



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ NEDENİYLE İZLENEN ÇOCUK VE
ADÖLESANLARIN RETROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Nur Şeyma Zengin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2020



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ NEDENİYLE İZLENEN ÇOCUK VE
ADÖLESANLARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nur Şeyma Zengin

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Seda Geylani GÜLEÇ
Uzm. Dr. Elif SAĞSAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan, her zaman yanımda olan ve uzmanlık tezimi hazırlarken her aşamada bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam, klinik şefimiz, eğitim sorumlumuz aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Seda Geylani Güleç'e,

Tez yazımım sırasında kilometrelerce uzakta olmasına rağmen yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, araştırmanın konusu, veri toplama ve sonuçların değerlendirilmesi aşamasında yapmış olduğu katkılardan dolayı diğer tez danışmanım Uzm. Dr. Elif Sağsak'a,

Yine Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bu uzun yolculukta birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her konuda birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, her türlü maddi manevi desteğini esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nur Şeyma Zengin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
EKLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	3
2.2.TİROİD BEZ EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.3.TİROİD HORMON SENTEZİ.....	5
2.3.1.Tiroid Hormon Sentezinde İyotun Rolü.....	7
2.4.TİROİD HORMON ETKİ MEKANİZMALARI.....	8
2.5.TİROİD HORMON LABARATUVAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
2.6.TİROİD BEZİ ULTRASONOGRAFİSİ.....	13
2.7.HİPOTİROİDİ.....	15
2.7.1.Epidemiyoloji-Prevelans.....	16
2.7.2.Bebeklerde ve Çocuklarda Hipotiroidizm Etyolojisi.....	17
2.7.2.1.Primer Hipotiroidizm.....	17
2.7.2.1.1.Konjenital Hipotiroidizm.....	17
2.7.2.1.2.Edinilmiş Hipotiroidizm.....	19
2.7.2.1.2.1.Hashimoto Tiroiditi.....	19
2.7.2.1.2.2.İyot Eksikliği.....	20
2.7.2.1.2.3.İlaçlar, Radyasyon ve Cerrahi.....	22
2.7.2.2.Santral Hipotiroidizm.....	24
2.7.2.3.Periferik (ekstra tiroidal) Hipotiroidizm.....	25
2.7.2.3.1.Tüketimsel Hipotiroidizm.....	25

2.7.2.3.2.Tiroid Hormon Direnci.....	25
2.7.2.3.3.Hasta Ötiroid Sendromu.....	26
2.7.2.3.4.Taşıyıcı Proteinlerdeki Anomaliler.....	27
2.7.3.Hipotiroidizm Klinik Bulguları.....	27
2.7.4.Hipotiroidizm Tanısı.....	31
2.7.4.1.Konjenital Hipotiroidi Tanısı.....	32
2.7.4.2.Edinilmiş Hipotiroidi Tanısı.....	33
2.7.5.Hipotiroidizm Tedavisi.....	34
2.7.5.1.Konjenital Hipotiroidi Tedavisi.....	35
2.7.5.2.Edinilmiş Hipotiroidi Tedavisi.....	36
2.8.SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ.....	37
2.8.1.Subklinik Hipotiroidi Etyolojisi.....	38
2.8.1.1.Otoimmunit ve Hashimoto Tiroiditi.....	38
2.8.1.2.Obezite.....	39
2.8.1.3.Genetik Sendromlar ve Hastalıklar.....	39
2.8.1.4.İyot Eksikliği.....	41
2.8.1.5.İlaçlar ve Radyasyon.....	41
2.8.1.6.Endokrin Sistemi Etkileyen Ajanlar.....	42
2.8.1.7.Konjenital Subklinik Hipotiroidi.....	43
2.8.2.Subklinik Hipotiroidi Kliniği.....	43
2.8.3.Subklinik Hipotiroidinin Doğal Seyri.....	46
2.8.4.Subklinik Hipotiroidinin Yönetimi.....	47
2.8.5.Tedavi Edilmeli mi Edilmemeli mi?	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1.ARAŞTIRMA MODELİ.....	51
3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	51
3.3.ÇALIŞMA YÖNETİMİ.....	51
3.4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	52
3.5.ETİK KURUL İZNİ.....	53
4.BULGULAR.....	54
5.TARTIŞMA.....	69
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85

7.KAYNAKLAR.....	89
8.EKLER.....	107



KISALTMALAR

AÇSAP	: Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
AEİ	: Antiepileptik ilaç
Anti-Tg	: Tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikoru
ATA	: American Thyroid Association
ATP	: Adenozin trifosfat
DIT	: Diiyodotirozin
DUOX 2	: Dual oksidaz 2
ETA	: European Thyroid Association
ESPE	: European Society for Pediatric Endocrinology
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
HT	: Hashimoto tiroiditi
KBZ	: Karbamazepin
KNHANES	: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey
LT-3	: Liotironin
LT-4	: Levotiroksin
MIT	: Monoiyodotirozin
OÇÇ	: Okul çağı çocukları
OKZ	: Okskarbazepin
rT3	: Reverse triiyodotironin
SDS	: Standart sapma skoru
SH	: Subklinik hipotiroidi
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	: Tiroglobulin
TİM	: Türkiye İyot Monitorizasyon

TDM	: Türkiye Durum Belirleme
TPO	: Tiroid peroksidaz
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TSHB	: Tiroid stimüle edici hormon beta altbirimi
TSH-R	: Tirotropin reseptörü
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TRHR	: Tirotropin salgılatıcı hormon reseptörü
ÜİK	: Üriner iyot konsantrasyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VPA	: Valproik asit



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ortalama toplum idrar iyot değerleri ve beslenme durumu.....	8
Tablo 2: Amerikan Tiroid Birliği hipotiroidi klasifikasyonu.....	15
Tablo 3: European Thyroid Association hipotiroidi klasifikasyonu.....	16
Tablo 4: Tiroid fonksiyonunu etkileyen pediyatrik ilaçlar.....	23
Tablo 5: Çocuklarda hipotiroidizm belirtileri ve bulguları.....	28
Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü Guatr Sınıflaması.....	29
Tablo 7: Pediyatrik hipotiroidizm için levotiroksin (L-T4) replasmanı dozu.....	36
Tablo 8: Genel özellikler.....	54
Tablo 9: Çalışma parametrelerinin dağılımı.....	55
Tablo 10: Başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	57
Tablo 11: Subklinik hipotiroidi etiyojisi.....	58
Tablo 12: Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların değerlendirilmesi.....	59
Tablo 13: İdrar iyotu gruplarına göre iyotlu tuz kullanımının değerlendirilmesi.....	60
Tablo 14: Başvuru ve son kontroldeki TSH, sT4, sT3 düzeylerinin değerlendirilmesi.....	60
Tablo 15: İlaçsız takip edilenlerde; subklinik hipotiroidi devam eden ve ötiroid olan hasta grupları arasında ilk ve son başvuru yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, ve VKİ SDS parametrelerinin değerlendirilmesi.....	61
Tablo 16: İlaçsız takip edilen hastalarda; takipte ötiroid olan veya SH devam eden gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKİ SDS parametrelerinin ilk ve son başvuru farklarının değerlendirilmesi.....	62
Tablo 17: Hastalar BMI SDS değerlerine göre sınıflandırıldığında subklinik hipotiroidinin doğal gidişatı.....	63
Tablo 18: Vücut kitle indeksi gruplarına göre başlangıç ve son geliş TSH ortalamalarının değerlendirilmesi.....	64
Tablo 19: Vücut kitle indeksi gruplarına göre sonuç değerlendirilmesi.....	64
Tablo 20: Sonuca göre başlangıç TSH ve T4 ortalamalarının değerlendirilmesi.....	65
Tablo 21: Toplamda ve ilaçsız takip edilenlerde yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKİ SDS parametrelerinin ilk başvuruya göre son başvurudaki değişimin değerlendirilmesi.....	66

Tablo 22: Uzama hızı SDS hesaplanamama nedenlerinin dağılımı.....	67
Tablo 23: Uzama hızı SDS değerlerinin sağlıklı çocuklarla kıyaslanması.....	67
Tablo 24: Hastalara ilaç başlama sebepleri.....	68



ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1: Tiroid bezi anatomisi.....	3
--	---



EKLER LİSTESİ

EK.1.ETİK KURUL ONAYI.....	107
EK.2. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ KONUSU ONAYI.....	108
EK.3.ÖZGEÇMİŞ.....	110



ÖZET

Giriş: Subklinik hipotiroidizm, hipotiroidizmin klinik özellikleri olmadan, normal tiroid hormon konsantrasyonu ve istatistiksel olarak tanımlanmış referans sınırının üstünde tiroid stimüle edici hormon (TSH) serum seviyeleri (genelde 4,5-10 mIU/L) ile karakterize biyokimyasal bir durumdur. Pediatrik popülasyonda prevalansı %2'nin biraz altındadır. Subklinik hipotiroidinin doğal seyri büyük oranda etiyolojisine bağlıdır. Pediatrik yaşta SH etiyolojisi tiroidal veya tiroidal olmayan nedenlere bağlı olabilir. Bazen etiyolojide herhangi bir neden saptanamaz. Bu durum idiyopatik subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Literatürde subklinik hipotiroidili çocukların nasıl takip edileceği ve ne durumda tedavi başlanacağı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda çocukluk çağında subklinik hipotiroidinin takip ve tedavi endikasyonlarını belirlemek için, çocuk endokrin polikliniğine başvuran subklinik hipotiroidili hastaların doğal seyrini, etiyolojik nedenlerini, aşık hipotiroidiye ilerleme risk faktörlerini ve subklinik hipotiroidinin büyüme üzerine olan etkilerini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmada Ocak 2016-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemizin çocuk endokrin polikliniğine başvuran 3 ay-18 yaş arası, en az iki ölçüm ile TSH düzeyi 5-10 mIU/L olan, başlangıçta hipotiroidi tedavisi almayan ve en az 6 ay süre ile izlenen tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, TSH, serbest T4, serbest T3, tiroid otoantikorları, idrar iyot düzeyi ve tiroid ultrasonografisi gibi verileri retrospektif olarak incelendi. Hipotiroidi kliniği, tiroid malignensisi, santral hipotiroidisi olanlar ve tiroid ilacı kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken Shapiro Wilks testi, Oneway Anova testi, Student t testi, Paired Sample t testi, tek örneklem oran testi, tek örneklem t testi, Fisher Freeman Halton testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 52'si (%46,8) erkek ve 59'u (%53,2) kız olmak üzere toplam 111 hasta dahil edildi. Çocukların ilk başvuru yaşları 4 ay ile 17 yıl arasında

değişmekte olup, ortalaması $8,28 \pm 4,39$ yaşıdır. Çalışmaya alınan hastaların takip süresi 6-36 aydır. Çalışmaya dahil edilen çocukların 45'i (%40,5) kontrolde ötiroid olurken, 49'unda (%44,2) subklinik hipotiroidi devam etmiş ve 17'sinde (%15,3) TSH değerinin 10 mIU/L üstüne çıkması, hipotiroidi kliniği olması ve aşikar hipotiroidiye dönmesi sebebiyle ilaç tedavisi başlanmıştı. Etiyolojide hastaların 70'inde (%63) herhangi bir neden saptanamadı, 19'unda (%17,1) Hashimoto tiroiditi, 10'unda (%9) iyot eksikliği, 9'unda (%8,1) obezite, 5'inde (%4,5) antiepileptik kullanımı, 4'ünde (%3,6) Down Sendromu tanısı varlığı görüldü, 1'inde (%0,9) radyoterapi ve kemoterapi alma, 1'inde ise (%0,9) konjenital tiroid sağ lob agenezisi saptandı. Takipte aşikar hipotiroidiye dönen çocukların başlangıç TSH düzeyleri, ötiroide dönen çocuklardan anlamlı şekilde yüksekti ($p:0,013$). Zayıf, normal ve fazla kilolu çocukların TSH düzeyleri takipte anlamlı düşme eğilimindeyken; obez çocukların ilk başvuru TSH düzeyi son başvuru TSH düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç tedavisi başlanmayan subklinik hipotiroidili hastaların VA, boy ve VKI SDS değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Uzama hızı SDS değerleri yaşıtlarından istatistiksel olarak farklı değildi.

Sonuç: Çalışmamızda çocuklarda subklinik hipotiroidinin genelde tedaviye gerek duyulmadan kendini sınırlıyan bir durum olduğu desteklenmiştir. Ancak takip süresi ve tedavi endikasyonları belirsizliğini korumakta olup daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, çocuk

ABSTRACT

Introduction: Subclinical hypothyroidism is a biochemical condition characterized by serum levels of thyroid stimulating hormone (usually 4,5-10 mIU / L) above the statistically defined reference limit and normal thyroid hormone concentration without clinical features of hypothyroidism. It is just under 2% in the pediatric population. The natural course of subclinical hypothyroidism largely depends on its etiology. In the childhood, the etiology of SH can be attributed to thyroidal or non-thyroidal causes. Sometimes, no cause can be identified in etiology. This condition is called idiopathic subclinical hypothyroidism. In the literature, there is no consensus on how to follow up and when to start treatment children with subclinical hypothyroidism. In our study, we aimed to investigate the effects of subclinical hypothyroidism on growth, natural history, etiological causes, and risk factors for progression to overt hypothyroidism in patients with subclinical hypothyroidism who applied to the pediatric endocrine outpatient clinic to determine the follow-up and treatment indications of subclinical hypothyroidism in childhood.

Materials and methods: Our study was designed as a single-center retrospective study. In the study, data such as age, gender, body weight, height, TSH, free T4, free T3, thyroid autoantibodies, urine iodine level and thyroid ultrasonography of all patients; who applied to the pediatric endocrine outpatient clinic of our hospital between January 2016 and December 2019, who had TSH level of 5-10 mIU/L with at least two measurements, who did not receive initial hypothyroid treatment and were followed for at least 6 months; were retrospectively analyzed. Initially, those with overt hypothyroidism clinic, those with thyroid malignancy, those using medication for thyroid disease, and those with central hypothyroidism were excluded from the study. For statistical analysis, a program called IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) was used. While evaluating the study data, Shapiro Wilks test, Oneway Anova test, Student t test, Paired Sample t test, single sample rate test, single sample t test, Fisher Freeman Halton test and Pearson correlation analysis were used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 111 patients, 52 (46,8%) boys and 59 (53,2%) girls, were included in the study. The first application age of the children is range from 4 months and 17 years, and the mean age is $8,28 \pm 4,39$. The follow-up period of the patients included in the study is 6-36 months. While 45 (40,5%) of the children included in the study became euthyroid at the last control, subclinical hypothyroidism continued in 49 of the children (44,2%). In 17 of the children (15,3%), drug treatment was started due to the TSH value rising above 10 mIU/L, presence of the clinical finding of hypothyroidism, and turn into overt hypothyroidism. In 17 of the children (15,3%), drug treatment was started due to the TSH value rising above 10 mIU / L, presence of the clinical finding of hypothyroidism, and the tendency towards overt hypothyroidism for various reasons. In etiology, no cause was detected in 70 (63%), Hashimoto thyroiditis in 19 (17,1%), iodine deficiency in 10 (9%), obesity in 9 (8,1%), antiepileptic use in 5 (4,5%), 4 (3,6%) diagnosis of Down syndrome, 1 (0,9%) receiving radiotherapy and chemotherapy, 1 (0,9%) congenital thyroid right lobe agenesis was found. Initially TSH levels of children who returned to overt hypothyroidism at follow-up were significantly higher than children with euthyroids ($p: 0,013$). While TSH levels of low weight, normal and overweight children tend to decrease significantly in follow-up; The first application TSH level of obese children was not statistically significant from the final application TSH level. There was no statistically significant change between the first application body weight, height and BMI SDS values of the patients with subclinical hypothyroidism who did not receiving treatment during follow-up, compared to the last application values. Height velocity SDS were not statistically different from peers.

Conclusion: In our study, it was supported that subclinical hypothyroidism in children is generally a self-limited condition without the need for treatment. However, follow-up and treatment indications remain uncertain, and more randomized controlled studies are needed.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, overt hypothyroidism, child

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidizm (SH), normal tiroid hormon konsantrasyonu ve hipotiroidizmin klinik özellikleri olmadan, istatistiksel olarak tanımlanmış referans sınırının üstünde tiroid stimüle edici hormonun (TSH) serum seviyeleri (genelde 4,5-10 mIU/L) ile karakterize biyokimyasal bir durumdur[1, 2]. SH normal serbest tiroksin (sT4) seviyelerine eşlik eden yenidoğan döneminde 6-20 mIU/L TSH düzeyi ve yenidoğan döneminden sonra 4,5-10 mIU/L TSH düzeyi ile tanımlanabilir[2].

SH prevalansı pediatrik popülasyonda %2'nin biraz altındadır[3]. Yetişkinlerde SH, insanların %4-20'sinde görülebilen ve aşikar hipotiroidizme doğru ilerleme eğilimi gösteren nispeten yaygın bir hastalıktır[4]. SH'nin etiolojisinde Hashimoto tiroiditi (HT), iyot eksikliği, bazı sendromlar ve genetik sebepler, ilaçlar, raydoaktif iyot tedavisi ve parsiyel tiroidektomi yer almaktadır.

SH çoğunlukla klinik bulgu vermediği için gerçekte yalnızca biyokimyasal bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Erişkin hastalarda olduğu gibi SH'li çocuklarda da tedavisi tartışmalıdır. Çocuklarda ve ergenlerde SH'nin aşikar hipotiroidizme dönüşme riski belirgin şekilde düşüktür[5-7]. Tedavi edilmemiş SH'nin etkileri tam olarak tanımlanmamıştır. Çocuklarda aşikar hipotiroidinin nörobilişsel gelişimi ve büyümeyi ciddi şekilde etkilediği bilinmesine rağmen SH'nin etkileri hala aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu durumun yönetimi zordur[2].

Çocuklukta SH genellikle asemptomatik olsa da, klinik hiç belirti olmamasından hipotiroidizmin aşikar semptomlarına kadar geniş ölçüde değişebilir[8]. SH'de klinik bulgular, aşikar hipotiroidi ile kıyaslandığında sıklıkla tipik değildir ve hastaların yaşı ile ilişkili olarak değişmektedir[9]. Deri kuruluğu, saç dökülmesi, soğuk intoleransı, kolay kilo alma gibi bazı yakınmalar veya bulgular olabilmekte; ancak net olmamakla birlikte, hipotiroidi dedirtmemektedir[10]. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanı sıra erken puberte ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır[11]. En dikkat çeken bulgulardan biri de boy kısalığı ile sonuçlanan uzama hızının azalmasıdır. Büyüme gecikmesi başlangıçta sinsi olma eğilimindedir ve diğer semptomların ortaya çıkmasından birkaç yıl önce ortaya çıkabilir[12]. İskelet

olgunlaşması gecikir ve bu nedenle kemik yaşı ve boy yaşı kronolojik yaştan daha azdır[13]. Ancak SH’de görülen hafif yüksek TSH’nın büyüme üzerindeki etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Guatr, hipotiroidiye bağlı klinik bulguların varlığı, antitiroid antikörlerin pozitifliği, TSH düzeyinde giderek yükselme durumunda SH’nin tedavi edilmesi önerilmektedir[14]. Ancak guatrı olmayan ve tiroid otoantikörleri negatif olan olgularda genellikle tedavi gerekmediği belirtilmiştir[8]. TSH değeri >10 mIU/L üzerinde olan olgularda ise guatr varlığına bakılmaksızın tedavi önerilmiştir[12].

Literatürde SH’li çocukların izlemleri ve tedavi endikasyonları konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmada SH’li hastaların takip ve tedavi endikasyonlarını, aşikar hipotiroidi gelişme risk faktörlerini ve klinik olarak büyüme üstüne olan etkilerini araştırmayı planladık.

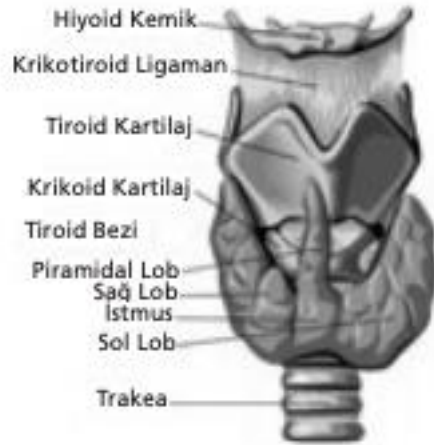
2.GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi, trakeanın hemen önünde sağ ve sol loblar, istmus ve bazen de troglissal duktusun bir kalıntısı olan piramidal lobdan oluşan 15- 20 gr ağırlığında bir bezdir[15].

Tiroid bezi, ikinci ve üçüncü trakeal halkalarda üst trakea orta çizgisini geçen isthmus ile bağlanan iki loba ayrılır. Anatomik pozisyonunda, tiroid bezi sternotiroid ve sternohyoid kasların arka tarafında bulunur, krikoid kıkırdak ve trakeal halkaların etrafına sarılır. Genellikle vertebral C5-T1 seviyelerine karşılık gelen laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur. Tiroid trakeaya lateral süspansiyon ligament veya Berry ligament olarak adlandırılan bağ dokusunun konsolidasyonu yoluyla bağlanır. Bu bağ, tiroid loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroid bezi, yemek borusu, farinks ve trakea ile birlikte, boynun pretrakeal fasya ile bağlanan viseral bölmesinde bulunur. Tiroid bezi tipik olarak, her lobun arka tarafındaki Zuckerkandl tüberkülü olarak adlandırılan bir piramidal uzantı içerir. Bu genel özelliklere rağmen, tiroid bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir[16].

Resim 1: Tiroid bezi anatomisi



[17]

2.2.TİROİD BEZ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid vücudun gelişen ilk endokrin bezidir; gelişimi gebeliğin üçüncü haftasında başlar ve yaklaşık on birinci haftasında biter[18]. Tiroid bezinin gelişimini sağlayan ilk sinyalin ne olduğu bilinmemektedir. Tiroid bezinin gelişimi ve boyna inışı TITF1/NKX2 (14q13), FOXE1 VE PAX 8 (2q12-14) gibi transkripsiyon faktörlerinin düzenli ve uygun bir şekilde çalışmaları sonucunda gerçekleşir. Erken tiroid organogenezinde görevli diğer transkripsiyon ve büyüme faktörleri HHEX1, HOXA3 ve fibroblast büyüme faktör ailesinin üyeleridir[19].

Tiroid, endodermden oluşan faringeal poşlardan kaynaklanır. Dilin tabanına yakın birinci ve ikinci faringeal keseler arasında ortaya çıkar. Tiroid gelişimi, ilkel farenksten divertiküler bir büyüme olarak başlar[16]. Tiroid bezinin bu köken noktasına daha sonra foramen çekum denir. Bu orta hat yapısı, genişleme, bifurkasyon, lobule olma ve farenksten ayrılma gibi ardışık değişikliklere uğrar[18]. Gebeliğin üçüncü haftasından sonra, yaklaşık 20-24 gün boyunca, ilkel farenksin endodermal hücreleri çoğalır ve tiroid divertikülü oluşturur. Gebeliğin beşinci haftasından başlayarak, yedinci haftanın sonuna kadar tiroid divertikülü orta hat boyunca kaudal olarak göç eder, önden hyoid kemiğe ve laringeal kıkırdağa geçer[20]. Kaudal göç süresince, tiroid alanının faringeal bölgesi dar bir sap oluşturmak üzere kasılır ve tiroglossal kanal oluşur[19]. İnışı sırasında tiroid, tiroglossal kanal ile dile bağlanır[16].

Erken inişte tiroid içi boştur ancak daha sonra göç sırasında tiroidin foliküler elementleri oluşmaya başlar. Tiroidin sağ ve sol loblara bölünmesi gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir. Ayrıca, beşinci hafta boyunca, ultimobranşiyal cisimler 4-5. faringeal poşlardan ortaya çıkar. Ultimobronşiyal cisimler nihayetinde kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynayan parafoliküler C hücrelerine ayrılır. Parafoliküler C hücreleri daha sonra tiroid içine yayılır, ancak genellikle tiroidin superolateral bölümlerinde sınırlı kalırken, tiroidin alt üçte biri çoğunlukla bu hücrelerden yoksundur. Tamamen gelişmiş C hücreleri, osteoklast fonksiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu azaltan kalsitonin salgılar[20].

Gebeliğin yedinci haftasında, tiroid boyunda son hedefine ulaşır. Normalde, tiroglossal kanal onuncu gebelik haftasında, eski varlığını sadece foramen çekuma dejenere olarak gösterir. Bazı durumlarda, kanalın eksik obliterasyonu tiroglossal

kanal kistleri, lingual tiroid veya piramidal bir lob gibi anormalliklere yol açabilir. Hücrel farklılaşma ve olgunlaşma, daha sonra tiroidin onikinci gebelik haftasında fonksiyonel olarak olgunlaşmasına kadar devam eder[20].

Gestasyonun 10-12. haftasında embriyogenez büyük oranda tamamlanmıştır. Bu dönemde küçük folikül prekürsörleri görülebilir, tiroglobulin (Tg) folliküler aralıkta belirlenebilir, iyot alımına ve organifikasyonuna ait ilk kanıtlar elde edilebilir. Tg insan fetal dolaşımında 27-28. haftalarda saptanabilir. Her ne kadar ölçülen hormonların bir kısmının anneden geçmiş olma olasılığı bulunsada düşük konsantrasyonlarda tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), fetal serumda 10-12. haftalarda bulunabilir. Fetusta dolaşımda bulunan T3 düzeyleri düşüktür, doğumda yaklaşık 0,5-0,6 ng/mL'dir. Ancak dolaşımdaki düşük T3 düzeylerine rağmen fetal beyin T3 düzeyleri, 20-26. haftalarda erişkinlerdekisinin %60-80 i kadardır[19].

Gestasyonun 10-11. haftasında tiroid bezi iyot almaya başlar. Ancak fazla iyota maruz kalınca fetal tiroid bezinin iyot alımını azaltabilme yeteneği gestasyonun 36-40. haftalarına kadar gerçekleşemez. Bu nedenle fazla iyota maruz kalan prematür bebeklerin zamanında doğmuş bebeklere göre, hipotiroidizm geliştirmeleri daha olasıdır[19].

2.3.TİROİD HORMON SENTEZİ

Tiroid hormonu fonksiyonu hipotalamusta başlar, Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamik-hipofizyal portal sistem aracılığıyla ön hipofiz bezine ulaştığında TSH salınımı uyarılır. TRH, hipotalamusun periventriküler çekirdeğinden (PVN) salınır, daha sonra TRH, ön-hipofiz bezindeki TRH reseptörlerine bağlanır ve bu G-protein kenetli reseptörün aracılık ettiği bir sinyal kaskadına neden olur. Bu, inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve 1,2-diasilgliserol (DAG) oluşturmak üzere fosfatidilinositol 4,5-P (PIP) hidrolizini uyaran fosfoinositide spesifik fosfolipaz C'nin aktivasyonuna yol açar. Bu ikincil haberciler hücre içi kalsiyum ve protein kinaz C aktivasyonunda artışları uyarır, bu da downstream gen aktivasyonuna ve TSH transkripsiyonuna yol açar[21].

Dolaşımdaki tiroid hormonundan gelen geri bildirime yanıt olarak ön hipofiz tarafından salgılanan TSH kana salındığında tiroid bezine gider ve doğrudan tiroid foliküler hücresinin bazolateral tarafındaki Tirotropin reseptörüne (TSH-R)

bağlanır[22]. TSH-R, bir G-proteinine bağlı reseptördür ve aktivasyonu, adenilat siklaz ve hücre içi cAMP seviyelerinin aktivasyonuna yol açar. cAMP'deki artış, tiroid peroksidaz (TPO) enziminin aktivasyonu, Tg sentezi ve kan dolaşımından iyodür alımı da dahil olmak üzere tiroid bezinin foliküler hücrelerini aktive eder[21].

