Prematüritenin derecesi arttıkça iyot depolanması azalmaktadır. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının matür olmaması nedeniyle T4'ün T3'e dönüşümü de kısıtlıdır. Bu da prematürelerde kolaylıkla hipotiroidi tablosuna yol açmaktadır (104).

2.9.1.5.2. İyot fazlalığı

Fetal ve yenidoğan dönemi iyot fazlalığına da duyarlıdır. Bu dönemde anneye ya da yenidoğana deriden iyotlu antiseptiklerin uygulanması kolayca hipotiroidiye neden olmaktadır (105,106). Aşırı miktarda iyot alınması ‘Wolff Chaikoff ‘ etkisi ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açmaktadır (107).

2.9.1.5.3. Maternal ilaç veya guatrojen kullanımı

Annenin hamilelik ve emzirme döneminde kullandığı bazı ilaçlar yenidoğanda geçici hipotiroidiye yol açmaktadır. Bu antitiroid ilaçların başlıcaları propiltiourasil, metimazol ve karbimazoldür (18). Ayrıca iyottan zengin expektoran, amiadaron ve cilt dezenfektanları plasentadan geçerek fetüsta hipotiroidizm ve guatrıya yol açabilir. Bebeğe oral veya topikal iyot kullanımında guatr nedenidir.

2.9.1.5.4. Maternal antikorlar

Annede Graves hastalığına neden olan TSH reseptörlerini uyaran blokan antikorların bebeğe geçişi ile ortaya çıkan hipotiroidi tablosudur. Anneden geçen bu antikorlar 3-6 ayda bebeğin kanından temizlenir. Antikorların temizlenmesi ile hipotiroidi tablosu düzelir (108,109).

2.9.1.5.5. Geçici hipotiroidi

TSH normal iken T4’ün düşük olduğu durumlar hipotiroidi olarak adlandırılır. Prematürelerde daha sık görülür. Prematürelerde hipotiroidinin nedeni hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatur olması ve karaciğerden sentezlenen TBG’nin sentezinin düşük olmasıdır. Tedavi endikasyonları tartışmalıdır ve kesinlik kazanmamıştır (110).

2.9.1.5.6. Hipertiroidi

Geçici hipertiroidi özellikle TSH ölçümü ile yapılan konjenital hipotiroidi yenidoğan tarama programlarında karşılaşılan bir problemdir. Genellikle prematürelerde görülmektedir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Serum T4 düzeyi normal iken TSH düzeyi yüksektir. TRH testi uygulandığında artmış TSH yanıtı görülür. Tiroid sintigrafileri

normaldir. Olguların çoğunda yaşamın ilk bir yılı içinde TSH normale döner. Tedavisi tartışmalıdır (111).

2.9.1.5.7. Düşük T3 sendromu

Prematüre bebeklerde T3 konsantrasyonu matür bebeklere oranla daha düşüktür. Bunun nedeni prematürelerde MDI-I enziminin matür olmayışı, beslenme yetersizliği, maruz kalınan doğum travmaları, solunum yetmezliği, hipoksi, intrakraniyal kanamalar, enfeksiyonlar ve metabolik dengesizliklerdir. Düşük T3 sendromlu bebeklerde tedaviye gerek yoktur. Bu bebeklerde serum T3'ü iki hafta içerisinde normale döner (111).

2.9.2. Konjenital hipotiroidide klinik bulgular

Konjenital hipotiroidili yenidoğanlarda klinik bulgu yoktur veya belirgin değildir. Yenidoğan bebeklerde konjenital hipotiroidi tanısına yardımcı olabilecek bazı özellikler saptanmıştır (tablo 5) (112).

Ayrıca hipotiroidili çocukların kardiyolojik değerlendirilmesinde bradikardi, kalpte üfürüm, kardiyomegali ve asemptomatik perikard effüzyonu olabilir (113). Spastisite, kaba tremor, nistagmus, koordinasyon kusurları, derin tendon reflekslerinde artma, strabismus ve sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklarda gelisebilir (114).

Tablo 5: Konjenital hipotiroidi tanısına yardımcı olabilecek özellikler

-
- Non immun hidrops fetalis
 - Gebelik haftası 40–42 haftayı aşar
 - Doğum ağırlığı 3500 gr. üzerindedir
 - Doğum ağırlığı 2000 gr. altında veya 4500 gr. Üsünde ise risk 2 kat artar
 - Baş çevresi 75 percentili geçer
 - Geniş kranial sutureler ve arka fontanelin 0,5 cm'den fazla olması
 - Ailede ve annede tiroid hastalığı öyküsü
 - Genellikle 1 ve 2. gebelikte
 - Boyun bölgesinde aşırı yağ dokusu birikimi
 - Saydam kulaklar
 - Alın saç çizgisi düşük ve buruşuktur
 - Eller kare, parmaklar kürek şeklindedir
 - Bacaklar daha kısa, üst/alt oranı artmıştır
 - Bebeklerin aylık uzaması düşüktür (2 ± 0.1 cm).
 - Zor beslenme nedeniyle ağırlık kazanmada yetersizlik görülebilir.
-

Konjenital hipotiroidinin klasik bulguları zaman içinde gelişir (tablo 6).

Bu bulguların erken dönemde ortaya çıkması bebeğin fetal dönemde hipotiroidiye maruz kalmasıyla ilişkilidir. Annede iyot eksikliğinin olması ya da otoimmün tiroidit nedeniyle hipotiroidisi olan annelerin bebeklerinde konjenital hipotiroidi var ve ciddi derecede ise bulgular yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir. Tiroid fonksiyonları normal olan annelerin konjenital hipotiroidili bebeklerinde ise bulgular tiroid hormon eksikliğinin derecesine bağlı olarak zaman içinde belirginleşir. Tiroid agenezisi veya ağır dishormonogenezi olan KH'li bebeklerde bulgular yaşamın ilk ayında ortaya çıkarken, hafif dishormonogenezi ya da ektopisi olan hastaların bulguları geç çocukluk döneminde görülebilir. Bu hastalarda hipotiroidi tanısı genellikle boy kısalığı veya guatrıya yönelik incelemeler sırasında konulur (115).

Tablo 6: Konjenital hipotiroidi bulguları

İlk haftada ortaya çıkabilen klinik bulgular	Emme güçlüğü Soğuk cilt, hipotermi Büyük arka fontanel Geniş fontanel ve sutur açıklığı
Birinci ayda ortaya çıkabilen klinik bulgular	Uzamış sarılık Hipotoni Cilt kuruluğu Kabızlık Deride mermer görünümü (Kutis marmoratus)
Daha sonraki dönemlerde ortaya çıkabilen klinik bulgular	Kaba yüz görünümü Kaba sesle ağlama Dil büyüklüğü Sesli solunum, solunum sıkıntısı Göbek fıtığı Kuru kaba deri Karın gerginliği Guatr Uykuya eğilim Diş çıkmasında gecikme Kabızlık Boy büyümesinde gerilik Motor ve mental gerilik

2.9.3. Konjenital hipotiroidi tanısı ve tarama programları

Konjenital hipotiroidi tanısı, yenidoğan döneminde ilk hafta içerisinde tarama programları ile bulgular çıkmadan ve bebek etkilenmeden veya minimal etkilendiği erken dönemde konulmalıdır. Hastanın erken tanı alması ve yerine koyma tedavisinin erken başlanması önemlidir.

Tanıda klinik bulguların yararının çok az olması, erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi tanısında tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır.

İntrauterin etkilenme nedeniyle erken tedaviyle bile düşük düzeyde beyin hasarı olabileceği bildirilse de tarama programlarıyla erken tanı konan ve tedaviye başlanan vakalarda mental retardasyonun önlendiği ya da en aza indirildiği bilinmektedir (116,117).

1972 yılında ilk kez Quebec’de ön çalışma olarak başlatılan konjenital hipotiroidi için yenidoğan tarama programları daha sonra Pittsburg’da ve Avrupa’nın birçok ülkesinde ve Asya’da da rutin olarak uygulanmaya devam edilmiştir (118). Ülkemizde ise geniş vaka grubunda konjenital hipotiroidi tarama çalışması ilk kez Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde Hatemi ve ark. tarafından yapılmış ve insidans 1/3386 olarak saptanmıştır (119). Yordam ve ark. Aralık 1991-Aralık 1992 arasındaki dönemde 30097 yenidoğanı kapsayan bir pilot çalışmada konjenital hipotiroidi insidansını 1/2736 gibi yüksek bir değer bildirmişlerdir (120).

Ülkemizde yenidoğan konjenital hipotiroidi taraması için filtre kağıdına örnek alınması uygulaması 2007 yılında başlatılmıştır. Tarama için optimum zaman 3-5. gün civarındadır (121). Testin doğru sonuç verebilmesi için filtre (guthrie) kağıdına kan örneğinin kapiller kandan halkayı dolduracak kadar tek damla şeklinde alınması gereklidir. Filtre kağıdı oda sıcaklığında kurutulmalı, ısıdan ve nemden korunmalıdır. Örnek 24 saat içerisinde tarama laboratuvarına gönderilmelidir. Ağır hastalarda ve kan verilmiş bebeklerde yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle 1500 gr altındaki bebeklerde, yoğun bakıma yatırılan, kan transfüzyonu yapılan, konjenital kalp hastalığı, malformasyonları bulunan, dopamin, steroid kullanan, iyot yüklenen ve aynı cinsiyetteki ikizlerde ikinci tarama testi (14. günde) yapılması tavsiye edilmektedir. İkinci tarama testinde konjenital hipotiroidi insidansı 1/30000 bulunmuştur (122).

Konjenital hipotiroidi taraması için 3 ayrı metod kullanılmaktadır:

- 1- Primer TSH ölçümü metodu
- 2- Primer T4 ölçümü metodu
- 3- T4 ve TSH’nın birlikte ölçümü metodu

2.9.3.1. Primer TSH ölçümü metodu

TSH ölçümü ile tarama en sık kullanılan etkin bir metottur. Filtre kağıdına damlatılan kanda bakılan TSH ölçümü yüksek saptanırsa T4 ölçümü yapılır. Bu taramada geç TSH yükselmesi (prematürelerde daha sık), TBG eksikliği, santral hipotiroidi ve hipotiroksinemi gözden kaçabilir. Geri çağırma oranı kapiller kan örneğinin alınma zamanı, kullanılan TSH ölçüm yöntemi, belirlenen TSH cut-off değeri ve bölgenin iyot durumuna göre değişmektedir. Yenidoğanların iyot eksikliğine daha yüksek TSH ile cevap vermesi nedeniyle iyot eksikliği olan bölgelerde tarama testi olarak TSH ölçümü kullanılması önerilmektedir.

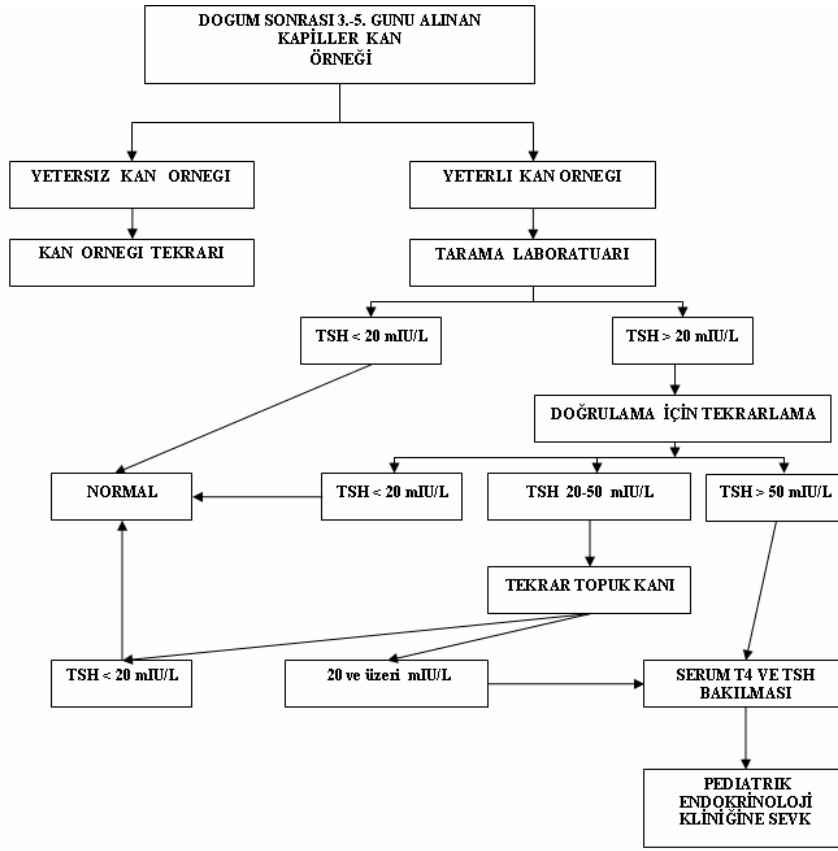
Avrupa’da, Japonya’da, Meksika, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri’nde tarama için TSH ölçümü kullanılmaktadır. Türkiye’de de filtre kâğıtlarına alınan kan örneklerinden TSH ölçümü yapılmaktadır.

“Cut-off” TSH değeri Pediatrik Amerikan Akademisinin Haziran 2006’da yayınladığı son çalışmasında >40 mU/L olarak belirlenmiştir (123). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise cut-off TSH değeri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde IRMA yöntemi ile $TSH > 30$ mU/L, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde RIA yöntemi ile $TSH > 20$ mU/L, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bilim dalında RIA yöntemi ile $TSH > 40$ mU/L, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji bölümünde $TSH > 25$ mU/L olarak kabul edilmiştir (115,125).

TSH ölçümüne göre hastaların değerlendirilmesinde Şekil 7’deki yol izlenir.

Quebec’te 93.000 bebekte yapılan tarama çalışmasında geri çağırma oranı primer TSH tarama yaklaşımı ile %0,05 olarak saptanmıştır (129).

Anne ve bebeklerin erken taburcu olması (48 saatten önce) TSH ölçümü için problem oluşturmaktadır. Çünkü postnatal TSH’ın normal olarak artışı da söz konusudur. Erken hastane taburculuğunda ilk tarama örnekleri sıklıkla 48 saatten önce alınmaktadır. Ülkemizde de erken taburculuk işlemi olduğundan erken kan örneği alınan yenidoğan bebeklerden bir hafta içinde tarama testi için ikinci kan örneği alınmaktadır.



Şekil 7. Konjenital hipotiroidi taraması akış şeması

(T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Neonatal Tarama Programı bilgi notundan (19.12.2006-Ankara) yararlanılmıştır.)

2.9.3.2. Primer T4 ölçümü metodu

Filtre kağıdına damlatılan kanda T4 ölçümü yapılır. T4 düzeyi düşük saptanırsa takibinde TSH ölçülür. Primer T4 ölçümü yaklaşımı primer hipotiroidizm, TBG eksikliği, gecikmiş TSH yükselmesi, santral hipotiroidizm olan hastaların tanı almasını sağlamaktadır. Bu yöntem ile başlangıçta normal T4 ve gecikmiş TSH artışı olan olgular gözden kaçabilir.

Kuzey Amerika’da tarama testi olarak T4 düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Dussault JH. ve ark. yaptıkları çalışmada, primer T4 ölçümü metodu ile geri çağırma oranını primer hipotiroidizm için yaklaşık % 0,05 olarak bulmuşlardır (129). Bu oran primer TSH tarama programındaki geri çağırma oranları ile benzerlik göstermektedir.

2.9.3.3. T4 ve TSH'nın birlikte ölçümü metodu

Filtre kâğıtlarına damlatılmış kandan eş zamanlı olarak T4 ve TSH ölçümü yapılır. Konjenital hipotiroidi taraması için ideal tarama yöntemidir. T4'ün TSH ile birlikte ölçümü tarama programlarında hem maliyeti yükseltir hemde tarama metodu karmaşıklaşır. Hipotiroidizm yönünden tek avantajı primer konjenital hipotiroidiye göre çok nadir olan sekonder hipotiroidi vakalarını yakalayabilmesidir (123).

Pilot tarama veya taramanın ülke düzeyinde yaygınlaştırılmasında metod seçilirken tarama hakkındaki deneyim, toplumun gereksinimleri ve parasal gücü göz önüne alınmalıdır.

2.9.4. Tarama Testi Sonuçlarının Yorumlanması

2.9.4.1. Düşük T4 ve yüksek TSH değerleri:

T4 düşük ve TSH >50 mU/L'den fazla ise primer hipotiroidi tanısı konulur. Tarama TSH konsantrasyonları hafif yükselmiş ancak 20-50 mU/L arasında olan vakalarda tarama testi tekrarlanır. Yenidoğanlarda yaşa göre normal değerlerin kullanılması çok önemlidir. Testin tekrar edileceği 2-6. haftalar arasında TSH için referans gösterilen değer 1,7 ile 9,1 mU/L'dir (61,130).

2.9.4.2. Normal T4 ve yükselmiş TSH değerleri:

T4 normal ve TSH yükselmiş ise etiyoloji olasılıkla heterojendir. Geçici veya kalıcı tiroid bozukluğu, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının olgunlaşmasındaki gecikmeye bağlı olabilir. Down sendromlarında sık görülür.

TSH düzeyi hipotalamus-hipofiz aksının duyarlılığı için en hassas göstergedir. TSH yüksekliği kalıcı ise hipotiroidi düşünülmeli ve sT4, TSH değerleri tekrar ölçülmelidir. Eğer sT4 ve TSH konsantrasyonları normale dönmemişse tedavi başlanmalıdır. Çoğu araştırmacı 15.günden sonraki >10 mU/L olan kalıcı bazal TSH değerlerini anormal olarak kabul eder ve hormon replasman tedavisi başlar.

2.9.4.3. Düşük T4 ve normal TSH değerleri:

Normal TSH değerleri ile birlikte düşük T4 değeri (<2 SDS) yenidoğanların %3-5'inde görülür. Bu durum hipotalamik immatüriteden (preterm) kaynaklanmaktadır.

Normal TSH, düşük T4 değerleri tiroid dışı hastalıklar esnasında, TBG eksikliğinde, santral hipotiroidi veya gecikmiş TSH yükselmesi olan primer hipotiroidide görülür. Preterm veya hasta olan yenidoğanlarda, anoksik ve zor doğum öyküsü olanlarda da bu laboratuvar sonuçlarına rastlanmaktadır (65). Serum TSH değerleri bu yenidoğanlarda primer hipotiroidizmde yüksek değerlerine hayatın ilk birkaç haftası içinde ulaşır.

T4 değerleri normale gelene kadar seri şekilde taramalar yapılmalı veya ikinci bir sT4 ve TSH ölçümü için kan alınmalıdır. İleri laboratuvar testleri TBG eksikliğini, hipopituiter hipotiroidizm ya da gecikmiş TSH artışını saptamak için yapılabilir.

2.9.4.4. Düşük T4 ve gecikmiş TSH yüksekliği:

Düşük T4 ve gecikmiş TSH yüksekliği daha çok düşük doğum ağırlıklı ve ağır hastalığı olan bebeklerde görülür. Sıklığı 1/100000'dir. Gecikmiş TSH yüksekliğinde T4 değerleri nadir de olsa normal olarak bulunabilir.

Düşük doğum ağırlıklı doğumsal hipotiroidili bebeklerin %5-10'u tarama testinde hangi değere bakılırsa bakılsın normal hormon düzeyi göstermektedir. Tylek-Lemanska ve ark. yaptığı çalışmada 3854 yenidoğan taranmış, düşük doğum ağırlıklı ve ilk haftada normal TSH sonucu olan 19 bebeğin 4 hafta sonra tekrarlanan TSH değeri ile hipotiroidi tanısı aldığı gösterilmiştir (132). Perry ve ark. yaptığı çalışmada monozigotik ikizlerde intrauterin kan aktarımı nedeniyle ilk haftada yapılan tarama testlerinin yanlış negatif çıkabileceği, bu nedenle bu bebeklerin 2. haftada tekrar tarama testine dahil edilmesini önermişlerdir (133).

Düşük T4 ve yükselmiş TSH değerleri olan bebekler aksi ispatlanıncaya kadar konjenital hipotiroidi kabul edimelidirler.

2.9.5. Tarama testi pozitif olan yenidoğanların değerlendirilmesi

Konjenital hipotiroidi tarama testi pozitif olan infantın tam olarak değerlendirilmesi anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene ve laboratuvar testlerini bağlıdır.

Ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü (ilaç yada maternal TSH reseptör otoantikoruна bağlı) geçici konjenital hipotiroidi olasılığını düşündürür. Kardeşlerde konjenital hipotiroidi öyküsü, konjenital hipotiroidinin maternal otoantikorlara bağlı olduğunu düşündürmelidir. Ailesel konjenital tiroid hastalığı öyküsü genellikle OR geçen tiroid dishormonogenezini düşündürür.

Fizik muayene hipotiroidinin çok sayıda erken ve belli belirsiz bulgularını ortaya çıkarabilir. Bunlar geniş arka fontanel (çapı>1cm), uzamış sarılık (7 günden fazla süren), makroglossi, kaba sesle ağlama, abdomende distansiyon, umbilikal herni, hipotoni ya da guatrdir. Konjenital hipotiroidili infantların %15-20'de dikkatli fizik muayene ile hipotiroidi düşündürücü bulgular saptanabilir. Konjenital hipotiroidili hastaların %5'den daha az hastada tarama testinden önce klinik olarak hipotiroidi teşhis edilebilir.

Konjenital hipotiroidinin tanısı serum TSH, TT4 ve/veya sT4 düzeyleri ile doğrulanır. Serum TT4 düzeyi, TBG düzeyleri ile değişiklik gösterebilir

Kanıtlanmış konjenital hipotiroidili infantların %90'nın da TSH seviyeleri 50 mU/L'nin üzerindedir. Infantların %75'in de T4 düzeyi 84 nmol/L (6,5 mg/dl) ve sT4 düzeyi 10 pmol/L (0,8 ng/dl)'nin altında; %20'sinde T4 düzeyi 85–165 nmol/L (6,5-13 mg/dl) ve sT4 düzeyi 10-25 pmol/L(0,8-1,9 ng/dl) aralığında ve genelde artmış TSH konsantrasyonları (>30 mU/L) ile birliktedir. Çok az infantta hafif TSH yükselmesi (7–30mU/L) olabilir. Bu infantlarda konjenital hipotiroidi tanısını doğrulamak için tekrarlayan tetkikler gerekir.

Konjenital hipotiroidi tanısında serum T3 veya rT3 düzeylerinin sınırlı pratik değeri vardır. Hipotalamik hipofizer hipotiroidizmi olan infantlarda T4/TBG oranı ölçümü yapılmazsa sadece sT4 ölçümü yapılırsa tanısı atlanabilir. Hipotalamik pituiter hipotiroidizimli hastaların çoğu düşük serum T4, düşük T4/TBG oranı, normal veya normalin alt sınırında TSH ile karakterizedir.

Bir çocukta düşük sT4 ve düşük TSH seviyesi varsa hipotiroidizm ve pituiter fonksiyon testleri açısından dikkatlice tetkik edilmelidir. TRH'ya normalin altında TSH yanıtı hipofizer TSH eksikliğini doğrular. Eğer TSH'ın pik seviyesi normal ve/veya uzamışsa ve TSH'ya iyi T4 yanıtı varsa bu daha çok hipotalamik TRH eksikliğini düşündürür. TSH eksikliği izole ya da diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile birlikte olabilir (128).

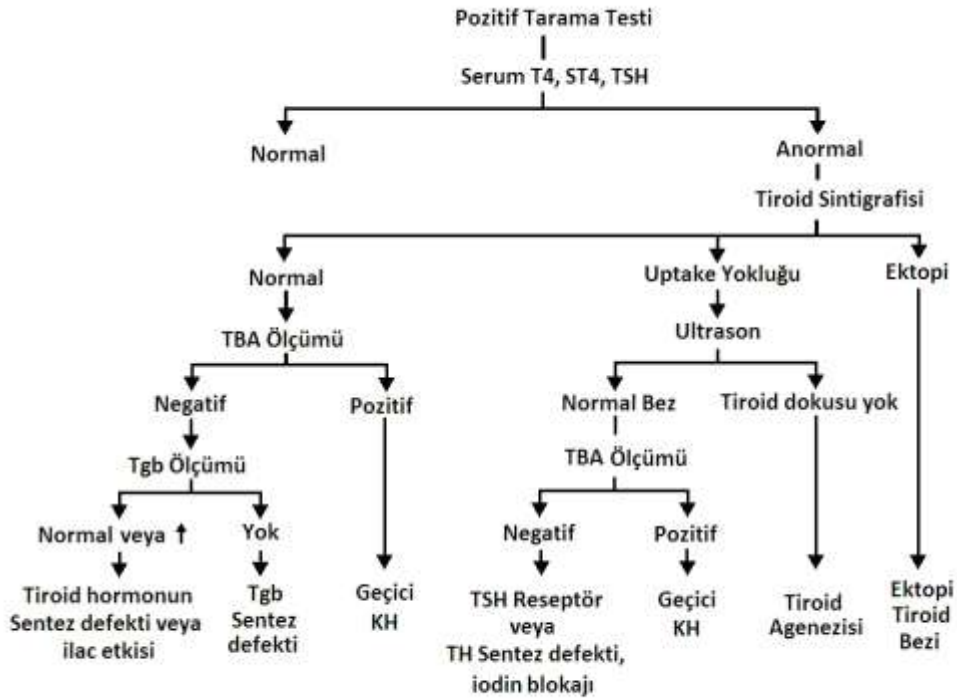
Kanıtlanmış konjenital hipotiroidisi olan tüm infantlarda tiroid usg veya teknisyum ya da iyot kullanarak tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. İyot-123 varsa tercih edilmelidir. Teknisyum, tiroid folliküler hücreleri tarafından yakalanır ancak organifiye edilemez. Radyoaktif iyot kullanımı daha fazla izotop konsantrasyonu elde edilmesini sağlar. Ektopik tiroid glandının doğrulanması tiroid disgenezisi tanısını sağlar. Radyoizotop tutulumunun olmaması tiroid gland agenezisini düşündürür. Ancak bazı infantlarda düşük radyoizotop tutulumu ve taramada görünmeyen gland olabilir. Bu durum TSH reseptör defektine, iyodid yakalama defektine ya da maternal TBA'dan kaynaklan TSH reseptör blokajına bağlı nedenlerle olabilir. Maternal otoimmün tiroid hastalığı öyküsü varsa infant ve annesinde TBA ölçümü yapılmalıdır.

Hipotiroidizm varlığında normal tiroid sintigrafisi ve/veya ultrasonografide tiroid glandının varlığı bozulmuş tiroid hormon sentezini gösterir. Hafif-orta TBA ilişkili geçici konjenital hipotiroidili infantlarda normal tiroid sintigrafi sonuçları olabilir. Maternal ve ailesel öykü bu durumlarda tekrarlanmalıdır. Sintigrafide uptake yokluğu veya normal görüntüleme olan infantlarda serum Tg ölçümleri yardımcı olabilir. Radyoizotop uptake olmayan infantlarda çok düşük ya da ölçülemeyen serum Tg seviyeleri tiroid agenezisine işaret eder ve normal görüntüleme çalışmaları olan infantlarda Tg sentez defektini düşündürür.

Tiroid disgenezisi olan infantlarda artmış Tg seviyeleri rezidüel tiroid dokusunun volümüne ve stimülasyon derecesine bağlıdır. Genelde Tg seviyeleri 1000 pmol/L (660 ng/ml)'yi geçmez. Çok yüksek Tg seviyeleri (>1000 pmol/l) konjenital hipotiroidili infantlarda tiroksin sentez defekti varlığında görülebilir. Tiroid agenezili konjenital

hipotiroidili infantlarda serum kalsitonin seviyeleri düşüktür ancak tanıda tiroglobulin ölçümüne avantajı yoktur.

Kemik yaşı ölçümü olası intrauterin hipotiroidi için kullanışlı bir test olabilir. Tarama testi pozitif olan yenidoğanlarda tanıya yaklaşımda izlenecek yol şekil 8’de gösterildi (134).



Şekil 8. Konjenital hipotiroidi tanısında izlenecek yol

Konjenital hipotiroidi etyolojisini aydınlatmak için çeşitli testler yapılır:

- 1-Endokrin Testler: sT3, TT3, sT4, TT4, TSH, Tg düzeyleri
- 2-Kemik Matürasyonu: Yenidoğanda diz grafisi
- 3-Tiroid Ultrasonografisi
- 4-Tiroid Sintigrafisi
- 5-Diğer Laboratuvar Testleri

Biyokimya (hipoglisemi, hiponatremi, kreatin yüksekliği)

AFP düzeyi

EKG (bradikardi, voltaj düşükliğü, QT uzaması)

6-Moleküler Genetik Çalışmalar

7-Annelerin İncelenmesi

Guatr

İyot eksikliği

İyot yüklenmesi

Tiroid disgenezi

Haşimato ve Graves hastalığı

TSH reseptör antikoru

8-Konjenital hipotiroidiye eşlik eden malformasyonların araştırılması

Kardiyak malformasyonlar

Asimetrik ağlama yüzü

Timik hipoplazi

Hipoparatiroidi

Konjenital kalp hastalıkları

Dismorfik bulgular

Konuşma bozukluğu

Mental retardasyon

Büyüme geriliği

Konjenital hipotiroididen şüphelenilen vakalardan ayrıntılı anamnez alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. TSH ve T4 değerlerinin doğrulanması için serum örneği alınmalıdır. Sonuçlar mutlaka yaşa uygun değerlerle karşılaştırılmalıdır.

2.9.6. Konjenital hipotiroidili hastalarda tedavi ve takip

Tanı için başlangıç değeriendirilmesi hemen yapılmalı, başlangıç değeriendirilmesi 2–5 günü geçmemelidir. Yenidoğan konjenital hipotiroidi taramasında amaç erken ve yeterli tiroid hormon replasmanı sağlamaktır. Hipotiroidili yenidoğanlarda etyoloji ne olursa olsun hormon replasmanı ile hasta en kısa zamanda ötiroidik faza getirilmelidir (135).

Beyin hücrelerinde T3'ün %70'i T4'den lokal monodeiyodinasyon ile oluşur. Bu nedenle konjenital hipotiroidili infantların tedavisinde tercih edilen tiroid hormon preparatı tiroksin(T4)'dir. Tüm infantlarda yeterli hormonu garantilemek için tedavi boyunca serum T4 ve/veya sT4 düzeylerini normal sınırların üst yarısında tutulması tercih edilmelidir.

Konjenital hipotiroidili infantta serum T4 konsantrasyonunu hızlıca normalize etmek için Na-L-T4 (sodyum-levotiroksin) başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gün olmalıdır. Tedavide ağız yolu ile verilen Na-L-T4 tabletleri kullanılır. Yaşa göre verilecek Na-L-T4 dozları tablo 7'de belirtilmiştir (136).

Tabletler ezilerek bir miktar su ile verilir. Aç karnına daha iyi emildiği için beslenmeden 1 saat önce ve sabah verilmesi önerilir. Emilimini olumsuz etkileyeceğinden soya, lifli gıdalar, demir, kalsiyum ve mamalarla birlikte verilmemelidir.

Na-L-T4 dozu bebeğin klinik tedavi ve serum TSH, sT4ve/veyaTT4 değerlerine göre ayarlanır. Tedavi boyunca amaç serum T4 düzeylerini aralık değerlerinin üst yarısında tutmak ve TSH'ı suprese etmektir. Genel olarak TSH'ın 6 mU/L 'nin altına inmesi yeterli supresyonu (yeterli dozu), 0,8 mU/L'nin altına inmesi aşırı supresyonu (aşırı dozu) gösterir (137).

Tablo 7: Yaş'a göre L-T4 tedavisi dozları

Yaş	Doz (µg/kg/gün)
Başlangıç	10-15
1-6 ay	6-10
6-12 ay	5-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10 yaş üzeri	1,75-3

Konjenital hipotiroidili infantların fiziksel büyüme ve gelişmesi yeterli, erken tedavi ile genelde normal seyreder. Tanı anında infanttaki kemik matürasyonundaki gecikme tedavi ile 1-2 yaşta normale döner. Birçok konjenital hipotiroidili infanttaki IQ değerleri, mental ve motor gelişim normalize olur. Ancak ciddi konjenital hipotiroidili tedavi edilen infantlarda (çok düşük serum T4 ve doğumda gecikmiş kemik matürasyonu olanlarda) düşük normal yada düşük IQ değerleri ve motor gelişim gerilikleri olabilir. Bu durum düşük doz T4 replasmanı yapılan programlarda ve gecikmiş tedavi edilen infantlarda daha sıktır.

10-15 µg/kg/günlük levotiroksin ile erken tedavi, serum TSH düzeylerini hızlıca düşürür ve erken IQ kaybını minimize eder. Aşırı ilaç dozu taşikardiye, sinirliliğe, bozulmuş uyku paternine yol açabilir. Ancak sık dozaj ayarlaması ile bu durum giderilebilir. 3-6 ay devam eden aşırı doz; osteoporoza, kranial sütürlerin erken sinostozuna ve kemik yaşının hızlı ilerlemesine neden olur.

Maternal guatrojenik ilaçlara bağlı gelişen geçici hipotiroidizmi olan infantlarda, 2. haftanın sonuna kadar düşük serum T4 ve yüksek TSH seviyeleri devam ediyorsa bunlara da tedavi verilmelidir. Tedavi genelde 8-12. haftalarda kesilir

Maternal TSH reseptör blokan antikorlara sekonder gelişen geçici hipotiroidili infantlar, hipotiroksemik iseler tedaviyi hak ederler. Maternal antikorların yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır, antikorların başlangıç düzeylerine göre bebek kanından temizlenmesi için geçen süre ayları bulabilir. Bebek kanından antikorlar temizlenene kadar tedaviye devam edilir.

Tiroid hormon rezistansı olan infantların tedavisi çok zordur, tedavi bireyselleştirilmelidir. GRTH'li infantları mümkün olduğunca erken tanımak ve hipotiroidi tedavisi başlamak dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunu da içeren beyin disfonksiyonunu azaltmak için çok önemlidir.

Kalıcı TSH yüksekliğinin en sık nedeni tedaviye uyumsuzluktur. Bazı ailelerin ilacı aksattığı ve kontrol gününe yakın ilaç kullanarak benzer şekilde T4'ün normal, TSH'nin yüksek çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi sırasında serum T4 ve TSH ölçümleri sıklığı tablo 8'de belirtilmiştir

Tablo 8: Konjenital hipotiroidi için izlem şeması

İlk ölçüm tedaviye başladıktan 2–4 hafta sonra

İlk 6 ayda, ayda 1 kez

6 ay – 1 yaşta 2 ayda bir

1 – 3 yaş arasında 3 ayda bir

Problemli olgularda daha sık

Hipotiroidili vakalarda kalıcı ve geçici ayırımı yapılamayan ve tedavi başlanan olgularda tedaviye 3 yaşına kadar devam edilir. Çocuk 3 yaşına geldikten sonra ilaç 1 ay kesilir. Bir ay ilaçsız takipten sonra serum TSH, sT4ve/veyaTT4 değerleri ölçülür. Eğer sT4 düşük ve TSH değeri yüksekse kalıcı hipotiroidi tanısı doğrulanır ve tiroid hormon tedavisine ömür boyu devam edilir. Eğer sT4 ve TSH değerleri çocuğun yaşına göre referans aralığında ise, hasta ötiroidik kabul edilir ve geçici hipotiroidi tanısı konularak tedavisiz takip edilir. Tedavisi kesilen çocuklar 4 hafta, 4 ay ve 6 ay sonra kontrol edilmelidir. Çocuğun takibinin kaybedilmemesi çok önemlidir. Bazı parsiyel dishormonogenez vakaları yavaş klinik seyirle yeniden ortaya çıkabilmektedir.

2.9.7. Konjenital hipotiroidili hastalarda prognoz

Yenidoğan tarama testleri ile erken tanı ve etkilenen çocukların tedavi edilmesi ile prognoz son yıllarda çok iyileşmiştir. Tarama testlerinden önce konjenital hipotiroidili hastaların ortalama zekâ düzeyleri (intelligence quantity-IQ) 76 olarak bulunmuştur. Tedavi ile birlikte ilk yıl içerisinde T4 düzeyi düşük ($<10 \mu\text{gr/dl}$) ve TSH düzeyi yüksek ($>15 \text{ mU/L}$) olan hastaların IQ seviyelerinde, T4 düzeyi daha yüksek olan hastalara göre düşüklük saptanmıştır. Annede hipotiroidi veya tiroid reseptör blokan antikoru olan hastalarda veya ağır iyot eksikliği olan hastalarda uygun tedaviye rağmen entelektüel kapasitede azalma tespit edilmiştir (138).