Öncelikle iyot, Na/K-ATPaz tarafından üretilen elektrokimyasal gradyanta bağlı bir süreçle sodyum / iyodür pompası (Na/I simporter) aracılığıyla bu hücreler tarafından alınır[23]. Tiroid hormonları tiroid bezindeki foliküler hücreler tarafından, Tg molekülünden sentezlenir[24]. Tiroid foliküllerinde, iyodür, Tg proteininin tirozin kalıntılarının fenolik halkasına kovalent olarak bağlanır; TPO enzimi ve uygun konsantrasyonda hidrojen peroksit (H_2O_2) bu reaksiyon için gereklidir[25]. Bu kovalent bağların oluşumu, T3 ve T4'ün yapı taşları olan monoiyodotirozin (MIT) kalıntılarını oluşturur. Tg, tiroid hormonu üretimi için gerekli olan tirozin amino asit kalıntılarını içeren foliküler hücrelerin lümeninde bulunan bir proteindir. TPO ilk olarak iyodu iyodide (I^-) okside ederek ve bunları tirozine kovalent olarak bağlayarak MIT ve diiyodotirozin (DIT) moleküllerini oluşturmaya yardımcı olur. TPO daha sonra, Tg molekülü içinde T4 ve T3 oluşturmak için MIT ve DIT kalıntılarını birleştirir. T3 bir MIT ve bir DIT molekülü birleştirilerek yapılırken T4 iki DIT molekülü birleştirilerek yapılır[21].

Tiroid bezi tarafından üretilen ana hormonlar T4, T3 ve reverse triiyodotironin (rT3) olup, bunlar ön hipofizden salınan TSH tarafından kontrol edilir[21]. Dolaşımdaki T4 uzun bir yarı ömre (yaklaşık 7 gün) sahiptir ve periferik dokularda biyolojik olarak T4'ten 15 kat daha aktif hormon T3'e dönüştürülen bir prohormon görevi görür. Dolaşımdaki T3'ün yaklaşık %20'si doğrudan tiroid tarafından salgılanır[26]. Bu nedenle minimal sirkadyen ritim haricinde serum T3 seviyeleri uzun zaman aynı kalır[27].

TSH reseptörünü uyardığında T3 ve T4 molekülleri dolaşıma bırakılır. Bu hormonlar vücudun homeostazını sürdürmek için uygun bir feed back mekanizmasıyla senkronize olarak çalışır. T3 veya T4 seviyelerinde bir artış olduğunda, sırasıyla TRH ve TSH salınımını azaltmak için hipotalamusa ve ön hipofize gidebilirler. T3 ve T4 seviyeleri azaldığında, T3 ve T4 seviyelerini arttırmaya yardımcı olmak için TRH ve TSH genleri açılır. Dolaşıma geçtiğinde T3 ve T4 metabolik etkilerini kalp, kemik ve beyin dahil olmak üzere birçok organ üzerinde uygular[21].

Tiroid hormonları dolaşımında proteinlere bağlı halde bulunurlar. Az miktarda bulunan serbest formları ise biyolojik olarak aktif olan formlarıdır (serbest triiyodotironin (sT3), sT4) [15]. T3 ve T4'ün tiroid bezinden salgılanması büyüme faktörlerinden etkilenir ve kadınlarda seks steroidleri tarafından modüle edilir[28]. Ergenlik döneminde T3 artarak evre II sırasında zirve olurken, T4 ergenlik başlangıcında azalmaya başlar ve evre IV'ten sonraki seviyelenmeye kadar düşmeye devam eder[28, 29]. T4'teki düşüş muhtemelen periferdeki T3'e dönüşümünün bir sonucudur[30].

2.3.1.Tiroid Hormon Sentezinde İyotun Rolü

Tiroid hormonu fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisi diyet yoluyla alınan iyottur[31]. Tiroid hormonlarının normal miktarlarda üretimi için yeterli iyot alımı gereklidir[15]. Günlük önerilen iyot dozu erişkinler için 150 µg/gün, çocuklar için 90-120 µg/gün, prematür süt çocukları için 40 µg/gün ve gebeler için 200 µg/gündür[15]. İyot, tiroid bezi içerisinde bir takım basamaklardan geçerek T4 ve T3'ün yapısına girer[15]. İyot eksikliğinde, iyot yakalanması ile birlikte tiroisit proliferasyonunu ve hormon yapımını uyaran TSH salgısı artar. Tg salgısı artar fakat iyot düzeyinin düşük olması nedeni ile MIT ve T3 sentez ve salgısı, DIT ve T4'e oranla daha fazla gerçekleşir. İyot eksikliği ayrıca periferde T4'ün T3'e dönüşümünü artırır[19].

Üriner iyot atılımı son zamanlarda diyetle iyot alımı ve bir popülasyonda iyot durumunu izlemek için kullanılır [32]. Diyetle alınan iyotun yaklaşık %90'ı idrarla atılır[33]. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, 50 ila 100 µg/L arasında bir ortalama idrar iyot konsantrasyonu, okul çağındaki çocukların popülasyonunda hafif iyot eksikliğini gösterir. DSÖ yetersiz beslenen çocuklarda olduğu gibi, kreatinin atılımı düşük olduğunda, idrarda iyotun kreatinin oranı önyargılı olabileceğinden, idrar iyot konsantrasyonunun µg/L cinsinden ifade edilmesini önerir [32]. İyot eksikliği idrar iyot atılımına göre sınıflandırılır. İdrar iyot konsantrasyonu; hafif iyot eksikliğinde 50-99 µg/L, orta iyot eksikliğinde 20-49 µg/L ve şiddetli iyot eksikliğinde <20 µg/L'nin altındadır[34].

Tablo 1: Ortalama toplum idrar iyot değerleri ve beslenme durumu

Medyan İdrar İyotu (µg/L)	İyot Alımı	İyot Durumu
< 20	Yetersiz	Şiddetli iyot eksikliği
20-49	Yetersiz	Orta iyot eksikliği
50-99	Yetersiz	Hafif iyot eksikliği
100-199	Yeterli	Optimal
200-299	Fazla	Duyarlı gruplarda iyotlu tuz verilmesini takip eden 5-10 yıl içinde iyot kaynaklı hipertiroidizm riski
>300	Aşırı	Olumsuz sağlık sonuçları riski (iyot kaynaklı hipertiroidizm, otoimmün tiroid hastalıkları)

[34]

2.4.TİROİD HORMON ETKİ MEKANİZMALARI

Tiroid hormonlarının prenatal etkinlikleri hipofiz, beyin ve kemikte gözlenirken; kahverengi yağ dokusu, karaciğer, kalp ve derideki etkinlikleri ancak postnatal gözlenir[19].

Tiroid hormonu, kalp, santral sinir sistemi, otonom sinir sistemi, iskelet sistemi, büyüme-gelişme, gastrointestinal sistem, vücut ısısı regülasyonu, lipid, karbonhidrat, enerji metabolizması dahil vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkiler[21, 35].

19. yüzyılın ikinci yarısında kretinizmin birincil nedeni olarak tiroid hormonu eksikliğinin keşfedilmesinden bu yana, embriyonik beyin gelişiminde tiroid

hormonunun (TH) önemli rolü belirlenmiştir. Bununla birlikte, tiroid hormon eksikliği ve fonksiyon bozukluklarının tedavisindeki ilerlemelere rağmen, beyin oluşumundaki TH fonksiyonunun etkisi tam olarak anlaşılamamıştır[36]. Tiroid hormonları T4 ve T3 beyin gelişimi ve fonksiyonu için çok önemlidir. TH etkisi esas olarak aktif hormon T3'ün nükleer reseptörlerle etkileşimi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile gerçekleştirilir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, TH'nin nöronal göçü, kortikal laminasyonu, kortikal devre oluşumunu, nöral hücrelerin farklılaşmasını ve miyelinizasyonu kontrol ettiğini göstermektedir. TH eksikliği kritik prenatal aşamalarda yeterli tedavi yapılmadıkça kalıcı ve geri döndürülemez beyin hasarı ile sonuçlanır[37]. Yapılan bir çalışmada, tiroid hormon eksikliği tedavi edilmediğinde IQ'da 6 puanlık bir kayıp olduğu gösterilmiştir[38].

Süt çocukluğu ve çocuklukta, uzun süreli tedavi edilmemiş hipotiroidizm; belirgin büyüme geriliğine, büyüme hızının azalmasına ve epifizyel büyüme plağında ossifikasyon gecikmesine neden olur. Bu da perinatal dönemin ikinci hedefinin kemik olduğunu gösterir[19].

Tiroid hormonu kahverengi yağ dokusu içinde bulunan termogenin transkripsiyonunu uyarır. Termogenin nükleotid fosforilizasyonunu ayıran ve enerjinin adenosin trifosfat (ATP) olarak depolanmasını sağlayan benzersiz bir proteindir. Çocuk büyüdükçe titreyerek oluşan termogeneze daha fazla önem kazanır ve kahverengi yağ dokusu kaybolur.

Tiroid fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri iki yüzyıldan uzun bir süredir belgelenmiştir[39]. Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmeyi sağladığı gibi başta kalp olmak üzere dokuların katekolaminlere olan hassasiyetini artırarak sempatik sistem etkileriyle vücudun enerji ve ısı üretimini de içeren bir seri homeostatik fonksiyonları düzenler[40]. Mitokondride hücre içi reseptörlerine bağlandığında, besin parçalanmasında ve ATP üretiminde artışa neden olurlar. ATP'nin oluşumu, reaksiyonlarının bir yan ürünü olarak vücut sıcaklığının artmasına neden olarak yüksek bir ısı seviyesine yol açar[21]. Tiroid hormonları kan basıncını düzenlemek için kalp atış hızını artırırken vazodilatörler olarak çalışır. Yüksek tiroid hormon seviyeleri metabolizmayı artırır ve hipotalamik refleks yanıtlarını uyaran ısı üretimini artırır. Bu hipotalamik tepkiler, kan akışını artırmak ve ısyı dağıtmak için büyük ölçüde deride arteriyollerin vazodilatasyonunu

başlatırken aynı zamanda kan basıncını sabit tutmak için kalp atış hızını ve atım hacmini arttırır[41].

T3, eNOS'un up regülasyonu yoluyla NO aracılı gevşemeyi sağladığı gibi endotel kaynaklı hiperpolarize faktör (EDHF)'de bir siklik adenosin monofosfat aracılı artış yoluyla endotel bağımlı gevşemeyi de sağlar[42]. EDHF, voltaj kapılı kalsiyum kanallarından kalsiyumun akmasını önleyerek vasküler düz kasın büzülmesini önler. T4, kalsiyum / kalmodulin ilişkili düzenleyici mekanizmaları inhibe ederek vasküler kasılmayı doğrudan inhibe eder[43]. Beyin kan akımı, tiroid hormonlarındaki artışlar sırasında değişmeden kalır[41]. Gastrointestinal kanalda, hareketlilik artışına neden olabilir[21]. Klinik olarak, hem tiroid hormonu fazlalığı hem de eksikliği, atriyal ve ventriküler aritmiler, aterosklerotik vasküler hastalık, dislipidemi ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere kardiyovasküler bozuklukları indükleyebilir veya şiddetlendirebilir, böylece erken morbidite ve ölüm riskine katkıda bulunabilir. Ayrıca, artan gözlemsel veri grubu, subklinik tirotoksikoz veya SH olan hastalarda kardiyovasküler riskin de artmış olabileceğini düşündürmektedir[44]. Bu hormonun etkileri, hormon seviyesinde bir artış veya azalmaya neden olan bir hastalık olduğunda daha iyi anlaşılır.[21].

2.5.TİROİD HORMON LABORATUVAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Serumda TSH ve tiroid hormon testinin gelişmesinden önce, bazal metabolizma hızı gibi tiroid hormonu durumunun biyolojik belirteçleri, tiroid fonksiyon bozukluğunu teşhis etmek ve ayrıca tiroid hormon replasman dozlarını titre etmek için kullanıldı[45]. Tiroid fonksiyon testi 1950'lerde total T4 (TT4) için indirekt bir testin geliştirilmesiyle başladı[46]. O zamandan beri, sürekli radyoimmün ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometri bazlı test teknolojisinin geliştirilmesi, hekimlere, TSH, T4, T3, tiroid hormonu bağlayıcı proteinlerin, Tg ve tanınan ilgi alanına sahip çeşitli otoantikörlerin doğru ve kesin ölçümünün bulunmasına yol açtı[46].

Feed back mekanizmaları, tiroid hormonlarının serum seviyeleri ile TSH arasında ters bir ilişki ile sonuçlanır, yani düşük T4 (hipotiroidizmde gözlemlendiği gibi)

ve yüksek T4 (hipertiroidizmde görüldüğü gibi) seviyeleri sırasıyla yüksek ve düşük TSH ile ilişkilidir.

Serum TSH düzeyindeki değişikliklerin sonucu oluşan dolaşımdaki tiroid hormonlarındaki değişiklikler arasındaki ilişki, tiroid hastalıklarının teşhisinde tiroid fonksiyonunun düzenlenmesinin anahtar rolündedir. İlişkinin kesin doğası tartışma konusudur, ancak TSH ve T4 arasındaki ilişki çoğu birey için inverse log-lineerdir ancak kişiye göre eşlik eden hastalıklar, ilaçlar, takviyeler, yaş, cinsiyet, etnik köken, iyot durumu, saat, sigara, otoantikorlar, heterofilik antikor düzeyi gibi faktörlerden etkilenir[47-50].

Normal bireylerde yaşla birlikte serum TSH seviyeleri azalır ve yetişkin referans aralıklarının kullanımı birçok yenidoğan çocuğun SH olarak değerlendirilmesine neden olur. Yaşa bağlı değişikliklerin yanı sıra, TSH'de gece ani bir artış vardır. Bu dalgalanma TSH seviyesinin hatalı yorumlanmasına yol açabilir[51].

Önemli olarak serum T4 düzeyi yarıya düştüğünde serum TSH düzeyinde 100 kata kadar artış gözlemlenebilir. Açıkçası, TSH'deki bu büyük değişiklikler T4'deki küçük değişikliklerden klinik laboratuvarlardaki rutin ölçümlerde kullanılmaya daha uygundur, ve bu hipotiroidizm yönetimi için güncel kılavuzlardaki tiroid bozukluklarının tanısında altın standart olarak kullanılmasını açıklamaktadır[52, 53].

Hipofiz hormonu TSH, tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde birincil biyobelirteç olarak kabul edilir ve hipotiroidizm hastalarında levotiroksin (LT-4) tedavisine rehber olarak kullanılır[50]. Bir biyobelirteç test sonucunun yorumlanması, normali anormal olandan ayırt etme yeteneğine bağlıdır. Normal TSH için popülasyon referans aralığı TSH seviyelerini etkileyebilecek şartların bulunmadığına inanılan normal bir popülasyonun aralığın üstünde ve altında %2,5 deneğin sıralandığı %95'ini içeren kısım olarak tanımlanır[52]. Referans aralıkları cihaza, laboratuvara ve popülasyona özgü olabilir ve normal veya anormal değerler yerel popülasyonlardan laboratuvara referans aralıkları kullanılarak aktarılabilir[54]. Kılavuzlar normal tiroid fonksiyonunu tanımlamak için yetişkinlerde TSH için 0,4-4mIU/L referans aralığını hedef göstermektedir[53]. Birçok çalışmada TSH'nın üst sınırı 4,2m UI/L alınmaktadır[38, 55-57].

Tiroid hormonları plazma proteinlerine (tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin[58]) bağlı olarak dolaşımda bulunur; ve biyolojik etkilerinden, dolaşımdaki küçük bir kısmı (%0,02–0,1) olan hormonunun bağlı olmayan serbest formu sorumludur[26]. Bunun sonucunda, metabolik olarak aktif kısım olan serum sT4'ü değerlendirme yöntemleri geliştirildi ve artık büyük ölçüde tiroid durumunun bir ölçüsü olarak serum TT4 ölçümünün yerini almıştır[59]. Çoğu klinik laboratuvarında bulunan doğrudan sT4 tahlilleri, sağlıklı ayaktan hastalarda genellikle güvenilirdir, ancak ciddi sistemik hastalığı veya protein bağlanma anormallikleri olan hastalarda yanlış olabilir, bu nedenle bu ortamda bu tür testleri yorumlarken dikkatli olunmalıdır[26].

Serum sT4'ün subnormal değerlendirmesi, serum TSH'nin yükseldiği primer veya serum TSH'nin normal veya düşük olduğu santral hipotiroidizm tanısı koymaya hizmet eder[60]. sT4'ün değerlendirilmesi, serum TSH'si haftalarca aylar boyunca düşük kalabileceği için daha önce hipertiroidisi olan antitiroid ilaçla tedavi edilen veya cerrahi veya radyoiyodinabilize hastalarda hipotiroidizmi saptamak için birincil testtir[61].

LT-4 replasmanında hipotiroidizmi olan hastaların izlenmesinde, dozlamadan önce T4'ün değerlendirilmesi için kan alınmalıdır çünkü LT-4 uygulamasından sonra seviye geçici olarak %20'ye kadar artacaktır[62].

T3 de T4 gibi başta TBG olmak üzere serum proteinlerine bağlanır (ancak daha az ölçüde (~%99,7)) [61]. Serbest T3 konsantrasyonunu değerlendirmek için direkt immünoanaliz geliştirilmiş ve halen kullanılmaktadır[63]. Bununla birlikte, serum T3 ölçümünün, ister toplam ister serbest olsun, hipotiroidizmde sınırlı bir kullanımı vardır çünkü yükselen TSH ile geriye kalan fonksiyon gösteren tiroid dokusunun hiperstimülasyonu ve tip 2 iyodotironin deiyodinazın upregülasyonu nedeniyle seviyeler genellikle normaldir[64]. Ayrıca, ciddi hastalığı olanlarda tiroid hastalığı yokluğunda T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azalması ve tiroid hormonunun artan inaktivasyonu nedeniyle T3 seviyeleri düşüktür[65, 66].

Serum TSH ölçümü, tiroid disfonksiyonu gösterme, primer hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasmanının değerlendirilmesi ve foliküler hücreden türetilmiş tiroid kanseri olan hastalarda baskılayıcı tedavinin değerlendirilmesi için birincil tarama testidir[61].

TSH pulsatil salınan ve diurnal varyasyon gösteren bir hormondur. TSH seviyeleri günlük olarak ortalama değerlerin yaklaşık %50'sine kadar değişebilir[67], daha yakın tarihli çalışmalar, aynı saatte seri olarak yapılan numunelerde %40'a kadar varyasyonu göstermiştir[68]. Değerler öğleden sonra en düşük ve uyku saati civarında en yüksek olma eğilimindedir. Bunun ışığında, serum TSH değerlerinin %40-50'ye kadar normal aralıktaki varyasyonları mutlaka tiroid durumundaki bir değişikliği yansıtmaz.

Serum TSH düzeyi, poliklinik hastalarının büyük çoğunluğu için primer tiroid fonksiyon bozukluğu için en iyi tarama testidir, ancak hastaneye yatırılan hastaları değerlendirmek, şüpheli veya mevcut merkezi hipotiroidizm olduğunda yeterli değildir[61]. Çoğu laboratuvarında, sT4 ölçümü yalnızca TSH aralık dışında olduğunda gerçekleştirilir. Avustralya'da yapılan geniş bir gözlemsel çalışma, sT4 ölçümlerini, serum TSH'sinin referans aralığının ($<0,2$ mIU/L veya > 6 mIU/L) açıkça dışında olduğu hastalara sınırlandırılması gerektiğini önermiştir[69].

2.6.TİROİD BEZİ ULTRASONOGRAFİSİ

Tiroid boynun orta çizgisinde bulunur. Bez, tipik olarak isthmus ile birbirine bağlı, yaklaşık 2. ve 3. trakeal halkaların seviyesinde larinks ve trakeaya anterolateral uzanan sağ ve sol lobdan oluşur. Bez, ana karotis arterler ve sternokleidomastoid kaslar tarafından yandan, juguler venlerle ön-yandan, strap kaslarıyla önden ve longus colli kaslarıyla arkadan sınırlanmıştır. Tiroid larinks ve trakeaya bağlanır ve bu nedenle yutma sırasında gırtlak ile hareket eder. Tiroid ve paratiroid, boyunda bulunan endokrin bezleridir. Yüzeysel konumda oldukları için ultrasonografi, boyut, şekil ve doku hakkında doğru bilgi sağlayan değerlendirme için en hassas ve uygun maliyetli yöntemdir[70].

Yüksek çözünürlüklü ultrason kolay erişilebilir, noninvaziv ve tiroid nodüllerinin tespiti ve karakterizasyonu konusunda oldukça hassas olduğu için tiroid bezini değerlendirmek için en iyi görüntüleme tekniği olarak kabul edilir. Bu nedenle, tiroid bezinin normal ultrason anatomisi, bitişik yapılar ve anatomik varyantları hakkındaki temel bilgiler günlük pratikte yanlış tanıdan kaçınmak için çok önemlidir[71].

Tiroid bezi orta derecede ses yansıması oluşturur. Boyun kaslarına göre daha ekojen, boyun yağ dokusuna göre ise daha düşük ekojenitededir. İç yapısı homojendir. İnferior ve süperior tiroidal arter dalları ve venöz dallar bez içerisinde anekoik alanlar olarak görülür. Renkli ve power doppler incelemesinde tiroid parankimi orta derecede vaskülerdir[72].

USG, hemigenez veya orta hat boyunca anormal tiroid dokusunun varlığı (ektopik tiroid) gibi embriyolojik bozukluklara bağlı tiroid anomalilerini tespit etmede yararlıdır. Tiroid hemigenezinde en sık sol lob etkilenen ve olmayan lobdur, sağ lob ve isthmus doğru yerde bulunur. Daha nadir görülen sağ lob hemigenezlerinde genelde isthmus yokluğu eşlik eder. Ektopik tiroid dokusu, tiroid inişinin normal yolu boyunca herhangi bir yerde bulunabilir, ancak en yaygın olarak dilin tabanında bulunur (lingual tiroid). Tiroid bezi içindeki anormal timik ve paratiroid dokuları, son derece nadir olmakla birlikte, USG tarafından da tespit edilebilir. Paratiroid dokuları hipoekoiktir, USG'de önemli bir iç vasküleritesi yoksa tiroid nodülleri ile kolayca karıştırılabilir. USG tiroglossal kanal kistlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olur[70].

Tiroid iltihabı (tiroidit) , parankiminde foliküler değişikliklere neden olur ve bezin düzgün ve parlak ultrasonografik görünümünü kaybetmesine neden olur. Çeşitli tiroidit tipleri genellikle spesifik ultrasonografik özellikler gösterir. Enfeksiyöz ve otoimmün tiroidit, genellikle klinik muayene ve laboratuvar analizleri ile teşhis ve takip edilen yaygın hastalıklardır. Bununla birlikte, USG tanıyı doğrulamak, sonuçları tahmin etmede ve otoimmün hipertiroidizmde titrasyon tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır[70].

Otoimmün tiroiditin sonografik görünümü, hastalığın uzunluğuna ve şiddetine bağlı olarak değişir. Genel olarak, lenfosit infiltrasyonu ilerledikçe tiroid ekojenitesi azalır, çevreleyen strap kaslarına yaklaşır ve bazen onların sınırını aşar. Daha ilerlemiş hastalıkta, bez büyüyebilir ve yaygın şekilde heterojen olabilir, ancak baskın olarak hipoekoiktir. LT-4 ile tedavi edildiğinde, geç aşamalarda bez çok küçük, heterojen ve hipoekoik, hastalığın geç evresinde fibrozis yaygın olduğunda ve tiroid hiperekoik görüldüğünde hiperekoik ve heterojendir. HT'nin vasküleritesi değişkendir, avaskülerden hipervaskülere kadar değişir[70].

2.7.HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm tiroid bezinden tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasıdır. Doğumda meydana gelirse konjenital, sonradan gelişirse edinilmiş olarak adlandırılır[73]. Hipotiroidi çocuklarda en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur[74]. Tedavi edilmezse, ciddi olumsuz sağlık sorunlarına ve nihayetinde ölüme yol açabilir[75].

Tiroid bezinin kendisindeki kusurlar nedeniyle oluşan primer hipotiroidizm, hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Hipotiroidi TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmiş ise sekonder hipotiroidi, hipotalamusta sentez edilen ve salınan TRH yetersizliği sonucu gelişmiş ise tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır[73]. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir[76].

Nadiren de olsa tiroid hormon direnci veya tiroid hormonlarının yıkımının hızlanması sonucunda da hipotiroidi bulguları görülebilir. Bunlar periferik nedenler olarak sınıflandırılır[77]. Santral hipotiroidizm ve periferik hipotiroidizm nadirdir ve vakaların %1'inden daha azını oluşturur[78].

Klinik tablonun geniş olması ve semptom spesifikliğinin olmaması nedeniyle, hipotiroidizmin tanımı ağırlıklı olarak biyokimyasaldır. Aşık hipotiroidizm, referans aralığının üzerindeki TSH konsantrasyonları ve referans aralığının altındaki sT4 konsantrasyonları olarak tanımlanır[75]. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir[76].

American Thyroid Association (ATA) 2012 kılavuzunda hipotiroidiyi sT4 normal sınırlarda iken TSH 4,2-10 mIU/L arası ise hafif SH; TSH>10 mIU/L ise orta ağırlıklı SH; subnormal sT4 ile kombinasyon halinde genellikle 10mIU/L'nin üzerinde olan TSH aşık hipotiroidizm olarak sınıflandırılmıştır[61].

Tablo 2: : American Thyroid Association hipotiroidi klasifikasyonu

		TSH (mIU/L)	sT4
Subklinik hipotiroidi	Hafif	4,2-10	Normal
	Orta	>10	Normal
Klinik hipotiroidi		>4,2	Düşük

European Thyroid Association (ETA) ise subklinik terimini kullanmaktan kaçınır. Çünkü subklinik terimi tiroid hormon fazlalığı ya da eksikliği semptomlarının ve belirtilerinin yokluğunu gösterir. Bununla birlikte, bu tür semptomlar bazen mevcut olabilir[79].

SH terimi sadece biyokimyasal kriterlerle tanımlanır. ETA tüm hipotiroidileri 4 kategoriye ayırır. Bunlar; Grade IA: TSH 4-10 μ U/mL (sT4 ve sT3 normal); Grade IB TSH>10 μ U/mL (sT4 ve sT3 normal); Grade II TSH yüksek ve sT4 düşük sT3 normal; Grade III TSH yüksek sT4 ve sT3 düşüktür[79].

Tablo 3: European Thyroid Association hipotiroidi klasifikasyonu

	TSH (mIU/L)	sT4 ng/dL	sT3 pg/mL
Grade IA	4-10	Normal	Normal
Grade IB	>10	Normal	Normal
Grade II	>Üst normal sınır	Düşük	Normal
Grade III	>Üst normal sınır	Düşük	Düşük

[79]

2.7.1.Epidemiyoloji-Prevelans

Hipotiroidi en sık görülen endokrinopatiler arasında olup kadınlarda %2 erkeklerde %0,2 oranında görülür. Çocuklarda ise yaklaşık %0,15 oranında görülmekte olup K/E oranı 2,8/1'dir[80].

Hem Amerika'da hem de İngiltere'de tedavi edilen hipotiroidizm prevalansı artmaktadır[81, 82]. Tanı konmamış tiroid disfonksiyonunun global prevalansı muhtemelen iyot eksikliği olan bölgelerde iyot takviyesi verilmesi, yaygın ve sık tiroid fonksiyon değerlendirmesi ve tedaviye başlamak için daha düşük eşik seviyesi kullanılmasından dolayı düşmektedir[83-85]. Yaklaşık olarak nüfusun %1-3'ü iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizm tanısı alırken, yaşlılarda ve kadınlarda çok daha fazla görülmektedir[84, 86].

Konjenital hipotiroidi en sık görülen konjenital endokrin bozukluktur ve zeka geriliğinin en yaygın önlenabilir nedenidir. Yenidoğan taramalarının uygulanmasından önce, konjenital hipotiroidinin insidansı 7 000 canlı doğumda yaklaşık 1'di. 1970'lerin ortalarında yenidoğan taramalarının ortaya çıkmasından sonra, görülme sıklığı 4 000 canlı doğumda 1'e yükselmiştir. Tiroid disgenezine ikincil oluşan

konjenital hipotiroidide 2:1 kadın/erkek oranı vardır. 2000 gr'den az ve 4500 gr'den fazla doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi riski daha yüksektir. Geçici konjenital hipotiroidi prematüre bebeklerde daha yaygındır[87].

Santral hipotiroidi prevalansının genel popülasyonda 1/20 000 ile 1/80 000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu durumun daha hafif formları dahil edildiğinde, yenidoğanlardaki insidansı 16 000'de 1'e kadar bulunmuştur. Santral hipotiroidizm prevalansı cinsiyete göre değişmez[78].

İyot durumundaki farklılıklar, hem nispeten yüksek iyot alımı olan popülasyonlarda hem de ciddi iyot eksikliği olan popülasyonlarda hipotiroidizm prevalansını etkiler[88, 89]. Hipotiroidizm: tip 1 diyabet, otoimmün gastrit ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıkları olan hastalarda daha yaygındır ve çoklu otoimmün endokrinopatilerin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Down sendromu veya Turner sendromu olan bireylerde hipotiroidizm riski artar[3]. Buna karşılık, tütün kullanımı ve orta derecede alkol alımı hipotiroidizm riskinin azalması ile ilişkilidir[90, 91].

2.7.2.Bebeklerde ve Çocuklarda Hipotiroidizm Etiyolojisi

2.7.2.1.Primer Hipotiroidizm

2.7.2.1.1.Konjenital Hipotiroidizm

Doğuştan gelen ve tiroid hormon eksikliği ile tanımlanan bir durumdur. Konjenital hipotiroidizm için evrensel yenidoğan taraması yapan ilk programlar yaklaşık 1: 3000–1: 4000 doğum insidansı rapor etmiştir[92]; bununla birlikte, son on yılda belirgin insidans kabaca 1: 2000 doğum olup neredeyse iki katına çıkmıştır[93]. Bu değişiklik öncelikle yenidoğan taramanın artan sıklığından (esas olarak tanı için TSH eşik değerlerinin düşürülmesi) kaynaklanmaktadır, bu da daha hafif vakaların daha fazla saptanmasına neden olmakla birlikte, ciddi konjenital hipotiroidizm insidansında bir değişikliğe yol açmamıştır[94, 95].

Prematür, düşük doğum ağırlıklı ve trizomi 21 olan bebeklerde tiroid fonksiyon anomalileri yenidoğan taramasında daha sık görülmektedir[96]. Konjenital hipotiroidizm, normal tiroid bezi gelişiminin başarısızlığından (disgenez) veya anatomik olarak normal bir tiroid bezinde bozulmuş hormon yapımından

(dishormonogenez) kaynaklanabilir. Dishormonogenez enzimler ve iyon taşıyıcılarındaki kusurlara bağlı normal tiroid hormonu üretilmemesidir. Tiroid disgenezi daha yaygındır ve klasik olarak konjenital hipotiroidizmin %85'ini oluştururken, dishormonogenez sadece %15'ini oluşturmaktadır[26].

Tiroid disgenezi vakaların yaklaşık %66'sı tiroid bezinin ektopik bir yerde olmasına sekonderdir, bunu bezin aplazisi veya hipoplazisi izler. Tiroid bezinin ektopisi (sublingual, lingual, subhiyoid) en sık görülen tiroid disgenezisidir. Nispeten daha sık görülse de tiroid disgenezi nedenleri tam olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. Çoğu vaka sporadiktir. Tiroid gelişiminde rol oynadığı bilinen genlerdeki (PAX8, TFF1, NKX2.1 ve FOXE1 gibi) kusurlar tiroid disgenezisi vakalarının sadece %2-5'inde bulunur[97].

Aksine dishormonogenez; Tg, TPO, dual oksidaz 2 (DUOX2) ve bununla ilişkili protein (DUOXA2), sodyum-iyodür simporter (SLC5A5), apikal iyodür taşıyıcı pendrin (SLC26A4) ve iyodotirozin deiyodinaz (IYD) mutasyonları dahil olmak üzere tiroid hormon sentezinin hücresel mekanizadaki kusurlardan kaynaklanır[98].

Bazı ekstrasik faktörler doğumda veya erken neonatal dönemde hipotiroidizme neden olabilir. TSH reseptörünün aktivasyonunu bloke eden maternal IgG antikorları veya hipertiroidizmi (metimazol, karbimazol veya propiltiourasil) tedavi etmek için kullanılan antitiroid ilaçların transplasental geçişi etken madde yenidoğan dolaşımından temizlenene kadar geçici konjenital hipotiroidizme neden olabilir[99]. Onuncu gebelik haftasından sonra anneleri radyoaktif iyot alan bebeklerde iyatrojenik KH görülür. Bu nedenle doğurganlık çağındaki herhangi bir kadına, teşhis veya terapötik radyoaktif iyot almadan önce bir gebelik testi yapılmalıdır[87].

İyot eksikliği, dünya çapında neonatal hipotiroidizmin yaygın bir nedeni olmaya devam etse de, küresel insidansı tuz iyotlaştırma programlarının yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla dramatik bir şekilde azalmıştır. Bununla birlikte erken doğmuş bebeklerde özellikle preterm bebek formüllerinin düşük iyot içeriği nedeniyle ve yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan parenteral nütrisyon sebebiyle iyot eksikliği riski artar[99]. İyot fazlalığı özellikle preterm bebeklerde hipotiroidizme neden olabilir topikal iyot bazlı antiseptikler, radyografik kontrast

ajanlar veya anne sütünden geçen yüksek maternal diyetle iyot alımı buna sebep olabilir[26]. Maternal iyot alımının fazla veya yetersiz olması, maternal tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulin (TBII), THOX2 veya DUOXA2'nin heterozigot mutasyonları durumunda da görülür[87]. Konjenital hipotiroidizme neden olabilecek bazı genlerde (DUOX2 gibi) hafif kusurları olan çocuklar doğumdan ziyade çocuklukta hipotiroidizm ile başvurabilirler[100].

2.7.2.1.2. Edinilmiş Hipotiroidizm

2.7.2.1.2.1 Hashimoto Tiroiditi

İyot yeterli bölgelerde çocuk ve adölesanlarda edinilmiş hipotiroidizmin en yaygın nedeni, tiroidin enflamasyonuna, fibrozise ve bozulmuş fonksiyonuna yol açan tiroid otoantijenlerine T hücreleri aracılığıyla bir yanıt olan HT olarak da bilinen kronik otoimmün tiroidittir. Kadınlarda, trizomi 21 ve Turner sendromlu hastalarda daha sık görülür[26]. Çocuklukta HT prevalansı erken ergenlik döneminde pik yapar. Hastalık 3 yaşından önce nadir görülür, ancak bebeklik döneminde de tarif edilen vakalar vardır[101].

Otoimmün tiroiditin altında yatan neden bilinmemektedir, ancak hastalık tiroidin kendisi ve CTLA-4, PTPN22, FOXP3 ve HLA DR3 aleli dahil olmak üzere bağışıklık fonksiyonları ile ilgili çeşitli genetik lokuslarla ilişkilidir[75].

HT patogenezinin tiroid bezinin Tip 1 T Helper (TH1) ve Tip 2 T Helper (TH2) hücreleri tarafından infiltrasyonu neden olur. TH1 hücreleri, bezde temel hasarı oluşturan hücre aracılığıyla yanıtları düzenler. TH2 hücreleri, antikör üretiminde rol oynayan B lenfositlerini düzenler. Çok sayıda sitokin, tamamlayıcı ve diğer araçlar, tiroit hücrelerine zarar vererek apoptoz ile hücre ölümüne yol açar[87].

Çevresel faktörlerin de etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içenler sigara içmeyenlere göre daha düşük anti-TPO konsantrasyonlarına sahiptir ve sigarayı bıraktıktan sonra otoimmün tiroidit insidansı artar[102]. Otoimmün tiroiditte yer alan diğer çevresel faktörler D vitamini ve selenyum eksikliği ve orta derecede alkol alımıdır[103].

HT'li çocukların ve ergenlerin yaklaşık %80'i tanı anında asemptomatiktir. HT'li çocukların yaklaşık %70'inde guatr bulunur ve sıklıkla durumun ilk

belirtisidir[87]. Guatr (tiromegali) tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon sonucu oluşmaktadır. Fizik muayenede palpasyon ile tiroid glandında diffüz büyüme, düzensizlik ve sertlik olabileceği gibi tek veya multipl nodul saptanabilir. titi tanısı tiroid fonksiyon testleri ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur[80]. Yüksek konsantrasyonlarda antitiroid antikorları (ağırlıklı olarak anti-TPO ve tiroglobulin antikorları (anti-Tg)), otoimmün tiroiditli hastaların çoğunda bulunur[3]. Genel popülasyonda pozitif antitiroid antikorların varlığı yaşla birlikte artar, genç yetişkinler arasında %5-10, yaşlı yetişkinler arasında %10-20 görülür[87]. SH olan hastalarda anti-TPO ölçümleri, aşikar hipotiroidiye ilerlemeyi tahmin etmeye yardımcı olur[3]. Olguların %90'ında anti-TPO pozitifliği %20-50'sinde anti-Tg pozitifliği saptanır. Bu hastalarda çocukluk çağında olguların çoğunda TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir. Bununla birlikte SH (T4 normal, TSH yüksek), aşikar hipotiroidizm (T4 düşük, TSH yüksek) görülebilir. SH zaman içinde ötiroidi ve aşikar hipotiroidizme dönüşebilir[80].

HT'li bazı çocuklar, hastalığın ilk döneminde etkilenen tiroid bezinde depolanan tiroid hormonunun salınmasından kaynaklanan aşikar hipotiroidi veya SH ile başvurabilir. Fizik muayenede oftalmolojik bulguların olmaması bu durumu Graves hastalığından ayırt etmeye yardımcı olur. HT'ye ikincil hipertiroidizme hashitoksikoz denir. HT'li hastaların fizik muayenesinde tiroid bezi yaygın olarak genişler ve lastik kıvamındadır[87].

HT'de aşikar hipotiroidizm mevcutsa mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi LT-4 ile yapılmalıdır. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlarda tutmak için gereken doz olmalıdır. Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Asemptomatik ve küçük guatrı olan olgularda tedavi gerekmez[80].

Otoimmünitenin yanı sıra tiroiditin diğer nedenleri de edinilmiş hipotiroidizme yol açabilir. Viral bir enfeksiyondan sonra ortaya çıkan tiroidit sıklıkla ateş ve tiroid hassasiyeti ile ilişkilidir ve genellikle geçicidir[26].

2.7.2.1.2.2 İyot Eksikliği

Dünya çapında, iyot eksikliği beyin hasarının önlenemez en önemli nedenidir. Şiddetli iyot eksikliğinden etkilenen bölgelerde yaşayan insanlar, iyot eksikliğinin olmadığı alanlarda karşılaştırıldığında 13,5 puanın altında bir zeka

katsayısına (IQ) sahip olabilirler[104]. Öte yandan iyot eksikliği, önlenmesi gereken tüm besin bozukluklarının en kolay ve en ucuzudur. İnsanların günlük olarak tükettikleri tuza küçük, sabit bir miktarda iyot eklenmesi yeterlidir[32].

Ülkemizde de guatr ve iyot eksikliği açısından endemik bölgeler bulunmaktadır. Erdoğan ve ark, WHO/ICCIDD önerileri ile endemik bölgelerde 9-11 yaş arasındaki okul çağı çocuklarında (OÇÇ) guatr prevelansını ve etiyolojisini belirlemeye yönelik çalışmalarda bulunmuşlardır. Bu amaçla, 1997-1998 ve 1998-1999 öğretim yıllarında 20 il merkezinde toplam 5948 OÇÇ’de üriner iyot konsantrasyonu (ÜİK) ölçülmüştür. Tarama yapılan iller, daha önce guatrın endemik olduğu bilinen illerden seçilmiş ve çalışma sonucunda, 20 bölge için OÇÇ arasında guatr prevelansı %31,8 olarak hesaplanmıştır. Yirmi ilde, ÜİK’ler yeterli düzey olan medyan 100 µg/L altında bulunmuştur[105]. Bu çalışmanın ardından, ülkemizdeki tüm tuzların iyotlanması ile ilgili çalışma başlatılmış, 1998’de iyotlu sofrata tuzu üretimi zorunlu hale getirilmiş, 1999’da gerekli yasal düzenlemeler yapılmış, 2000 yılında iyotlu tuz kullanımı yaygınlaştırılmıştır. Ulusal iyotlama programından sonra, 2002 yılında Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması (AÇSAP) Genel Müdürlüğü’nün ülke çapında il merkezlerinde tamamladığı hane halkı çalışmasında, hanelerin %63,9’unda iyotlu tuz kullanıldığı gösterilmiştir. Sofra tuzlarındaki zorunlu iyotlama ile profilaksi başladıktan sonra iyot durumunu saptamak ve OÇÇ’lerin iyot miktarını değerlendirmek ve iyot profilaksisinin, üretim, market, hane zincirindeki işlevliğini tekrar değerlendirmek amacıyla, daha önce taranan 20 bölgenin ilköğretim okullarından, 2002-2003 yıllarında, toplam 4 128 OÇÇ’den üriner numuneler alınarak, ÜİK’leri monitörize edilmiştir. Çalışma sonucunda, 20 bölgeden ikisinde (Trabzon, Kastamonu) medyan ÜİK’lerinin 100 µg/L olan yeterli düzeyin üzerine çıktığı; yedisinde (Ankara, Samsun, Konya, Isparta, Bayburt, Bursa, Edirne) 1997-1999’daki değerlere göre anlamlı gelişme saptanmakla birlikte, yeterli düzeylere erişilemeyip hafif-orta derecede iyot eksikliğinin hâlen devam ettiği; yedi bölgede (Aydın, Burdur, Erzurum, Kayseri, Kütahya, Bolu, Erzincan) anlamlı değişim olmadığı; dört bölgede (Çorum, Van, Diyarbakır, Malatya) ise ne yazık ki 1997-1999 değerlerine göre anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır[106]. Sonrasında, 2007 yılında, Türkiye İyot Monitörizasyon (TİM) ve Türkiye Durum Belirleme (TDB) ile iki ayrı tarama gerçekleştirilmiştir. TİM çalışması ile daha önce iyot durumu bilinen illerdeki kısıtlı

sayıda OÇÇ'den sadece idrar örnekleri alınarak bu il merkezlerinde ulaşılan son durumu monitörize etmek amaçlanmıştır. TDB çalışmasında yeni durum belirleme uygulanarak, 900 olguluk bir örneklem ile 24 il-ilçe-belde okullarından, idrar örnekleri çalışılmıştır. Çalışmalar sonucunda kırsal ve kentsel okulların ÜİK karşılaştırmalarında, kırsal medyan ÜİK 42 µg/L bulunurken, kentsel değer 147 µg/L olarak saptanarak, anlamlı kabul edilmiştir[106, 107]. Türkiye'de, 1998'den 2002 yılına gelindiğinde, orta derece olan iyot eksikliğinin, hafif dereceye gerilediği; 2007 yılında ise, %40 hafif-orta iyot eksikliğinin devam etmekte olup, %7'si ağır iyot eksikliği olmak üzere, %47 iyot eksikliğinin mevcut olduğu bildirilmiştir[106].

İyot eksikliği, iyot eksikliği olan bölgelerde edinilmiş hipotiroidizmin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir[26]. İyot eksikliğinin nedenleri; diyetle iyot eksikliği, iyodun bağırsaklarda yetersiz emilmesi, iyodinin böbrek klirensinde artma, emzirme, vücudun tiroid hormonlarına veya iyodide ihtiyacının artması, antitiroid ilaçlar ile uzun süreli tedavidir. Selenyum, demir ve A vitamini eksikliğinde iyot eksikliği bulguları daha belirgindir. İyot eksikliği yaşayan her bireyi etkilemekle birlikte en fazla etkilenenler gebe kadınlar, fetüs, yenidoğan ve süt çocuklarıdır. İyot eksikliği her yaşta guatr ve hipotiroidiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte çocuk sağlığı açısından yenidoğan ve süt çocuklarında psikomotor gelişmede gerilik ve öğrenmede güçlüğü neden olmaktadır. İyot eksikliğinden korunmanın yolu her yaş grubunda yeterli miktarda iyot desteği alınmasıdır. İyot desteği su, tuz, ekmek, oral lügol solüsyonları veya oral iyot tabletleri ile sağlanabilir. Ülkemizde günlük yaşanda en önemli iyot kaynağı mutfakta kullanılan iyotlu tuzdur. Ancak iyotlu tuz kullanımı sırasında iyotun ısı ve ışıktan bozulduğu unutulmamalıdır. Yani iyotlu şeffaf kaplarda tuzluklarda saklanmamalı, yemeğe pişirmenin başında eklenip kaynatılmamalıdır, mümkünse yiyeceklere piştikten sonra eklenmelidir[80].

2.7.2.1.2.3 İlaçlar, Radyasyon ve Cerrahi

Lityum, amiodaron, bazı antiepileptikler, interferonlar, interlökinler gibi biyolojik ajanlar ve tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar vb. birçok ilaç hipotiroidizme neden olabilir[26]. Metimazol, karbimazol ve propiltiourasil gibi tiyonamidler hipertiroidizmi tedavi etmek için kullanılır.

Bu ilaçlar, yüksek dozlarda veya uzun süre tiroid fonksiyonu yakından izlenmeden kullanıldığında hipotiroidizm gelişebilir[3]. Aşağıdaki tabloda tiroid fonksiyonunu etkileyen pediyatrik ilaçlar listelenmiştir.

Tablo 4: Tiroid fonksiyonunu etkileyen pediyatrik ilaçlar

TSH salgısında azalma
Dopamin, dopamin agonistleri Somatostatin, somatostatin agonistleri Glukokortikoidler Karbamazepin, okskarbazepin
Azalmış tiroid hormon sentezi
Metimazol, propiltiyoürasil Lityum İyot (ör. Antiseptikler, radyografik kontrast ajanlar) Amiodaron İnterferonlar, interlökinler
Değişmiş tiroid hormon metabolizması
Fenobarbital Fenitoin Valproik asit Rifampisin Propranolol
Değişmiş tiroid hormonu bağlanması
Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar Salisilatlar Furosemid Heparin Yağ asitleri Androjenler Östrojenler Eroin, metadon Mitotan
Levotiroksinin emiliminde azalma
Levotiroksinin emiliminde azalma Safra asidi tecrit maddeleri Protonlar İnhibitörleri pompalar Kalsiyum karbonat Demir sülfat Fosfat bağlayıcılar (ör. Sevelamer) Simetikon ^a Sukralfat ^a

Bazı ilaçlar birden fazla mekanizma ile etkileşime girebilir

a: Levotiroksin emiliminde sınırlı bir kanıt

[26]

Duygudurum bozukluklarını tedavi etmek için kullanılan lityum, bazı hastalarda hipotiroidizme neden olur; genellikle hafiftir ve tıbbi tedavi gerektirmez. Amiodaron, yüksek konsantrasyonda iyot içeren antiaritmik bir ilaçtır; tiroid hormonu sentezini bloke ederek, tiroid hormon üretimini iyot aşırı yüklenmesi yoluyla kısıtlayabilir (Wolff-Chaikoff etkisi)[3]. Amiodaron ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde hipotiroidizm gelişir[108]. Bu durum genellikle geçicidir ve kullanımın kesilmesinden kısa bir süre sonra düzelir[3].

Yenidoğanlarda ve bebeklerde iyotlu antiseptiklerin aşırı kullanımı da hipotiroidizme sebep olabilir. Hipotiroidizm radyoiyot tedavisi, hemitiroidektomi, kanser tedavisi için boyun radyasyonu veya ameliyattan sonra yaygın görülür[3]. Öte yandan, son zamanlarda hipotiroidizmin nedeni olarak radyografik kontrasttan alınan iyatrojenik iyot fazlalığının olası rolüne dikkat çekilmiştir[26]. Yapılan bir çalışmada, iyotlu radyografik kontrast alan çocuklarda hipotiroidizm gelişme olasılığının kontrollere kıyasla 2,6 kat arttığı gösterilmiştir, ancak bu hipotiroidinin süresi ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır [109].

2.7.2.2.Santral Hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm tiroid ekseninin hipotalamik veya hipofiz kontrolündeki kusurlardan kaynaklandığından, bu tip hipotiroidizm genellikle büyüme hormonu, gonadotropinler ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) dahil olmak üzere diğer hipofiz hormonlarının eksiklikleri ile ilişkilidir[26]. Santral hipotiroidizm nadirdir ve her iki cinsiyeti de eşit derecede etkiler[3]. Hipotalamik bozukluklardan daha çok hipofiz ile ilişkilidir, ancak sıklıkla her ikisini de içerir. Merkezi hipotiroidizm vakalarının yarısından fazlasına hipofiz adenomları neden olmaktadır[78]. Merkezi hipotiroidizmin diğer nedenleri arasında kafa travması, hipofiz apopleksi, Sheehan sendromu, cerrahi, radyoterapi, genetik ve infiltratif hastalık nedeniyle hipofiz veya hipotalamik disfonksiyon bulunur[3].

Tanı TSH seviyeleri normal, düşük veya hafif yüksekken sT4 seviyeleri düştüğünde konur. Bu nedenle, sadece tirotropin düzeylerini değerlendiren klinisyenler veya yenidoğan tarama programları merkezi hipotiroidizm tanısını kaçırabilir[87]. Merkezi hipotiroidizmi olduğu doğrulanan çocuklar, manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak merkezi sinir sistemi ve hipofiz bezi kitle lezyonları açısından taranmalıdır[73].

Konjenital santral hipotiroidizm nadirdir, insidansı 1: 16 000 ile 1: 110 000 arasındadır ve genellikle doğuştan gelen yapısal veya fonksiyonel kusurlardan kaynaklanır[78]. Bu kusurların bazıları hipotalamik ve hipofiz gelişiminde rol oynayan birçok genden birinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır[110]. Konjenital santral hipotiroidili bebeklerin yaklaşık %75'inde çoklu hipofiz hormonu eksikliği vardır [29], ancak çok nadir izole konjenital merkezi hipotiroidizm vakaları tiotropin salgılatıcı hormon reseptörü (TRHR)[111], TSH beta alt birimi (TSHB)[112] , IGSF1[113] veya yeni eklenen gen TBL1X[114] mutasyonlarına bağlı olabilir.

Edinilmiş santral hipotiroidizm; yapısal değişiklikler, kitle lezyonları, travma, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya hipotalamus veya hipofizi etkileyen inflamasyondan kaynaklanır ve bu duruma genellikle çok sayıda hipofiz hormonu eksikliği eşlik eder[26].

2.7.2.3.Periferik (Ekstra Tiroidal) Hipotiroidizm

2.7.2.3.1.Tüketimsel Hipotiroidizm

Tüketimsel hipotiroidizm, tümör dokularında deiyodinaz-3 enziminin (tiroid hormonunu inaktive eden) anormal ekspresyonundan kaynaklanır. Çok nadir olmasına rağmen, bu tür aşırı ekspresyon ciddi hipotiroidizme neden olabilir[3].Nadiren büyük bir hepatik hemanjiyom, hem T4 hem de T3'ü inaktif metabolitlere dönüştüren tip-3 deiyodinaz enziminin aşırı baskılanması nedeniyle bebekte tüketim hipotiroidizmine neden olabilir.Vasküler, fibrotik tümörleri ve gastrointestinal stromal tümörleri olan hastalarda da ortaya çıkabilir[115].

2.7.2.3.2.Tiroid hormon direnci

Tiroid hormonuna duyarlılığın azalması MCT8 [SLC16A2 olarak da bilinir], SECISBP2, THRA, THR β genlerindeki mutasyonlar nedeniyle oluşan dokuya özgü hipotiroidizmden kaynaklanabilir[3]. Tiroid hormonuna direnç, tiroid hormonlarının reseptörleri üzerindeki azalmış aktivitesi ile karakterizedir. Tiroid hormon reseptörü β (THR β) ve son zamanlarda tanımlanan tiroid hormon reseptörü $\alpha 1$ (THRa1) 'i kodlayan genlerde heterozigot mutasyonlar vardır. Tiroid hormonlarına direnci olan

çocuklar, merkezi hipertiroidizmin sonucu oluşmayan baskılanmamış TSH ile dolaşımdaki yüksek sT4 ve sT3 seviyelerine sahiptir. TSH seviyeleri normal veya hafif yükselmiştir.

Tiroid hormonlarına direnç, periferik dokularda veya hipotalamik hipofiz bölgesinde daha belirgin olabilir. Periferik formda, hipotalamus ve hipofiz bezi dışındaki çoğu doku tutulur. Etkilenen bireyler genellikle yüksek seviyelerde tiroid hormonlarının koruyucu etkileri nedeniyle normal bir metabolizmaya sahiptir. Hipofiz formunda hipertiroidizm belirtileri ve semptomları mevcuttur. Klinik bulgular, son derece değişken olabilen hormonal direncin şiddetine bağlıdır. Bu duruma sahip çoğu kişinin guatr ve normal metabolizması vardır; bununla birlikte bazılarında tiroid hormonu eksikliği ve belirli dokularda tiroid fazlalığı gibi klinik bulgular olabilir. Bazı çocuklarda hiperaktivite ve taşikardi, büyüme ve kemik gelişiminde gecikmeler olabilir.

Tiroid hormonlarına dirençli bebekler ve çocuklar, TSH seviyesi yükseldiğinde, kemik yaşı geride kaldığında veya çocuk gelişemediğinde tedavi edilmelidir. Tiroid hormonlarına periferik doku direncinin hipofizden daha yüksek olduğu bazı bireylerde, daha yüksek dozlarda LT-4 ile tedavi verilebilir. Hastanın birincil belirtileri veya semptomları hipertiroidizm ise, b-blokör bir ajan ile semptomatik tedavi önerilir.

Hastalıktan etkilenen yaşlı aile üyeleri, etkilenen gençlerin tedavisi ve prognozu için rehber olabilir. Çoğu durumda, tiroid hormonuna kısmi doku direnci, artmış endojen tiroid hormon üretimi ile uygun şekilde telafi edilir ve tedaviye gerek yoktur. Tiroid hormon direnci olan bazı çocuklar LT-4 ile tedavi edildiğinde bu durumla ilgili bazı belirti veya semptomlarda iyileşme gösterir; ancak bazıları ilaçtan fayda görmeyebilir[87, 116].

2.7.2.3.3.Hasta Ötiroid Sendromu

Tiroid dışı hastalık olarak da bilinen hasta ötiroid sendromu, tiroid hastalığı öyküsü olmayan bireyler arasında çeşitli akut veya kronik hastalıklarda gözlenen tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikleri ifade eder. Bu hastalarda kaydedilen ilk tiroid fonksiyon testi değişiklikleri, artmış rT3 seviyeleri ile T3'te bir azalmadır. Daha ağır hastalıkları olan hastalarda T4 ve sT4 seviyeleri de düşüktür. Hipotalamik-hipofiz

ekseni disfonksiyonuna bağılı ciddi hastalıkları olan hastalarda tirotropin seviyeleri de düşük olabilir. Kritik hastalar arasında düşük T4 düzeyleri ile kötü klinik sonuçlar arasında doğrudan bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Düşük tirotropin, T4 ve T3 seviyeleri yüksek mortalite ile ilişkilidir. Diyabetik ketoasidozlu çocuklar arasında hasta ötiroid sendromu sık görülür. Hasta ötiroid sendromu, deiyodinaz enzimlerinin aktivitesindeki, tip 1 enzimlerin azalması ve tip 2 ve 3'teki artışla bir değişiklikten kaynaklanır. Kötü kalori alımı, tip 1 deiyodinazı inhibe ederek T3 seviyelerini düşürür ve rT3 seviyelerini artırır. Bu, hasta bireylerde gözlenen artan katabolik durumlarda vücut protein depolarını korumak için bir mekanizma gibi görünmektedir. Ağır derecede hipotiroksinemili kritik hastaların tedavisinin faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. Prematüre yenidoğan dahil olmak üzere hasta ötiroid sendromlu hastaların tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu, tiroid hormonu replasman tedavisinin olumlu veya olumsuz etkilerini kesin olarak göstermemiştir[87].