2.10. İyot

İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli olan, insan vücudunda çok az bulunan bir eser elementtir. Günlük iyot ihtiyacı %90 gıdalardan, %10 oranında içme suyundan karşılanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si mide ve barsaklardan emilir. Plazmada inorganik iyot (iyodid) halinde bulunur ve düzeyi $0,1-0,5 \mu\text{g/dl}$ arasındadır. Plazma iyodunun %75'i tiroid bezi tarafından tutulur, %25'i mide mukozası, uterus, meme, ince barsaklar ve plasentada tarafından alınır. Tiroid bezindeki iyodid, tiroglobulin içerisinde depolanır. Bu depo, iyot eksikliğinde sentez edilemeyen hormonu kompanse etmek için önemlidir. Tükrük bezlerinden atılan iyot barsaklardan geri emilir. İyot büyük oranda idrarla, çok az miktarda da gaita ve ter ile atılır. Terleme ile plazma iyodunun %1-2'si atılırken, aşırı terlemede bu oran %10'a kadar yükselebilir. Tiroid bezi içerisinde yaklaşık $10-20 \mu\text{g}$ iyot depolanmaktadır. Yenidoğan bebeklerin tiroid bezindeki iyot içeriği $0,1 \mu\text{g}$ gibi oldukça düşüktür. Bu nedenle postnatal iyot desteğinin sürmesi şarttır. Yetersiz iyot alımı devam eden anneler (iyotsuz tuz alma, tuzsuz diyet, vejeteryan diyet), anne sütü yoluyla da iyot desteği yapamadıklarından neonatal iyot eksikliğine sebep olabilirler (143).

Günlük iyot alımı yaşa, fizyolojik ihtiyaçlara, hastalıklara, kişinin yaşadığı bölgeye hatta aynı kişide bile günden güne farklılık gösterebilir. Bölgeler arası farklılığın nedeni toprak ve suyun iyot içeriğinin değişik, yöresel olarak diyet içeriğinin farklı olmasıdır. Deniz ürünleri, yumurta, et, süt ve tahıllarda yüksek oranda iyot bulunur. Ancak

besinlerdeki iyot miktarı bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir. Yiyeceklerde bulunan guatrojenlerin fazla miktarda alımı iyot tutulumu ve metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek iyot yetersizliğinin oluşmasında rol alır. Lahana, karnabahar, Brüksel lahanası, şalgam, turp, soya fasülyesi gibi sebzeler guatrojendir (139). Ülkemizde Karadeniz bölgesinde oldukça yaygın tüketilen karalahana iyodun organifikasyonunu engeller. Sigarada da guatrojen maddeler olduğu gösterilmiştir. Sigara içindeki tiosiyanat NIS (sodyum/iyodid sympoter) ekspresyonunu azaltarak anne sütü ile bebeğe geçen iyot miktarını azaltmaktadır (140). Kirli içme sularındaki E.coli gibi bakteriler tiroidin iyot tutulumunu azaltır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF/The United Nations Children's Fund) ve İyot Eksikliği Hastalıklarını Kontrol için Uluslararası Konsey (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders/ICCIDD) tarafından yaşa göre önerilen günlük alınması gereken iyot miktarı tablo 9'da gösterildi (141).

Tablo 9: Yaşa göre önerilen günlük iyot alım miktarları.

Grup	İyot Alımı		
	Önerilen (µg/gün)	Önerilen (µg/kg/gün)	Üst Limit (µg/kg/gün)
Prematüre		30	100
0 – 6 ay	90	15	150
7 – 12 ay	90	15	140
1 – 6 yaş	90	6	50
7 – 12 yaş	120	4	50
13 yaş	150	2	30
Gebeler	200	3,5	40
Emzirenler	200	3,5	40

Günlük alınması gereken iyot miktarı, tiroidin iyot yakalama mekanizmalarının fazla çalışmasına neden olmayacak veya TSH düzeylerini yükseltmeden, normal T4 üretimini sağlayacak şekilde belirlenmiştir.

Yenidoğanda ve hayatın ilk yılında vücut ağırlığına göre iyot ihtiyacı daha yüksek iken yaşla beraber bu ihtiyaç azalmaktadır. Gebelik ve laktasyon döneminde önerilen günlük iyot ihtiyacı tekrar artmaktadır.

Dünyada yaklaşık 118 ülkede iyot yetersizliği sorunu vardır. Türkiye de bu iyot eksikliği olan ülkeler arasındadır. İyot eksikliğine bağlı sorunlar her yaşta görülebilir. İyot eksikliğinde en fazla zararı; fetüs, yenidoğanlar, süt çocukları, gebeler ve laktasyon dönemindeki kadınlar görür.

Santral sinir sisteminin gelişiminde ve büyümenin düzenlenmesinde; intrauterin dönem, yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi en önemli dönemlerdir. İyot ihtiyacının arttığı bu dönemlerde iyot eksikliği sonucu tiroid fonksiyonlarında bozulma ile beyin fonksiyonlarında geri dönüşümü olmayan sekeller ortaya çıkar.

Çin’de yapılan bir araştırmada özellikle ilk trimestr olmak üzere ikinci. trimestrin sonuna kadar iyot desteği yapıldığında mikrosefali gelişiminin azaldığı, üçüncü trimestrda yapılan iyot desteğinin yararlı olmadığı ortaya konulmuştur. Fetal iyot eksikliğinin düzeltilmesi ve önlenmesinde annenin günde en az 200 mikrogram iyot almasının sağlanması önemlidir. Gebelikte iyot desteği yapılan annelerin bebeklerinin tiroid volümleri daha düşük ve üriner iyot düzeyleri yeterli olmaktadır. İyot yanında tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyen selenyum, A vitamini ve demir eksikliğinin giderilmesi de unutulmamalıdır (142).

Neonatal dönemde iyot eksikliği guatr, hipotiroidi, hipertirotropinemi, tiroid bezinin radyasyona karşı duyarlılığında artma ve konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırılma oranlarında artma gibi sonuçlara yol açabilir (143).

2.10.1. Anne sütündeki iyot

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, anne sütündeki ortalama iyot miktarı 5,4- 2170 µg/L arasında bulunmuştur. Sütteki iyot miktarının bu kadar geniş dağılım

göstermesinin temel nedeni, annenin iyot alımındaki farklılıktır. İyot yetersizliğinin yaygın olduğu bölgelerde yaşayan annelerin sütlerindeki iyot düzeyide düşüktür. Annenin yüksek miktarda iyot alması durumunda sütteki iyot miktarı yükselir (144).

DSÖ tarafından anne sütü ile beslenen bebekler için önerilen günlük iyot miktarı 90 µg/gün'dür. Formül sütlerde önerilen iyot miktarı term bebekler için 100 µg/L, preterm bebekler için 200 µg/L kadardır.

Kolostrumdaki iyot miktarının olgun süte göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (144). Yapılan başka çalışmalarda, ilk süt ile son süt, sağ meme ile sol meme arasında sütün iyot içeriği açısından fark bulunmamıştır. Annenin yaşı, doğum sayısı, bebeğin term ya da preterm oluşuda sütteki iyot miktarını etkilememektedir. Ancak, meme başında çatlak veya meme dolgunluğunun olduğu durumlarda sütün iyot konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir. Anne sütündeki toplam iyot miktarı ile laktasyonun süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anne sütündeki iyot miktarı düşük olsa bile, inek sütünden üretilmiş formül sütlere göre biyoyararlılığı daha yüksektir. Anne sütünde çok yüksek miktarda iyot bulunması halinde bebeğin tiroid fonksiyonlarında bozukluk olabileceği iddia edilmekle birlikte, bugüne kadar iyot içeriği yüksek anne sütü ile beslenen bebeklerde istenmeyen bir etki görülmemiştir. Anne sütündeki iyot miktarı bebeğin tiroid volümü ile ilişki bulunmuştur (144).

İyot yetersizliğinin önüne geçmek için guatrın endemik olduğu bölgelerde özellikle tuza iyot eklenerek yapılan çalışmaların sonucunda hem annelerin sütlerindeki iyot miktarının arttığı, hem de bebeklerde hipotiroidi sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

2.10.2. İdrar iyotu

Toplumda besinlerle alınan iyotun en iyi göstergesi idrar ile iyot atılımının ölçümüdür. İdrardaki iyot düzeyi bireyler arasında farklılık gösterdiği gibi, aynı bireyde gün içinde de farklılık gösterebilir. Ancak, bu değişiklikler tek tek bireyler için önemli olabilse de, çok sayıda örneğin olduğu toplum değerlendirmesinde gözardı edilebilir.

Daha önceki saha çalışmalarında idrarda iyot düzeyi bakmak için 24 saatlik idrar toplamanın zorluğu nedeniyle idrarda kreatinin ölçülmüş, iyot ekskresyonu buna göre düzeltilerek kullanılmıştır. Eğer bir bölgeden randomize 100 civarında idrar örneği alınırsa, istatistiksel olarak, kreatinin ekskresyonundaki varyasyonların etkisi kalktığından sadece $\mu\text{g/dl}$ veya $\mu\text{g/L}$ olarak spot idrardaki iyot konsantrasyonunun vücut iyot düzeyini yansıttığı kabul edilmekte ve artık bu yöntem kullanılmaktadır (145). DSÖ'de idrar iyot/kreatinin oranını güvenilir olmayan ve pahalı bir yöntem olarak değerlendirmiştir (146).

İdrar ile iyot atılımının ölçümü için çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler; radyokimyasal, potansiyometrik, katalitik, iyot-nişasta tekniği ve DSÖ'nün önerdiği spektrofotometrik (Sandell-Kolthoff reaksiyonu) iyot tayin yöntemleridir. Önerilen idrar iyot düzeyi birimi $\mu\text{g/L}$ 'dir (147).

Yenidoğanda ortalama tiroid volümü $0,83\pm0,38$ ml. civarındadır. İyot eksikliği bölgelerinde tiroid volümü artar. Eğer tiroid volümü 1,5 ml'yi geçerse neonatal guatr olarak değerlendirilir.

Annelerde ve yenidoğan bebeklerde iyot düzeyi ölçümü, doğumdan sonra beşinci günden itibaren yapılmalıdır. Anne sütü ve bebek idrarı iyot düzeyi 10-20 $\mu\text{g/dl}$ arasında olmalıdır. Bir bölgede anne sütü ve bebek idrar düzeyi ortalaması 5-10 $\mu\text{g/dl}$ arasında ise hafif, 2,5-5 $\mu\text{g/dl}$ arasında ise orta, 2,5 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altında ise ağır iyot eksikliği bölgesini gösterir (148).

İyot eksikliğinde, T4 düşük, T3 normal veya yüksek, TSH ve Tg yüksek bulunur. Neonatal TSH düzeyide bir bölgenin iyot durumunu yansıtır. Tam kanda bakılan TSH düzeyinin 5 mU/L'yi geçen oranları dikkate alınır (Eğer serumda bakılırsa sınır 2 kat yükseltilmelidir). Bir bölgede neonatal TSH düzeyinin 5 mU/L'yi aşan bölümü %3-19,9 arasında ise hafif, %20-39,9 arasında ise orta, %40'ın üzerinde ise ağır iyot eksikliği bölgesi olduğunu gösterir (148).

Bir bölgede iyot eksikliğini gösteren önemli belirteçlerden biride, 6-12 yaş arası okul çağı çocuklarında ortalama idrar iyot düzeyinin 100 $\mu\text{g/L}$ 'nin altında veya guatr prevalansının %5'in üzerinde olmasıdır (146). DSÖ'nün okul çağı çocuklarında ortalama

idrар iyot düzeyine göre iyot alımını değerlendirdiği sınıflandırma Tablo 10’da gösterildi (146).

Tablo 10: Okul çağındaki çocuklarda ortalama iyot düzeyine göre iyot alımının değerlendirilmesi

İdrar iyot düzeyi µg/L	İyot alımı	Klinik etki
<20	Yetersiz	Ciddi iyot eksikliği
20–49	Yetersiz	Orta derecede iyot eksikliği
50–99	Yetersiz	Hafif derecede iyot eksikliği
100–199	Yeterli	Optimal iyot alımı
200–299	Fazla	Altta yatan tiroid hastalığı olanlarda 5–10 yıl içinde hipertiroidizm gelişebilir
300	Aşırı	Ciddi yan etkiler (hipertiroidi, hipotiroid otoimmun tiroid hastalığı)

2.10.3. İyot yetersizliği ve hastalıkları

İyot eksikliğinin neden olduğu klinik bozuklukların tümü ‘İyot Yetersizliği Hastalıkları’ (İYH) olarak adlandırılır. Bu bozukluklar bir seri gelişimsel ve fonksiyonel hastalıklara neden olabilen, özellikle beyin gelişimini ilgilendiren ve iyot profilaksisi ile önlenebilen bozukluklardır. İyot yetersizliğinin en sık ve kolay görünen belirtisi guatrdr. Guatrın iyot yetersizliği ile ilişkisi 1813 yılında keşfedilmiştir. Önceleri iyot yetersizliğinin sadece guatra neden olduğu düşünülürken geniş bir klinik tablo oluşturmaları nedeni ile Hetzel, 1983 yılında İyot Yetersizliği hastalıkları (IDD, İodine Deficiency Disorders) terminolojisinin kullanılmasını önermiştir. Bu hastalıklar ağır, orta veya hafif iyot eksikliğinde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en önemlisi düşük entellektüel gelişim ve okul başarısızlığıdır (146).

2.10.3.1. İYH epidemiyolojisi

2.10.3.1.1. Dünya’da İYH

İYH, tüm dünya da 118 ülkede önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 1,6 milyar insan İYH’ya yakalanma riski altındadır. Bu rakam dünya nüfusunun yaklaşık %30’nu oluşturmaktadır. Avrupa’da yaklaşık 140 milyon kişi risk altındadır. Dünya genelinde yaklaşık 700 milyon (dünya nüfusunun %13’ü), Avrupa’da ise 100 milyon kişi guatrdan etkilenmiştir. Avrupa’da bunların bir milyon kadarında zihinsel gelişim bozukluğu ve dünya genelinde 11 milyondan fazla kretenizm vakası bulunmaktadır (146).

Son yüzyılda iyotlu tuz kullanımına ağırlık verilerek iyot yetersizliği ile mücadele edilmiştir. Bu yöntemle ilk profilaksiye 1917 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde başlanmış ve 1980 yılında başarılı sonuçları yayınlanmıştır. İsviçre’de iyotlu tuz kullanımına 1922’de başlanmış, 1952’de tüm ülkeye yaygınlaştırılmış, iyot yetersizliğine bağlı guatr ve zeka geriliği tamamen ortadan kaldırılmıştır. Doğu Avrupa ve Orta Asya ülkelerinden Makedonya, Türkmenistan, Bulgaristan, Hırvatistan, Ermenistan, Bosna&Hersek iyot eksikliği sorununu ortadan kaldırmıştır. Bütün bu çalışmalara rağmen 1992 yılına gelindiğinde sadece beş Avrupa ülkesi Avusturya, İsviçre, Finlandiya, Norveç ve İsveç iyot yetersizliğini kontrol altına alabilmiştir (146).

DSÖ 2003 yılı verilerine göre, 192 ülkede idrar iyot düzeylerine bakılarak iyot yetersizliği oranı 6-12 yaş okul çocuklarında %36,5, genel popülasyonda %35,2 olup bölgelere göre iyot yetersizliği durumu tablo 11’de verilmiştir (146).

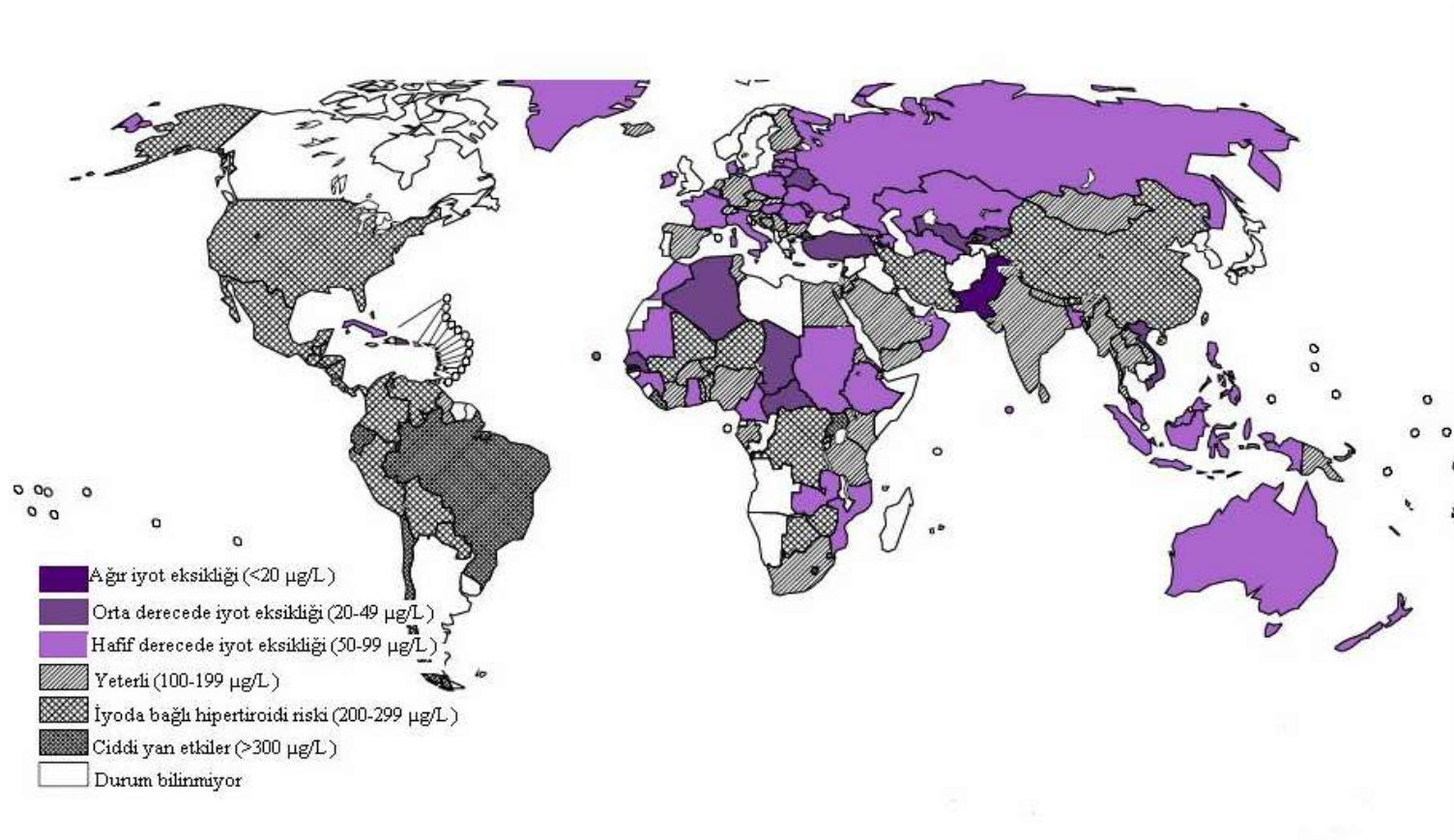
Tablo 11: DSÖ bölgelerinde idrar iyot düzeyine göre iyot yetersizliği oranları

DSÖ bölgelerinde idrar iyot düzeyine göre iyot yetersizliği oranları

Bölgeler	UI* <100 µg/L olan okul çağı çocuklar	UI* <100 µg/L olan populasyon (%)	UI* <100 µg/L olan genel populasyon, (milyon)	UI* <100 µg/L olan populasyon (%)
Afrika	49,5	42,3	260,3	42,6
Amerika	10,0	10,1	75,1	9,8
Güney-Doğu Asya	95,6	39,9	624	39,8
Avrupa	42,2	59,9	435,5	56,9
Doğu Akdeniz	40,2	55,4	228,5	54,1
Batı Pasifik	48,0	26,2	365,3	24
Toplam	285,9	36,5	1988,7	35,2

*UI: İdrar iyot düzeyi

Dünya genelinde idrar iyot düzeylerine göre iyot durumu şekil 9’da verilmiştir (146).