2.7.2.3.4. Taşıyıcı Proteinlerdeki Anomaliler

Dolaşımdaki T3'ün sadece %0,3'ü ve T4'ün %0,03'ü serbesttir. Plazmadaki tiroid hormonları; TBG (%70-80), transtiretin (%10–15) ve albümin (%10–15) 'e bağılıdır. TBG eksikliği, 10 000 yenidoğan erkeğin 4 000 de l'ini etkileyen ve sıklıkla merkezi hipotiroidizm ile karıştırılan X'e bağılı bir durumdur. Etkilenen bebekler düşük T4 ve T3 seviyelerine ve normal TSH seviyelerine sahiptir. Teşhis sT4 ve sT3 ve / veya TBG seviyelerini ölçerek doğrulanır.

Taşıyıcı olan bazı kadınlarda sınırda düşük veya hafif derecede azalmış T4 seviyeleri vardır. Androjenlerle veya yüksek dozlarda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda, aşırı büyüme hormonu üretimi olan hastalarda veya nefrotik sendromlu hastalarda TBG düzeylerinde azalma gözlenir. Hamile kadınlarda, yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde, porfiri ve aktif hepatitli hastalarda ve östrojenlerle tedavi edilen hastalarda TBG seviyesi yükselmesi sonucunda T4 ve T3 seviyelerinde yükselir[87].

2.7.3. Hipotiroidizmin Klinik Bulguları

Tiroid hormonları çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Normal büyüme ve nörogelişim için kritik olmasının yanı sıra, tiroid hormonu bazal metabolizma hızını ve vücut sıcaklığını artırır, kalp atış hızını artırır, sistemik

vasküler direnci azaltır ve kalp debisini artırır, gastrointestinal motiliteyi destekler ve tuz ve suyun renal klerensini artırır.

Hipotiroidizm kliniği hiçbir belirti veya bulgu vermemekten hayatı tehdit eden miksödem koması durumuna kadar değişkendir. Hipotiroidizmin yaygın belirti ve semptomları aşağıdaki tabloda listelenmiştir, ancak bunlar bireyler arasında oldukça değişkendir ve mutlaka biyokimyasal hipotiroidizm derecesi ile ilişkili değildir. Bu nedenle, bir çocukta herhangi bir klinik hipotiroidizm şüphesi varsa, tiroid fonksiyonunun laboratuvar testleri yapılmalıdır[117].

Tablo 5: Çocuklarda hipotiroidizm belirtileri ve bulguları

İnfantlar	Çocuklar ve ergenler
Guatr	Guatr
Yetersiz beslenme	Yorgunluk
Kabızlık	Kabızlık
Hipotermi	Soğuk intoleransı
Bradikardi	Bradikardi
Ödem	Ödem
Büyük fontanel	Azalmış derin tendon refleksleri
Makroglossi	Kuru cilt
Uzamış sarılık	Büyüme geriliği
Umbilikal herni	Gecikmiş pubertal gelişim
Büyüme geriliği	Anormal mens
Gelişimsel gecikme	

[26]

Tiroid hormonu normal nörolojik ve bilişsel gelişim için gerekli olduğundan, bebeklerde hipotiroidizm, acilen ve yeterince tedavi edilmezse ciddi nörokognitif eksiklik riski taşır[118]. Fetüsler, maternal tiroid hormonunun plasental transferi ve çalışan bazı tiroid dokularına sahip oldukları için hipotiroidizmin etkilerinden korunur[119]. Bebekler özellikle yaşamın ilk birkaç haftasında, anlamlı hipotiroidizm varlığında bile az semptom gösterir veya hiç göstermeyebilir. Ve bu yaş grubunda klinik tanıyı güçleştirebilir. Neyse ki evrensel yenidoğan taraması, konjenital hipotiroidizm nedeniyle ciddi zeka geriliğini neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır.

Ancak konjenital hipotiroidizm, yenidoğan tarama programları olmayan bölgelerde önlenebilir zeka geriliğinin hala önde gelen bir nedeni olmaya devam etmektedir[26].

Tedavi edilmemiş konjenital hipotiroidinin klasik semptomları arasında uzamış sarılık, uyuşukluk, emme güçlüğü , kabızlık ve boğuk kaba ağlama bulunur. En yaygın belirtiler göbek fıtığı, makroglossi ve deride mermer görünümüdür. Fizik muayenede bradikardi, geniş arka fontanel, kaba yüz ve hiporefleksi ve hipotoni görülebilir[73].

Aktif tarama programları olan bölgelerde bile, konjenital hipotiroidi vakalarının %10'u yaşamın ilk birkaç gününde tarama yapılarak tespit edilemeyebilir. Bu nedenle zayıf büyüme, gelişimsel gecikme, uzamış hiperbilirubinemi gibi bulguları olan bebeklerde hipotiroidizm için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir[120, 121].

Daha büyük çocuklarda hipotiroidizm belirtileri genellikle yorgunluk, soğuk intoleransı, kuru cilt, kabızlık gibi belirsiz ve spesifik değildir[26]. Büyümüş tiroid bezi (guatr), edinilmiş tiroid hastalığının (hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm) tipik fakat spesifik olmayan bir bulgusudur. Muayenehane ortamında vizüel muayene boynun 3 pozisyonunu içermelidir ve palpasyon hastanın her iki tarafından yapılmalıdır[73]. DSÖ 3 katmanlı sınıflandırma sisteminin kullanılması, tiroid büyüklüğünün tanımlayıcı sürecine yardımcı olabilir.

Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü Guatr Sınıflaması

Grade	Özellikler
0	Ele gelen veya görünür guatr yok.
1	Ele gelen ancak boyun normal pozisyondayken görülemeyen guatr (yani tiroid bezi gözle görülür şekilde genişlemez)
2	Boyun normal bir pozisyonda olduğunda açıkça görülebilen ve boyun palpe edildiğinde hissedilen genişlemiş boyuttaki tiroid beziyle uyumlu boyunda şişlik.

[122]

Çocuklarda hipotiroidizmin en sık görülen belirtisi genellikle boy kısalığı ile sonuçlanan uzama hızının azalmasıdır. Bu nedenle, boy kısalığı olan herhangi bir çocuk hipotiroidizm açısından değerlendirilmelidir. Büyüme gecikmesi başlangıçta

sinsi olma eğilimindedir, ve diğer semptomların ortaya çıkmasından birkaç yıl önce ortaya çıkabilir[12]. İskelet olgunlaşması gecikir ve bu nedenle kemik yaşı ve boy yaşı kronolojik yaştan geride kalır. İskelet olgunlaşması tipik olarak hipotiroidizmin başlangıcından sonra yavaşladığından ya da durduğundan, kemik yaşı hastalığın başlangıç yaşını gösterebilir[13].

Yaygın inanın aksine, hipotiroidizm nadiren kilo alımına neden olur. Aslında, kilo alımı, TSH'nin (5 ila 10 mIU/L arasında) hafif yükselmeleri ile ilişkilidir ve kilo kaybından sonra TSH seviyesinin normalleşmesi ile ilişkilidir[73].

Hipotiroidizm gecikmiş ergenliğe neden olabilir, ancak nadiren şiddetli vakalar kızlarda meme gelişimi ve / veya erken menarş[123] veya erkeklerde testis büyümesi ile sahte erken ergenliğe[124] neden olabilir. Bu etki muhtemelen yüksek serum TSH konsantrasyonlarının folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörü ile çapraz reaktivitesinden kaynaklanmaktadır. Birkaç hastada hiperprolaktinemi ve nadiren galaktore vardır[125].

Hipotiroidizmin hemen hemen tüm büyük organlarla ilgili klinik sonuçları vardır, ancak kardiyovasküler sistem en ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Hipotiroidizm artmış vasküler direnç, azalmış kardiyak debi, azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve kardiyovasküler kontraktilitenin diğer bazı belirteçlerinde değişikliklere neden olur. Miyokardiyal hasarlar ve perikardiyal efüzyonlar, hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollerinden daha yaygındır[126].

Ayrıca, hipotiroidizmi olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı daha yüksektir ve sıklıkla hipertansiyon, artmış bel çevresi ve dislipidemi gibi metabolik sendrom özellikleri vardır[127]. Hipotiroidizm ayrıca toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve homosistein konsantrasyonlarını arttırır[3].

Hipotiroidizm, geri dönüşümlü demansın bir nedeni olarak kabul edilir; bununla birlikte, bunun ne sıklıkta meydana geldiği ve hastaların hangi oranda demansın gerçekten geri dönüşümlü olduğu belirsizdir[128].

Diğer belirtiler arasında nörosensoriyel, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal belirti ve semptomlar bulunur. Tiroid hormonunun pleiotropik etkileri nedeniyle, hipotiroidizm diğer bozuklukların seyrini de etkileyebilir. Örneğin, statin intoleransı

hipotiroidizmi olan bireylerde hipotiroidizmi olmayan kontrollere göre daha yaygındır[129].

Hipotiroidizmin çoğu uzun dönem sonuçları, SH bağlamında incelenmiştir, çünkü aşikar hipotiroidizm genellikle tedavi edilmektedir. Hipotiroidizm ayrıca alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kanser mortalitesi, artrit, böbrek fonksiyon bozukluğu ve diyabet ile de ilişkilendirilmiştir[3].

Hipotiroidizmin iyi bilinen belirti ve semptomları hipertiroidizminkinden daha hafif olma eğilimindedir. Daha az görülen ve tipik olarak ciddi hipotiroidizm ile ilişkili olan belirti ve semptomlar karpal tünel sendromu, uyku apnesi, hiperprolaktinemi ve galaktorenin eşlik ettiği veya etmediği hipofiz hiperplazisi ve derin hipotiroidizmin başlangıcından birkaç hafta sonra ortaya çıkabilecek hiponatremidir[61].

Hipotiroidizmli hastalarda kan akışının azalmasından dolayı cilt soğuk ve soluktur. Epidermiste atrofi ve hiperkeratoz gelişir bu cildin karakteristik kuru pürüzlülüğü ile sonuçlanır[130]. Gode bırakmayan ödem (miksödem) şiddetli hipotiroidide ortaya çıkar. Derinin, suyun tutulmasına bağlı glikozaminoglikanlarla infiltrasyonundan kaynaklanır[131].

İlk olarak 1900'lerin sonlarında uzun süredir tedavi edilmeyen ve şiddetli hipotiroidizmin bir sonucu olarak tanımlanan miksödem koma nadir görülen bir durum haline gelmiştir. Bununla birlikte hastalık seyri tedaviye rağmen %40 mortalite ile seyrederek, erken tanı hayati önem taşımaktadır[132]. Miksödem koması değişmiş zihinsel durum, hipotermi, ilerleyici uyuşukluk ve bradikardiye yol açar ve sonunda çoklu organ disfonksiyonu ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bu nedenle, tiroid hormon tedavisinin ve diğer destekleyici önlemlerin erken başlatılması çok önemlidir[133].

2.7.4.Hipotiroidizm Tanısı

Hipotiroidizm tanısı, serum TSH ve toplam veya sT4 konsantrasyonlarını ölçerek yetersiz tiroid fonksiyonunun biyokimyasal olarak doğrulanmasına dayanır. Primer hipotiroidizmde TSH yüksekliği ilk tespit edilen anormalidir ve sT4 seviyeleri sadece hipotiroidizm daha şiddetli hale geldiğinde düşer. Bu nedenle TSH, primer hipotiroidizmi teşhis etmek ve tedavisini izlemek için en hassas testtir. Aksine, düşük sT4 ve düşük veya normal TSH olduğunda merkezi hipotiroidizmden şüphelenilmelidir (yani, düşük sT4'e yanıt olarak uygun şekilde yükselmemiş TSH).

Hipotiroidizm sırasında, tiroid hormon metabolizmasındaki değişiklikler, hastalığın geç aşamalarına kadar dolaşımdaki T3 seviyelerini normal sınırlarda tutmaya yarar. Bu nedenle, serum T3 veya sT3 ölçümü genellikle hipotiroidizmin değerlendirilmesinde yararlı değildir[26].

Bebeklerde ve çocuklarda normal serum TSH ve sT4 aralıkları yaşı göre değişir. Bu nedenle pediatrik tiroid fonksiyon testlerini yorumlarken yaşı uygun referans aralıklarının kullanılması önemlidir[134]. Hastanın tiroid durumunun değerlendirilmesi, çok sayıda ilaçtan ve gerçek tiroid fonksiyon bozukluğunu taklit edebilen tiroid fonksiyon testlerinde değişikliklere neden olan tiroid dışı hastalıkların (hasta otiroid sendromu) varlığından etkilenebilir. Bunun gibi potansiyel faktörleri tanımlamak için dikkatli bir öykü ve fizik muayene gereklidir[135].

2.7.4.1. Konjenital Hipotiroidizm Tanısı

Konjenital hipotiroidi için evrensel yenidoğan taraması birçok ülkede uygulanmaktadır[93]. Tarama protokolleri bölgeye göre değişmekle birlikte genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içinde her bebekten alınan kuru topuk kanında TSH ve/veya T4 ölçümü ile başlar. Konjenital hipotiroidizmin hızlı teşhisi ve tedavisi, optimal gelişim için önemlidir, bu nedenle herhangi bir anormal yenidoğan sonucu varlığında serum örneğinde TSH ve sT4 konsantrasyonları derhal doğrulanmalıdır. Düşük sT4 seviyesinin eşlik ettiği veya etmediği TSH yüksekliği, konjenital primer hipotiroidizmin varlığını gösterir. sT4 düşük ve TSH normal veya düşükse merkezi hipotiroidizm mevcut olabilir; bununla birlikte, özellikle hasta veya erken doğmuş bebeklerde bu durumun teşhis edilmesi zor olabilir. Merkezi hipotiroidizm doğrulanırsa, daha ileri değerlendirme diğer hipofiz hormon eksiklikleri ve hipotalamus ve hipofizi içeren beyin görüntüleme için değerlendirmeyi içermelidir. Birçok değişken, örnek toplama ve hasta karakteristiklerinin zamanlaması dahil olmak üzere yenidoğan tarama sonuçlarının yorumlanmasını etkileyebilir. Yaşamın ilk 24 saati içinde elde edilen kan örnekleri, normalde doğumdan sonraki saatler içinde meydana gelen TSH salgısındaki artışa bağlı (60-80 mIU/L'ye kadar) yanlış pozitif sonuçlar verebilir[26].

Preterm, düşük doğum ağırlıklı veya hasta yenidoğanlarda merkezi hipotiroidizmi taklit eden normal/düşük TSH ve düşük sT4[136] ya da erken tarama

ile gözden kaçabilecek TSH'de gecikmeli artış olan primer hipotiroidizm[137] gibi yanlış yenidoğan taraması sonucu verebilecek tiroid fonksiyonu paternleri gözlenebilir.

Bu sorunlar nedeniyle, neonatal tiroid fonksiyon testlerini yorumlarken gestasyonel yaş ve doğum sonrası yaşa özel referans aralıkları kullanılmalı ve belirsiz vakalarda pediatrik endokrinolog ile derhal konsültasyon yapılmalıdır[138].

Konjenital hipotiroidili bebeklerde, etiyolojinin belirlenmesi sıklıkla ilk tedaviyi değiştirmez, ancak prognoz hakkında fikir verebilir. Tiroid disgenezi ve dishormonogenez arasında ayırım ultrason veya tiroid sintigrafisi (99mTc veya 123I kullanılarak) ile değerlendirilebilir[26]. Disgeneze bağlı hipotiroidizm genellikle kalıcı olmakla birlikte, ektopik tiroid bezi olan hastaların yaklaşık %35'inde geçici hastalık vardır ve ömür boyu tedavi gerektirmez[139].

Maternal otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olmasa bile ultrasonda ektopik tiroid bezi olan hastalarda TSH reseptörü bloke edici antikörlerin potansiyel varlığı dikkatle incelenmelidir. TSH reseptör antikörleri maternal veya neonatal serumda gözlenirse, 3-4 ay içinde düzelen geçici bir hipotiroidizm seyri gösterirler[140], annede gebelik sırasında tanımlanmayan hipotiroidizm varsa doğum sonrası hızlı tedavi başlanmış olsa bile nörogelişim bozulmuş olabilir[141].

2.7.4.2. Edinilmiş Hipotiroidizm Tanısı

Çocuklarda edinilmiş hipotiroidizm vakalarının çoğu otoimmün tiroiditten kaynaklanır. Bu hastaların yaklaşık %95'inde dolaşımdaki TPO ve/veya Tg'ye karşı otoantikörler saptanabilir ve bunların varlığı otoimmün tiroidit tanısını doğrulamak için yeterlidir. Ayrıntılı bir anamnez, diyet ve ilaç geçmişi edinilmiş hipotiroidizmin diğer nedenlerini ortaya koymalıdır. Ateş ve tiroid hassasiyet belirtileri enfektif (genellikle postviral) tiroiditi gösterir.

Üriner iyot konsantrasyonunun ölçümü iyot eksikliğini veya fazlalığını teşhis edebilir. Hipotiroidizmin değerlendirilmesinde tiroid görüntüleme genellikle gerekli olmamakla birlikte, ultrasonda heterojen ekografi bulgusu antikör negatif etyolojisi saptanamayan vakalarda otoimmün tiroidit tanısını destekleyebilir. Bebeklerde olduğu gibi, daha büyük çocuk veya ergenlerde merkezi hipotiroidizm tanısı konulunca diğer

hipofiz hormonu eksikliklerini değerlendirmek için beyin görüntüleme yapılmalıdır[26].

2.7.5.Hipotiroidizmin Tedavisi

Hipotiroidizmin tedavisi, semptomları iyileştirmek ve hipotiroidizmin olumsuz sonuçlarını önlemek için tiroid hormonu eksikliğinin giderilmesinden oluşur. Yetişkinlerde olduğu gibi, L-T4 çocuklarda hipotiroidizm için önerilen tedavidir[53].

Hipotiroidizmi düzeltmek için gereken L-T4 dozu hastanın yaşına ve hipotiroidizmin şiddetine bağlıdır. Tiroid fonksiyonunu tamamen sağlamak için vücut kütlesi başına gereken doz, çocuklarda yetişkinlere göre önemli ölçüde daha yüksektir ve yaşla birlikte azalır[142].

Tedaviye başlandıktan sonra ötiroidizmi sağlamak ve sürdürmek için tiroid fonksiyonu değerlendirilmeli ve L-T4 dozu düzenli olarak ayarlanmalıdır[142]. Primer hipotiroidizmde serum TSH'si, tiroid durumunun en hassas ölçüsüdür ve tedavinin amacı, serum TSH'sini yaşa özel normal aralıkta tutmaktır[53]. Şu anki veriler, TSH'nin daha düşük bir aralıkta (örn., 0,5-2 mIU/L) korunmasının klinik herhangi bir faydasının olduğunu göstermemektedir. Tanımı gereği serum TSH'sinin sistemik tiroid durumunu yansıtmadığı merkezi hipotiroidizmde serum sT4 seviyeleri referans aralığının üst yarısında tutulmaya çalışılmalıdır[53].

Bebekler için L-T4 tabletleri ezilmeli ve az miktarda su, anne sütü veya bebek formülü içinde uygulanmalıdır. Daha büyük çocuklar tabletleri çiğneyebilir veya yutabilir[26]. LT-4 tabletleri, günde bir kez, gıda tüketiminden 15 ila 30 dakika önce uygulanmalıdır[73].

L-T4, kalsiyum veya demir takviyeleri veya soya ürünleri dahil Emilimini etkileyebilecek maddelerle uygulanmamalıdır[26]. Büyük çocuklarda ve ergenlerde daha sık görülen çölyak hastalığı da L-T4'ün Emilimini bozabilir[143]. Konjenital hipotiroidili bebeklerde soya bazlı formulalara geçildiğinde, LT-4 dozunda bir artışa gerek olup olmadığını belirlemek için 2 ila 3 hafta sonra tiroid testleri yapılmalıdır[73].

Farklı üreticiler tarafından üretilen L-T4 formülasyonları biraz farklı olsa da çocuklarda jenerik ve markalı LT-4 preparatları arasında klinik olarak anlamlı bir fark olup olmadığı veya hangi koşullar altında olduğu belirsizliğini korumaktadır[26]. Sınırlı veriler, L-T4 marka adının, ciddi konjenital hipotiroidizmi olan çocuklarda

jenerikten daha üstün olabileceğini, ancak ciddi edinilmiş hipotiroidizmi olanlarda herhangi bir üstülük olmadığını göstermektedir[142].

Hipotiroidide standart tedavi, hastaya göre ayarlanması gereken L-T4 ile yerine koyma tedavisidir[61]. Ancak bazı hastalarda, TSH ve sT4'ü normal sınırdan tutan yeterli L-T4 ile tedavi verilse dahi; hipotiroidi semptomları tamamen gerilemez[26]. Bunun, L-T4 ile tedavi edilen hipotiroidi hastalarında genellikle gözlenen düşük (hala normal olsa da) serum T3 seviyelerine bağlı olabileceği ve bu nedenle geleneksel L-T4 monoterapisine lioironin (LT-3) eklenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür[144]. T4'ün T3'e dönüşümünü değiştirebilecek tip 2 deiyodinaz enziminde ortak bir polimorfizmin tanımlanması, bu hipotez için potansiyel bir patofizyolojik mekanizma olarak düşünülmüştür[145]. Ancak, bu hala teorik bir olasılıktır ve kombine LT-4 ve LT-3 tedavisinin tek başına L-T4 tedavisine göre herhangi bir faydası gözlenmemiştir[146]. Bu nedenle LT3 tedavisi, yetişkinlerde veya çocuklarda hipotiroidizm tedavisi için rutin olarak önerilmemektedir[53].

Tiroid hastalığı düşündürülen semptomları olan bir hastayı yöneten hekimler; tedaviye karar vermeden önce yalnızca yükselmiş TSH seviyesine bakmaksızın hastanın tüm şikayetlerini, yaşam tarzını ve diğer faktörleri göz önünde bulundurmalıdır[50].

2.7.5.1. Konjenital Hipotiroidi Tedavisi

Tiroid hormonu replasmanına yaşamın ilk 2 haftasından daha geç başlanmamalıdır. Tedavinin amacı tiroid hormon seviyelerini mümkün olduğunca erken normalleştirilmesidir çünkü tiroid hormon düzeylerinin normalleştiği tanı yaşı ve IQ arasında ters bir ilişki vardır[147]. Optimal nörobilişsel gelişimi sağlamak için tiroid hormon düzeylerinin hızlı normalleşmesi ve yaşamın ilk 2-3 yılında ötiroidizmin sürdürülmesi kritik öneme sahiptir. Konjenital hipotiroidi için tercih edilen tedavi, günde tek doz uygulanan 10-15µg/kg başlangıç dozunda LT-4'dür[148]. Term bebeklerin çoğunluğuna günde 37,5 µg ile başlanır, tedavi öncesi çok düşük T4 düzeyi olan bebekler için kısa süreli daha yüksek dozda (günde 50 µg) tedavi göz önünde bulundurulabilir[149, 150].

Tedavinin amacı, LT-4'ün başlamasından sonraki 2 hafta içinde T4 seviyesini normalleştirmek, tirotropin seviyesini 1 ay içinde normalleştirmek ve T4 seviyesini

yaşamın ilk yılında normal aralığın üst yarısında tutmaktır[150]. Klinisyenler, tirotropin seviyesi normale dönene kadar her 2 haftada bir, daha sonra yaşamın ilk yılında 1 ila 3 ayda bir ve 1 ila 3 yaş arasında 2 ila 4 ayda bir kontrol etmelidir[148]. Geçici KH olduğundan şüphelenilen hastalarda, 3 yaşına geldikten sonra levotiroksin tedavisinin yeniden değerlendirilmesi düşünülebilir[149].

Bununla birlikte, yüksek dozlarda LT-4 tedavisi ile aşırı tedavi sonucu bozulmuş gelişim ve azalmış IQ gözlemlenebilir[151]. Konjenital hipotiroidili hastaların yaklaşık %10'unda işitme bozuklukları da vardır[152]. Hastalar ve aileleri bu konularla ilgili olarak bilgilendirilmeli ve akademik ilerlemenin dikkatle izlenmesi, sorunları erken tanımlamak ve ele almak için önemlidir.

2.7.5.2. Edinilmiş Hipotiroidi Tedavisi

Edinilmiş hipotiroidi tedavisinde LT-4 dozu, vücut yüzey alanına (100 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$) veya yaş ve ağırlığa dayanır: 1 ila 3 yaş arası hastalar için 4 ila 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, 3 ila 10 yaş arası hastalar için 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$, 10 ila 16 yaş arası hastalar için 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ ve 16 yaş ve üstü hastalar için 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ 'dür[53]. Tedaviye başladıktan 6 ila 8 hafta sonra kontrol tirotropin ve T4 örnekleri alınmalıdır. Terapötik bir doz belirlendikten sonra, klinisyen istediği final doza ulaşana kadar veya LT-4 dozundaki bir değişikliği takiben her 6 ila 8 haftada bir tiroid fonksiyonunu kontrol etmelidir. Tedavinin amacı klinik ve biyokimyasal ötiroidizmi sürdürmek ve çocukluk ve ergenlik döneminde normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır[73].

Tablo 7: Pediyatrik hipotiroidizm için levotiroksin (L-T4) replasmanı dozu

Yaş	L-T4 dozu ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)
0-3 ay	10-15
3-12ay	6-10
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-5
10-16yaş	2-4
16 yaş üstü	1,6

[53]

Edinilmiş hipotiroidizmi olan hastalara genellikle tanı anında seçilen L-T4 dozunda hemen başlatılabilir. Nadir durumlarda, ciddi hipotiroidizmi olan bir çocukta tedaviye başlanması, şiddetli davranışsal semptomlarla veya psödotümör serebri ile ilişkili olabilir; ancak daha düşük dozda bir tedavi başlatılmasının ve zamanla artırılmasının bu reaksiyon riskini azaltıp azaltmadığı açık değildir[153, 154]. Bir çocuk L-T4 tedavisi ile ötiroid olduğunda, TSH ergenlik ve doğrusal büyümenin sonuna kadar her 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir izlenmelidir[26].

2.8.SUBKLİNİK HIPOTİROİDİ

SH, normal tiroid hormon konsantrasyonu ve hipotiroidizmin klinik özellikleri olmadan, istatistiksel olarak tanımlanmış referans sınırının üstünde TSH serum seviyeleri (genelde 4,5-10 mIU/L) ile karakterize biyokimyasal bir durumdur[1, 2]. Çocukluk çağında SH hafif hipotiroidi veya kompanse hipotiroidizm olarak da bilinir[2, 155].

Yenidoğan döneminde SH, 6 ile 20 mIU/L arasında TSH değeri ve normal sT4 seviyeleri ile tanımlanabilir. Yenidoğan döneminden sonra TSH 4,5 ile 10 mIU/L arasındaysa hafif SH olarak tanımlanabilir[2]. Bazı kaynaklar SH'yi referans sınırı içinde sT4'e eşlik eden TSH seviyesi yükselmesini, yükselme derecesine bağlı olarak; TSH serum seviyeleri 4,5 ila 10 mIU/L arasındaysa hafif SH, TSH>10 mIU/L ise şiddetli SH olarak tanımlamıştır[156].

Pediyatrik popülasyonda prevalansı %2'nin biraz altındadır[3]. Yetişkinlerde SH, insanların %4-20'sinde görülebilen ve aşık ar hipotiroidizme doğru ilerleme eğilimi gösteren nispeten yaygın bir hastalıktır[4]. SH tanısı; semptom ve fizik muayene bulguları, aile öyküsü, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları değerlendirilerek konulabilir[3].

TSH konsantrasyonu sağlıklı bireyler arasında ve farklı biyokimyasal yöntemler arasında geniş değişkenlik gösterir. Bu nedenle kalıcı SH'yi tanımlamak için normal sT4 değerlerinin varlığında, referans aralığının üst sınırının üzerinde iki bağımsız TSH ölçümü gerekir[157]. Çocuklarda SH'nin hem etiyolojisi hem de doğal seyri erişkinlerden farklıdır. SH'nin doğal seyri büyük ölçüde etiyolojisine bağlıdır[2].

2.8.1.Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Tüm aşikar hipotiroidi nedenleri SH'ye neden olabilir[76]. Pediatrik yaşta SH etiyolojisi tiroidal (iyot eksikliği, HT ve Graves hastalığının aşırı tedavisi, cerrahi, radyasyon) veya tiroidal olmayan nedenlere atfedilebilir (obezite, diyabetes mellitus, antiepileptik tedavi, çölyak hastalığı, kistik fibroz, kronik böbrek yetmezliği, Turner sendromu (TS), Down sendromu (DS) ve Williams sendromu vs.). Bununla birlikte, birçok durumda, kesin bir etiyoloji bulunamamaktadır (idiyopatik SH)[158, 159].

2.8.1.1.Otoimmünite ve Hashimoto Tiroiditi

HT, çocuk ve adölesanlarda kalıcı SH'nin en sık nedenlerinden biridir[160]. HTnin etiyolojisi hala net olarak bilinmemektedir, buna rağmen çeşitli genetik ve çevresel faktörler bu hastalıkla ilişkilendirilmiştir[161]. HT, Down sendromu (DS) veya Turner sendromu (TS) gibi genetik hastalıklara veya çölyak hastalığı, tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklara sıklıkla eşlik eder[162].

HT'nin klinik seyri, immünolojik hasarın ciddiyetine bağlı olarak oldukça değişkendir[162]. Hastalığa bağlı tiroid fonksiyonları ötiroidizmden aşikar hipotiroidizme veya bazen de hipertiroidizme kadar değişebilir[2]. Çocuklarda ötiroidizm en sık görülür, bunu SH ve aşikar hipotiroidizm izlemektedir[163].

HT'de tiroid fonksiyonu esas olarak hastaların yaşına bağlıdır ve daha küçük çocuklarda tiroid disfonksiyonu riski artar[164, 165]. HT'li çocuklarda ve ergenlerde tiroid fonksiyonlarının zaman içindeki gelişimi de oldukça değişken olabilir ve HT tanısı sırasında TSH serum düzeylerinden önemli ölçüde etkilenir[166, 167]. HT'li çocuklarda tiroid fonksiyonu, hem başlangıçta ötiroid olan çocuklarda hem de SH ile başvuranlarda kademeli olarak bozulmaya eğilim gösterir. SH ile başvuran hastaların ötiroidizm ile başvuranlara kıyasla zamanla şiddetli tiroid disfonksiyon tablosu geliştirmeye daha yatkın olduğu düşünülmektedir[168].

Otoimmün nedenlere bağlı SH gelişen çocuklarda aşikar hipotiroidizme ilerleme riski, non-otoimmün formlardan etkilenenlere göre daha yüksektir[2]. HT ile ilişkili SH'li çocuklarda tiroid fonksiyon izlemenin idiyopatik SH'li çocuklardan daha katı yapılması önerilir[169]. HT'ye çölyak hastalığı eşlik ediyorsa olgularda aşikar hipotiroidi gelişme riskinin attığı görülmüştür[170]. Ayrıca HT'li kızlarda, TS veya

DS bulunduğunda, tiroid fonksiyonlarının bozulma riski daha da artar[171]. Tip 1 diyabet de tiroid disfonksiyonu için predispozan bir faktördür[172].

2.8.1.2. Obezite

Obezite ve hipotiroidizm birbirine yakından bağlı iki yaygın klinik durumdur. Obezite genellikle tiroid fonksiyon bozukluğuna sekonder olarak kabul edilir. Yeni görüş ise, TSH değişikliklerin obeziteye ikincil olabileceğini göstermektedir. Obez hastaların hipertirotropinemisinin, bariatrik cerrahi veya hipoklorik diyetle indüklenen kilo kaybından sonra düzeldiği bulunmuştur. Kilo kaybı; serum sT3 ve TSH düzeylerinde önemli bir azalmaya neden olur[173]. Veriler, morbid obezitesi olan hastalarda SH'yi teşhis etmek için sadece yüksek serum TSH'sinin yeterli olmayabileceğini göstermektedir[174].

Obezite ve yüksek TSH düzeylerine sahip çocukların yaklaşık üçte birinde ultrasonda hipoekojenik tiroid bezi paterni vardır[57, 175]. Bununla birlikte, otoimmün tiroidit çocukluk çağı obezitesinde SH nedeni olarak nadiren bildirilir[176].

Obez çocuklarda TSH düzeylerinde artışa yol açabilecek diğer mekanizmalar, TSH-R genindeki mutasyonlar, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenindeki fonksiyonel bozukluklar ve tiroid hormon direncidir. Bununla birlikte, obezite ve yüksek TSH düzeyleri arasındaki en umut verici bağlantı, pro-TRH'nin leptin aracılı üretimidir, çünkü leptin hipotalamik-hipofiz-tiroid eksen fonksiyonunu uyararak düzenleyebilir. Altta yatan mekanizma ile ilgili belirsizliğe rağmen, tiroid fonksiyonunda ve TSH'de anormalliklerin kilo kaybettikten sonra çoğunlukla normale dönmesi obez olan hastalarda TSH artışının tersine çevrilebilir olduğu ve bir obezite nedeni olmaktan ziyade obezitenin bir sonucu olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca, obezitede TSH seviyelerinde hafif artış, yağa dönüşüm için enerjinin kullanılabilirliğini azaltmak için tasarlanmış adaptif bir yanıtı temsil edebilir, bu nedenle obez olan çocuklarda tiroksin tedavisi gereksiz görünmektedir[177].

2.8.1.3. Genetik Sendromlar ve Hastalıklar

Down sendromlu hastaların, konjenital veya edinilmiş hipotiroidizm dahil tiroid hormonu anormallikleri geliştirme riskinin arttığı iyi bilinmektedir[178]. Bu

çocuklar arasında %25,3 ile %60 arasında yüksek bir SH prevalansı bildirilmiştir[179]. DS'lu çocuklar arasında TSH düzeylerindeki izole yükselmelerin altında yatan neden tam olarak açıklanamamıştır. Olası mekanizmalar tiroid otoimmünitesine ek olarak, TSH'nin uygun olmayan şekilde salınmasına neden olan santral bir bozukluk, düşük aktivite ile TSH üretimi ve tiroid bezinde değişik derecelerde TSH duyarsızlığı sebep olabilir[180].

DS'de hafif hipotiroidizm sıklıkla kendini sınırlar gibi görünse bile, doğal gidişat henüz tanımlanmamıştır, bu nedenle tiroid fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi önerilir[157]. DS'li çocuklarda yapılan yakın tarihli bir çalışma yaşamın ilk 2 yılında L-T4 ile tedavinin hipotalamik-hipofiz-tiroid eksen ayar noktasında bir iyileşmeye ve tiroid otoimmünitesi gelişme riskinde bir azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir[181]. Bununla birlikte, DS'lu çocuklarda L-T4 tedavisinin etkinliğini belirlemek için randomize, çift kör, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır[2].

Turner sendromu (TS) en yaygın kromozom anomalilerinden biridir ve artmış akut infektif tiroidit, çölyak hastalığı, tip 1 diyabet, vitiligo ve jivenil idiopatik artrit ile ilişkilidir[182, 183]. TS kızlarda HT, en yaygın otoimmün hastalıktır ve göreceli prevalansının TS olmayan kızlarda bildirilenden daha yüksek olduğu izlenmiştir[182, 184, 185]. Ayrıca diğer akut infektif tiroidit, yani Graves hastalığı, TS'li kız çocuklarında daha sık bildirilmiştir[182, 186-188].

HT olan TS'lu kızların başlangıçta ötiroid ve SH ile başvurmasına bakılmaksızın zaman içinde tiroid fonksiyon testlerinin bozulduğu gösterilmiştir. Bu spontan eğilim özellikle karyotip ve diğer fakörlerden bağımsızdır[189]. TS ile ilişkili HT'nin doğal seyrini karakterize eden bu özellikler ışığında, TS'li tüm bireylerde TS Konsensus Çalışma Grubu'nun önerdiği gibi, yaşam süresi boyunca tiroid fonksiyonu sürekli izlenmelidir[190].

TSH yolağında proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların SH'den sorumlu olduğu gösterilmiştir[191-195]. TSH, aktivitesini tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında bulunan G proteini bağlı yedi zardan oluşan bir alan reseptörü olan TSH-R'nin hücre dışı alanına bağlanarak gerçekleştirir. TSH-R geninde SH'ye yol açan normal reseptör fonksiyonunu etkileyebilecek bazı fonksiyon mutasyonları tespit edilmiştir[192]. Ayrıca DUOX2 geninde missense mutasyon, fosfodiesteraz 8B gen mutasyonu, TPO mutasyonları, TSH yükselmesine neden olarak

SH kliniği oluşturabilirler[196-198]. SH ile sıklıkla ilişkili olan bir diğer genetik sendrom, Gs protein aktivitesinde düşüklükten kaynaklanan ve çoklu hormon direncine yol açan nadir bir genetik bozukluk olan psödohipoparatiroidizm tip 1a'dır[199].

2.8.1.4. İyot Eksikliği

İyot alımı ve tiroid bozuklukları arasındaki ilişki U şeklindedir çünkü hem eksik hem de aşırı iyot alımı tiroid fonksiyonunu bozabilir [2]. Aşırı iyot maruziyetine en tipik örneklerden biri yenidoğanların göbek temizliğinde iyot içeren solüsyonların kullanılması sonucunda oluşan SH'dir[200].

İyot eksikliğin genellikle gelişmekte olan ülkelerin bir sorunu olduğu düşünülse de, sanayileşmiş ülkelerde de hala görülmektedir. Orta şiddetli iyot eksikliğinde, ortalama serum TSH konsantrasyonu genellikle hafifçe artarken, T4 ve sT4 normal kalır. İyot eksikliği daha şiddetlendikçe TSH daha da artar ve guatr ve aşikar hipotiroidizm gelişebilir. Öte yandan, iyot alımının artması, daha çok tiroid antikoru pozitif olan bireylerde, SH insidansında küçük bir artışa neden olur[201].

Amiodaron ve ana metaboliti desetilamiodaron gibi iyot içeren ilaçların TSH düzeylerinde yükselmeye neden olduğu ve tip 2 iyodotironin deiyodinazın T4'ün T3'e dönüşümüne aracılık etme yeteneğini engellediği bilinmektedir[202]. Ayrıca, radyografik kontrastın sebep olduğu iyatrojenik iyot fazlalığına son zamanlarda dikkat çekilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, iyotlu radyografik kontrast alan çocukların hipotiroidizm gelişme riski 2,6 kat artmıştır, ancak bu tür tiroid disfonksiyonunun süresi ve etkisi belirsizliğini korumaktadır[109].

Potasyum iyodür ile korunmasına rağmen nöroblastomlu çocuklarda 131I-metaiodobenzilguanidin ile tedavi sonrasında tiroid fonksiyonunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir, bu nedenle bu hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için sürekli tarama yapılması önerilmektedir[203]. Son olarak, öksürük baskılayıcılar ve iyot içeren besin takviyeleri de tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir[26].

2.8.1.5. İlaçlar ve Radyasyon

Epilepsi ve antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin tiroid hormonları ve metabolizmasındaki değişiklikler üzerindeki etkisi son yıllarda giderek daha fazla ilgi

çekmektedir. Bu çocukluk döneminde hızlı büyüme ve nörolojik gelişim aşamasında daha da önemlidir. Epilepsi hastalarında tiroid fonksiyonlarını değerlendiren araştırmalar, tiroid fonksiyon testlerinde doğrudan epilepsiyle ilgili bir değişiklik olmadığını, ancak bazı AEİ'lerle ilişkili değişiklikler olabileceğini saptamıştır. AEİ'ler tiroid hormon biyosentezi, sekresyonu, taşınması, metabolizması ve atılımını değiştirerek tiroid hormon düzeyinde çeşitli derecelerde bozulmaya neden olabilir. AEİ'ler ve tiroid hormonları arasındaki etkileşim kalıcı değildir. [204].

Lityum tedavisi tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. İlacın yaygın klinik yan etkileri hipotiroidizm ve guatrdir. Lityum ile indüklenen hipotiroidizm prevalansı çeşitli serilere göre %6 ile %52 arasında değişmektedir ve ciddi hipotiroidizm bildirilmiş olmasına rağmen genellikle subklinikdir. Hipotiroidizm, guatrın yanı sıra tiroid büyümesi olmadan da ortaya çıkabilir. Ayrıca, lityum, tiroid antikor titresindeki artışı hızlandırarak önceden var olan otoimmün tiroid hastalığını şiddetlendirir. Bu nedenle, lityum tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonu test edilmeli ve dikkatle izlenmelidir[205].

Çocukluk döneminde iyonize radyasyona terapötik ve çevresel maruziyet, hafif tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Çocukluk çağı kanser hastalarında primer hipotiroidizm iyi bilinen bir komplikasyon olmasına rağmen, aşikar hipotiroidizm ile karşılaştırıldığında SH prevalansı henüz tam olarak tanımlanmamıştır[206]. Kemik iliği transplantasyonundan önce ışınlama uygulanan çocuklarda SH insidansı ~%26,5 olarak bildirilmiştir, çoğu vaka yıllar içinde kendiliğinden düzelme eğilimindedir[207]. Son olarak, çocuklarda iyot-131 maruziyeti ile SH dahil tiroid disfonksiyonu arasında açık bir ilişki olduğu bildirilmiştir[208]. İnterferon (IFN)- α ile tedavi tiroid fonksiyonundaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir[209].

2.8.1.6. Endokrin sistemi etkileyen ajanlar

Kimyasallar, gıda ve tüketici ürünleri gibi birçok endokrin sistemi etkileyen ajanlar tiroid hormonunun farklı düzenleme noktalarında etki ederek tiroid fonksiyonunu etkileyebilir[210].

Dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikler ve kimyasal maruziyetler arasındaki ilişkiyi araştıran insan çalışmaları, muhtemelen kimyasal maruziyetler ile dolaşımdaki hormonlar arasındaki ilişkinin doğrudan insanlarda test

edilmesi zor olduğu için değişken sonuçlanmıştır; bununla birlikte perflorlanmış kimyasallar, poliklorlanmış bifeniller ve dioksinler, bisfenol A, perklorat ve ftalatların insanlarda tiroid bozucu özelliklere sahip olabileceğine dair kanıtlar vardır. Özellikle, dioksinler ve poliklorlu bifeniller plasentayı geçebilir ve anne sütüne geçebilir. Bu kimyasallara utero veya perinatal maruziyet, bazı çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda bebeklerde TSH düzeylerinde artış ile ilişkili olup, daha ileri yaşlarda belirsiz uzun süreli etkilerle ilişkilendirilmiştir[211].

2.8.1.7.Konjenital Subklinik Hipotiroidi

SH riski; preterm veya hasta yenidoğanlarda, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, in vitro fertilizasyon (IVF) sonrası doğan çocuklarda ve çoğul gebeliklerde artmıştır[2]. Bu yenidoğan kategorilerinde, konjenital hipotiroidi için ilk tarama testleri uygun olmayabilir veya normal sonuçlar sağlayabilir. Bu nedenle European Society Pediatric Endocrinology (ESPE) kılavuzları, yaklaşık 2 haftalıkken veya ilk tarama testinden 2 hafta sonra ikinci bir tarama yapılmasını önermektedir[149].

İkinci tarama testini yapma kararında dikkate alınması gereken diğer risk faktörleri kromozopatilerin varlığı, malformasyonlar, hamilelik sırasında veya yenidoğan döneminde steroid tedavisi ve maternal tiroid fonksiyon bozukluğudur. TSH seviyelerinde hafif bir izole artışa sahip yenidoğanların optimal yönetimi hala tartışmalıdır ve bireyselleştirilmelidir. Ayrıca, potansiyel nörogelişimsel bozulma nedeniyle, her hafif konjenital hipotiroidi vakası dikkatle izlenmelidir[2].

2.8.2.Subklinik Hipotiroidi Klinik

SH'de genellikle klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz ayrıca bulunan semptom ve bulguların da bulunan değerlerle açıklanması zordur[76]. Çocuklukta SH genellikle asemptomatik olsa da hipotiroidizmin aşikar semptomlarına kadar geniş ölçüde klinik verebilir[8]. SH'de klinik bulgular, aşikar hipotiroidi ile kıyaslandığında sıklıkla tipik değildir ve hipotiroidinin zamanı ve hastaların yaşı ile ilişkili olarak değişmektedir[9]. Birçok çalışma, bazı hastaların yaşla uyumlu kontrollere göre daha sık görülen hafif tiroid yetmezliğinin klinik, biyokimyasal veya fonksiyonel belirtilerine sahip olduğunu göstermektedir[212]. En yaygın klinik bulgu

guatr olup, genel popülasyonda gözlemlenenenden iki kat daha yaygın olduğu bildirilmektedir[159].

Pediyatrik popülasyonda en sık deri kuruluğu, saç dökölmesi, soğuk intoleransı, kolay kilo alma, artmış kolesterol seviyeleri, bozulmuş büyüme hızı, anemi, uyku hali, halsizlik ve bozulmuş psikomotor ve bilişsel gelişim gibi bazı yakınmalar veya bulgular olabilmekte, ancak net olmamakla beraber hipotiroidi dedirtmemektedir. Bu bağlamda SH, temelde bir biyokimyasal tanıdır[10, 213, 214].

Tiroid hormonlarının, büyüme ve kemik olgunlaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir; bu nedenle kısa boy ve kemik yaşı geriliği tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizmin iki yaygın belirtisi olarak kabul edilmektedir[215].

Genetik, etnik, beslenme ve yaşam tarzı faktörlerinin yanı sıra tiroid hormonlarının kemik mineral homeostazını önemli ölçüde etkileyebileceği genellikle kabul edilmektedir[215]. Buna karşılık hipertiroidizm kemik döngüsünü ve osteoporoz riskini artırır[216], hipotiroidizm kemik döngüsünü azaltır, böylece kemik kütlesi ve mineralizasyonunu destekler[217].

Bununla birlikte yetişkin popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar, hem aşikar hipertiroidizimli hem de aşikar hipotiroidizimli hastalarda kırık riskinin arttığını göstermiştir[218].Buna karşılık, hafif SH'li çocuklarda genellikle boy uzaması ve kemik olgunlaşmasında herhangi bir bozulma bildirilmemiştir[11].

Beyinde, tiroid hormonu uygun nörolojik gelişim için esastır; nörogenezde, nöronal göç, nöronal ve glial hücre farklılaşması, miyelinizasyon ve sinaptogenezde yardımcı olur[21]. Tiroid hormonlarının beyin olgunlaşması ve fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tedavi edilmemiş hipotiroidizimli yenidoğan ve bebekler kalıcı zihinsel gerilik riski altındadır.Ayrıca, tiroid hormonlarına bağlı beyin gelişimi o yaşıta zaten tamamlanmış olmasına rağmen hipotiroidizm başladığında üç yaşından büyük çocuklar bile hafif bilişsel bozukluk geliştirme riski altındadır[215].

SH'nin bilişsel işlev üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan birkaç kesitsel çalışmanın sonuçlarına göre, SH'li çocuklarda gözlemlenebilecek tek hafif olumsuz etki dikkat düzeyiyle ilgilidir, ancak bilişsel performansın kesinlikle normal olduğu bildirilmiştir[214, 219]. Tiroid hormonları, infantlarda beyin fonksiyonlarının

gelişmesi ve metabolik aktivite için gereklidir[21]. Bu konudaki tek prospektif ve vaka-kontrol çalışmasının sonuçlarına göre, SH çocuklar ve sosyoekonomik statüye göre eşleşen bir kontrol grubu arasında sözel, performans ve tam ölçekli IQ skorlarında herhangi bir farklılık görünmemektedir. Ayrıca, IQ skorları ile SH'nin şiddeti veya süresi, psikolojik ve davranışsal değerlendirmeler açısından bile SH çocuklar ve kontrolleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı[11]. Bu nedenle, bu konudaki mevcut literatüre dayanarak, SH'nin en azından çocuklukta bilişsel işlevi olumsuz yönde etkileyemediğini söylemek mümkündür[215].

Pediyatrik genel popülasyonla kıyaslandığında (%1,7) [213], obez çocuklarda SH riskinin belirgin bir şekilde arttığı (yaklaşık %10-23'ünde) iyi bilinmektedir[177]. Pediyatrik yaşta SH ile obezite arasındaki böyle bir ilişkiden sorumlu olabilecek patofizyolojik mekanizmalar şu ana kadar netleştirilmemiştir. Bununla birlikte, kilo kaybından sonra tiroid fonksiyonunun sıklıkla normalleşebileceği bulunmuştur[177]. Bu nedenle, genellikle SH'nin kilo alımının bir nedeni olmaktan ziyade bir sonucu olduğuna inanılmaktadır[157]. Hafif SH'li obez çocuklarda hem bel çevresi hem de bel-boy oranının ötiroid çocuklara göre daha yüksek olduğu ve TSH serum düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[156, 220].

Son çalışmalar, uzun süredir SH'ye sahip tedavi edilmeyen çocukların, visceral adipozite artışı ve lipit profili ve homosistein düzeylerinde hafif değişiklikler gibi hafif metabolik ve proaterojenik anormallik kümesi geliştirebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalara dahil edilen çocuklar aşikar dislipidemi geliştirmemiş olsa da HDL-kolesterol (HDL-C) ve trigliserit / HDL-C oranında hafif değişiklikler ile belgelendiği gibi aterosklerozun artmasına eğilimli bir lipit profili sergilemişlerdir[7, 156].

Trigliserit / HDL-C oranı yakın zamanda, pediyatrik yaşta artmış arteriyel sertliğin öngörülmesinde ve dolayısıyla aterosklerozu önlemek için müdahale gerektiren çocukların seçiminde yardımcı bir indeks olarak önerilmiştir[221]. Pediyatrik yaşta SH ve aterojenik anormallikler arasındaki ilişkiler hakkındaki mevcut çalışmaların kesitsel tasarımı nedeniyle, çocuklarda SH'nin gerçekten artmış aterosklerotik hastalık riski ile ilişkili olup olmadığı hala tartışmalıdır[4].

SH'li çocuklarda belgelenen proaterojenik anormalliklerin, obezite ve inflamasyon gibi faktörlerin varlığına atfedilebileceği de öne sürülebilir. Bununla birlikte, SH'li çocuklarda bulunan proaterojenik değişikliklerin ana sebeplerini

belirlemeyi amaçlayan çalışmalar, kardiyovasküler riskle ilişkili en bağımsız faktörün SH süresi olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanarak, uzun süredir tedavi edilmeyen SH'nin, visseral adipozite veya diğer faktörlerin aracılık etmediği erken aterosklerotik değışiklikler üzerinde doğrudan bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür[156].

2.8.3.Subklinik Hipotiroidinin Doğal Seyri

SH olgularının çoğu ötirod hale gelir veya SH olarak kalır, %0-28 arasında değışen oranlarda aşık ar hiptiroidi gelişir. SH'nin doğal seyrini etkileyebilecek en önemli faktör etiyolojisi dir. İdiopatik olguların çoğu kendiliğinden normalleşir. Bu nedenle, idiyopatik SH, aşık ar hipotiroidizme dönüşme riski düşük olan, kendiliğinden düzelen veya kendini sınırlayan bir süreç olarak düşünülebilir[171, 222]. Uzun süreli takip edilen SH'li hastalarda hiçbir teröpatik tedavide bulunmadan; büyüme, vücut kitle indeksi (VKİ), kemik olgunlaşması, bilişsel işlevler ya da SH'ye atfedilebilecek herhangi bir başka problemle ilişki saptanamamıştır[11, 55, 171].

Aksine, altta yatan HT'li SH çocuklarda zaman içinde tiroid fonksiyonlarının daha ciddi olduğu bildirilmiştir[168, 171, 222, 223]. HT ile ilişkili SH'li vakalarda, tiroid fonksiyonunun zaman içinde bozulma riski %50'den yüksektir, oysa spontan TSH normalleşmesi olasılığı nispeten düşüktür (yaklaşık %20). Hafif ve idiyopatik SH'li çocuklarda, aşık ar hipotiroidizme ilerleme riski %11 civarındadır ve spontan TSH normalleşmesi olasılığı nispeten yüksektir (yaklaşık %40)[222]. HT ilişkili SH'si olan çocukların takip boyunca tiroid bezinin patolojik büyüme riski daha yüksek bulunmuştur, ve bu olumsuz olay LT-4 tedavisi ile başarılı bir şekilde önlenabilir[222].

SH teşhisi sırasında, guart olması, çölyak hastalığı eşlik etmesi, yüksek anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının olması ve TSH'nin serum değerlerinde progresif bir artış saptanması tiroid fonksiyonlarının zaman içinde bozulmasını öngörebilir[170, 222]. Bununla birlikte, muhtemelen başlangıç TSH seviyeleri SH seyrinin en güçlü belirleyicisidir[166].

alışmalar sonucunda , HT ile ilişkili olan SH'nin, diğer eşlik eden risk faktörlerine bakılmaksızın, SH'nin uzun vadeli evrimi üzerinde olumsuz etkiler yapabileceği anlaşılabılır[222]. Böyle olumsuz bir etki, artmış HT riski ile ilişkili

olduğu bilinen Turner sendromu veya Down sendromu gibi yaygın kromozomopatiler ile bir arada bulunmasıyla daha da kötüleşebilir. HT ile ilişkili SH olan DS'lu çocukların önemli bir yüzdesinde SH'nin zamanla hipertiroidizme ilerleyebileceği dikkat çekicidir[171].

2.8.4.Subklinik Hipotiroidinin Yönetimi

TSH düzeylerinde hafif bir artış varlığında; laboratuvar problemleri, TSH konsantrasyonundaki diurnal varyasyon ve geçici SH nedenlerinden (tiroid dışı hastalıktan veya subakut tiroiditten iyileşme fazı) kaynaklanan anormal değerler dışlamalıdır. Kalıcı SH, ilk testten 4 ila 12 hafta sonra TSH seviyelerinin yeniden değerlendirilmesi ile doğrulanmalıdır.

TSH düzeyi kalıcı olarak yüksek olan çocuklarda araştırma çalışması önerilir. Çocuğun öyküsünde; yenidoğan hipertirotropinemisi, otoimmün ve / veya genetik koşulların varlığı, tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçların kullanımı, daha önce iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve endemik iyot eksikliğine odaklanılmalıdır. Aile üyelerinde SH, guatr ve endokrin, genetik veya otoimmün hastalıkların varlığına dikkat edilmelidir. Fizik muayenede; hipotiroidizm bulguları, guatr, kilo alımı ve spesifik genetik durumları düşündüren klinik özelliklere odaklanılmalıdır.

Tüm hastalar antitiroid antikor varlığı açısından taranmalıdır. Tiroid ultrasonu, bez morfolojisi ve yapısı hakkında ek bilgi sağlayabilir. Özgeçmiş, fizik muayene ve dismorfik özellikler temelinde daha ayrıntılı araştırma düşünülebilir. Endemik olarak yetersiz bölgelerde yaşayanlar için idrar iyot atılımı yapılmalıdır. Ailevi olgular için genetik analiz düşünülebilir. SH ve ailede hiperlipidemi öyküsü, akantoz varlığı veya artmış VKİ >%90 gibi risk faktörleri olan hastalarda lipit paneli taranabilir.

Daha sonraki yönetim ve tedavi kararı etiyolojiye, TSH yükselme derecesine, aşikar hipotiroidizme ilerleme riskine ve klinik semptomların veya hafif tiroid bozukluğu bulgularına bağlı olmalıdır[2].

2.8.5.Tedavi Edilmeli mi Edilmemeli mi?

L-T4 tedavisinin hipotiroidi semptomları, yaşam kalitesi, kardiyovasküler fonksiyon ve metabolik anormallikler üzerindeki önemli faydalarını belgeleyen vaka kontrol çalışmalarının olmaması nedeniyle SH'li bireylerin tedavi edilip edilmeyeceği

sorusu halen tartışmalıdır[224]. Bununla birlikte, bu hastalara ne yapılması gerektiğine ilişkin karar, ilk etapta hastaların yaşına bağlıdır. Terapötik müdahale, genel olarak, zamanla tiroid durumlarını kötüleştirme eğiliminde olan SH'li yetişkin hastalar için daha yararlıdır[225]. Aksine, çocuklarda ve ergenlerde SH'den açık hipotiroidizme geçme riski belirgin şekilde düşüktür. Ayrıca kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların erişkinlerde çocuklardan daha şiddetli kliniğe sahip olduğu bildirilmiştir[5-7].