2.10.3.1.2. Türkiye’de İYH

Türkiye, hafif-orta derecede iyot eksikliğinin olduğu ülkeler arasındadır. Atay ve Onat’ın 1948 yılında yaptıkları çalışmada iyot eksikliğinin en belirgin bulgusu olan guatrın, üç ilde endemik olduğu saptanmıştır.

Eser ve ark. 1956’da yaptığı çalışmada Kuzey Anadolu ve Isparta’da 30 000 kişi taranmış ve guatrın ülkemizde başlıca Batı Anadolu’nun iç kısımlarında (Isparta, Burdur), Batı Karadeniz (Kastamonu) ve Doğu Karadeniz (Rize, Giresun) olmak üzere üç bölgede endemik olduğu belirtilmiştir (150).

1960’lı yıllarda Koloğlu ve ark. Karadeniz bölgesinde besin ve sularda iyodun düşük miktarda olduğunu, daha sonra Urgancıoğlu ve Hatemi farklı yörelerdeki içme sularının %19’unda iyot içeriğinin yetersiz olduğunu belirlemiştir.

1995 yılında 15 ilde 6-12 yaş grubunda guatr prevalansının %30,3 olduğu ve sırası ile Trabzon (%68,5), Malatya (%46,5), Bayburt (%44,3) ve Kastamonu (%35,3)’nun guatrın en sık görüldüğü iller olduğu belirlenmiştir (146,149).

Urgancıoğlu ve Hatemi 115 yerleşim yerinde 73757 kişinin boyun palpasyonu yöntemi ile taranması şeklinde gerçekleştirdikleri ve 1998 yılında tamamladıkları ‘Türkiye’de Endemik Guatr Araştırması’ sonuçları guatrın ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermiştir (101). Bu çalışmada Türkiye’deki guatr prevanlansı %30,5 olarak belirlenmiştir. Türkiye genelinde her üç kadına karşın bir erkekte guatr saptanmıştır. Bu çalışmadaki okul çocuklarında elde edilen prevalans %35,6 olup, DSÖ sınıflamasına göre ağır prevalans değeridir. Aynı araştırmanın bölgeler sıralamasında ise; başta Karadeniz bölgesi olmak üzere sırasıyla Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz, İç Anadolu, Ege ve Marmara bölgelerinin izlediği saptanmıştır. Kastamonu, Bolu, Malatya, Rize, Ordu, Kütahya, Artvin, Mardin, Konya, Zonguldak, Antalya Edirne, Van, Tokat, Çanakkale ve Hatay’ın ise guatrın en fazla görüldüğü 16 il olduğu saptanmıştır (101).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bakanlığı işbirliği ile 1997–1999 yıllarında 20 ilden 5948 okul çağı çocuğunu kapsayan taramada

Türkiye’de 9–11 yaş okul çağı çocukları arasındaki guatr prevalansı %31,8 olarak bulunmuş ve bunun tüm bölgelerde izlenen hafif, orta ve ciddi derecedeki iyot eksikliğine bağlı olduğu gösterilmiştir. Yine aynı araştırmada idrar iyot düzeyine göre; Erzurum, Bayburt ve Trabzon’da ciddi düzeyde iyot eksikliği, Diyarbakır, Van, Erzincan, Kayseri, Ankara, Konya, Isparta, Burdur, Aydın, Kastamonu, Samsun’da orta düzeyde iyot eksikliği, Bolu, Çorum, Edirne, Bursa, Malatya, Kütahya’da hafif düzeyde iyot eksikliği saptanmıştır. Çocuklarda düşük idrar iyot düzeyi ile guatr görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (151).

Kurtoğlu ve ark. Kayseri bölgesinde 70 anne ve bebeği üzerinde yaptıkları araştırmada; yenidoğan median tiroid volümünü 0,79 ml, 5. gün anne idrar iyot düzeyi 3,02 µg/dl, anne sütü iyot düzeyi 7,3 µg/dl, 5. gün bebek idrar iyot düzeyini 2,38 µg/dl, kord kanında 10 mU/L aşan TSH oranını %27,1 bulmuşlardır. Bu bulgulara göre Kayseri orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak yorumlanmıştır (148).

2000-2002 yılları arasında Şimşek ve ark. Bolu, Düzce ve Zonguldak’ta yaptığı çalışmada Zonguldak’ta yaşayan yenidoğanlarda ortalama idrar iyotu 154,6 µg/L, annelerdeki ortalama idrar iyotu 75,2 µg/L bulunmuştur(152).

Demirel ve ark. 2002 yılında Zonguldak’ta 304 okul çocuğunda yaptıkları çalışmada, guatr prevalansı %19,4; ortalama idrar iyot düzeyi 143,5 µg/L ve %29,3’ünde idrar iyot düzeyi düşük bulunmuştur(153).

2.10.3.2. İYH’de etyoloji

İYH’ye neden olabilen faktörler şunlardır:

1-Diyette iyot eksikliği

2-İyodun bağırsaklardan yetersiz emilimi

Protein-enerji malnütrisyonu

Malabsorbsiyon

Nonabsorban bileşiklere bağlanma

3-Gaita ve idrar ile organik iyot kaybının artması

4-İyodun renal klirensinde artma

5-Laktasyon

6-Vücudun tiroid hormonlarına veya iyoda gereksiniminin artması

7-Antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi

8-İyot kaybının artması

Prodüktif bronşit

Aşırı terleme

2.10.3.3. İYH’de klinik bulgular

İyot eksikliğinin en önemli sonuçları çocuklarda mental retardasyon ve kretenizm gelişmesi, erişkinlerde endemik guatr’dır. Özellikle beyin gelişimi için çok kritik bir dönem olan intrauterin dönem ile doğumdan sonraki ilk üç ayda iyot eksikliği durumunda beyin fonksiyonları geri dönüşümsüz olarak olumsuz etkilenir. İyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde toplumun %5 ile %15’inde kretenizm saptanmıştır. Ağır iyot eksikliği olan bölgelerde yapılan 19 çalışma sonucunun incelendiği bir meta-analizde toplumun ortalama zeka puanında %13,5 puanlık bir düşme saptanmıştır (146). İyot eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik durumlar tablo 12’de gösterilmiştir.

2.10.3.4. İYH’nin laboratuvar bulguları

Endemik bölgelerde yaşayan kişilerde, azalmış TT4 veya sT4, normal ya da artmış TT3 ve TSH düzeyi gözlenir. TT4 ve TSH düzeylerinde ortaya çıkan değişiklikler iyot eksikliğinin derecesine, yaşa ve cinse bağlıdır. Pek çok endemik bölgede kızlarda, erkeklere göre TT4 ve sT4 değerleri daha düşük, TSH değeri daha yüksek bulunmuştur. Erişkinlere göre, 15 yaş altında, TSH ve TT3 değerlerindeki artış daha belirgindir (145).

Tablo 12: İyot eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik tablolar

İyot eksikliği sonucu ortaya çıkan klinik tablolar	
Annelerde	Yetersiz fertilizasyon Preeklampsi Postpartum hemoraji Anemi
Fetus üzerine etkileri	Erken ve geç düşüklükler Ölü doğum Düşük doğum ağırlığı Doğumsal anomali Mikrosefali Perinatal mortalite artışı Kretenizm (nörolojik ve miksödematöz tip) Guatr Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
Yenidoğan dönemi	Guatr Hipotiroidi Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
Süt çocuğu, çocukluk ve adolesan dönemi	Guatr Subklinik hipotiroidi Subklinik hipertiroidi Mortalitede artış Fagosit fonksiyonlarında ve hücrel immün cevapta yetersizlik Fizik gelişim yetersizliği, ergenlik gecikmesi Mental fonksiyon yetersizliği, okul başarısızlığı EEG bozukluğu (6 kat fazla) Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
Erişkin dönemde	Guatr, nodül oluşum ve komplikasyonları Hipertiroidizm Mental fonksiyon bozulması Fiziksel performansta yetersizlik İyot yüklemesi ile oluşabilecek hipertiroidizm ve otoimmün tiroidit riskinde artış Foliküler ve anaplastik tiptir tiroid kansinonlarında 10 kat artma Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma

Endemik bölgelerde yaşayan ötiroid kişilerde serum TT3/TT4 oranı iyot eksikliğinin bulgusu olarak kullanılmaktadır. Normalde 15/1 olan oran iyot eksikliği bölgelerinde 29-34/1'e çıkmaktadır. TRH'ya abartılı TSH yanıtı gözlenmektedir. Endemik bölgelerde yaşayan kişilerde rT3 azalmakta, serum TT3 değerlerinde artış ile bağlantılı olarak TBG artmakta, Tg değerleri genellikle yükselmektedir (149). İYH değerlendirilmesinde kullanılan göstergeler ve iyot eksikliği derecesi tablo 13'de gösterildi (146).

Tablo 13: Bölgelerin iyot eksikliği durumunun değerlendirilmesi

Gösterge	İyot eksikliği derecesi			
	Normal	Hafif	Orta	Ağır
Yenidoğan • TSH>5 mU/ml (%)	<3	3-19,9	20-39,9	≥40
Okul çocuğunda • Guatr varlığı (%), palpasyonla • US ile >97 persantil tiroid volümü (%) • Ortanca idrar iyot düzeyi (µg/L)	Normal <5 <5 >100	Hafif 5-19,9 5-19,9 50-99	Orta 20-29,9 20-29,9 20-49,9	Ağır ≥30 ≥30 <20

2.10.3.5. İYH'nin önlenmesi

2.10.3.5.1. İyotlu tuz kullanımı

Dünyada 1920'lerden beri iyot yetersizliği ile mücadelede tuza iyot ilavesi sık kullanılan bir yöntemdir. İlk olarak İsviçre'de daha sonra Guatamala, Kolombiya, Finlandiya, Çin ve Taiwan gibi ülkelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda birçok ülkede bu yönde çalışmalar başlatılmış ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde sofr tuzunun iyotlu tuz olması yasal olarak zorunlu hale getirilmiştir. İyotlu tuz kullanımı dünyanın tüm gelişmiş ülkelerinde iyot yetersizliğinin ortadan kaldırılmasında en etkin yöntem olarak kullanılmaktadır (145,146).

Tuzun iyotlanması, pratik ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ile günlük iyot gereksiniminin sofr tuzu ile karşılanması hedeflenir. Tuzu iyotlamak için potasyum iyodid (KI), sodyum iyodid (NaI) veya potasyum iyodür (KIO₃) kullanılabilir. Tuzlara katılacak iyot kaynağı olarak, neme ve diğer iklim değişikliklerine karşı dayanıklı olan potasyum iyodür (KIO₃) tercih edilmelidir (146,153). İyotlu tuzun ışıktan etkilenmemesi için renkli polietilen ambalajlarda veya preslenmiş ve lamine edilmiş kâğıt kutularda muhafaza edilmesi, ev koşullarında da yine ışıktan uzak ve karanlık yerlerde saklanması gerekmektedir (154).Pişirmekle iyotlu tuzun iyot içeriği %50 azalır. Bu

nedenle tuzun yemeklere piştikten sonra katılması gereklidir. İyotlu tuz kullanımının, iyot eksikliğini gidermede ve guatr prevalansını azaltmada etkili olduğu görülmüştür (153).

Tuza eklenecek iyot miktarı, toplumda kişi başına tüketilen ortalama tuz miktarına bağlıdır. Günlük tuz tüketimi 3-20 gr. arasında değişmektedir. Örneğin Avrupa’da 3 gr. olan tüketim Hindistan’da 10 gr’a kadar yükselmektedir. Ancak ortalama tuz tüketiminin 5-10 gr/gün olduğu kabul edilmektedir. Eklenen miktar belirlenirken sıcaklık, kişilerin fiziksel aktivitesi, gelenekler, yemek hazırlama ve pişirme kuralları göz önüne alınmalıdır. Tablo 14’de günlük tuz tüketimi ve iklim koşullarına göre sofrta tuzlarının iyotlanma derecesi görülmektedir (143).

Tablo 14: İklim koşulları ve günlük tuz tüketimine göre sofrta tuzlarının iyotlanması

İklim	Günlük Tuz Tüketimi	Önerilen İyot Katkısı*
Sıcak-nemli	5 g	50ppm**
Sıcak-nemli	10 g	25ppm
Soğuk-kuru	5 g	40ppm
Soğuk-kuru	10 g	20ppm
*168.6 mg KIO_3 , 100 mg iyot içerir.		
**ppm: parts of per million (mg kg ile aynı miktara denk düşmektedir.)		

Tuzların iyotlanma miktarına bakıldığında Avrupa’da en düşük oran 5 ppm (mg/kg) iyodid ile Norveç’te, en yüksek oran 40-70 ppm iyodid ile İsveç ve Türkiye’de yapılmaktadır (146). Türkiyede Sofra tuzlarına 50-70 mg/kg potasyum iyodür veya 25-40 mg/kg iyodat katılması zorunludur (155).

2.10.3.5.2. Diğer iyotlama yöntemleri

Diğer iyotlama yöntemlerinden biride enjektabl veya oral yolla verilen iyot içeren yağlardır. Tuz iyotlanmasının yetersiz olduğu bölgelerde kullanılır. Başlangıçta Papua Yeni Gine, Afrika, Çin, Latin Amerika ve Romanya’da kullanılmıştır. Çok az yan etkisi olup gebelik esnasında da kullanılabilir. İyot eksikliği bulguları olan gruplarda özellikle üreme çağındaki kadınlarda, gebe kadınlarda ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılır. Diğer iyotlama yöntemleri olarak suların iyotlanması, ekmeğin iyotlanması, iyottan zengin süt kullanımı, hayvan ürünlerinin iyotlanması da kullanılmıştır (146).

2.10.3.6. Türkiye’de iyot profilaksisi

Türkiye’de tuzların iyotlanmasına ilk kez 1968 yılında başlamış, fakat iyotlu tuzun yaygın kullanımı sağlanamamıştır.

9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı resmi gazete ile ‘Türk gıda kodeksi yemeklik tuz tebliği’ne göre sofratuzlarının iyotla zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiştir. Tebliğin 5. maddesinde sofratuzunun tanımı, ‘Doğrudan tüketiciye sunulan, ince toz haline getirilmiş, iyotla zenginleştirilmiş, rafine edilmiş veya edilmemiş yemek tuzlarıdır.’ şeklinde yapılmış ve ‘Sofratuzlarına 50-70 mg/kg potasyum iyodür veya 25-40 mg/kg iyodat katılması zorunlu, gıda sanayinde kullanılan tuzlarda ise iyot eklenmesi zorunlu değildir.’ şeklinde belirtilmiştir (155). Ağustos 2000 tarihinden itibaren de iyot tüketmemesi gereken kişiler için 250 gramlık paketlerde iyotsuz tuz üretimine izin verilmiştir (156).

1990 yılında ilk kez ‘Çocuklar için dünya zirvesi’ hedefleri arasında ‘İyot eksikliğine bağlı hastalıkların tamamen ortadan kaldırılması’ yer almıştır. 1992 yılında Roma’da düzenlenen ‘Uluslararası Beslenme Konferansı’nda İYH’nin bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinen bütün ülkelerde, insan ve hayvanların tükettiği tuzun iyotlanması ve endemik guatrı önlemek için iyotlu tuz kullanımı konusunda kitle iletişim kanalı ile halk eğitimi yapılması kararları alınmıştır (157).

Ülkemizde kişi başına tuz tüketiminin günde ortalama 10 gr olduğu düşünülürse bir kişi potasyum iyodür ile zenginleştirilmiş iyotlu tuzdan günde 459-640 µg iyot almaktadır.

Ancak ülkemizde tuzun yemeklere pişirme sırasında eklendiği ve pişirmekle iyotlu tuzun iyot içeriğinin %50 azaldığı göz önüne alındığında bu miktar daha da azalmaktadır. Ayrıca üretimden tüketim aşamasına kadar da iyot kaybı söz konusudur (143). DSÖ, İYH’i ortadan kaldırmak amacı ile bir toplumda iyotlu tuz kullanımının %90’nın üzerinde, idrar iyot düzeyinin genel popülasyonda 100-199 µg/L, gebe kadınlarda 150-249 µg/L olması gerektiğini belirtmiştir (146).

Sağlık Bakanlığı ve UNICEF’in işbirliği ile ülkemizde İYH’i ortadan kaldırmak amacı ile 1994 tarihinde ‘İyot yetersizliği hastalıklarının önlenmesi ve tuzun iyotlanması programı’ başlatılmıştır. Programın hedefleri şunlardır:

- 2005 yılında iyot yetersizliği hastalıklarının çocuklarda ortadan kaldırılması
- İYH’nin yetişkinlerde 1/3 oranında azaltılması
- Ülkemizde üretilen sofr tuzunun %100’nün iyotlanarak, nüfusun iyot ihtiyacının tamamen karşılanması
- Toplumun ilgili kurum ve kuruluşlarının ayrıca tüm tuz üreticilerinin tuzun iyotlanması konusunda bilgilendirilmesi ve eğitimi
- Programın etkin izleme, değerlendirme ve denetim sisteminin oluşturulması

İyot yetersizliği hastalıklarının önlenmesi ve tuzun iyotlanması programı 15 yıldır uygulanmaya çalışılmasına rağmen tam olarak hedeflerine ulaşamamıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı.