Tedavi edilmemiş SH'nin etkileri hala tam olarak tanımlanmamıştır. Çocuklarda aşikar hipotiroidinin nörobilişsel gelişimi ve büyümeyi ciddi şekilde etkilediği bilinmesine rağmen hafif hipotiroidizmin etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu durumun yönetimi zordur[2].

Mevcut veriler, hafif ve asemptomatik SH'li tüm çocuklar için replasman tedavisi önermek için yetersiz olsa da, güncel literatür serum TSH düzeylerinde ılımlı bir artışta bile durumun ayrıntılarıyla değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır[157]. Asıl kaygı, bu durumu her zaman hafif bir tiroid fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilip edilmemesi gerektiğini belirlemektir[2].

SH çocuklarının optimal yönetimi, TSH artış derecesi, tiroid disfonksiyonunun etiyolojisi ve tek tek vakalarda saptanan klinik ve biyokimyasal anormalliklerin ciddiyeti göz önünde bulundurularak bireysel olarak uygulanmalıdır. Aslında, replasman tedavisinin faydaları şiddetli SH (TSH 10 mIU/L'nin üstünde) formları için aşikar olmakla birlikte hafif formları için belirsizliğini korumaktadır[157].

SH'nin en yaygın klinik tablosu olan HT'de; ciddi formlardan etkilenen tüm çocuklara (TSH düzeyi > 10 mIU/L), guatr varlığında hafif SH olanlara veya hipotiroidizm belirtileri veya semptomları varsa LT-4 tedavisi verilmelidir. HT'li çocuklarda, subklinik veya normal tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunda dahi LT-4'ün guatr üzerinde yararlı etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda belgelenmiştir[226-228].

HT ile ilişkili SH olan çocuklara, zamanla tiroid durumunun giderek kötüleşmesi öngörülen TS, DS gibi hastalıklar eşlik ediyorsa tedavi önerilir[155]. Çölyak hastalığı ve tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili SH'nin yönetimi zor bir konudur. HT ve SH hastalarında çölyak hastalığının varlığının tiroid yetmezliği için prediktif bir faktör olduğu düşünülse de bu çocuklarda erken L-T4 tedavisinin etkileri hakkında veri yoktur[164].

Guatr, hipotiroidi bulguları veya proaterojenik metabolik anormallikleri olan çocuklara da tedavi önerilebilir[7, 214]. İdiopatik ve hafif SH, negatif antitiroid antikorları, guatr ve ultrasonografide HT kanıtı olmayan çocuklarda replasman endike değildir[229].

TSH direnci, otoimmün olmayan tüm hastalar ve guartsız hipertirotropinemi, ayırıcı tanısında düşünülmelidir. ancak terapi ihtiyacı tartışmalıdır ve müdahale çocuğun yaşına ve TSH yükselme derecesine bağlı olmalıdır[2].

Aşırı kilolu veya obez olan çocuklarda, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve kilo kaybından sonra tiroid fonksiyonu tekrar kontrol edilmelidir. Endemik iyot eksikliği olan ve / veya azaltılmış iyot atılımı olan bölgelerde yaşayan çocuklar arasında iyot takviyesi önerilir[2].

Tiroid fonksiyonunu etkileyebilecek ilaçlarla tedavi edilen çocuklarda, TSH düzeyi>10mIU/L olan çocuklar için LT-4 ile tedavi düşünülmelidir[2].

Çocuklarda ve ergenlerde SH her zaman asemptomatik olmayabilir. Uzun süredir devam eden SH'li olgularda, özellikle obezitesi olan hastalarda kardiyovasküler anormallikler ve proaterojenik metabolik değişiklikler nadiren gözlenebilir. SH'nin yönetimi hakkında bir karar alınması gerektiğinde bu tür komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır[225].

LT-4 ile tedavi; guatr olmayan ve antitiroid antikor test sonuçları negatif olan, tirotropin seviyeleri 10 mIU/L'nin altındaki çocuklarda önerilmez[3]. LT-4 tedavisi, SH ve büyük guatr, Tip 1 diyabet gibi kronik durumlarla ilişkili SH, normal T4 düzeyleri ile beraber 10 mIU/L'nin üzerindeki TSH seviyeleri veya hipotiroidizm belirtileri veya semptomları olan çocuklar arasında düşünülmelidir[8]. Herhangi bir terapötik müdahalenin yokluğunda, tedaviden fayda sağlayabilecek çocukları ayırmak için klinik durum ve tiroid fonksiyon testleri periyodik olarak izlenmelidir[157].

L-T4 ile tedavi edilmeyen ve hafif TSH yüksekliği olan çocukların 6 ayda bir tiroid fonksiyonunun biyokimyasal olarak izlenmesi ve klinik durumun yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Kararlı tiroid fonksiyon testleri ile 2 yıl takip sonrası kontrol aralığı uzatılabilir[169]. Takip sırasında tiroid antikorlarının tekrarlanan ölçümleri SH tedavisine katkıda bulunmaz. Görüntüleme sıklığı, belirti ve semptomlara göre kişiselleştirilmelidir. Turner sendromu ve Down sendromlu çocuklar, ilerleyici tiroid fonksiyon bozukluğu riski açısından dikkatle izlenmelidir[2].

Mevcut klinik kanıtlar ışığında, SH çocuklarında LT-4 tedavisinin tek olası yararlı etkilerinin erken ateroskleroz belirteçleri ve HT ile ilişkili SH olan çocuklarda tiroid hacminin azalmasıdır[157, 226]. Tiroid nodülü olan çocuklarda yüksek TSH'nin tiroid malignitesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu, bu nedenle TSH yükselmesi öyküsü olan SH bireylerinin takibinde guatr ve ultrason muayenesi gibi objektif parametrelerin çok önemli olduğu unutulmamalıdır[230]. Takip sırasında herhangi bir noktada düzelen tüm SH formlarında, özellikle ergenlik ve hamilelik sırasında, tiroid fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi önerilmelidir[2].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA MODELİ

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmada 2016-2019 yılları arasında Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk endokrin polikliniğine başvuran; 3 ay-18 yaş arası SH tanısı alan; başvuru anında hipotiroidi tedavisi almayan 111 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. SH tanısı en az 4 hafta ara ile bakılan tetkiklerin her ikisinde de, üst limitten hafif yüksek TSH (5mIU/L-10mIU/L) ve normal serbest sT4 düzeyleri varsa konulmuştur.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk endokrin polikliniğine başvuran 175 SH'li hasta verileri incelendi. Bu hastaların 64 tanesi kontrole gelmeme veya son kontrollerinin 6 aydan kısa bir sürede yapılmış olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 111 hastanın verileri ayrıntılı incelenerek çalışma düzenlendi. Hastaların başvuru tarihleri, cinsiyetleri, başvuru şikayetleri, ilk ve son başvurudaki yaş, boy, vücut ağırlığı, TSH ve sT4 düzeyleri, sT3, anti-TPO, anti-Tg düzeyleri, üriner iyot konsantrasyon düzeyleri, tiroid ultrasonografi (USG) sonuçları, fizik muayene bulguları, düzenli ilaç kullanım öyküleri, ek hastalıkları, iyotlu tuz kullanımı ve ailede tiroid hastalığı öyküsü gibi özellikler incelenerek SH etiyojisi, SH nedeniyle izlenen hastalarda aşikar hipotiroidi geliştirme riski ve buna zemin hazırlayan faktörler, SH'nin büyüme gelişme üzerine etkisi, tedavi başlama kriterleri gibi sorulara cevap aranmıştır.

Büyüme geriliğinin değerlendirilmesi için; farklı yaş ve cinsiyetler arasındaki karşılaştırmaya olanak tanıyan boy, ağırlık, VKİ ve uzama hızı standart sapma skoru (SDS) kullanıldı.

Bu hesaplamalar Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından pediatrik ve çocuk endokrinolojisi hekimlerinin kullanımına yönelik olarak geliştirilmiş ÇEDD-Çözüm internet sitesi (<https://www.ceddcozum.com>) kullanılarak

yapıldı[231]. Boy, vücut ağırlığı, VKİ SDS değerleri Neyzi[232] tarafından Türk çocuklarında ağırlık, boy ve VKİ için hazırlanmış referans değerlerin kullanıldığı bağlantı üzerinden hesaplandı. 8-13 yaş arası kızlarda ve 10-15 yaş arası erkeklerde uzama hızı SDS değerleri Neyzi verileri kullanılarak hesaplandı, ancak kızlarda 8, erkeklerde 10 yaş altında uzama hızı Neyzi SDS verileri olmadığı için yine site üzerinden Baumgartner[233] verileri ile değerlendirildi.

Serum TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter DXI 800 cihazlarında immüno enzimatik yöntemi ile ölçülmüştü. Ölçümlerde Beckman Coulter (USA) kiti kullanılmıştı. Laboratuvar referansına göre TSH düzeyinin yüksek (>5 mIU/L) ve sT4 (0,61-1,12 ng/dL) düzeylerinin normal sınırlarda olması SH olarak tanımlandı. TSH değeri >10 mIU/L olanlar çalışmaya dahil edilmedi. SH saptanan olgularda etyolojiye yönelik tiroid otoantikorlarına bakıldı ve tiroid USG yapıldı. Anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının serum düzeyleri sırasıyla 9 IU/ml ve 4 IU/ml'den yüksek ise tiroid otoimmünitesinin olduğu kabul edilmiştir. Klinik değerlendirme ile hipotiroidizm belirtileri araştırılmıştır.

İncelenen hastalarda takipte aşikar hipotiroidi bulguları saptanınca veya TSH 10mIU/L üstüne çıkıp, sT4 sınır değerinin altına düşünce ilaç tedavisi (LT-4) başlanmıştı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin ilk ve son başvuru karşılaştırmalarında Paired Sample t test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Ayrıca çalışmadaki boy ve VKİ SDS oranlarının, toplum ortalaması oranı ile kıyaslanmasında tek

örnekleme oran testi kullanıldı. Çalışmadaki uzama hızı SDS ortalamasının, toplum ortalaması ile kıyaslanmasında tek örneklem t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.5 ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak planlandı. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olup çalışma protokolü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Tarih: 24.07.2019 Onay No:102)

4.BULGULAR

Çalışma 52'si (%46,8) erkek ve 59'u (%53,2) kız olmak üzere toplam 111 çocuk ile yapılmıştır.

Tablo 8: Genel özellikler

		Ort±SS	Min-Max
Yaş (Yıl)	İlk başvuru	8,28±4,39	0,37-17
	Son başvuru	9,14±4,47	1-17,6
Vücut ağırlığı SDS	İlk başvuru	-0,06±1,31	-3,5-2,96
	Son başvuru	-0,09±1,34	-4,19-2,72
Boy SDS	İlk başvuru	-0,46±1,28	-4,47-2,36
	Son başvuru	-0,45±1,31	-4,45-3,02
VKİ SDS	İlk başvuru	0,24±1,18	-2,09-3,07
	Son başvuru	0,17±1,2	-2,09-3,11
Uzama hızı SDS (n=74)		0,21±1,32	-3,38-4,27
		N	%
Cinsiyet	Kız	59	53,2
	Erkek	52	46,8
Ailede tiroid hastalığı öyküsü	Yok	62	55,9
	Var	49	44,1

Çocukların %46,8'i erkekken, %53,2'si kızdır. Çocukların ilk başvuru yaş ortalaması 8,28±4,39 (aralık 0,37-17 yıl) yıldır. Son başvuru yaş ortalaması 9,14±4,47 (aralık 1-17,6 yıl) yıldır. Çocukların ortalama takip süresi 10,2±6,36 (aralık 6-36,4 ay) aydır. İlk başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri ortalaması -0,06±1,31 SDS'dır (aralık -3,5 ile 2,96). Son başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri ortalaması -0,09±1,34 SDS'dır (aralık -4,19 ile 2,72 SDS). İlk başvuru boy SDS değerleri ortalaması -0,46±1,28 SDS'dır (aralık -4,47 ile 2,36 SDS). Son başvuru boy SDS değerleri ortalaması -0,45±1,31 SDS'dır (aralık -4,45 ile 3,02 SDS). İlk başvuru VKİ SDS değerleri ortalaması 0,24±1,18 SDS'dır (aralık -2,09 ile 3,07 SDS). Son başvuru VKİ SDS değerleri ortalaması 0,17±1,2 SDS'dır (aralık -2,09 ile 3,11 SDS). Uzama hızı SDS değerleri ortalaması 0,21±1,32 SDS'dır (aralık -3,38 ile 4,27 SDS). Hastaların %55,9'unun ailede tiroid hastalığı öyküsü yokken, %44,1'inin vardır.

Tablo 9: Çalışma parametrelerinin dağılımı

		Ort±SS	Min-Max
TSH (mIU/L)	İlk başvuru	7±1,34	5,57-10
	Son başvuru	5,53±2,4	0,34-16,6
sT4 (ng/dL)	İlk başvuru	0,87±0,15	0,55-1,62
	Son başvuru	0,86±0,13	0,52-1,41
sT3 (pg/ml)	İlk başvuru (n=74)	4,45±0,7	2,71-6,74
	Son başvuru (n=73)	4,28±0,73	3,11-6,79
Anti-TPO (IU/ml)		98,18±284,48 (0,7)	0-1077
Anti-Tg (IU/ml)		21,64±144,8 (0)	0-1397
İdrar iyotu (n=39) (µg/L)		192,49±166,36 (144)	19-820
		n	%
Son Kontrol TSH (mIU/L)	<5	53	47,7
	5-10 arası	53	47,7
	10 ve üzeri	5	4,5
Anti-TPO (IU/ml)	Negatif	93	83,8
	Pozitif	18	16,2
Anti-Tg (IU/ml)	Negatif	101	91
	Pozitif	10	9
Hashimoto tiroiditi insidansı	Negatif	92	82,9
	Pozitif	19	17,1
İyotlu tuz kullanımı	Yok	13	11,7
	Var	98	88,3
USG (n=110)	Normal	79	71,8
	Tiroidit	21	19,1
	Nodül	5	4,5
	Guatr+tiroidit	2	1,8
	Agenezi	1	0,9
	Tiroid bez boyutlarında küçülme	1	0,9
	Tiroidit+nodül	1	0,9
Sonuç	Ötiroid	45	40,5
	Subklinik hipotiroidi	49	44,2
	Aşık hipotiroidi	17	15,3
İdrar iyotu sınıflandırma (n=39)	Ciddi eksiklik	1	2,6
	Orta iyot eksikliği	1	2,6
	Hafif eksiklik	8	20,5
	Optimal	18	46,2
	İyotla indüklenen hipertiroidi riski	5	12,8
	Olumsuz sağlık sonuçları riski	6	15,4

Çocukların ilk başvuru TSH değerleri ortalaması $7\pm1,34$ mIU/L (aralık 5.57 ile 10 mIU/L), sT4 değerleri ortalaması $0,87\pm0,15$ ng/dL (aralık 0,55 ile 1,62 ng/dL), sT3 değerleri ortalaması $4,45\pm0,7$ pg/ml'dir (aralık 2,71 ile 6,74 pg/ml). Son başvuru TSH değerleri ortalaması $5,53\pm2,4$ mIU/L (aralık 0,34 ile 16,6 mIU/L), sT4 değerleri ortalaması $0,86\pm0,13$ ng/dL (aralık 0,52 ile 1,41 ng/dL), sT3 değerleri ortalaması $4,28\pm0,73$ pg/ml'dir (aralık 3,11 ile 6,79 pg/ml). Anti-TPO değerleri ortalaması $98,18\pm284,48$ IU/ml'dir (aralık 0 ile 1077 IU/ml). Anti-Tg değerleri ortalaması $21,64\pm144,848$ IU/ml'dir (aralık 0 ile 1397 IU/ml). İdrar iyotu değerleri ortalaması $192,49\pm166,36$ µg/L'dir (aralık 19 ile 820 µg/L).

Anti-TPO değerleri hastaların %83,8'inde (n:93) negatifken, %16,2'sinde (n:18) pozitif saptandı. %91'inin (n:101) anti-Tg değerleri negatifken, %9'unun (n:10) pozitif saptandı. Hastaların %17,1'inde HT saptandı. HT tanısı alan hastaların 15'i (%78,9) kız, 4'ü (%21,1) erkekti.

Hastaların %11,7'sinde iyotlu tuz alımı yokken, %88,3'ü iyotlu tuz kullanıyordu.

Çalışmamızda çocukların 45'i (%40,5) kontrolde ötiroid olurken , 49'unda (%44,2) SH devam etmiş ve 17'sinde (%15,3) TSH değerinin 10 mIU/L üstüne çıkması ve/veya hipotiroidi kliniği, guatr olması ve/veya st4 düşmesi nedeniyle aşikar hipotiroidi kabul edilip ilaç tedavisi başlandı.

Üriner iyot konsantrasyon hastaların 39'unda değerlendirildi. Üriner iyot konsantrasyonlarına göre hastaların %2,6'sında (n:1) ciddi, %2,6'sında (n:1) orta ve %20,5'inde (n:8) hafif iyot eksikliği görüldü. %46,2'sinin (n:18) üriner iyot konsantrasyonu optimal düzeydeydi. %12,8'inde (n:5) iyotla indüklenen hipertiroidiye elverişli olma ve %15,4'ünde (n:6) olumsuz sağlık sonuçları (iyot kaynaklı hipertiroidizm ve otoimmün tiroid hastalığı) riski düzeyinde ölçülmüştür. USG sonuçları Tablo 9'da görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

Tablo 10: Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Başvuru şikayet	N	%
Tft bozukluğu^a	89	80,2
Boy kısalığı	3	2,7
Büyüme geriliği	3	2,7
Saç dökülmesi	3	2,7
Tiroid nodülü	3	2,7
Adet düzensizliği	2	1,8
Kilo alma	2	1,8
Guatr	1	0,9
İştahsızlık	1	0,9
Lipid yüksekliği	1	0,9
Tiroid sağ lob agenezisi	1	0,9
Tüylenme	1	0,9
Yorgunluk	1	0,9

a: Daha önce yapılmış test sonucuna göre

Çocukların başvuru şikayetleri Tablo 10’da görüldüğü gibi dağılım göstermektedir. Hastaların %80,2’si (n:89) daha önce yapılan tetkiklerinde TFT bozukluğu saptanması, %2,7’si (n:3) boy kısalığı, %2,7’si (n:3) büyüme geriliği, %2,7’si (n:3) saç dökülmesi, %2,7’si (n:3) daha önce yapılan ultrasonografide tiroid nodülü tespit edilmesi, %1,8’i (n:2) adet düzensizliği, %1,8’i (n:2) kilo alma, %0,9’i (n:1) guatr, %0,9’i (n:1) iştahsızlık, %0,9’i (n:1) lipit profilinde yükseklik sebebiyle yönlendirilme, %0,9’i (n:1) daha önce yapılan ultrasonografide tiroid sağ lob agenezisi tespit edilmesi, %0,9’i (n:1) tüylenme ve %0,9’i (n:1) yorgunluk şikayeti ile çocuk endokrin polikliniğine başvurmuştu.

Tablo 11: Subklinik hipotiroidi etiyolojisi

Zemin Hazırlayan Nedenler	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
İdiyopatik	70	%63
Hashimoto tiroiditi	13	%11,7
İyot Eksikliği	8	%7,3
Obezite	5	%4,5
Hashimoto tiroiditi+obezite	3	%2,7
İlaç kullanımı (valproik asit)	3	%2,7
Hashimoto tiroiditi +İyot eksikliği	2	%1,8
Down Sendromu	2	%1,8
Down Sendromu+ obezite	1	%0,9
Down Sendromu+İlaç kullanımı (valproik asit)	1	%0,9
Hashimoto tiroiditi+İlaç kullanımı (valproik asit)	1	%0,9
Tiroid sağ lob agenezisi	1	%0,9
Radyoterapi+ Kemoterapi Öyküsü	1	%0,9
TOPLAM	111	%100

Hastaların etiyolojisine zemin hazırlamış nedenler göz önüne alındığında çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 70'inde (%63) herhangi bir neden saptanamadı. 19'unda (%17,1) tiroid otoantikörleri pozitif saptanarak HT tanısı konuldu. 10'unda (%9) üriner iyot konsantrasyonu düşük saptanarak iyot eksikliği düşünüldü. 9'unda (%8,1) obezite, 5'inde (%4,5) AEİ olarak valproik asit (VPA) kullanımı, 4'ünde (%3,6) Down Sendromu tanısı varlığı görüldü. 1'inde (%0,9) lenfoma nedeniyle radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü , 1'inde ise (%0,9) konjenital tiroid sağ lob agenezisi saptandı.

Tablo 12: Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Anti-TPO pozitifliği	Anti-Tg pozitifliği	Son TSH	Sonuç	Neden ilaç başlandı?
H1	E	+	-	<5	Takip	
H2	K	+	+	<5	Tedavi	guatr+ TSH↑
H3	E	+	+	5-10	Tedavi	sT4 ↓
H4	K	+	-	>10	Tedavi	TSH↑
H5	K	+	+	<5	Takip	
H6	K	+	+	<5	Takip	
H7	K	+	-	<5	Takip	
H8	K	-	+	5-10	Takip	
H9	K	+	-	5-10	Takip	
H10	E	+	-	5-10	Tedavi	sT4 ↓
H11	K	+	+	5-10	Takip	
H12	E	+	-	5-10	Takip	
H13	K	+	+	<5	Tedavi	guatr
H14	K	+	+	<5	Tedavi	guatr
H15	K	+	-	5-10	Takip	
H16	K	+	-	<5	Tedavi	guatr
H17	K	+	+	<5	Takip	
H18	K	+	-	5-10	Tedavi	TSH↑
H19	K	+	+	5-10	Takip	

E:Erkek K:Kız

Çalışmaya dahil edilen SH'li 111 hastanın %83,8'inin (n:93) anti-TPO değerleri negatifken, %16,2'sinin (n:18) pozitif. %91'inin (n:101) anti-Tg değerleri negatifken, %9'unun (n:10) pozitif. Sadece 1 hastada anti-TPO negatif saptanırken anti-Tg pozitif saptanmıştı. Totalde ise 92 hastanın (%82,9) otoantikörleri negatifken, 19 hastanın (%17,1) pozitif ve HT tanısı almıştı. HT tanısı alan hastaların cinsiyeti %21,1 erkek, %78,9 kızdı. HT tanısı konulan 19 hastanın 8'ine (%42) ara kontrollerde TSH'nın 10'un üstüne çıkması, sT4 alt sınırın altına düşmesi, fizik muayenede guatr tespit edilmesi gibi sebeplerle levoritoksin ile ilaç tedavisi başlanmıştı. İlaç başlanmadan takip edilenlerin 5 (%26,3) tanesi takip sırasında ötiroid hale gelmişti, 6'sında (%31,7) ise son kontrollerinde hala SH devam etmekteydi.

Tablo 13: İdrar iyotu gruplarına göre iyotlu tuz kullanımının değerlendirilmesi

İyotlu Tuz Kullanımı	Eksiklik n (%)	Optimal n (%)	İyotla indüklenen hipertiroidi n (%)	Olumsuz sağlık sonuçları n (%)	P
Yok	1 (%10)	4 (%22,2)	1 (%20)	0 (%0)	0,682
Var	9 (%90)	14 (%77,8)	4 (%80)	6 (%100)	

Fisher Freeman Halton Test

İdrar iyotu gruplarına göre iyotlu tuz kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 14: Başvuru ve son kontroldeki TSH, sT4, sT3 düzeylerinin değerlendirilmesi

	İlk Başvuru Ort±SS	Son Başvuru Ort±SS	p
TSH(mIU/L)	7,03±1,28	5,53±2,4	0,000*
sT4(ng/ml)	0,87±0,15	0,86±0,13	0,605
sT3(pg/ml)	4,48±0,73	4,21±0,59	0,013*

*Paired samples t test*** $p<0,05$*

İlk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,000$; $p<0,05$).

İlk başvuru T4 düzeyine göre son başvuruda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

İlk başvuru sT3 düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,013$; $p<0,05$).

Tablo 15: İlaçsız takip edilenlerde; subklinik hipotiroidi devam eden ve ötiroid olan hasta grupları arasında ilk ve son başvuru yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, ve VKİ SDS parametrelerinin değerlendirilmesi

Sonuç			<5 (ötiroid)	5-10 (SH)	p
			Ort±SS	Ort±SS	
İlaçsız Takip	Yaş	İlk başvuru	7,89±3,93	7,8±4,58	0,922
		Son başvuru	8,78±3,89	8,59±4,67	0,836
	Vücut ağırlığı SDS	İlk başvuru	0,07±1,2	-0,13±1,39	0,466
		Son başvuru	0,01±1,24	-0,12±1,44	0,637
	Boy SDS	İlk başvuru	-0,29±1,23	-0,48±1,31	0,477
		Son başvuru	-0,34±1,26	-0,42±1,32	0,777
	VKİ SDS	İlk başvuru	0,32±1,09	0,15±1,2	0,473
		Son başvuru	0,24±1,07	0,08±1,27	0,504

Student t Test

İlaçsız takip edilenlerde ;

Takipte ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Takipte ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Takipte ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Takipte ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru VKİ SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 16:İlaçsız takip edilen; takipte ötiroid olan veya SH devam eden gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKİ SDS parametrelerinin ilk ve son başvuru farklarının değerlendirilmesi

Sonuç		Kontrolde TSH grup		p
		<5 (ötiroid)	5-10 (SH)	
		Ort±SS	Ort±SS	
İlaçsız	Yaş fark	0,89±0,42	0,79±0,54	0,324
Takip	Vücut ağırlığı SDS fark	-0,06±0,58	0,01±0,41	0,533
	Boy SDS fark	-0,05±0,64	0,06±0,33	0,285
	VKİ SDS fark	-0,08±0,57	-0,07±0,53	0,948

Student t Test

İlaçsız takip edilenlerde;

Takipte TSH değeri <5 ve 5-10 arasında olan gruplar arasında ilk başvuru yaş değerlerine göre son başvuruda görülen değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,324).

Takipte TSH değeri <5 ve 5-10 arasında olan gruplar arasında ilk başvuru vücut ağırlığı SDS değerlerine göre son başvuruda görülen değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,533).

Takipte TSH değeri <5 ve 5-10 arasında olan gruplar arasında ilk başvuru boy SDS değerlerine göre son başvuruda görülen değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,285).

Takipte TSH değeri <5 ve 5-10 arasında olan gruplar arasında ilk başvuru VKİ SDS değerlerine göre son başvuruda görülen değişim miktarı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,948).

Tablo 17: Hastalar BMI SDS değerlerine göre sınıflandırıldığında subklinik hipotiroidinin doğal gidişatı

	BMI SDS	Hasta Sayısı	Sonuç	Sayı	Yüzde %
Zayıf/Normal Kilolu	<1SDS	80	Ötiroid	32	%40
			Subklinik Hipotiroidi	36	%45
			Aşık Hipotiroidi	12	%15
Fazla Kilolu	1-2SDS	22	Ötiroid	11	%50
			Subklinik Hipotiroidi	9	%40,9
			Aşık Hipotiroidi	2	%9,1
Obez	>2SDS	9	Ötiroid	2	%22,3
			Subklinik Hipotiroidi	4	%44,4
			Aşık Hipotiroidi	3	%33,3
Toplam		111	Ötiroid	45	%40,5
			Subklinik Hipotiroidi	49	%44,2
			Aşık Hipotiroidi	17	%15,3

Çalışmaya dahil edilen 111 SH çocuk BMI SDS değerlerine göre zayıf, normal, fazla kilolu, obez olarak sınıflandığında 9 tanesi obez (%8,1), 22 tanesi fazla kilolu (%19,8) saptandı.

9 obez olgunun takipte 4'ü (%44,4) SH'yi sürdürürken, 2'si (%22,3) ötiroid olmuş, 3'ü aşık hipotiroidiye (%33,3) dönmüş ve ilaç tedavisi başlanmıştır. 22 fazla kilolu olgunun 11'i (%50) takipte ötiroid olurken, 9'i (%40,9) SH'yi sürdürmüş ve 2'si (%9,1) aşık hipotiroidiye dönerek ilaç tedavisi başlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 31 fazla kilolu/obez çocuktan 10'u kontrolde belirgin kilo kaybetmiş obez olanlar fazla kilolu, fazla kilolu olanlar normal BMI SDS değerine ulaşmıştır. Bu 10 hastadan 6'sı (%60) kontrolde TFT'si ötiroid olmuş 4'ü (%40) TSH değerini 5-10 mIU/L arasında sürdürmüştür. 4 hasta içinde aşık hipotiroidiye dönen sadece 1 hasta (%10) vardır ve o hastaya kontrolde TSH değeri 5-10 arasında olmasına rağmen sT4 düzeyi sınırın altına düşmesi ve HT eşlik etmesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmıştır.

Tablo 18: Vücut kitle indeksi gruplarına göre başlangıç ve son geliş TSH ortalamalarının değerlendirilmesi

	Normal	Fazla kilolu	Obez	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	¹ p
İlk başvuru TSH	7,07±1,32	6,83±1,09	7,1±1,45	0,718
Son başvuru TSH	5,51±2,17	4,68±1,99	7,7±3,91	0,005*
² p	0,000*	0,000*	0,648	

¹Oneway ANOVA Test

²Paired samples t test

*p<0,05

Başlangıçtaki VKİ gruplarına göre ilk başvuru TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Başlangıçtaki VKİ gruplarına göre son başvuru TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,005; p<0,05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; obez çocukların son başvuru TSH düzeyleri, normal kilolu ve fazla kilolu çocuklardan anlamlı şekilde yüksektir (p₁:0,022; p₂:0,004; p<0,05). Normal kilolu ve fazla kilolu çocukların son TSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

Normal kilolu çocuklarda; ilk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,000; p<0,05). Fazla kilolu çocuklarda; ilk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,000; p<0,05). Obez çocuklarda; ilk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 19: Vücut kitle indeksi gruplarına göre sonuç değerlendirilmesi

	Normal	Fazla kilolu	Obez	
	n (%)	n (%)	n (%)	P
Takip	68 (%85)	20 (%90,9)	6 (%66,7)	0,214
İlaç başlandı	12 (%15)	2 (%9,1)	3 (%33,3)	

Fisher Freeman Halton Test

Normal kilolu çocukların %15'i, fazla kilolu çocukların %9,1'i, obez çocukların %33,3'ü aşikar hipotiroidiye dönmüş ve ilaç tedavisi başlanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 20: Sonuca göre başlangıç TSH ve T4 ortalamalarının değerlendirilmesi

	Subklinik Hipotiroidi (n=49)	Ötiroid (n=45)	İlaç Başlandı (n=17)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	P
İlk başvuru TSH	7,15±1,36	6,64±1,09	7,67±1,27	0,012*
İlk başvuru T4	0,86±0,13	0,91±0,18	0,8±0,12	0,058

*Oneway ANOVA Test***p<0,05*

Takip sonrası gözlenen ötiroid olma, SH'yi sürdürme ya da aşikar hipotiroidiye dönme (ilaç başlanan hastalar) sonucuna göre ilk başvuru TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,012; p<0,05). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aşikar hipotiroidiye dönerek ilaç başlanan çocukların başlangıç TSH düzeyleri, ötiroid olan çocuklardan anlamlı şekilde yüksektir (p:0,013; p<0,05). Diğer sonuçlar arasında çocukların ilk TSH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

Sonuca göre ilk başvuru T4 ortalamaları arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,058; p>0,05).

Tablo 21: Toplamda ve ilaçsız takip edilenlerde yaş, vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKİ SDS parametrelerinin ilk başvuruya göre son başvurudaki değişimin değerlendirilmesi

Sonuç		İlk başvuru Ort±SS	Son başvuru Ort±SS	P
İlaçsız Takip	Yaş	7,85±4,26	8,68±4,29	0,000*
	Vücut ağırlığı SDS	-0,03±1,3	-0,06±1,35	0,622
	Boy SDS	-0,39±1,27	-0,38±1,29	0,850
	VKİ SDS	0,23±1,15	0,16±1,18	0,187
Total	Yaş	8,28±4,39	9,14±4,47	0,000*
	Vücut ağırlığı SDS	-0,06±1,31	-0,09±1,34	0,474
	Boy SDS	-0,46±1,28	-0,45±1,31	0,857
	VKİ SDS	0,24±1,18	0,17±1,2	0,178
Paired Samples t Test		*p<0,05		

İlaçsız takip edilenlerde;

İlk başvuru vücut ağırlığı SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,622).

İlk başvuru boy SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,850).

İlk başvuru VKİ SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,187).

Toplamda;

İlk başvuru vücut ağırlığı SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

İlk başvuru boy SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

İlk başvuru VKİ SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Tablo 22: Uzama hızı SDS hesaplanamama nedenlerinin dağılımı

Uzama hızı SDS hesaplanmama nedeni (n=37)	N	%
İlaç tedavisi başlandı ^a	14	37,8
Epifiz plağı kapanmış hastalar	10	27
Boy uzamasını etkileyecek ilaç kullanıyor	5	13,5
Down sendromu	3	8,1
İlaç tedavisi başlandı ^a +antiepileptik kullanımı	2	5,4
Down sendromu+antiepileptik kullanımı	1	2,7
Fallot tetralojisi	1	2,7
İlaç tedavisi başlandı ^a +kemoterapi öyküsü	1	2,7

a: Takipte aşikar hipotiroidi gelişmesi üzerine levotiroksin tedavisi başlanan hastalar

Çocukların uzama hızı SDS hesaplanmama nedenleri Tablo 5’de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir.

Tablo 23: Uzama hızı SDS değerlerinin sağlıklı çocuklarla kıyaslanması

	Çalışma Ort±SS (medyan)	Sağlıklı çocuk normal Değeri	p
Normal	0,21±1,32 (0,16)	0	0,172

Tek örneklem t esti $p < 0,05$*

Çalışmadaki çocukların uzama hızı SDS ölçümlerinin ortalaması 0,21±1,32, medyan değeri 0,16’dır. Bu değer toplum ortalamasından istatistiksel olarak farklı değildir (p:0,172).

Tablo 24: Hastalara ilaç başlama sebepleri

	Hashimoto	Kontrolde TSH 10 üstünde	Kontrolde sT4 Düşük	Klinik	Ek özellik
K1	+	+		Guatr	
K2	+	+			
K3		+			VPA kullanımı
K4	+			Guatr	
K5	+			Guatr	
K6		+			
K7	+			Guatr	
K8		+			
K9		+			
K10		+			
E1	+		+		
E2	+		+		
E3			+		KT,RT öyküsü
E4				Boy kısalığı	
E5		+			VPA kullanımı
E6		+			
E7				Boy kısalığı	

KT:kemoterapi RT: radyoterapi K:kız E:erkek VPA:valproik asit

İlaç başlanan 17 (%15,3) hastanın; 10'u (%58,8) kız, 7'si (%41,2) erkekti.

7 (%41,1) hastaya sadece takipte bakılan TSH düzeyinin 10 mIU/L üstünde olması, 3 (%17,6) hastaya HT'ye eşlik eden guatr olması, 2 (%11,7) hastaya HT'ye takipte sT4 düşüklüğü eşlik etmesi, 2 (%11,7) hastaya boy kısalığı olması, 1 (%5,8) hastaya HT'ye eşlik eden guatr ve takipte TSH yüksekliği olması, 1 (%5,8) hastaya HT'ye takipte TSH yüksekliği eşlik etmesi, 1 (%5,8) hastaya takipte sT4 düşüklüğü olması sebebiyle levoiroksin tedavisi başlanmıştı. İlaç başlanan hastaların 2'sinde ek özellik olarak antiepileptik olarak VPA kullanımı, 1'inde geçmişte kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alma öyküsü mevcuttu. TSH yükselmesi sebebiyle tedavi başlanan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) 3. ay kontrolünde, 4'ünde (44,4) 6. ay kontrolünde, 2'sinde (%22,3) 1. yıl kontrolünde TSH yüksekliği saptandı.

5.TARTIŞMA

SH hipotiroidizmin klinik özellikleri olmadan, normal tiroid hormon konsantrasyonu ve referans sınırının üstünde TSH serum konsantrasyonu ile karakterize biyokimyasal bir durumdur. Çalışmamızı SH'nin çocuklardaki etyolojisini, doğal seyrini, büyüme üzerindeki klinik etkilerini incelemek için planladık. Yetişkinlerde SH farklı çalışmalara göre %1 ila %20 arasında değişen oranlarda aşikar hipotiroidizme ilerlediği görülmektedir[1, 234, 235]. Literatürde pediatrik SH ile ilgili az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda hastaların etyolojisine zemin hazırlamış nedenler göz önüne alındığında çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 70'inde (%63) herhangi bir neden saptanamamış, 19'unda (%17,1) tiroid otoantikörleri pozitif saptanarak HT tanısı konulmuş, 10'unda (%9) üriner iyot konsantrasyonu düşük saptanarak iyot eksikliği düşünülmüş, 9'unda (%8,1) obezite , 5'inde (%4,5) antiepileptik olarak VPA kullanımı, 4'ünde (%3,6) Down Sendromu tanısı varlığı görülmüş, 1'inde (%0,9) lenfoma nedeniyle radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü olduğu, 1'inde ise (%0,9) konjenital tiroid sağ lob agenezisi olduğu saptanmıştır.

Çatlı ve ark.'nın 31 SH'li çocuk üstünde yaptığı çalışmada SH'nin etyolojisi açısından 9 hastada (%29) HT, 1 hastada (%3,3) tiroid hipoplazisi, 21 hastada (%67) idiyopatik SH saptanmıştır[236]. Bu oranlar bizim çalışmamıza benzerdi.

Yaşları 2,5-18 yıl arasında değişen HT olan 608 çocuk ve adolesanin dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada ötiroidizm %52,1, aşikar hipotiroidizm %22,2 ve SH ise %19,2 oranında tespit edilmiştir[164]. HT, çocuk popülasyonunda edinilmiş hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Kadın/erkek oranı yaklaşık 3,4:1'dir[101, 237, 238]. SH de en sık otoimmün (Hashimoto tiroiditi) tiroiditten kaynaklanır[239]. Bizim çalışmamızda etyolojik sebep olarak en sık HT saptandı (%17,1). HT tanısı konulan 19 hastanın 15'i (%78,9) kız, 4'ü (%21,1) erkekti.

Türkiye'de iyi bilinen bir endemik guatr bölgesi olan Malatya ilinde yaşayan 7-11 yaş arası 568 okul çağı çocuğunda (317 erkek ve 251 kız) guatr prevalansı ve idrar iyot atılım düzeylerinin değerlendirildiği 2004 yılında yapılan çalışmada medyan idrar iyot konsantrasyonu 66 µg/L saptanmıştır. İdrar örneklerinin %9,8'inde ÜİK 50µg/L 'den az, %89,1'inde 50-100 µg/L arasında ve sadece %2,1'inde 100 µg/L'nin

üstünde saptanmıştır[240]. Yüksek ve ark. tarafından 89 çocuk üzerinde yapılan çalışmada medyan idrar iyot konsantrasyonu $92,56 \pm 22,25$ µg/L saptanmıştır[241]. İyot eksikliği çocukların %71,9'unda tespit edildi ve hepsi hafif eksiklik düzeyinde idi. Hane halklarının %96,6'sı iyotlu tuz kullanmaktaydı ve iyotsuz tuz kullananlar kaya tuzu tüketiyordu. Aslan ve ark.'nin 2015 yılında Isparta ilinde yaptığı çalışmada 7-12 yaş arası okul çağı çocuklarının idrar iyot düzeyleri incelenmiş, çalışmaya dahil edilen 400 çocuğun %63,7'sinde (254) iyot eksikliği saptanmış ve büyük çoğunluğunun (%81,7) hafif derecede iyot eksikliği olduğu görülmüştür[242]. İyot eksikliği saptananların çocukların %85'i iyotlu tuz, %15'i iyotsuz tuz kullanmaktaydı. [242]. Isparta ilinde ortalama iyot düzeyi $107,8 \pm 78,1$ µg/L saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda başvurular sırasında üriner iyot düzeyi ölçülen 39 SH'li hastanın 1'inde (%2,6) ciddi iyot eksikliği, 1'inde (2,6) orta düzeyde iyot eksikliği, 8'inde (%20,5) hafif iyot eksikliği tespit edilmiştir. İdrar iyotu düzeyleri 19 µg/L ile 820 µg/L arasında değişmekte olup, ortalaması $192,49 \pm 166,36$ µg/L ve medyanı 144 µg/L saptanmıştır. İyot eksikliği görülen hastaların 1 (%10) tanesi hariç hepsinin iyotlu tuz kullandığı saptanmıştır. Çalışma popülasyonumuzun iyot eksikliği açısından riskli bir grupta yapıldığı göz önüne alındığında sofratuzlardaki zorunlu iyotlama ile profilaksinin yaygınlaşması ve insanların bu konuda bilinç düzeyinin artmış olmasının iyot eksikliği insidansının azalmış olmasında etkili olduğu düşünülebilir. Hastalarımızın 6'sında (%15,4) aşırı iyot alımı göstergesi olan üriner iyot konsantrasyonu 300 µg/L üstündedir. Normalde bu hastalarda iyot kaynaklı hipertiroidizm ve otoimmün tiroid hastalığı riski artmıştır. Ancak 6 hastamızın hiçbirinde ne tiroid otoantikor pozitifliği ne de tiroid ultrasonografide tiroidit bulguları saptanmamıştır. Bu aşırı iyot atılımının sebebinin bireysel olarak, iyot durumunu tespit etmek için birden fazla ve farklı günlerde alınan idrar iyot örneğine ihtiyaç duyulmakta olduğu halde elimizdeki verilerin sadece 1 kere olan ölçümlere dayanmasına bağlı olarak anlık yüksek atılımın saptanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı obezitesi prevalansı son 50 yıldır her on yılda %5 artmıştır ve tüm çocukların yaklaşık %25'i fazla kilolu veya obezdir. Obezitenin TSH seviyelerinde artışa yol açtığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. SH normal kilolu bireylerde göre obez çocuklar ve ergenlerde daha sıktır[243]. SH'nin obez çocuklarda görülme sıklığı %7-23 oranında iken normal çocuklarda sadece %2'dir[244].

Hindistan’da yapılan bir araştırmada, obezlerin %33’ünde aşikar hipotiroidi, %11’inde SH olduğu gösterilmiştir[245]. Kesitsel tipteki 6-18 yaş arası 3006 çocuk ve adolesanin dahil edildiği çalışmada SH prevalansı, fazla kilolu/obez olanlar arasında zayıf bireylere göre daha yüksek saptanmış (%10,4-%6,4 ($p=0,0001$))[246]. The Korea National Health and Nutrition Examination Survey VI’nın (KNHANES VI) bir alt kümesinden alınan veriler kullanılarak geriye dönük, kesitsel bir çalışma yapılmış, yaşları 10-19 arasında olan hastaların mevcut tiroid fonksiyon testleri ($n = 1104$) kaydedilmiş, laboratuvar ve antropometrik verileri analiz edilmiştir[247]. Sonuçta SH obez grupta diğer gruplara (%24,3’e karşı %12,8 ($p = 0,002$)) göre daha yaygın olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen 111 SH’li çocuk BMI SDS değerlerine göre zayıf (<-2 SDS), normal ($-2 - +1$ SDS), fazla kilolu ($+1 - +2$ SDS), obez (>2 SDS) olarak sınıflandığında 9’u obez (%8,1), 22’si fazla kilolu (%19,8) saptandı. Cerbone ve ark. tarafından yapılan 36 idiyopatik SH’li çocuğun dahil edildiği çalışmada üç (%8) SH çocuğun obez olduğu gözlenmiştir[11]. Bu yüzde bizim çalışmamızdakine benzerdir (%8,1). Çalışmamızda toplam obez ve fazla kilolu çocukların yüzdesi (%27,9) SH’li çocukların incelendiği diğer çalışmalarla da benzerdi (%34,8, %28,4[55, 57]).

Epilepsi kronik bir hastalıktır ve tedavisi hastaların üçte birinde yaşam boyu sürmektedir. Kesitsel ve prospektif çalışmalardan elde edilen veriler, AEİ’lerin tiroid hormonları üzerindeki etkisini gözden geçirmiştir. AEİ kullanan hastaların üçte birinde tiroid anormallikleri bildirilmiştir[248].

106 çeşitli AEİ kullanan epilepsi tanılı çocuğun dahil edildiği çalışmada VPA tedavisi alan hastalarda gözlem süresi içinde ortalama sT4 düzeylerinde belirgin bir düşüş, ortalama TSH düzeyleri belirgin artış gözlenmiştir. İzlem sırasında hastaların %19,6’unda tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmıştır[204]. Cansu ve ark. VPA ve okskarbazepinin (OKZ) epileptik çocuklarda tiroid fonksiyonlarını değiştirdiğini bildirmişlerdir[249]. Hirfanoglu ve ark. karbamazepin (KBZ), OXC ve VPA kullanan epileptik çocuklarda tiroid fonksiyonunu ve hacmini değerlendirmiş[250], OXC grubundan bir çocukta (%10), KBZ grubundan bir çocukta (%8,3) ve VPA grubundan altı çocukta (%19,3) hipotiroidi geliştiği görülmüştür. Yılmaz ve ark.’nın antiepileptiklerin tiroid fonksiyon testleri üzerine etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada başlangıçta ortalama sT4 ve TSH konsantrasyonları ilaç grupları arasında

aynıyken, takipte VPA, KBZ, fenobarbital, OKZ ile tedavi edilen hastalarda sT4 ve TSH düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır[251]. Levetirasetam ile tedavi edilen hastalarda hiçbir zaman sT4 ve TSH'de anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. 12. ayda SH sıklığı VPA'da %28, OKZ'de %21,4, fenobarbitalde %18,2, KBZ'de %13,9 ve levetirasetamda %0 saptanmıştır[251]. Diazepamın tek doz enjeksiyonunun dahi, T3'ün nükleer reseptörlere bağlanmasının ve tiroid hormon reseptör ekspresyonunun etkilediği saptanmıştır[252]. Tiroid hormonlarının da benzodiazepinlerin spesifik membran reseptörlerine bağlanmasını etkilediği tespit edilmiştir[253].

Sonuç olarak epilepsili hastaların çoğunda, AEİ'lerin kullanımı ile ilişkili SH dahil olmak üzere yaygın metabolik komorbiditeler gelişebilir. SH; fenobarbital, fenitoin, KBZ, VPA ve OKZ ile bildirilmiştir, ancak lamotrijin, levetirasetam, tiagabin ve vigabatrin ile bildirilmemiştir[204, 249-252].

Bipolar bozukluğu olan hastalarda tiroid anormallikleri yıllarca lityum tedavisine bağlanmıştır, ancak diğer ilaçlarla ilgili daha az çalışma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 24 574 bipolar bozukluğu olan hastanın dahil edilerek yapıldığı büyük bir kohort çalışmasında lityum için hipotiroidizm riski, ruh hali dengeleyici antikonvülsanlarla (lamotrijin, VPA, OKZ ve KBZ) ve bipolar bozukluğu olan hastalar için yaygın olarak reçete edilen atipik antipsikotiklerle (aripiprazol, olanzapin, risperidon ve ketiapin) karşılaştırılmış. Sonuç olarak hipotiroidizm hastaların %7,5'inde (n = 1 850) meydana gelmiş ve lityumun diğer tedavilere göre hipotiroidizm için daha yüksek bir risk taşıdığı görülmüştür. Her ne kadar lityum, hastalarda diğer tedavilere kıyasla hipotiroidizm için önemli ölçüde artmış bir risk oluştursa da ketiapininkinden önemli ölçüde farklı saptanmamış[254].

Atipik antipsikotikler arasında hipotiroidizm riskinin arttığına dair kanıtlar ketiapin için bildirilmiştir[254-256]. Duygudurum dengeleyici lamotrijin için U.S. Food and Drug Administration (FDA) hipotiroidizmi nadir olarak listeler (<1/1 000 hastada), buna karşılık ve son incelemelerde lamotrijin tiroid hormonları üzerindeki etkisi için çok az kanıt bulunmuştur[248, 257]. Olanzapin, risperidon, aripiprazol için tiroid etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır[258-260]. Ve bu çalışmalar, bazı olgu sunumlarına rağmen, tiroid anormalliklerinin tedavi ile ortaya çıkmadığı sonucuna varmıştır[261]. Bipolar bozukluğu olan hastaların anormal TSH ve/veya sT4 düzeyi varlığında akut tedavileri daha uzun sürer ve sonrasında ortalama depresyon

Hamilton ölçeği puanları ötiroid hastalara göre anlamlı derecede daha yüksektir[262]. SH'nin tedavisi bile bipolar bozukluğu olan hastalarda sonuçları iyileştirebilir[263]. SH bu hastalarda tedaviye direnç ve / veya hızlı döngü ile ilişkilendirilmiştir[264]. Bu nedenle, tüm bipolar bozukluğu olan hastaların aldıkları ilaçlardan bağımsız olarak periyodik olarak tiroid fonksiyonu açısından değerlendirilmesini önerilmektedir[254].

Çalışmamıza katılan SH'li çocukların 9'unda (%8,1) antiepileptik veya antipsikotik olarak; VPA, risperidon, levetirasetam, olanzapin, sitalopram, topiramet ve metilfenidat gibi ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Ancak güncel literatürde SH etiyojisi açısından, aralarından sadece VPA'nın etkisinin ispatlanması sebebiyle diğer kullanımlar etiyojik neden olarak değerlendirilmemiştir. Beş (%4,5) hastamızda VPA kullanım öyküsü olması bu ilacın SH'ye sebep olabileceğini çalışmamızda da göstermiştir. Hastalarımızdan 1'i metilfenidat, 2'si metilfenidat+risperidon kombine terapisini kullanmaktaydı. Literatürde metilfenidatın tiroid hormonlarına etkisi hakkında çalışma yoktur, risperidon için ise sınırlıdır ve hipotiroidiye eğilim olmadığı yönündedir[258, 259]. Çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bipolar bozukluk ile beraber en sık görülen ve örtüşen hastalıklardan biridir[265]. Gerek bipolar bozukluğu olan hastalarda SH'nin tedavisinin prognoza olumlu etkisinin olması gerek mani, depresyon döngülerini azaltması göz önüne alındığında; çocuk hastalarda DEHB ve bipolar bozukluk tedavisinde sık kullanılan metilfenidat ve risperidon gibi antipsikotik ve psikostimülan ilaçların tiroid hormonları üzerine olan etkisinin ayrıntılı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Down sendromlu hastaların, konjenital veya edinilmiş hipotiroidizm dahil tiroid hormonu anormallikleri geliştirme riskinin arttığı iyi bilinmektedir[178]. Bu çocuklar arasında %25,3 ile %60 arasında yüksek bir SH prevalansı bildirilmiştir[179]. Sankar ve ark.'nın 192 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada 2 (%1) çocukta aşikar hipotiroidi, 43 (%22,3) çocukta SH saptanmıştır[266]. AlAaraj ve ark.'nın 102 Down sendromlu çocuk hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada SH insidansı %32, aşikar hipotiroidi insidansı %13,7 saptanmıştır[267]. Tiroid otoantikörleri hastaların %34 ünde pozitif saptanmıştır. Liu ve ark.'nın 49 Down sendromlu çocuk üstünde yaptıkları çalışmada hastaların 19'unda (%39) SH saptanmış. 18'inde (%37) tiroid antikörleri pozitif saptanmıştır[268]. Aynı çalışmada kayıt sırasında ötiroid olan ve takip edilen 26 çocuktan 22'si (%84,6) takipte

ötiroid olarak devam etmiş, 2'si (%7,6) SH, 1'i (%3,9) aşikar hipotiroidizm geliştirmiştir. Çalışmamızda SH etiyolojisinde başvuran hastaların 4'ünde (%3,6) Down sendromu tanısı varlığı görülmüştür. Hepsinde tiroid otoantikörleri negatif saptanmıştır. Bunu Down sendromlu hasta sayısının az olmasına bağlayabiliriz. Sonuç olarak DS'lu çocuklarda tiroid bozuklukları prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Hipotiroidizm belirtileri DS'nin normal kliniğiyle örtüştüğü için DS'lu çocuklarda tiroid fonksiyonunun düzenli takibi gerekmektedir.

Çalışmamızda da dahil edilen 111 SH'li çocuğun %55,9'unda ailede tiroid hastalığı öyküsü yokken, %44,1'inde vardı. Rapa ve ark.'nın çalışmasında 88 SH'li hastanın neredeyse yarısında aile öyküsü pozitif (%45,5)[57]. Ergin ve ark.'nın 25 obez olmayan non-otoimmün SH'li hastalarla yaptığı çalışmada dokuz olguda (%36) aile tiroid hastalığı öyküsü vardı[269]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda bulunanla örtüşmektedir. Ailesinde tiroid hastalığı öyküsü bulunan çocukların tiroid fonksiyon bozukluğu açısından diğer çocuklara kıyasla daha ayrıntılı incelenmesini önermekteyiz.

Çalışmamız sırasında ortalama TSH seviyeleri, düşüş yönünde bir eğilim gösterirken, sT4 seviyeleri değişmeden kalmıştır. İncelenen çocukların 45'i (%40,5) kontrolde ötiroid olurken, 49'unda (%44,2) SH devam etmiş ve 17'sinde (%15,3) TSH değerinin 10 mIU/L üstüne çıkması veya hipotiroidi kliniği olması nedeniyle LT-4 ile ilaç tedavisi başlanmıştır.

Yaşları 4-18 arasında seyreden hafif SH'li 47 Kafkas çocuğun 2 yıl takip edildiği çalışmada çocukların 11'i (%23) izlemin ilk 2 yılında ötiroid olmuştur[11]. Wasniewska ve ark. büyük bir pediatrik popülasyonda kalıcı SH'nin doğal seyrini araştırmıştır[55]. Bu 2 yıllık prospektif çalışmada, 15 yaşın altındaki idiyopatik SH'li 92 hastadan 38 hastanın (%41,3) takip sırasında TSH değerlerini normalleştirdiği ve sadece 11'inin (%12) tiroid fonksiyonunda TSH değerlerinde 10-15 mIU/L'ye artış olduğu gösterilmiştir. Bu yüzde, çalışmamızda gözlemlenene benzerdir (%40,5). Lazar ve ark.'nın retrospektif çok merkezli çalışmasında 5 yıllık takipte SH'li hastaların %73,6'ü TSH'lerini normalleştirerek ötiroid olurken, yaklaşık %25'i SH'yi sürdürmüştür, yaklaşık %2'sinin TSH'si 10 mIU/L'nin üzerine çıkmıştır, ancak normal sT4 düzeyi gösteren olguların %0,03'ünde tıbbi tedavi gerektiren aşikar hipotiroidizm gelişmiştir[270]. Moore tarafından yapılan çalışma[271], çocuk

SH'sinin, aşikar hipotiroidizme doğru ilerlemesinin çok düşük riski olan (%5,5), iyi huylu ve tekrarlayıcı bir süreç olduğunu doğrulamamıza izin vermiştir. Çalışmaların çoğunda olduğu gibi bizim çalışmamız da çocuklarda SH'nin sıklıkla kendiliğinden düzeldiğini veya aşikar hipotiroidizme ilerlemeden devam edebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ilk başvuru sT3 düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p:0,013$; $p<0,05$). Ancak sT3 genellikle tiroid hormon replasman tedavisinin izlenmesi, amiodaron kaynaklı tirotoksikozun değerlendirilmesi ve Graves hipertiroidizmi olan hastalarda antitiroid ilaç tedavisinin sonucunun tahmin edilmesinde klinik olarak kullanılır. Hipotiroidizm tanısında kullanımı rutin olarak önerilmez[272]. Bizim hastalarımızın çoğunda bu sebeple her başvuruda rutin olarak değerlendirilmemiş, değerlendirilen hastaların bazılarında ilk başvuruda, bazılarında son başvuruda çalışılmıştır. Bu yüzden istatistiksel olarak anlamlı görülen bu düşüş hem sT3 düzeyinin referans sınırlar altına inmemesi hem de tüm hastalarda çalışılmamış olması sebebiyle klinik olarak anlamlı değerlendirilemedi.