Çalışmaya gebelikte tuz kısıtlaması yapılan 50 anne ve bunlardan doğan 50 yenidoğan; kontrol grubu olarak normal beslenme düzeni olan 66 anne ve bunlardan doğan 66 yenidoğan bebek olmak üzere toplam 232 olgu dahil edildi. Hipertansiyon, preeklampsi, proteinüri ve ödem gibi nedenlerle kadın doğum uzmanı tarafından tuzsuz diyet önerilen ve buna uyan anneler tuz kısıtlanan grup olarak kabul edildi. Sorunsuz gebelik geçiren, beslenme düzeninde ve aldığı gıdaların tuz içeriğinde gebelik süresince değişiklik yapmayan anneler kontrol grubunu oluşturdu. Otuzyedi haftanın altında olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için yerel etik kurul izni alındı (Ek 1). Yenidoğan bebeklerin ebeveynlerine ve annelere çalışma hakkında yazılı bilgi veren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve yazılı izinlerinin olduğu bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatıldı.

Her bebeğin kimlik bilgileri (adı-soyadı, adresi, telefon numarası), doğum tarihi ve yeri, gestasyon haftası, doğum şekli, cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, doğum salonunda göz profilaksisi, beslenme şekli, göbek bakımı sorgulandı. Gebelik yaşları son adet tarihine göre, eğer bilinmiyorsa ilk trimestr US bulgularına göre belirlendi.

Her annenin kimlik bilgileri (adı-soyadı, adresi, telefon numarası), yaşı, eğitim durumu, mesleği, son adet tarihi, gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük-ölü doğum, bebek ölüm öyküsü, anomalili bebek doğum öyküsü, kardeşlerde guatr öyküsü, ilaç kullanımı (demir, vitamin, iyot ve diğerleri), annenin topikal iyot kullanımı, hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi öyküsü, guatr ve hipertiroidi öyküsü, sigara içimi, diyetle kullanılan tuzun niteliği, tuzdan kısıtlı diyet kullanıp kullanmadığı, tuzdan kısıtlı diyeti uygulama süresi, ailede tiroid hastalığı öyküsü bilgilerini içeren anket formu dolduruldu.

Yenidoğanlardan TSH, sT4, TT4 düzeyleri için postnatal 5. 15. ve 30. günlerde serum örnekleri ve idrar iyotu bakılması için postnatal 5. günde idrar örnekleri alındı. Annelerden idrar iyotu bakılması için idrar örnekleri postnatal 5. günde alındı.

Yenidoğanlardan serum örnekleri kan alınacak bölge %70'lik alkollü pamuk ile temizlendikten sonra venöz olarak alındı. TSH ve tiroid fonksiyon testleri Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'nın laboratuvarında kemiluminesans yöntemi ile İmmulite 2000 (Siemens Diagnostics, Terrytown, NY, USA) cihazında aynı markalı kitlerle çalışıldı. TSH sonuçları mIU/ml, sT4 sonuçları ng/dl, TT4 sonuçları µg/dl olarak verildi. Tiroid fonksiyon testleri sonuçları hastaların postnatal yaşlarına uygun tablolarla değerlendirildi.

Anne ve yenidoğanların idrar örnekleri, postnatal 5. günde alındı. Annelerden orta akım idrarı deiyodinize plastik kaplara alındıktan sonra üç ml'lik iki adet deiyodinize tüpe konuldu. Yenidoğanlardan idrar örneklerinin alınması sırasında cinsiyete uygun idrar torbaları genital bölgeye yapıştırıldı; idrar toplandıktan sonra üç ml'lik iki adet deiyodinize tüpe konuldu. Tüm idrar örnekleri eş zamanlı çalışılmak üzere -80 °C derin dondurucuda analiz gününe kadar saklandı. Örnekler çalışma öncesi oda ısısında çözündürüldü. İdrar iyot düzeyi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin laboratuvarında Shimadzu UV-1601 spectrophotometer cihazında kolorimetrik serik arsenik asit solüsyonunun kullanıldığı Sandell-Kolthoff reaksiyonu ile ölçüldü. İdrar iyot düzeyi µg/dl olarak elde edildi. 10 µg/dl'nin altı iyot eksikliği, 10-19,9 µg/dl normal iyot düzeyi, 20 µg/dl ve üzeri iyot yüksekliği olarak değerlendirildi.

Olgular, öncelikle tuz kısıtlaması yapılan ve yapılmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun verileri karşılaştırıldı.

İkincil olarak anne idrar iyot düzeylerine göre tüm grup, idrar iyotu düşük, normal ve yüksek olanlar şeklinde üç gruba ayrıldı. Bu üç grup annenin ve bebeklerinin idrar iyot düzeyleri, TSH ve TFT değerleri ile geri çağırılma oranları karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testi ile incelendi. Normal

dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Student T testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Aralık 2008- Ocak 2010 tarihleri arasında gebelikte tuz kısıtlaması yapılan 50 anne ve bunlardan doğan 50 yenidoğan, kontrol grubu olarak normal beslenme düzeni olan 66 anne ve bunlardan doğan 66 yenidoğan olmak üzere 232 olgu yer aldı.

Meslek açısından bakıldığında, tuz kısıtlanan gruptaki annelerin %80'i çalışmıyor, %20'si çalışıyordu. Kontrol grubundaki annelerin %78.8'i çalışmıyor, %21.2'si çalışıyordu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=1.000$).

Annelerin eğitim durumlarına bakıldığında, tuz kısıtlanan gruptaki annelerin %14'ü ilkokul mezunu, %10'u ortaokul mezunu, %66'sı lise mezunu, %10'u üniversite mezunuydu. Kontrol grubundaki annelerin %10.6'sı ilkokul mezunu, %22.7'si ortaokul mezunu, %53'ü lise mezunu, %13.6'sı üniversite mezunuydu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.254$).

Tuz kısıtlanan gruptaki annelerin %38'inin birinci gebeliği, %32'sinin ikinci gebeliği, %18'inin üçüncü gebeliği, %12'sinin dört ve üzerinde idi. Kontrol grubundaki annelerin %48.5'inin birinci gebeliği, %28.8'inin ikinci gebeliği, %10.6'sının üçüncü gebeliği, %12.1'inin dört ve üzerinde idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.586$).

Tuz kısıtlanan gruptaki annelerin %50'sinin birinci doğumu, %32'sinin ikinci doğumu, %18'inin üç ve üzeri idi. Kontrol grubu annelerin %59.1'inin birinci doğumu, %31.8'inin ikinci doğumu, %9.1'inin üç ve üzerinde idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.337$).

Doğum şekline bakıldığında tuz kısıtlanan annelerin %16'sı vajinal yolla, %84'ü C/S; kontrol grubundaki annelerin %24.2'ü vajinal yolla, %75.8'i C/S ile doğum yapmıştı. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.393$).

Tiroid hastalığı açısından bakıldığında, tuz kısıtlanan annelerde tiroid hastalığı yoktu. Kontrol grubundaki annelerin %3'de tiroid hastalığı mevcut, %97'sinde tiroid hastalığı yoktu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.602$).

Sigara açısından bakıldığında, tuz kısıtlanan annelerden %6'sında sigara kullanımı mevcut, %94'ünde sigara kullanımı yoktu. Kontrol grubundaki annelerin %12.1'inde sigara kullanımı mevcut, %87.9'unda yoktu. Sigara kullanan anneler ortalama günlük 4-5 adet sigara kullanıyordu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.346$).

Vitamin alımı açısından, tuz kısıtlanan annelerin %64'ünde, kontrol grubundaki annelerin %74.2'sinde gebelik döneminde vitamin alımı mevcuttu. Annelerin aldıkları vitaminler iyot içermiyordu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.324$).

Demir kullanımı açısından, tuz kısıtlanan annelerin %86'sında, kontrol grubundaki annelerin %92.4'sinde gebelik döneminde demir kullanımı mevcuttu. Demir kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.414$).

Çalışmaya alınan annelerin ortalama yaşı, tuz kısıtlanan grupta 28.9 ± 5.3 (19-41) yıl, kontrol grubunda 28.1 ± 5.4 (18-44) yıl idi. Annelerin ortalama idrar iyot düzeyi, hasta grubunda 9.4 ± 6.1 (0.9-30.7) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda 9.9 ± 9.3 (0.3-32.8) $\mu\text{g/dl}$ idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.745$).

Tuz kısıtlanan ve kontrol grubundaki annelerin demografik özellikleri Tablo 15'de gösterildi.

Annelerin sadece %1'i (tuz kısıtlanan grupta) iyotsuz tuz kullanıyordu. Annelerin %99'u iyotlu tuz kullanıyordu.

Tablo 15: Annelerin demografik özellikleri.

		Tuz kısıtlanan grup n=50		Kontrol grubu n=66		Total n=116		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Meslek	Çalışmıyor	40	80.0	52	78.8	92	79.3	1.000
	Çalışıyor	10	20.0	14	21.2	24	20.7	
Eğitim	İlkokul	7	14.0	7	10.6	14	12.1	0.254
	Ortaokul	5	10.0	15	22.7	20	17.2	
	Lise	33	66.0	35	53.0	68	58.6	
	Üniversite	5	10.0	9	13.6	14	12.1	
Gravida	1	19	38.0	32	48.5	51	44.0	0.586
	2	16	32.0	19	28.8	35	30.2	
	3	9	18.0	7	10.6	16	13.8	
	4 ve üzeri	6	12.0	8	12.1	14	12.1	
Parite	1	25	50.0	39	59.1	64	55.2	0.337
	2	16	32.0	21	31.8	37	31.9	
	3 ve üzeri	9	18.0	6	9.1	15	12.9	
Tiroid hastalığı	Var	-	-	2	3.0	2	1.7	0.602
	Yok	50	100.0	64	97.0	114	98.3	
Doğum şekli	NSVD	8	16.0	16	24.2	24	20.7	0.393
	C/S	42	84.0	50	75.8	92	79.3	
Sigara kullanımı	Var	3	6.0	8	12.1	11	9.5	0.346
	Yok	47	94.0	58	87.9	105	90.5	
Vitamin kullanımı	Var	32	64.0	49	74.2	81	69.8	0.324
	Yok	18	36.0	17	25.8	35	30.2	
Demir alımı	Var	43	86.0	61	92.4	104	89.7	0.414
	Yok	7	14.0	5	7.6	12	10.3	
Yaş (yıl)*		28.9±5.3		28.1±5.4		28.4±5.4		0.436
		(19-41)		(18-44)		(18-44)		
Ortalama idrar iyotu (µg/dl)*		9.4±6.1		9.9±9.3		9.7±8.1		0.745
		(0.9-30.7)		(0.3-32.8)		(0.3-32.8)		

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan bebeklerin kilosu, tuz kısıtlanan grupta 3281 ± 517 (2140-4220) gr, kontrol grubunda 3306 ± 551 (1332-4600) gr; bebeklerin boyu, tuz kısıtlanan grupta 49.7 ± 2.0 (44-56) cm, kontrol grubunda 50.1 ± 1.7 (47-58) cm; baş çevresi, tuz kısıtlanan grupta 34.6 ± 0.9 (31-36,5) cm, kontrol grubunda 34.8 ± 0.7 (33-37) cm idi. Gruplar arasında kilo, boy, baş çevresi açısından anlamlı fark yoktu.

Tuz kısıtlanan gruptaki bebeklerin %40'ı kız, %60'ı erkek, kontrol grubundaki bebeklerin %25.8'i kız, %74.2'si erkekti. Cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.153$).

Bebeklerdeki ortalama idrar iyot düzeyi, tuz kısıtlanan grupta 22.7 ± 8.8 (1.3-32.9) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda 22.7 ± 9.2 (0.6-32.7) $\mu\text{g/dl}$ idi. Gruplar arasında idrar iyot düzeyi açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0.843$).

Beşinci gün ortalama TSH değerleri, tuz kısıtlanan grupta 7.0 ± 6.2 (0.7-28.9) mIU/ml; kontrol grubunda 7.4 ± 5.5 (0.9-30.2) mIU/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.760$).

Tuz kısıtlaması yapılan grupta bebeklerin %84'ü anne sütü, %14'ü anne sütü+formüla mama, %2'si formüla mama ile besleniyordu. Kontrol grubundaki bebeklerin %80.3'ü anne sütü, %18.2'si anne sütü+formüla mama, %1.5'i formüla mama ile besleniyordu. Gruplar arasında beslenme açısından fark yoktu ($p=0.821$). Bebeklerde, anne sütü ile beslenme oranı tuz kısıtlanan grupta %98, kontrol grubunda %98.5 idi.

Tuz kısıtlanan gruptaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin demografik özellikleri Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16: Bebeklerin demografik özellikleri.*

	Tuz kısıtlanan annelerin bebekleri n=50		Kontrol grubu annelerin bebekleri n=66		Total n=116		P
Kilo (gr)	3281±517 (2140-4220)		3306±551 (1332-4600)		3295±535 (1332-4600)		0.805
Boy (cm)	49.7±2.0 (44-56)		50.1±1.7 (47-58)		49.6±1.8 (44-58)		0.386
Baş çevresi (cm)	34.6±0.9 (31-36.5)		34.8±0.7 (33-37)		34.7±0.8 (31-37)		0.136
Ortalama idrar iyotu (µg/dl)	22.7±8.8 (1.3-32.9)		22.7±9.2 (0.6-32.7)		22.7±9.0 (0.6-32.9)		0.843
TSH1 (mIU/ml)	7.0±6.2 (0.7-28.9)		7.4±5.5 (0.9-30.2)		7.2±5.7 (0.7-30.2)		0.760
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet Kız	20	40.0	17	25.8	37	31.9	0.153
Erkek	30	60.0	49	74.2	79	68.1	
Beslenme							0.821
Anne sütü (AS)	42	84.0	53	80.3	95	81.9	
Formüla mama	1	2.0	1	1.5	2	1.7	
AS+Formüla	7	14.0	12	18.2	19	16.4	

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Bir bebeğe iyotlu solüsyon, diğerlerine (n=115) alkol ile göbek bakımı yapılmıştı. Tüm bebeklere gentamisin damla ile göz profilaksisi yapılmıştı.

Tüm anne ve bebeklerin ortalama idrar iyotu düzeyleri Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17: Anne ve bebeklerin ortalama idrar iyotu düzeyleri.

	Ortalama idrar iyotu düzeyi*			
Gruplar	Tuz kısıtlanan grup	Kontrol grubu	Total	p
Anneler	9.4±6.2 (0.9-30.7)	9.9±9.4 (0.3-32.8)	9.7±8.1 (0.3-32.8)	0.745
Bebekler	22.7±8.8 (1.3-32.9)	22.8±9.2 (0.6-32)	22.7±9.0 (0.6-32.9)	0.843

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Anneler idrar iyotu düzeyine göre sınıflandırıldıklarında, meslek, eğitim durumu, gravida, tiroid hastalığı, gebelik süresi, doğum şekli, sigara içimi açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 18: İdrar iyotu düzeyine göre annelerin demografik özellikleri.

		İdrar iyotu düzeyi						Toplam n=116		P
		Düşük n=66		Normal n=40		Yüksek n=10				
Anneler		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Meslek	Çalışmıyor	49	74.2	34	85.0	9	90.0	92	79.3	0.266
	Çalışıyor	17	25.8	6	15.0	1	10.0	24	20.7	
Eğitim	İlkokul	10	15.2	4	10.0	-	-	14	12.1	0.480
	Ortaokul	13	19.7	5	12.5	2	20.0	20	17.2	
	Lise	34	51.5	27	67.5	7	70.0	68	58.6	
	Üniversite	9	13.6	4	10.0	1	10.0	14	12.1	
Gravida	1	31	47.0	13	32.5	7	70.0	51	44.0	0.075
	2	19	28.8	16	40.0	-	-	35	30.2	
	3	10	15.2	5	12.5	1	10.0	16	13.8	
	4 ve üzeri	6	9.1	6	15.0	2	20.0	14	12.1	
Tiroid hast.	Yok	65	98.5	39	97.5	10	100.0	114	98.3	0.783
	Var	1	1.5	1	2.5	-	-	2	1.7	
Gebelik süresi	37 hafta	8	12.1	4	10.0	-	-	12	10.3	0.401
	38 hafta	31	47.0	16	40.0	5	50.0	52	44.8	
	39 hafta	15	22.7	15	37.5	4	40.0	34	29.3	
	40 hafta	12	18.2	4	10.0	1	10.0	17	14.7	
	41 hafta	-	-	1	2.5	-	-	1	0.9	
Doğum şekli	NSVD	13	19.7	8	20.0	3	30.0	24	20.7	0.776
	C/S	53	80.3	32	80.0	7	70.0	92	79.3	
Sigara	Yok	59	89.4	38	95.0	8	80.0	105	90.5	0.330
	Var	7	10.6	2	5.0	2	20.0	11	9.5	

Bebekler idrar iyotu düzeyine göre sınıflandırıldıklarında, kilo, boy, baş çevresi ve 5.gün TSH değerleri ve beslenme şekli açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 19).

Tablo 19: İdrar iyotu düzeyine göre bebeklerin demografik özellikleri.*

	İdrar iyotu düzeyi						Tüm bebekler n=116		P
	Düşük n=12		Normal n=32		Yüksek n=72				
Kilo (gr)	3186±412 (2470-3670)		3170±670 (1332-4600)		3369±475 (1800-4500)		3295±535 (1332-4600)		0.164
Boy (cm)	49.3±0.9 (47-51)		49.7±1.7 (44-53)		50.1±2.0 (45-58)		49.9±1.8 (44-58)		0.216
Baş çevresi (cm)	34.7±0.6 (33-35)		34.6±1.0 (31-36)		34.8±0.7 (32.5-37)		34.7±0.8 (31-37)		0.491
TSH1 (mIU/ml)	8.3±6.6 (1.9-23.1)		6.5±3.8 (1.1-17.3)		7.4±6.3 (0.7-30.2)		7.2±5.7 (0.7-30.2)		0.914
Ortalama idrar iyotu (µg/dl)	5.4±3.2 (0.6-9.5)		14.8±2.4 (10.7-19.0)		29.2±2.7 (20.0-32.9)		22.7±9.0 (0.6-32.9)		
Beslenme şekli	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Anne sütü (AS)	10	83.3	23	71.9	62	86.1	95	81.9	0.510
Formüla	-	-	1	3.1	1	1.4	2	1.7	
AS+Formüla	2	16.7	8	25.0	9	12.5	19	16.4	

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Tuz kısıtlanan gruptaki anne ve bebekler, idrar iyot düzeyi ve doğum şekline göre gruplandırıldığında, anne idrar iyotu düşük (n=27) olan grubun %11.1'i vaginal yolla, %88.9'u C/S ile; anne idrar iyotu normal (n=21) olan grubun %23.8'i vaginal yolla, %76.2'si C/S ile; anne idrar iyotu yüksek (n=2) olan grubun %50'si vaginal yolla, %50'si C/S ile doğum yapmıştı. İdrar iyot düzeyi yüksek olan annelerin bebeklerinin de idrar iyot düzeyi yüksekti (Tablo 20).