Çalışmamızda HT tanısı konulan 19 hasta (%17,1) mevcuttur. HT tanısı konulan 19 hastanın 8'i (%42) ara kontrollerde; TSH'nın 10'un üstüne çıkması, sT4 alt sınırın altına düşmesi, fizik muayenede guatr tespit edilmesi sebebiyle LT-4 tedavisi başlanmıştır. İlaç başlanmadan takip edilenlerin 5'i (%26,3) takip sırasında ötiroid hale gelmişti, 6'sı (%31,7) ise son kontrollerinde hala SH'yi sürdürmekteydi.

Zois ve ark.'nın 5 yıl boyunca takip ettiği otoimmün tiroiditi olan 7 Yunan adolesanının hepsinde SH'nin devam ettiği bildirilmiştir[273]. Ayrıca tiroid hipoekojenisitesi, anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının zamanla arttığı gösterilmiştir. Radetti ve ark.'nın retrospektif çok merkezli çalışmalarında, HT'de eşlik eden SH'si olan 55 çocuk incelenmiş takipte çocukların 16'sı (%29,1) ötiroid olurken, 16'sı (%29,1) SH'yi sürdürmüş ve 23 (%41,8) çocuğa TSH yükselmesi sebebiyle aşikar hipotiroidi tanısı konularak tedavi başlanmış[167]. Hashimoto tiroiditindeki bu doğal seyir bizim çalışmamızdakine benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda tüm hastalarda aşikar hipotiroidiye ilerleme yüzdesi kıyaslandığında HT olan hastaların aşikar hipotiroidiye dönme yüzdesi belirgin yüksekti(%15,3'e %42). SH'li çocuklarda yapılan retrospektif çok merkezli bir

çalışmada 3 yıl takipten sonra HT olan çocukların %21,4'ünde, HT olmayan çocukların %13,6'sında tiroid fonksiyonlarında kötüleşme izlenmiştir[170]. Beş yıllık bir ileriye dönük çalışmanın sonuçları, hafif ve idiyopatik SH'nin uzun vadeli prognozunun sıklıkla iyi huylu olduğunu doğrulamaktadır, aksine HT ile ilişkili SH ile başvuran hastaların sadece küçük bir azınlığı (%10,6) takip sonunda TSH'lerini kendiliğinden normalleştirirken, çoğunluğu SH olarak kalmıştır veya aşikar hipotiroidizm geliştirmiştir[171]. Bu veriler, HT ile ilişkili SH'li çocukların (%53,1), nonotoimmun formuna (%11,1) göre aşikar hipotiroidizme yakalanma riskinin arttığını gösteren 2 yıllık prospektif bir çalışmada doğrulanmıştır[222]. Bizim çalışmamız da SH'li çocuklarda eşlik eden diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak alta yatan HT'nin, SH'nin doğal evrimini olumsuz etkilediğini doğrulamaktadır.

Gopalakrishnan ve ark.'nın guatr ve otoimmün tiroiditi olan 32 SH'li çocuk ve ergeni 2 yıl takip ettiği çalışmada, 7'sinin (%21,9) TSH'sinin normalleştiği, 21'inin (%65,6) SH olarak devam ettiği ve sadece 4'ünde (%12,5) aşikar hipotiroidizm geliştiği gözlenmiştir[160]. Bizim çalışmamızda guatr gelişmesi veya varolan guatrın büyümesi, aşikar hipotiroidi kliniği olarak kabul edilip ilaç tedavisi başlandığı için bu hastaların TSH düzeylerinin ilaçsız takipte nasıl evrileceğini öngörememize sebep olmuştur. HT ile ilişkili SH'li çocuklarda tiroid durumunun doğal seyri üzerine yapılan bu çalışmalar ışığında, bu vakalarda tiroid fonksiyon izleminin idiyopatik SH'li çocuklardan daha katı yapılmasını önermekteyiz.

Yapılan retrospektif, büyük bir çalışmada tiroid fonksiyon testlerinde zamanla bozulma için öngörücü faktörler, başlangıç TSH değeri $> 7,5$ mIU/L ve kadın cinsiyetiydi [270]. Bizim çalışmamızda başlangıçta 74 (%66,6) hastanın TSH düzeyi 7,5mIU/L altında iken, 37 (%33,4) hastanın TSH düzeyi 7,5mIU/L'nin üstündedir. Başlangıçta TSH düzeyi 7,5mIU/L altında olan 74 hastadan 35'i (%47,3) takipte ötiroid olmuş 32'si (%43,2) SH'yi sürdürmüş, 7'sine (%9,5) ise ilaç tedavisi başlanmıştır. Başlangıçta TSH düzeyi 7,5mIU/L üstünde olan 37 hastanın 10 tanesi (%27) takipte ötiroid olmuş 17'si (%46) SH'yi sürdürmüş 10 tanesine (%27) ilaç tedavisi başlanmıştır. İlaç tedavisi başlanan çocukların başvuru TSH düzeyleri, kontrolde ötiroid olan çocuklardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,013$; $p<0,05$). Diğer sonuçlar arasında çocukların ilk TSH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Takip sonucunda aşikar hipotiroidiye dönen, ötiroid olan ve

SH'yi sürdüren gruplar kıyaslandığında ilk başvuru sT4 ortalamaları arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır($p>0,05$). Sonuç olarak bizim çalışmamızda da aşikar hipotiroidiye ilerleme riski açısından başlangıç TSH düzeyinin $> 7,5$ mIU/L olması öngörücü bir faktör olarak saptanmıştır.

Çocuklarda obezite ve tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Aşikar hipotiroidi sıklıkla kilo artışına sebep olur, ancak TSH düzeylerindeki artış obez çocuklarda yaygın bir bulgudur. Bununla birlikte, önemli kilo kaybı, çocuklarda ve yetişkinlerde tiroid fonksiyonunun normalleşmesine neden olur[274, 275]. Cerborne ve ark.'nın yaptığı çalışmada obezite derecesi ile SH'nin şiddeti veya süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır[11]. Rapa ve ark.'nın çalışmasında medyan TSH fazla kilolu/obez hastalarda normal kilolulara göre daha yüksekti (7,4'e karşı 5,7 IU / ml; $p:0,04$)[57]. Jin tarafından yapılan bir çalışmada yüksek VKİ; TSH serum konsantrasyonları ile pozitif, sT4 serum konsantrasyonları ile negatif korelasyon göstermiştir[247]. Çalışmamızda zayıf/normal ve fazla kilolu çocuklarda kontrolde TSH düzeyi anlamlı olarak düşmüşken; obez çocuklarda ilk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0,000^*$, $p:0,000^*$, $p:0,648$). Obez çocukların son başvuru TSH düzeyleri, normal kilolu ve fazla kilolu çocuklardan anlamlı şekilde yüksektir ($p1:0,022$; $p2:0,004$). Bu sonuç Rapa ve ark.'nın çalışmasını destekler niteliktedir[57]. Fazla kilolu/obez 31 hastamızdan 10'u kontrolde belirgin kilo kaybetmiş obez olanlar fazla kilolu, fazla kilolu olanlar normal BMI SDS değerine ulaşmıştır. Bu 10 hastadan 6'sı (%60) kontrolde ötiroid olmuş, 4'ü (%40) TSH değerini 5-10 mIU/L arasında sürdürmüştür. 4 hasta içinde aşikar hipotiroidiye dönen sadece 1 hasta (%10) vardır ve o hastanın kontrolde TSH değeri 5-10 arasındadır, ancak sT4 düzeyinin sınırın altına düşmesi ve HT eşlik etmesi nedeniyle ilaç tedavisi başlanmıştır. Reinehr ve ark.'nın çalışmasında 49 obez çocukta önemli kilo kaybından sonra TSH düzeyinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p:0.035$)[274]. Kok ve ark.'nın yaptığı çalışmada kilo kaybı sonrası TSH düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($4,34\pm0,64$ mIU/L, $3,44 \pm 0,59$ mIU/L; $P = 0.02$)[276]. Total popülasyonla kıyaslandığında kilo verenlerin artmış ötiroid olma yüzdeleri kilo vermenin TFT'yi normalleştirdiği kanısını bizim çalışmamızda da desteklemiştir (%60-%40,5). Ancak bu normalleşmenin SH'nin doğal seyrinden mi

yoksa kilo vermenin TSH üstüne olan etkisinden mi kaynaklandığını net olarak ayırt edememekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda obez çocuklar, fazla kilolu çocuklar ve zayıf/normal kilolu çocuklarla kıyaslandığında kontrolde daha yüksek TSH seviyeleri göstermiştir. Ancak aşikar hipotiroidi olup ilaç tedavisi başlama endikasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p:0,214). Obez çocukların yüksek TSH düzeyleri ile devam etmesindeki bu eğilimin artmış tiroid otoimmünitesine bağlı olduğu düşünmekteyiz. Çünkü aşikar hipotiroidiye dönerek ilaç tedavisi başlanan 5 fazla kilolu/obez olgunun 4'ünde (%80) HT mevcuttu. Ancak çalışmaya dahil edilen obez hasta sayısının az olması nedeniyle bu konunun aydınlatılması için daha geniş hasta popülasyonunu içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Liu ve ark.'nın 49 Down sendromlu çocuk üstünde yaptıkları çalışmada kayıt sırasında SH olan 13 hastadan 1'i (%7,6) aşikar hipotiroidiye dönerek tedavi edilmiş, 8'i (%61,6) ötiroid olmuş ve 4'ü (%30,8) SH statüsü korumuş[268]. Sankar ve ark.'nın 192 Down sendromlu çocuk üzerinde yaptığı çalışmada, takip edilen 34 SH hastasından 25'i (%73,5) geçici hipotiroidizm ve 9'u (%26,5) kalıcı hipotiroidizm göstermiş[266]. Pepe ve ark.'nın 101 Down sendromlu ve SH'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada 101 hastanın 38'i otoantikor pozitifliği saptanmış (grup A); geri kalan 64'ü otoimmün olmayan SH (grup B) olarak sınıflandırılmış[277]. İzlem sonunda: A grubundaki hastaların %35,1'inde, B grubunun %17,2'sine karşı aşikar hipotiroidizm izlenmiştir (P = 0,041); B grubunun %31,25'i ve A grubunun %10,8'i biyokimyasal olarak ötiroid olmuş (P = 0,02); grup A'nın %37,8'i ve grup B'nin %51,5'i SH durumunu sürdürmüş (P = 0,183). DS'lu çocuklarda, otoimmün olmayan SH daha yüksek prevalans ve daha erken başlangıç göstermiştir. Tiroid fonksiyonunun zamanla bozulma riski tiroid otoimmünitesi ve daha yüksek başlangıç TSH değerlerinden etkilenmiş gibi görünmektedir[277].

Çalışmamızda SH etiyolojisinde başvuran hastaların 4'ünde (%3,6) Down sendromu tanısı varlığı görülmüştür. Bu hastaların 2'si takipte TFT değerlerini normalleştirmiş, 2'si SH durumunu devam ettirmiştir. Hepsinde tiroid otoantikorları negatiftir ve hiçbirine ilaç tedavisi başlanmamıştır. Ancak bu hasta sayısı Down sendromlu çocuklarda SH'nin doğal seyrini göstermede bariz yetersizdir.

Sonuç olarak daha yüksek TSH düzeyleri, pozitif tiroid otoantikörlerinin varlığı tiroid yetmezliğine ilerlemede ana risk faktörleri olduğu diğer çalışmalarda[278, 279] olduğu gibi çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızda kısa takip süresi, bu hastaların uzun süreli evrimini öngörmemize izin vermemektedir. Çalışmamızda TSH normalizasyonu en az 6 ay takip süresi sonunda doğrulandı. Bununla birlikte, çocuklarda SH'nin spontan seyrini daha ayrıntılı karakterize etmek için daha uzun süreli takip çalışmaları gereklidir.

Kısa boy ve kemik yaşı geriliği tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidizmin en yaygın bulguları arasındadır. Bununla birlikte, SH'nin büyüme ve kemik yaşı üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır[11]. SH'li çocuklarda kemik mineral durumunu araştırmayı amaçlayan bir çalışmada hem lomber omurgada hem de elin falankslarında değerlendirilen kemik sağlığının, tedavi edilmemiş çocuklarda ve uzun süren SH'li ergenlerde bozulmadığı sonucuna varılmıştır[280].

Ergin ve ark.'nın 25 obez olmayan non-otoimmün SH'li hastaları 3.ay ve 1. yılında değerlendirdiği çalışmada ortalama boy SDS değeri tanı anında $-0,71 \pm 0,87$ saptanmış[269]. Tanı anında boy SDS'si < -2 olan sadece bir kız saptanmış ve ailesel boy kısalığı özellikleri sergileyen hastanın 1 yıllık takibinde boy SDS'sinde herhangi bir gerileme gözlenmemiş. Çalışmada 1 yıllık izlemde ortalama boy SDS değerinde değişiklik gözlenmemiş. Radetti ve ark. 59 SH'li çocuğu 3 yıl takip ettikleri çalışmada takip sırasında değişmeden kalan SH'li olgularda boy ve VKİ SDS değerlerinin normal olduğunu bildirmiştir[170]. Radetti ve ark.'nın 160 HT'li çocuk ile yaptığı diğer bir çalışmada başlangıçta ötirod olan 105 çocuk ile SH olan 55 çocuk arasında antropometrik verilerde istatistiksel farklılık gözlenmemiş[167]. 5 yıllık takip süreci boyunca tüm hastalarda istatistiksel büyüme normal izlenmiş. Son başvuruda tiroid fonksiyonu değişmeyen veya düzelmeyen ve tiroid fonksiyonu kötüleşen hastalar arasında VKİ SDS'de anlamlı bir fark bulunmadı.

Işık Balcı ve ark. SH ve kontrol grubu arasında boy SDS ve BMI SDS değerlerini karşılaştırmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulamamıştır[281]. Cerbone ve ark. tarafından yapılan 36 idiyopatik SH hastasıyla, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 36 sağlıklı çocuğu içeren kesitsel kontrollü prospektif çalışmada idiyopatik SH'li çocuklarda 2,0-9,3 yıl boyunca boy, büyüme hızı, kemik olgunlaşması, VKİ durumu ve bilişsel işlevlerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir[11]. Ayrıca, çalışmaya

alınan SH ve kısa boylu tüm çocuklara ailesel boy kısalığı ve/veya yapısal boy kısalığı teşhisi konmuştur. Bu bulgular, büyüme ve nörokognitif gelişimde rol oynayan tiroid hormonlarının TSH'nin yüksek olmasına bakılmaksızın düzgün çalışabileceğini göstermektedir. Wasniewska ve ark.'nın 92 idiyopatik SH'li çocukla yaptığı prospektif çalışmada takip sonunda ötiroid olan, SH'yi sürdüren ve aşikar hipotiroidiye dönenler şeklindeki farklı 3 grupta ortalama boy ve BMI SDS'de anlamlı bir değişiklik gözlenmedi[55].

AlAaraj ve ark.'nın 102 Down sendromlu çocuk hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada hastalar TFT değerlerine göre 3 ana gruba ayırıp (ötiroid, SH'li, aşikar hipotiroidili) büyümeleri kıyaslanmıştır. 1 yaşın üstünde aşikar hipotiroidisi olan çocuklar, tedavi başlanmadan önce, ötiroid ve SH olan çocuklarla kıyaslandığından anlamlı derecede daha kısa boylu ve kilolu bulunmuştur ancak ötiroid ve SH'li hasta grupları arasında boy ve kilo açısından istatistiksel fark saptanmamıştır[267].

Bizim çalışmamızda ilaç tedavisi başlanmadan takip edilen SH'li hastaların ilk başvuru vücut ağırlığı, boy, VKİ SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,622, p:0,850, p:0,187). Çalışmadaki çocukların uzama hızı SDS ölçümlerinin ortalaması $0,21 \pm 1,32$, medyan değeri 0,16'dır. Bu değer toplum ortalamasından istatistiksel olarak farklı değildir (p:0,172). Kontrolde ilaçsız takip edilen hastalarda ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında son başvuru vücut ağırlığı, boy ve VKİ SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,637, p:0,777, p:0,504). Genel olarak çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar idiyopatik SH'li çocuklarda[11, 55, 269] ve uzun yıllar tedavi edilmemiş otoimmün SH'li çocuklarda[167] bile büyümenin etkilenmediğini doğrulamaktadır.

Pediyatrik popülasyonda, çocukluk ve ergenlik ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yetersiz olmakla birlikte, SH prevalansının %2'den biraz daha düşük olduğu bildirilmektedir[3]. Bu nedenle SH, pediyatrik hastalarda oldukça yaygın bir hastalıktır ve hem birinci basamak hekimleri hem de pediyatrik endokrinologlar sıklıkla bu çocuklar hakkında ne yapılacağı kararıyla karşı karşıyadır. Çocuklarda, hafif SH'nin yönetimi hala bir tartışma konusudur ve terapi ihtiyacı tartışmalıdır. Gerçekten de, hafif hipotiroidizmin sağlık sonuçları üzerindeki potansiyel etkileri net değildir ve

mevcut veriler nörokognitif ve büyüme gelişimi üzerinde zararlı etkiler ortaya koymamaktadır[2].

Şimdiye kadar yayınlanan kılavuzların hiçbirisi çocuklarda ve ergenlerde SH tedavisi ile ilgili kararın neden hala tartışma konusu olduğunu ele almamıştır[155]. Ayrıca, pediatrik çalışmaların çoğunda SH'nin iyi huylu ve iyileşen bir durum olduğu, aşikar hipotiroidizme ilerleme olasılığının ihmal edilebilir olduğu ve olumsuz sağlık sonuçları ile tartışmalı ilişkisi olduğu görülmüştür[11, 157, 229]. Bu nedenle, çocuklarda L-T4 tedavisinin yararları sadece şiddetli SH formu için açıkken, hafif formlar için çok belirsizdir[157]. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi ve meta-analizi, SH'li hastalarda semptomları veya yaşam kalitesini iyileştirmede LT-4 tedavisinin önemli faydalarını gösterememiştir[224].

Bizim çalışmamızda ilaç başlanan 17 (%15,3) hastanın 10'u (%58,8) kız, 7'si (%41,2) erkekti. 7 (%41,1) hastaya sadece takipte bakılan TSH düzeyinin 10 mIU/L üstünde olması, 3 (%17,6) hastaya HT'ye eşlik eden guatr olması, 2 (%11,7) hastaya HT'ye takipte sT4 düşüklüğü eşlik etmesi, 2 (%11,7) hastaya boy kısalığı olması, 1 (%5,8) hastaya HT'ye eşlik eden guatr ve takipte TSH yüksekliği olması, 1 (%5,8) hastaya HT'ye takipte TSH yüksekliği eşlik etmesi, 1 (%5,8) hastaya takipte sT4 düşüklüğü olması sebebiyle levoiroksin tedavisi başlanmıştı. İlaç başlanan hastaların 2'sinde ek özellik olarak antiepileptik olarak VPA kullanımı, 1'inde geçmişte kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alma öyküsü mevcuttu.

ETA'nın güncel kılavuzları, yetişkinlerde TSH seviyesi >10 mIU/L ve TSH seviyeleri 4,5-10,0 mIU/L olanlarda semptom varlığında L-T4 tedavisi vermeyi önermektedir[282, 283]. Azim ve ark. TSH <10 mIU/L ve hipotiroidizm semptomları olan hastalarda semptomatik yararı değerlendirmek için üç ila altı ay boyunca LT-4'ün denemeye değer olduğunu, TSH <10 mIU/L olan asemptomatik hastalarda LT-4 tedavisinin endike olmadığını, ancak anti-TPO varlığında yıllık olarak ve anti-TPO yokluğunda her üç yılda bir tiroid fonksiyonu izlenmesi gerektiğini düşünmektedir[284].

Geçici tiroidit ve tiroid hastalığı olmayan hastalarda tiroid fonksiyonu kendiliğinden normalleşebileceğinden tiroid fonksiyon testleri iki ila üç ay içinde tekrarlanmalıdır. TSH düzeyi, LT-4 tedavisi başlanmasından sonra 3-6 ayda bir düzenli olarak ve daha sonra supresyon oluşmadığından emin olmak için yılda bir

kontrol edilmelidir[284]. Prospektif pediatrik çalışmaların çoğunluğu idiyopatik SH'nin genellikle remisyonla seyreden veya kendini sınırlayan bir süreç olduğunu gösterdiğinden, bu çocuklarda tiroid fonksiyon izleme çok sık yapılmamalıdır: ETA'nın son kılavuzlarına göre yılda 1 kere yapılmalıdır[285]. Bazı yayınlar tedavi edilmeyen SH'li çocuklarda 6 ayda bir tiroid fonksiyonunun biyokimyasal olarak izlenmesini ve klinik durumun yeniden değerlendirilmesini önermektedir. Kararlı tiroid fonksiyon testleri görüldükten 2 yıl sonra izleme arasındaki süre uzatılabilir[2, 169].

SH'nin kardiyak, nöromusküler, bilişsel ve nöropsikiyatrik sonuçları açısından tedavinin yararlarını araştıran çalışmacılar çok çeşitli TSH seviyelerine sahip hastaları çalışmaya dahil etmiş, bu çalışmaların bazılarında TSH yükselmesi, derecesine göre sınıflandırılmıştır. TSH 8 mIU/L'den yüksek hastalarda SH'nin aşikar hipotiroidizme geçme riski yüksektir ve bu hastaların %70'inde 4 yıl içinde TSH seviyesi 10 mIU/L'nin üzerine çıkmaktadır. TSH 7 veya 8 mIU/L'den yüksekse erken tedavi düşünülmelidir[286]. Bizim çalışmamızda da aşikar hipotiroidiye dönerek ilaç başlanan çocukların başlangıç TSH düzeyleri, ötiroid olan çocuklardan anlamlı şekilde yüksekti ($p:0,013$; $p<0,05$). Başlangıçta TSH düzeyi 7,5 mIU/L üstünde olan hastaların %27'si aşikar hipotiroidiye dönmüş ve ilaç tedavisi başlanmıştır. Bu oran başlangıç TSH düzeyi 7,5 mIU/L altında olanlarda %9,5'dir. Sonuç olarak başlangıç TSH düzeyi yüksek olan hastaların aşikar hipotiroidiye dönme ihtimalleri daha yüksektir. Bu hastaların daha sık aralıklarla ve yakın takip edilmesini önermekteyiz.

Literatürde mevcut olan veriler, yerine koyma tedavisinin SH'li ve kısa boylu çocukların büyüme durumunun iyileştirilmesi üzerindeki etkileri konusunda halen tartışmalıdır[287]. Çetinkaya ve ark. kısa boylu ve SH'li 39 hastayı içeren prospektif çalışmada, hem prepubertal hem de pubertal hastaların LT-4 ile 6-12 aylık tedaviden sonra büyümede önemli bir iyileşme yaşadıklarını gösterdi[288]. Çatlı ve ark.'nın çalışmasında 31 SH'li çocuk L-T4 tedavisi başlanarak takip edilmiş, tedaviden sonra boy SDS değeri anlamlı olarak değişmemiştir ($0,50 \pm 1,18$ ve $0,46 \pm 1,10$, $p = 0,643$)[236]. Ayrıca, diğer çalışmalarda hafif idiyopatik SH'li çocuklar arasında 2 yıllık LT-4 tedavisinden sonra boy uzaması üzerinde kayda değer bir etki saptanmamıştır[7, 166]. Bizim çalışmamızda başlangıçta boy SDS değeri 11 hastada (%9,9) -2'nin altındadır, yani boy kısalığı mevcuttur. İlaç tedavisi başlanmadığı halde

5 hastanın son kontrollerinde boy SDS değerleri -2 SDS' nin üstüne çıkmıştır ve bu hastalarda yapısal boy kısalığı düşünülmüştür. Geriye kalan 6 hastanın 2 tanesinde Down sendromu, 1 tanesinde mental retardasyon ve epilepsi boy kısalığı etyolojisinde öncelikli düşünülmüştür. Çalışmamızda boy kısalığını açıklayacak etyolojisi olmayan 3 çocuktan 2'sine (%11,7) tedavi başlanmış, 1 tanesi epifizleri kapandığı için ilaçsız izlenmiştir. Son kontrolde ilaç tedavisi başlanan bu 2 hastanın boy SDS değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle SH ve kısa boylu çocuklarda tedavi yöntemine karar verirken, LT-4'ün beklenen faydaları ve yan etkileri ve iyatrojenik hipertiroidizm olasılığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca boy kısalığı olan SH'li çocukların LT-4 ile tedavisinin etkilerini araştırmak için daha çok kısa boylu hastanın takip edildiği çalışmaların yapılmasını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda zayıf/normal kilolu çocukların %15'ine, fazla kilolu çocukların %9,1'ine, obez çocukların %33,3'üne ilaç başlanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,214). SH'li aşırı kilolu genç hastalarla ilgili öneriler daha kesindir; farmakolojik tedaviden kaçınılmalıdır, çünkü orta derecede yüksek TSH seviyeleri obezitenin bir nedeni değil sonucudur[287]. SH'li obez çocuklarda, LT-4 kullanımından bağımsız olarak, kilo vermek için diyet-davranış değişikliği terapileri önerilmektedir[289, 290]. L-T4 tedavisinin aşikar hipotiroidizmde kilo kaybını indüklemeye bir etkisi vardır, ancak SH'ye faydası görülmemiştir. Obez hipotiroidi hastaları dışında vücut ağırlığını kontrol etmek için L-T4 uygulaması için herhangi bir sebebi yoktur.

DS'li çocuklarda yapılan yakın tarihli bir çalışma yaşamın ilk 2 yılında L-T4 ile tedavinin hipotalamik-hipofiz-tiroid eksen ayar noktasında bir iyileşmeye ve tiroid otoimmünitesi gelişme riskinde bir azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir[181]. Bununla birlikte, DS'li çocuklarda L-T4 tedavisinin etkinliğini belirlemek için randomize, çift kör, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır[2].

LT-4, dar bir terapötik aralığa ve dozlama hatalarında daha uzun etkiye neden olabilen 7 günlük bir yarı ömre sahiptir[291]. 2014 yılında yayınlanan ETA kılavuzlarına göre, ebeveynlerle tedavinin yan etkileri ve risklerinin yanı sıra potansiyel faydaları tartışıldıktan sonra karar verilmelidir[285].

Sonuç olarak SH'li çocukların yönetiminde, tiroid disfonksiyonunun etiyolojisini özellikle dikkate alınması gerektiğini ve tek vakalarda saptanan klinik ve

biyokimyasal anormalliklerin ciddiyeti göz önünde bulundurularak bireysel olarak uyarlanması gerektiğini düşünmekteyiz. SH’de LT-4 replasmanı endikasyonlarını belirlemek için yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda hastaların etiyolojisine zemin hazırlamış nedenler göz önüne alındığında çalışmaya dahil edilen 111 hastanın 70'inde (%63) herhangi bir neden saptanamamış, 19'unda (%17,1) tiroid otoantikörleri pozitif saptanarak HT tanısı konulmuş, 10'unda (%9) üriner iyot konsantrasyonu düşük saptanarak iyot eksikliği düşünülmüş, 9'unda (%8,1) obezite , 5'inde (%4,5) antiepileptik olarak VPA kullanımı, 4'ünde (%3,6) Down Sendromu tanısı varlığı görülmüş, 1'inde (%0,9) lenfoma nedeniyle radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü olduğu, 1'inde ise (%0,9) konjenital tiroid sağ lob agenezisi olduğu saptanmıştır.
2. Başvurular sırasında üriner iyot düzeyi ölçülen 39 SH'li hastanın 1'inde (%2,6) ciddi iyot eksikliği, 1'inde (2,6) orta düzeyde iyot eksikliği, 8'inde (%20,5) hafif iyot eksikliği tespit edilmiştir. İyot eksikliği hala hipotiroidinin önemli bir sebebi olarak devam etmektedir.
3. Çalışmamızda da dahil edilen 111 SH'li çocuğun %55,9'unda ailede tiroid hastalığı öyküsü yokken, %44,1'inde vardı. Aile öyküsü olan çocuklarda tiroid fonksiyon bozukluğu açısından dikkatli olunmalıdır.
4. Çalışmamızda HT tanısı konulan 19 hasta (%17,1