Tablo 20: Tuz kısıtlanan gruptaki anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekli.

Anneler	Bebeklerin ortalama idrar iyot düzeyi						Bebeğin doğum şekli			
	Düşük n=4		Normal n=14		Yüksek n=32		NSVD		C/S	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar iyotu düşük n=27	4	14.8	9	33.3	14	51.9	3	11.1	24	88.9
İdrar iyotu normal n=21	-	-	5	23.8	16	76.2	4	19.0	17	81.0
İdrar iyotu yüksek n=2	-	-	-	-	2	100.0	1	50.0	1	50.0
Toplam	4	8.0	14	28.0	32	64.0	8	16.0	42	84.0

Kontrol grubundaki anne ve bebekler, idrar iyot düzeyi ve doğum şekline göre sınıflandırıldığında, anne idrar iyotu düşük (n=39) olan grubun %25.6'sı vaginal yolla, %74.4'ü C/S ile; anne idrar iyotu normal (n=19) olan grubun %21'i vaginal yolla, %79'u C/S ile; anne idrar iyotu yüksek (n=8) olan grubun %25'i vaginal yolla, %75'i C/S ile doğum yapmıştı. İdrar iyot düzeyi yüksek olan annelerin bebeklerinin idrar iyot düzeyi normal veya yüksekti (Tablo 21).

Tablo 21: Kontrol grubundaki anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekli.

Anneler	Bebeklerin ortalama idrar iyotu düzeyi						Bebeğin doğum şekli			
	Düşük n=8		Normal n=19		Yüksek n=39		NSVD		C/S	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar iyotu düşük n=39	6	15.4	10	25.6	23	59.0	10	25,6	29	74.4
İdrar iyotu normal n=19	2	10.5	7	36.8	10	52.7	4	21.0	15	79.0
İdrar iyotu yüksek n=8	-	-	2	25.0	6	75.0	2	25.0	6	75.0
Toplam	8	12.1	19	28.8	39	59.1	16	24.2	50	75.8

Tüm anne ve bebekler, idrar iyot düzeyi ve doğum şekline göre gruplandırıldığında, anne idrar iyotu düşük (n=66) olan grubun %19.7'si vaginal yolla, %80'i C/S; anne idrar iyotu normal (n=40) olan grubun %20'si vaginal yolla, %80'i C/S; anne idrar iyotu yüksek (n=10) olan grubun %30'u vaginal yolla, %70'i C/S ile doğum yapmıştı. İdrar iyotu yüksek olan annelerin bebeklerinin idrar iyot düzeyi normal veya yüksekti (Tablo 22).

Tablo 22: Tüm anne ve bebeklerin idrar iyotu düzeyi ve doğum şekline göre karşılaştırılması.

Anneler	Bebeklerin ortalama idrar iyotu düzeyi						Bebegin doğum şekli			
	Düşük n=12		Normal n=33		Yüksek n=71		NSVD		C/S	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İdrar iyotu düşük n=66	10	15.2	19	28.8	37	56.0	13	19.7	53	80.3
İdrar iyotu normal n=40	2	5.0	12	30.0	26	65.0	8	20.0	31	80.0
İdrar iyotu yüksek n=10	-	-	2	20.0	8	80.0	3	30.0	7	70.0
Toplam	12	10.3	33	28.5	71	61.2	24	20.7	92	79.3

Çalışma grubunda, hipotiroidi taramasında TSH>20 mIU/ml olup geri çağrılan 6 (%5.2) bebek mevcuttu. TSH cut off değeri 20 mIU/ml alındığında, hipotiroidi taramasında geri çağırma oranı %5.2 idi. Bunlardan 3 (%50) bebek tuz kısıtlanan grupta, 3 (%50) bebek kontrol grubunda; bunların 2'si (%33.3) kız, 4'ü (%66.7) erkekti. Bir (%16.6) bebek vaginal yol ile, beş (%83.4) bebek C/S ile doğmuştu. Geri çağrılan olgulardan bir bebeğin idrar iyot düzeyi 0.6 µg/dl (düşük), diğer bebeklerin idrar iyot düzeyi 20µg/dl ve üzerindeydi (idrar iyotları yüksekti). Dört (%66.7) bebeğin anne idrar iyot düzeyi düşük, iki (%33.3) bebeğin anne iyot düzeyi normal sınırlardaydı. Bebeklerin hepsi anne sütü ile besleniyordu. Geri çağrılan 6 bebekten sırası ile kontrol TSH:15.4 mIU/ml, TT4:10.0 µg/dl, sT4:1.68 ng/dl ve TSH:26.3 mIU/ml, TT4:13.8 µg/dl, sT4:1.34 ng/dl olan 2 bebeğe konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlandı. Tedavi başlanan bebeklerin yapılan tiroid

usg ve tiroid sintigraflerinde tiroid bezi yerinde görüldü. Hipotiroidi taramasında TSH>20 mIU/ml olup geri çağrılan bebeklerin özellikleri Tablo 23’de gösterildi.

TSH taraması sonrasında hipotiroidi tanısı konup Na-L-tiroksin tedavisi başlanan iki bebek dışında, taramada TSH değeri<20 mIU/ml olmasına rağmen, kontrol tetkiklerinde 15 ve 30. günlerde TSH düzeyi yükselen (bir olguda 9.3 mIU/ml, diğerinde 16.4 mIU/ml) iki bebeğe geçici hipertirotiropinemi tanısı ile tedavi başlandı. Toplam 116 bebekten tedavi başlanan 4 bebeğin özellikleri Tablo 24’de verildi. Tüm bebeklerden konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başladığımız olguların oranı %3.4 idi.

Tedavi başlanan gruptaki iki bebek kız, iki bebek erkekti. Bebeklerin tümü C/S ile doğmuştu. Tedavi başlanan dört bebeğin idrar iyot düzeyi 20 µg/dl’nin üzerindeydi. İki bebeğin anne idrar iyot düzeyi düşük (1.9 µg/dl ve 1.1 µg/dl), iki bebeğin anne idrar iyot düzeyi normal (10.2 µg/dl ve 13.7 µg/dl) seviyedeydi.

TSH<20 mIU/ml olup tedavi başlanan iki bebeğe 30. günde tedavi başlandı. Tedavi başlanan olguların yapılan tiroid usg ve tiroid sintigraflerinde tiroid bezi yerinde görüldü.

Tablo 23: TSH>20 olup geri çağrılan bebeklerin özellikleri

No	Grubu	Cinsiyet	DA (gr)	DB (cm)	BÇ (cm)	DŞ	Beslenme	Bebek idrar iyotu	Anne idrar iyotu	TSH ¹	ST4	TT4	TSH ²	ST4	TT4	TSH ³	ST4	TT4	Tedavi
1	Kontrol	E	3600	50	35	NSVD	AS	0.6	4.9	23.1	1.81	14.6	3.1	1.64	12.9				
2	Kontrol	K	3290	50	34.5	C/S	AS	29.2	1.0	30.2	1.38	14.1	7.3	1.44	11.9	3.2	1.29	10.9	-
3	Kontrol	E	3275	50	35	C/S	AS	27.5	1.0	26.4	1.68	11.4	15.4	1.42	10.0				+
4	Hasta	K	3090	48	34	C/S	AS	30.9	13.7	28.9	1.33	11.7	26.3	1.34	13.8				+
5	Hasta	E	3410	51	35	C/S	AS	28.6	4.4	25.9	2.28	16.1	4.1	1.58	10.7				-
6	Hasta	E	2870	48	34	C/S	AS	20.0	10.0	20.6	1.64	12.1	6.4	1.37	12.1	3.9	1.45	10.7	-

Tablo 24: Tedavi başlanan hastaların özellikleri

No	Grubu	Cinsiyet	DA (gr)	DB (cm)	BÇ (cm)	DŞ	Beslenme	Bebek idrar iyotu	Anne idrar iyotu	TSH ¹	ST4	TT4	TSH ²	ST4	TT4	TSH ³	ST4	TT4	Tedavi
1	Kontrol	E	3130	52	35.5	C/S	AS	28.0	1.9	10.9	1.47	8.8	7.4	1.00	6.3	9.3	1.09	8.3	+
2	Hasta	K	2800	48	35	C/S	AS	29.0	10.2	16.4	1.56	13.5	11.3	1.35	12.6	16.0	1.13	12.0	+
3	Kontrol	E	3275	50	35	C/S	AS	27.5	1.1	26.4	1.68	11.4	15.4	1.42	10.0				+
4	Hasta	K	3090	48	34	C/S	AS	30.9	13.7	28.9	1.33	11.7	26.3	1.34	13.8				+

TSH¹ : 5'inci gün alınan TSH**TSH²** : 15'inci gün alınan TSH**TSH³** : 30'uncu gün alınan TSH

5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, önlenabilir zeka geriliğinin en önemli nedenlerindendir. Bir çok ülkede konjenital hipotiroidi taraması yapılmaz iken, Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından 2007 yılından itibaren tarama başlatılmıştır.

Konjenital hipotiroidinin en önemli nedenlerinden birisi de iyot eksikliğidir. İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli eser bir elementtir. Gebeler, emzirme dönemindeki anneler, fetus ve yenidoğanların normal tiroid fonksiyonların sürdürebilmeleri için yeterli düzeyde iyot almaları gerekmektedir. İyot, beyin gelişiminin çok hızlı olduğu intrauterin dönem ile doğumdan sonraki ilk üç ayda beyin fonksiyonlarının gelişimi için kritik öneme sahiptir.

Günlük iyot ihtiyacı; yaşa, fizyolojik duruma ve bazı hastalıklara bağlı olarak değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebelerde ve emziren kadınlarda 200 µg/gün, yenidoğanlarda 90 µg/gün iyot alımını önermektedir. İyot kaynağı olarak genellikle iyotlu tuz kullanılmaktadır.

İyot yetersizliği hastalıkları ve bölgenin iyot durumunun değerlendirilmesinde; yenidoğan döneminde tiroid fonksiyonları, bebek ve erişkinlerde idrar iyot düzeyleri kriter olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, hafif-orta derecede iyot eksikliği olan Zonguldak ilinde, anne ve bebeklerinde idrar iyot düzeyleri; ayrıca bebeklerde tiroid fonksiyonları çalışıldı. Bebeklerdeki idrar iyot düzeylerinin, bu dönemdeki TSH tarama sonuçlarına ve geri çağırılma oranlarına etkisi araştırıldı. Tuz kısıtlanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı ve sonuçlar literatür eşliğinde değerlendirildi.

Annelerin idrar iyot düzeyleri, tuz kısıtlaması yapılan grupta 9.4 ± 6.1 (0.9-30.7) µg/dl, kontrol grubunda 9.9 ± 9.3 (0.3-32.8) µg/dl idi. Tüm annelerin ortalama idrar iyot düzeyi 9.7 ± 8.1 (0.3-32.8) µg/dl idi. Annelerin idrar iyot düzeylerinin tuz kısıtlaması yapılan ve yapılmayan grupta farklılık göstermediği, her iki grupta da 10 µg/dl’nin altında olduğu ve tüm çalışma grubunda 9.7 µg/dl olduğu dikkat çekti. Bu sonuçlara göre, Zonguldak ili hafif derecede iyot eksikliği bölgesine girmektedir. 2000-2002 yılları

arasında Şimşek ve ark.'nın Bolu, Düzce ve Zonguldak'ta yaptığı çalışmada, Zonguldak ilindeki annelerin idrar iyot düzeylerini 7.5 µg/dl bulmuşlardır. Yaklaşık 8 yıl önceki ortalama idrar iyot düzeyleri ile bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığında, eskiye göre idrar iyot düzeyinde yükselme olmakla birlikte, tatminkar bir düzeye çıkmadığı ve Zonguldak ilinin, anneler açısından hafif iyot eksikliği bölgesi olmaya devam ettiği görülmektedir.

İyotlu tuz kullanımı, dünyanın gelişmiş ülkelerinde iyot yetersizliğinin önlenmesinde etkin yöntem olarak kullanılmaktadır. Guatrın endemik olduğu birçok bölgede iyotlu tuz programları başarı ile uygulanmaktadır. Türkiye'de Devlet İstatistik Enstitüsü ve UNICEF işbirliği ile 1995 yılında gerçekleştirilen araştırmada, Türkiye'de iyotlu tuz kullanım oranı %18.2 olarak saptanmıştır. Bu oran kentte %23.6 iken, kırsal alanda %9.6'ya kadar düşmektedir. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA)-2008 verilerine göre hane halkının yaklaşık %85'i iyotlu tuz kullanmaktadır. Kentsel yerleşim yerlerinde her 10 hanenin 9'u, kırsal kesimde her 10 hanenin 7'si iyotlu tuz kullanmaktadır. İyotlu tuz kullanımı, Batı ve Kuzey Anadolu bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yaygındır. Batı'da hanelerin %93'ü iyotlu tuz kullanırken, bu oran Güney'de %79'a, Doğu'da ise %61'e düşmektedir (158). Demirel ve ark.'nın 2003 yılında Zonguldak ilinde yaptıkları bir çalışmada hanelerde iyotlu tuz kullanımının %82 olduğu belirlenmiştir (153). TNSA-2008 verilerine göre, Türkiye'nin Kuzey'inde iyotlu tuz kullanım oranı %90.5'dir. Bizim çalışmamıza katılan annelerde iyotlu tuz kullanım oranı %99 bulundu. TNSA-2008 verileri dikkate alındığında, çalışmamıza katılan annelerde iyotlu tuz kullanımı yeterli düzeydedir.

İyotlu tuz kullanımının başarılı örneklerinden Zimbabve'de, idrar iyot düzeyi 1992 yılında 37 µg/L iken, 1998 yılında 417 µg/L yükselmiştir. Afrika'da yapılan bir başka çalışmada, sofratuzundaki iyot miktarı 14 µg/g iken, okul çocuklarında idrar iyot düzeyinin 0.17 µmol/L (21 µg/L) bulunduğu; sofratuzundaki iyot miktarı 33 µg/g'a çıkarıldıktan bir yıl sonra, iyot düzeyinin 1.47 µmol/L'ye (185 µg/L) yükseldiği görülmüştür (159). Erdoğan ve ark.'nın 1997-1999 yılları arasında guatrın sık olduğu 20 ilde, okul çağı çocuklarında ultrasonografik tiroid volümü ve idrar iyot ölçümleri yapmışlardır. Guatr prevalansını %31.8 bildirmişlerdir. Bu illerde, idrar iyot düzeyleri 14-78 µg/L arasında ve yetersiz düzeyde olduğu görülmüştür. Okul başarısı ile idrar iyot

düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (151,160). Erdoğan ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları başka bir çalışmada, 1997-1999 yılları arasında iyot durumları saptanan ve tümünde ciddi-orta veya hafif derecede iyot eksikliği saptanan bölgelerde, sofr tuzlarında zorunlu iyotlama başladıktan 3-5 yıl sonraki iyot durumunu da araştırmışlardır. İdrar iyot düzeylerinin, yirmi bölgenin ikisinde (Trabzon, Kastamonu) 100 µg/L olan yeterli düzeyin üzerine çıktığı; yedisinde (Ankara, Samsun, Konya, Isparta, Bayburt, Bursa, Edirne) hafif artış olduğu, ancak hafif-orta derecede iyot eksikliğinin devam ettiği; yedisinde (Aydın, Burdur, Erzurum, Kayseri, Kütahya, Bolu, Erzincan) anlamlı değişim olmadığı; dördünde (Çorum, Van, Diyarbakır, Malatya) belirgin düşüşler olduğu saptanmıştır (161).

İyotlu tuz kullanımında başarıyı etkileyen faktörlerden birisi de kişisel beslenme alışkanlıkları ve tuzu saklama koşullarıdır. Pişirmekle iyotlu tuzun iyot içeriği %50 azalmaktadır. Bu nedenle tuzun yemeklere piştikten sonra katılması önerilmektedir. Ayrıca, ev koşullarında ışıktan uzak ve karanlık yerlerde saklanmalıdır (139). Türkiye’de sofr tuzlarının iyotlanması 1998 yılında zorunlu hale getirilmiştir. Zonguldak’ta iyotlu tuz kullanımı arttığı halde, annelerde iyot eksikliğinin devam etmesi, gebe ve emziren kadınlarda artan iyot ihtiyacının karşılanmasında iyotlu tuz kullanımının yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Çalışmamızda, normal beslenme düzeni olan annelerin %59’unda iyot eksikliği çıkması bu düşüncemizi desteklemektedir. Buna ilave olarak, günlük tuz tüketiminin azlığı, tuzun iyotlanma miktarının yetersiz olması, iyotlu tuzun uygun koşullarda saklanmaması ve uygun kullanılmaması, etnik ve genetik faktörler, genetik mutasyonlar, guatrojen maddelerin (karalahana gibi) sık kullanımı da iyot eksikliğine katkıda bulunmuş olabilir. Gebelere iyot desteği için iyotlu tuzun saklama ve kullanım şekillerinin öğretilmesi, dışardan iyot tabletleri veya yağları ile destek verilmesi, multivitamin preparatlarına iyot eklenmesi gibi ek önlemlerin alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Velasco ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ilk trimestrdaki gebelere küretaj esnasında tek doz povidon iyot uygulanmasının, annelerin tiroid fonksiyonlarına ve idrar iyot düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Deriden ve vaginal mukozadan emilen povidon iyotun, tiroid hormon düzeylerini ve idrarla iyot atılımını arttırdığı gösterilmiştir (162). Doğum şekillerine göre anneler değerlendirildiğinde, tuz kısıtlaması yapılan grubun %16’sı vaginal

yolla, %84'ü C/S ile; kontrol grubunun %24.2'si vaginal yolla, %75.8'i C/S ile doğum yapmıştı. Annelerin doğum şekilleri ile idrar iyot düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Annelerin C/S oranı, Türkiye ortalamasının üzerindeydi (%79.3). Bizim çalışmamızda, C/S ve vaginal doğum öncesinde tüm annelere povidin iyot ile cilt ve genital bölge temizliği yapılmıştı. Bu uygulamaya rağmen, tüm annelerin %57'sinde iyot yetersizliği görülmesi, gebe ve yeni doğum yapmış annelerde iyot yetersizliğinin ciddi boyutlarda olduğunu düşündürmektedir.

Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 120 bebekte (30 preterm, 40 term, 50 süt çocuğu) göbek temizliği veya girişim öncesi cilt temizliğinde kullanılan tek doz povidon iyot kullanımının, tiroid fonksiyonları ve idrar iyot düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Serum TSH, TT4, sT4 düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı; ancak, preterm ve term bebeklerde idrar iyot düzeylerinin belirgin yükseldiği bulunmuştur (106). Oliver ve ark.'nın cerrahi sırasında povidon iyot kullanımının yenidoğanlarda tiroid bezi inhibisyonuna neden olduğuna dikkat çekmişlerdir (163). Richter ve ark.'nın göz profilaksisinde kullanılan %1.25'lik povidon iyodun, beşinci gün idrar iyot düzeyleri ve serum TSH düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (164). Lin ve ark.'nın povidon iyotla göbek bakımının yalancı TSH yüksekliğine sebep olduğunu vurgulamışlardır (165). Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada, uzun süreli topikal iyot kullanımının vücuttaki iyot miktarını artırarak geçici hipotiroidi sıklığında artışa neden olabileceği gösterilmiştir (166). Chan ve ark.'nın C/S veya vaginal yolla doğan bebeklerin serum TSH değerlerinin benzer olduğuna dikkat çekmişlerdir (167). Weber ve ark.'nın neonatal geçici hipotiroidizm etiyolojisini araştırdıkları çalışmaya; iyot içeren ilaçlar, antiseptik ve kontrast madde kullanan 40 anne ve bebeği dahil edilmiştir. Bebeklerde; TSH, sT4, Tg, TSH reseptör antikoru, tiroid peroksidaz antikoru ve idrar iyot ölçümleri yapılmış; geçici hipotiroidizmli bebeklerin %50'sinden fazlasında iyota maruziyet saptanmıştır. İyot içeren dezenfektanların kaldırılması, onun yerine klorhekzidin içeren dezenfektanların kullanımı önerilmiştir (168).

Çalışmamızda, tuz kısıtlanan annelerin bebeklerinin idrar iyot düzeyi 22.7 ± 8.8 (1.3–32.9) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunun idrar iyot düzeyi 22.7 ± 9.2 (0.6–32.7) $\mu\text{g/dl}$ idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0.843$). Tüm bebeklerin ortalama idrar iyot düzeyi

22.7±9.0 (0.6–32.9) µg/dl idi. İdrar iyot düzeyi düşük olan 12 (%10.3), normal olan 33 (%28.4), yüksek olan 71 (%61.3) bebek vardı. Anne idrar düzeyleri ile bebek idrar düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Bebeklerin yarısından fazlası yüksek idrar iyot düzeyine sahipti (%61). Bebeklerdeki idrar iyot düzeylerinin yüksek çıkması; tüm doğumlarda povidin iyot ile cilt temizliği yapılmasından, C/S ile daha fazla iyotlu dezenfektanlara maruz kalınmasından ve bebeklerin böbreklerinin immatür olup iyot atılımının yavaş olmasından kaynaklanabilir.

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA)-2008 verilerine göre, Türkiye’deki bebeklerin tamamı doğumdan sonraki ilk aylarda anne sütü ile beslenmektedir. Bu oran; 6. ayda %90’a, 12. ayda %70’e düşmektedir. İki aydan küçük bebeklerin %20’den fazlası anne sütü ile birlikte mama, %9’u anne sütü ile birlikte su veya diğer sıvı gıdalarla beslenmektedir (158). Bizim çalışmamızda, anne sütü ile beslenme oranı %98.3 idi. Tüm bebeklerin %16.4’ü anne sütü ile birlikte formüle mama kullanmakta idi. Anne sütü iyot biyoyararlanımının fazla olması da idrar iyot düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Şimşek ve ark.’nın hafif-orta derece iyot eksikliği olan Batı Karadeniz Bölgesinde (Bolu, Düzce ve Zonguldak) 2000–2002 yılları arasında 18606 yenidoğanda yaptıkları TSH tarama çalışmasında geri çağırılma oranını %1.6 olarak bildirmişlerdir. Konjenital hipotiroidi sıklığı 1/2326; kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı ise 1/6202 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Zonguldak’ta geri çağırılma oranı %0,9 ile Bolu ve Düzce’den daha düşük olduğu; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (169). Yordam ve ark.’nın 1991–1992 yılları arasında 30097 yenidoğanda yaptıkları TSH tarama çalışmasında, konjenital hipotiroidi sıklığını 1:2736, geri çağırılma oranını %2.3 olarak saptamışlardır. İyot eksikliği ve/veya dishormonogenezisin, konjenital hipotiroidi insidansının yüksek çıkmasının nedeni olabileceği belirtilmiştir (71).

Yurtiçinde yapılan diğer çalışmalarda geri çağırılma oranları; Yordam ve ark. (71) Ankara ilinde % 2.8, Büyükgebiz ve ark. (170) İzmir ilinde % 3.1, Unutmaz (119) İstanbul ilinde % 0.14, Karabay (169) Batı Karadeniz bölgesinde % 1.6 olarak rapor etmişlerdir. Sağlam ve ark.’nın Bursa ilinde 1995- 2004 yılları arasında 11700 yenidoğan

üzerinde yaptıkları TSH tarama çalışmasında, TSH cut-off değeri >20 mIU/L olarak alındığında, geri çağırılma oranını %5.8 bildirmişlerdir. Konjenital hipotiroidi sıklığı 1/840, kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı ise 1/2354 olarak rapor edilmiştir. Geçici hipotiroidinin sık görülmesi, Bursa ilinin orta derecede iyot eksikliği bölgesinde yer almasına bağlanmıştır (173). Bizim çalışmamızda TSH>20 mIU/ml alındığında, geri çağırılma oranı %5.2 ve yüksek idi.

Kurtoğlu ve ark.'nın 1995 yılında Kayseri ilinde 42 yenidoğanda yaptıkları çalışmada, kord TSH düzeyleri yüksek bebeklerin hiçbirinde iyot eksikliği saptanmamıştır. TSH yüksekliğinin nedeni; primer konjenital hipotiroidi, doğumda maternal iyot yüklenmesi veya annelerin antitiroid ilaç kullanması olabileceği vurgulanmıştır (174). Kurtoğlu ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları başka bir çalışmada (70 anne ve bebeği), postnatal 5. günde anne idrar iyot düzeyleri, bebek idrar iyot düzeyleri ve anne sütü iyot düzeyleri incelenmiş; bu değerler sırasıyla 30.20 µg/L, 23.8 µg/L ve 73 µg/L olarak saptanmıştır. Kayseri, orta derecede iyot eksikliği bölgesi olarak değerlendirilmiştir. Anne ve bebek idrar iyot düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı ilişki saptanırken; anne sütü ile bebek idrar iyot düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada, bebeklerin serum TSH düzeyi ortalaması 7.44 mIU/L, annelerin TSH düzeyi ortalaması 2.19 mIU/L bulunmuştur (148). Feleke ve ark.'nın 1996 yılında Etyopya'da yaptıkları çalışmada, 2460 bebek taranmış ve geçici hipotiroidi sıklığı %3.6 bulunmuştur. Kalıcı hipotiroidi vakası ise saptanmamıştır. Bu çalışmada, TSH örneği için zamanlama karşılaştırması yapılmış; 24 saatten önce alınan kan örneklerinin 24. saatten sonra alınan örneklere oranla daha yüksek çıktığı gösterilmiştir (175).

TSH ölçümüne dayanan tarama programlarında, geri çağırılma oranı %0.3–1.7 arasında değişmektedir. Geri çağırılma oranlarını; TSH ölçüm yöntemi, belirlenen TSH cut-off değeri ve bölgenin iyot durumu etkilemektedir. İyot eksikliği bölgelerinde, geri çağırılma oranlarının 13 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (100). Sağlam ve Şimşek, orta derecede iyot eksikliği bölgelerinde, idrar iyot düzeyi arttıkça TSH taramasında geri çağırılma oranının düştüğü ve konjenital hipotiroidi sıklığının azaldığını bildirmektedirler (152,169,173).

Zamboni ve ark.'nın İtalya'da yaptıkları bir çalışmada, 1989 ve 2001 yılları arasında doğan 745528 bebek konjenital hipotiroidi açısından taranmış; bebeklerin sadece TSH düzeylerinin ölçülmesi ile 21 bebeğin konjenital hipotiroidi tanısı alamayacağı bildirilmiştir (TSH düzeyleri bu bebeklerde normal bulunmuş). Bunlardan 4'ünün santral hipotiroidi tanısı aldığı, 17'sinin gecikmiş TSH yükselmesi ile birlikte primer hipotiroidi tanısı aldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, 10 doğumsal hipotiroidili bebeğin tarama testinde TSH ve TT4 birlikte bakılmış olsa bile, tanı alamadıkları; bu hastalara daha sonra klinik bulgular ile hipotiroidi tanısı konulabileceği belirtilmiştir (176). Wang ve ark.'nın Kanada'da yaptığı çalışmada, 2315 doğumsal hipotiroidili bebekte, tarama testinde sadece T4 düzeyi bakılması sonucu 9 olgunun tanı alamadığı (geciktiği) belirtilmiştir. Bu olgulara sadece TSH ölçümü ile tanı konulabileceği belirtilmiştir (177).

Bizim çalışmamızda, bebeklerin 5. gün ortalama TSH değerleri, tuz kısıtlaması yapılan grupta 7.0 mIU/ml, kontrol grubunda 7.4 mIU/ml, tüm bebeklerde 7.2 mIU/ml saptandı. Konjenital hipotiroidi taramasında, TSH>20 mIU/ml alındığında, geri çağırılma oranı %5.2 (n=6) idi. Geri çağırılan bu olguların ikisi konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Geri çağırılma açısından gruplar arasında fark yoktu.

Çalışmamızda, 15. gün kontrol TFT değerlerine göre konjenital hipotiroidi tanısı konup Na-L-tiroksin tedavisi başlanan iki olgu dışında; 5.gün TSH değeri 20 mIU/ml altında olmasına rağmen, 15 ve 30. günlerde TSH düzeyleri yükselen iki bebeğe geçici hipertirotiropinemi tanısı ile tedavi başlandı. Böylece, tedavi başladığımız bebek sayısı 4 (%3.4) oldu. Tedavi başlanan dört bebeğin tümünde iyot düzeyinin 20 µg/dl üzerinde olması dikkat çekti.

Çalışmamızda, kalıcı konjenital hipotiroidi sıklığı henüz bilinmemekte ve bebekler takip edilmektedir. Ancak, konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan hastaların tiroid ultrason ve sintigrafilerinde tiroid bezi yerinde görüldü.

Sonuç olarak; ülkemizde gebe ve emziren annelerde iyot eksikliği halen önemli bir problem olarak varlığını sürdürmektedir. Doğum öncesi annelere cilt temizliği için uygulanan iyotlu antiseptikler bebeklerde iyot fazlalığına yol açmaktadır. Bebeklerdeki iyot fazlalığı, geri çağırılma oranını ve tarama maliyetini arttırıcı bir faktör olarak dikkat

çekmektedir. Başlangıç TSH'sı normal olmakla birlikte, daha sonraki kontrollerinde TSH'ları yükselen ve T4 değerleri düşen iki bebeğe tedavi başlanmış; bu durum iyot fazlalığına bağlı geçici ve taramaya yansımayan tiroid patolojilerinin de olabileceğini ve bunların gözden kaçabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇLAR

1. Annelerin idrar iyot düzeyleri, tuz kısıtlaması yapılan grupta 9.4 ± 6.1 (0.9-30.7) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda 9.9 ± 9.3 (0.3-32.8) $\mu\text{g/dl}$ idi. Gruplar arasında idrar iyot düzeyleri açısından fark saptanmadı ($p=0.745$).
2. Tüm annelerin ortalama idrar iyot düzeyi 9.7 ± 8.1 (0.3-32.8) $\mu\text{g/dl}$ idi. DSÖ kriterlerine göre Zonguldak ili hafif derecede iyot eksikliği bölgesine girmektedir.
3. Çalışmamıza katılan annelerde iyotlu tuz kullanım oranı %99 ve yeterli düzeyde bulundu.
4. C/S ile doğum oranı, Türkiye ortalamasının üzerindeydi (%79.3).
5. Tuz kısıtlanan annelerin bebeklerinin ortalama idrar iyot düzeyi 22.7 ± 8.8 (1.3-32.9) $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunun idrar iyot düzeyi 22.7 ± 9.2 (0.6-32.7) $\mu\text{g/dl}$ idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.843$).
6. Tüm yenidoğanlardaki ortalama idrar iyot düzeyi 22.7 ± 9.0 (0.6-32.9) $\mu\text{g/dl}$ idi.
7. İdrar iyot düzeyi düşük olan 12 (%10.3), normal olan 33 (%28.4), yüksek olan 71 (%61.3) bebek vardı.
8. Anne idrar iyot düzeyleri ile bebek idrar iyot düzeyleri arasında ilişki yoktu.
9. Bebeklerin 5. gün TSH değerleri, tuz kısıtlaması yapılan grupta 7.0 (0.7-28.9) mIU/ml; kontrol grubunda 7.4 (0.9-30.2) mIU/ml idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.760$).
10. Tüm bebeklerdeki 5. gün ortalama TSH değeri 7.2 ± 5.7 (0.7-30.2) mIU/ml saptandı.
11. Konjenital hipotiroidi taramasında, $\text{TSH} > 20$ mIU/L alındığında geri çağırılma oranı %5.2 ($n=6$) idi. Geri çağırılma açısından gruplar arasında fark yoktu.
12. Başlangıç TSH'sı normal olmakla birlikte daha sonraki kontrollerinde TSH'ları yükselen ve T4 değerleri düşen 2 bebeğe tedavi başlandı.

- 13.** Tüm yenidoğanlar değerlendirildiğinde konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan 4 olgu mevcuttu. Tüm bebeklerdeki konjenital hipotiroidi sıklığı %3.4 (n=4) bulundu.
- 14.** Konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan tüm bebeklerin idrar iyot düzeyleri 20 µg/dl ve üzerindeydi.
- 15.** Anne sütü ile beslenme oranı tuz kısıtlaması yapılan grupta %98, kontrol grubunda %98.5 idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.821).
- 16.** Tüm bebeklerde anne sütü ile beslenme oranı %98.3 idi.

KAYNAKLAR

1. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı, s. 261–360, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği yayınları, Ankara, 2003.
2. Di Laura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and development Endocrinology. Dördüncü baskı. Degroot LJ, Jameson JL(eds) Saunders, Philadelphia 2: 1268–1289, 2001.
3. Arıncı K, Elhan A. Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç organlar. Anatomi 1.Cilt, 3. Baskı, s. 349–351, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2001.
4. Glinoer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. Thyroid 10: 871–887, 2000.
5. Kaplan EL, Sugg SL. Surgery of the thyroid: Endocrinology. Dördüncü baskı. Degroot LJ, Jameson JL (eds) Saunders, Philadelphia, 2: 1567–1608, 2001.
6. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, McGegor AM. Fetal thyroid function. Thyroid 2: 207–17, 1992.
7. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G, et al. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. J Endocrinol Invest 14: 559–68, 1991.
8. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21: 253–64, 2007.
9. Grumbach MM, Gluckman PD. The human fetal hypothalamus and pituitary gland: The maturation of neuroendocrine mechanisms controlling secretion of pituitary growth hormone, prolacton, gonadotropins, adrenocorticotropin-related peptides and thyrotropin. Maternal Fetal Endocrinology. Tulchinsky D, Little AB (eds), WB Saunders Philadelphia 193–261, 1994.
10. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, et al. Mutations in the human sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nature Genetics 14: 356, 1996.

11. Brown SA, Warburton D, Bbrown LY, et al. Holoprosencephaly due to mutation in ZIC2, a homologue of drosophila odd paired. *Nature Genetics* 20: 180, 1998.
12. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. HESX1: A novel homeobox gene implicated in septo-optic dysplasia. *Horm Res* 50 (3): 6, 1998.
13. Fisher DA. Fetal ve neonatal endocrinology. *Endocrinology*. Beşinci baskı. Degroot LJ, Jameson JL (eds), Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 3369–86, 2006.
14. Tran PV, Savage JJ, Ingraham HA, Rhodes SJ. Molecular genetics of hypothalamic-pituitary development. In Pescovitz OH, Eugster EA (eds), *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 63–79, 2004.
15. Santisteban P. Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Braverman LE, Utiger RD (eds), *The Thyroid: ninth edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins 8–25, 2005.
16. Lanctot C, Gauthier Y, Droin J. Pituitary homeobox (Ptx-1) is differentially expressed during pituitary development. *Endocrinology* 140: 1416, 1999.
17. Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 69: 961, 2001.
18. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*;79 (1): 70–2, 1998
19. Di Laura R: Transcription factors in thyroid development: how many genes for congenital hypothyroidism? *Topical Endocrinol (Suppl X)*: 26–29, 2001.
20. Kimuar S, Hara Y, Pineau T: The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancerbinding protein is essential for organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain and pituitary. *Genes Develop* 10: 60–69, 1996.
21. 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. *J Pediatr* 137: 272–276, 2000.

22. Devriendt K, Van Hole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 338: 1317–1318, 1998.
23. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet* 19: 399–401, 1998.
24. Macchia PE, Krude H, Lapi P. PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 19: 83–86, 1998.
25. Damante G. Thyroid defects due to Pax8 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 139: 563–566, 1998.
26. Manley NR, Capecchi MR. The role of *hoxa-3* in mouse thymus and thyroid development. *Dev Biol* 121: 1989, 1995.
27. Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16: 369–382, 2002.
28. Macchia PE. Recent advances in understanding the molecular basis of primary congenital hypothyroidism. *Mol Med Today* 6: 36–42, 2000.
29. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Richard E, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders 1870–77, 2004.
30. Knight D, Liggins GC, Wealkthall SR. A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 171: 11–16, 1994.
31. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 86: 889–899, 1990.

32. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1384–86, 2003.
33. Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 312: 13–16, 1989.
34. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 23: 38–89, 2002.
35. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the ‘Wolff-Chaikoff effect’ is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 154: 1287–92, 1988.
36. Kurtoglu S. Zehirlenmeler. Erciyes Üniversitesi Yayınları No:30 Kayseri 363–73, 1992.
37. Foley TP, Morishima A. Thyroid Disorders. In Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). *Neonatal-Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc 1476–1500, 1997.
38. Fisher D: The Thyroid. In Rudolph DA, Hoffman JI, Rudolf CD (Eds). *Rudolph’s Pediatrics* 20th ed. Connecticut. Appleton & Lange, 1750–73, 1996.
39. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Na⁺/I⁻-symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3331–36, 1997.
40. Heyerdahl S, İlicki A, Karlberg J, Kase BF, Larson A: Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism: *Acta Pediatr* 86: 479–83, 1997.
41. Knobel M, Medeiros-Neto G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. *Thyroid* 13: 771, 2003.

42. Targovnik HM, Medeiros-Neto G, Varela V, et al. A nonsense mutation causes human hereditary congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide-deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. *J Clin Endocr Metab* 77: 210, 1993.
43. Van de Graaf SAAR, Cammenga M, Ponne NJ, et al. The screening for mutations in the thyroglobulin cDNA from six patients with congenital hypothyroidism. *Biochimie* 81: 425, 1999.
44. La Franchi, Disorders of Thyroid gland . In Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1870–90, 2008.
45. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 331: 1072, 1994.
46. Kuiper GJM, Kester MHA, Peeters RP, Visser TJ. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid* 15: 787, 2005.
47. Wu SY, Gren WI, Huang WS, Hays MT, et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 15: 943, 2005.
48. Barraso I, Benito B, Garcia-Jimenez C, Hernandez A, Obregon MJ, Santisteban P. Norepinephrine, triiodothyronine and insulin upregulate glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA during brown adipocyte differentiation. *Eur J Endocrinol* 141: 169–179, 1999
49. Huang SA. Physiology and pathophysiology of type3 monodeiodinase in humans. *Thyroid* 15: 875, 2005.
50. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 18: 404–433, 1997.
51. Polk DH. Thyroid hormone effects on neonatal thermogenesis sermin. *Perinatal* 12: 151, 1988.

52. Fowden AL, Silver M. The effects of thyroid hormones on oxygen and glucose metabolism in the sheep fetus during late gestation. *J Physiology* 482: 203, 1995.
53. Flament F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: Lessons from knockout and knockin mutant mice. *Trends Endocrinol Metab* 14: 85, 2005.
54. Yen P. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In Braverman LE, Utiger RD (eds.), *The Thyroid*, Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 135–150, 2005
55. Lacka K, Czyzk A. Diagnostic and therapeutic problems in thyrotoxic crisis in pregnant women. Influence of treatment on life and health of fetus and infant. *Pol Merkur Lekarski*. 26 (156): 665–70, 2009.
56. Çakır N. Gebelik ve tiroid hastalıkları. *Turkish J Endocrinol Metab* 2: 53–7, 2003.
57. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Dev Neurosci* 26: 147–209, 2008.
58. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr*. 133 (10): 3162–5, 2003.
59. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 10: 229, 2000.
60. Brown RS. The thyroid gland. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. Brook CGD, Hindmarsh PC (eds). 4th ed. Blackwell Science 288–320, 2001.
61. Rose SR, Brown RS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 117: 2290–303, 2006.
62. Vanderschueren- Lodeweyckx M. Thyroid function tests. In: Ranke MB (ed) *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* (2nd edition). Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag 107–127, 1996.

63. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) Williams textbook of endocrinology (10th edition). Philadelphia: Saunders 331–73, 2003.
64. Fisher DA. The hypothyroxinemia (corrected) of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1701–3, 1997.
65. Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 139: 82–188, 2001.
66. Rovet FR. Congenital hypothyroidism: Long term outcome. *Thyroid* 9: 741–748, 1999.
67. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 9: 735–40, 1999.
68. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: Prevalence of missed cases. *Pediatr Clin N Amer* 34: 881, 1987.
69. Klein RZ, Mitchel ML: Hypothyroidism in infants and children: Werner and Ingbar's the Thyroid. Yedinci baskı. Braverman LE, Utiger RD (eds) Lippincott Raven, Philadelphia 984–88, 1995.
70. Schlienger JL, Langer B. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 36 (7): 688–93, 2007.
71. Yordam N, Ozon A, Alikasıfıoglu A, Genç N, Kandemir N: Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe Experience. *Horm Res* 60 (Suppl 2): 1–175, 2003.
72. Frot P, Lifshitz F, Bellisario R: Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 104: 545–49, 1984.
73. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism: *N Engl J Med* 343: 441, 2000.

74. Brown RS, Shaloub V, DeVito W, Joris I, Lian J, Stein G: Developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and neonatal rat thyroid: relation to thyroid morphology and to thyroid-specific gene expression. *Endocrinology* 141: 340–45, 2000.
75. Özön A. Konjenital hipotiroidi. *Pediatric Endocrinology Aciller. Katkı Pediatri Dergisi*, Kale G (ed) Ankara,6 (26): 678–86, 2005.
76. Fisher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: Progress report. *J Pediatr* 102: 653–54, 1983.
77. Gagne N, Parma J, Deal C. Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1771–75, 1998.
78. Pohlenz J, Reetoff S. Mutations in the sodium/iodide symporter gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochemie* 81: 469, 1999.
79. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 379: 458, 1996.
80. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 226: 339, 1996.
81. Szinnai G, Kusugi S, Derriene, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): A novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1199, 2006.
82. Vulsma T, De Vijlder JJM. Genetic defects causing hypothyroidism. In Braverman LE, Utiger RD (eds.) *The thyroid*, Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 714–30, 2005.

83. DeDeken X, Wang D, Many MC, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem* 275: 232–27, 2000.
84. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 347: 95, 2002.
85. Billerbeck AEC, Cavaliere H, Goldberg AC, et al. Clinical and molecular genetics studies in Pendred's syndrome. *Thyroid* 4: 279, 1994.
86. Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders. In Rimoin DL, Korf BR, Pyeritz RE, Connor JA (eds.), *Principles and practice of medical genetics*, Fifth edition. New York. Churchill Livingstone 1932–50, 2007.
87. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (eds), *Pediatric Endocrinology*, 2nd edition. Philadelphia: Saunders 161–85, 2002.
88. Gurnel M, Beck Peccoz P, Chatterjee VK. Resistance to thyroid hormone. In DeGroot LJ, Jameson JL (eds.), *Endocrinology*, Fifth edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2227–38, 2006.
89. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. In Braverman LE, Utiger RD (eds.) *The thyroid: A fundamental and clinical text*, Ninth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1109–29, 2005.
90. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P et al. Attention deficit: Hyperactivity disorders in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 328: 997, 1993.
91. Friesema ECH, Jansen J, Heuer J, et al. Mechanisms of disease: Psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutation in monocarboxylate transporter 8. *Nature Clin Pract* 2: 512, 2006.
92. Friesema ECH, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe x-linked psychomotor retardation. *Lancet* 364: 1435, 2004.

93. Dumitrescu M, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 74: 168, 2004.
94. Van Tijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten BJ, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3350, 2005.
95. Collu R, Tang J, Castagne J, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: Inactivating mutations in the thyrotropin releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol metab* 82: 1562, 1997.
96. Brown RS, Bhatia V, Hayes E: An apparent cluster of congenital hypothyroidism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 12–18, 1991.
97. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, Matsubara K. Thyroid stimulating hormone (TSH) deficiency caused by single base substitution in the CAGYC region of the β subunit. *EMBO Journal* 8: 2291, 1989.
98. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, Tatsumi K et al. Deoxyribonucleic acid analysis of families with familial inherited thyroid stimulating hormone deficiency. *J Clin Endocr Metab* 71: 792, 1990.
99. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH: Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 144: 643–647, 2004.
100. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 48: 51–61, 1997.
101. Hatemi H, Urgancıoğlu İ. Türkiye’de endemik guatr. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Süreli Yayınları* 14: 1–48, 1998.
102. Lombardi FA, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Rago T, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: The Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 561–66, 1999.

103. Delange F, Benker G, Caron Ph, Eber O, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 136: 180–187, 1997.
104. Sethi V, Kapil U. Iodine deficiency and development of brain. *Indian Journal of Pediatrics* 71 (4): 325–329, 2004.
105. l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 28: 42–49, 1987.
106. Yılmaz D, Teziç HT, Zorlu P, Fırat S, Bilaloğlu E. Single dose povidone-iodine on thyroid functions and urinary iodine excretion. *Indian Journal of Pediatrics*, 70: 675–676, 2003.
107. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the " Wolff-Chaikoff effect " is caused by inhibition of H₂O₂ generation. *Biochem Biophys Res Commun* 154: 1287-92, 1988.
108. Brown R, Bellisario R, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1147, 1996.
109. Matsura N, Yamada Y, Nohara Y et al. Familial, neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 303: 738, 1980.
110. Perroti F, Sembely-Taveau C, Haddad G, Lonnais C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dysmorphogenetic goiter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 94: 309–14, 2001.
111. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant: *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Sperling MA (ed) Saunders, Philadelphia 164–172, 2002.

112. Letarte J, La Franchi S. Clinical features of congenital hypothyroidism. In: Dussault JH and Walker P, eds. Congenital hypothyroidism. New York: Marcel Dekker; 351–383, 1983.
113. Asami T, Suziki H, Yazaki S, Soto S, Uchiyama M. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram finding of congenitally hypothyroid neonates. *Thyroid* 11: 765–68, 2001.
114. Günöz H: Tiroid bezi: Pediatri. Üçüncü baskı. 2. cilt. Neyzi O, Ertuğrul T (eds) Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 1229–47, 2002.
115. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 21 (3): 315–29, 2000.
116. Bargagna S, Chiovata L, Dinetti D, Montanelli M, Giachetti C, Romoloni E. Neuropsychology development in a child with early-treated congenital hypothyroidism as compared her unaffected identical twin. *Eur J Endocrinol* 136: 100–104, 1997.
117. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982–1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 48: 201–208, 1998.
118. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology: Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res* 52: 49–52, 1999.
119. Unutmaz T: 25851 yenidoğanda sistematik TSH taraması ile konjenital hipotiroidi insidansının belirlenmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sezer Hatemi, 1996
120. Yordam N, Çalıkoglu AS, Hatun Ş, Kandemir N, Oğuz H, Teziç T, Özalp İ. Yenidoğan dönemi konjenital hipotiroidizm tarama programı pilot çalışması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 37: 227–35, 1994.

121. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 117: 2290–2303, 2006.
122. Parks JS. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 125: 54–63, 2010
123. American Academy of Pediatrics American Thyroid Association and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 117: 2290–2303, 2006.
124. Domenech ME, Barraso GF. Utility of congenital hypothyroidism screening in neonates for monitoring iodine deficit disorders in the Canary Islands. *An Pediatr* 58: 357–63, 2003.
125. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 8: 1185–92, 1998.
126. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, et al. Newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *J Pediatr* 137: 1–46, 2000.
127. Therrell BL. Guidelines for the retention, storage, and use residual dried blood spot samples after newborn screening analysis. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Biochem Mol Med*. 57: 116–24, 1996.
128. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Result and perspectives. *Hormon Res* 48: 51, 1997.
129. Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab* 56: 849–52, 1983.
130. MacGillivray MH. Congenital hypothyroidism: Mechanisms, manifestations and management. *Pediatric Endocrinology*. Pescovitz OH, Eugster EA (eds) Lippincott Williams & Wilkins, USA 490–507, 2004.

131. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 10: 871–887, 2000
132. Tylek-Lemanska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen*. 12: 166–169, 2005.
133. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 4072–77, 2002.
134. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews* 30 (4): 376–408, 2009.
135. Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 57: 529–37, 2002
136. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 91: 1203–9, 1993.
137. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13: 3–126, 2003.
138. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, et al. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 341: 549–555, 1999
139. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve UNİCEF Türkiye Temsilciliği. Sağlık Bakanlığı İyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve İyotlu Tuz Programı. İyot Yetersizliği Hastalıkları ve İyotlu Tuz Rehberi, Ankara, 2000.
140. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 181–87, 2004.

141. World Health Organisation, Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination, a Guide for Programme Managers (2nd ed), Geneva, 2001.
142. Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Endokrinoloji Özel Sayısı (10) 2: 63–82, 2006.
143. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. Türk Pediatri Arşivi 32: 4–13, 1997
144. Udipi SA, Kirksey A, West K, Giacoia G. Vitamin B6, vitamin C and folacin levels in milk from mothers of term and preterm infants during the neonatal period. Am J Clin Nutr 42: 522–30, 1985.
145. Erdoğan MF, Erdoğan G. Türkiye ve dünyada endemik guatr ve iyot eksikliği rahatsızlıkları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 19: 106–113, 1999.
146. World Health Organisation. Iodine deficiency in Europe. A continuing public health problem. World Health Organization, Geneva, 2007. <http://www.who.int/en>. Erişim Tarihi: 04.04.2009
147. World Health Organisation. Assesment iodine deficiency, Geneva, 2004. <http://www.who.int/en>. Erişim Tarihi: 04.04.2009
148. Kurtoğlu S, Akçakuş M, Kocaoğlu C, Güneş T, Budak N, et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. Eur J Nutr 43: 297–303, 2004.
149. Egemen A, Midyat L. Iodine and iodine deficiency effects to health. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2: 79–90, 2006.
150. Eser SR. Endemic goiter in Turkey and its etiology. Revue Medicale du Moyen-Orient 23: 261–268, 1966.

151. Erdoğan G, Erdogan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, Ustündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 25: 224–8, 2002.
152. Şimsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 59: 336–341, 2005.
153. Demirel F, Ozer T, Gürel A, Acun C, Ozdemir H, Tomaç N, Unalacak M. Effect of iodine supplementation on goiter prevalence among the pediatric population in severely iodine deficient area. *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism* 17: 73–76, 2004.
154. Transient neonatal hypothyroidism due to a maternal vegan diet. Shaikh MG, Anderson JM, Hall SK, Jackson MA. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Jan; 16(1): 111–3.
155. T.C. Resmi Gazete, 15 Ağustos 2000-Sayı: 24141; Türk Gıda Kodeksi Yemeklik Tuz Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ, Tebliğ No:2000/29.
156. Ulusal gıda ve beslenme stratejisi çalışma grubu raporu. Ankara.
<http://ekutup.dpt.gov.tr/gida/strateji.pdf/2001>
157. T.C. Resmi Gazete, 7 Haziran 2004-Sayı:25485, Türk Gıda Kodeksi Sofra ve Gıda Sanayi Tuz Tebliği, Tebliğ No: 2004/25.
158. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008>. Erişim Tarihi: 20.04.2009
159. Jooste PL, Weight MJ, Lombard CJ. Short-term effectiveness of mandatory iodization of table salt, at an elevated iodine concentration, on the iodine and goiter status of schoolchildren with endemic goiter. *Am J Clin Nutr* 71: 75–80, 2000.
160. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D ve ark. Yeni bin yıla girerken Türkiye’de guatr prevalansı ve iyot durumu, Ankara, 2000.

161. Erdoğan G, Erdoğan MF, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Köse R, Genç Y. Final report of iodine status monitoring Project in 20 regions in Turkey 2002. 29th Annual meeting of european thyroid ICCIDD satellite meeting. Edinburg, 2003.
162. Velasco I, Naranjo S, Lopez-Pedrerera J. Use of povidone-iodine during the first trimester of pregnancy: a correct practice? *Biol-neonate* 56: 210–17, 1989.
163. Oliver Llinares F, Azpeitia Palomo A, Alfonso L. Neonatal hypothyroidism secondary to the use of povidone-iodine. *Cir Pediatr* 2 (4): 168–71, 1989.
164. Richter R, Below H, Kadow I, Kramer A, Müller C, Fusch C. Effect of topical 1.25% povidone-iodine eyedrops used for prophylaxis of ophthalmia neonatorum on renal iodine excretion and thyroid-stimulating hormone level. *J Pediatr* 148: 401–3, 2006.
165. Lin CP, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 153: 756–8, 1994.
166. Brown RS, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in North America: a prospective controlled study. *Thyroid* 7: 395–400, 1997.
167. Chan SS, Hams G, Wiley V, Wilcken B, McElduff A. Postpartum maternal iodine status and the relationship to neonatal thyroid function. *Thyroid* 13: 873–6, 2003.
168. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G; Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 79 (1): 70–2, 1998.
169. Karabay D.M: Bolu, Düzce ve Zonguldak illerinde konjenital hipotiroidi taraması (Pilot çalışma). Uzmanlık tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Enver Şimsek, 2003.
170. Büyükgebiz A, Ören H, Eroglu Y, Sen A, Özdamar F, Yenici O. İzmir’de Konjenital Hipotiroidi Taraması. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 4: 113–117, 1994.

171. Şimsek E, Karabay M, Şafak A, Kocabay K. Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatric Endocrinology Review*, 1: 155–161, 2003.
172. Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Fenzi GF, Nanni P, Vitti P. Iodized salt prophylaxis of endemic goiter: an experience in Toscana (Italy). *Acta Endocrinol (Copenh)* 129: 497–500, 1993.
173. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan I, Tarım O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int* 49: 76–9, 2007.
174. Kurtoğlu S, Akçakuş M, Güneş T, Kiriş A; Yenidoğan Bebeklerde Tiroid Volümü ve İdrar İyot Düzeyleri (Kayseri ili ön çalışma raporu). *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 24 (2): 69–75, 2002
175. Feleke Y, Enquoselassie F, Deneke F, Abdulkadir J, Hawariat GW, et al. Neonatal congenital hypothyroidism screening in Addis Ababa, Ethiopia. *East Afr Med J.* 77: 377–81, 2000.
176. Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, et al. Diagnostic effectiveness of simultaneous thyroxine and thyroid-stimulating hormone screening measurements. Thirteen years' experience in the Northeast Italian Screening Programme. *J Med Screen*; 11: 8–10, 2004.
177. Wang ST, Pizzolato S, Demshar HP. Diagnostic effectiveness of TSH screening and of T4 with secondary TSH screening for newborn congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 274: 151–8, 1998.

EK.1 : Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 04.06.2009
TOPLANTI NO : 2009/07

KARARLAR :

8- Doç.Dr. Bahri ERMİŞ'in 23.10.2008 tarih ve 2008/15 nolu toplantısında görüşülen ve kabul edilen, "Gebelikte Tuz Kısıtlamasının Anne-Bebek İdrar İyotuna ve Yenidoğan Hipotiroidi Taramasına Etkisi" konulu çalışma başlığının " Gebelikte Tuz Kısıtlamasının Anne-Bebek İdrar İyot Düzeyine ve Yenidoğan Hipotiroidi Taramasına Etkisi" olarak değiştirilmesi talebinin Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı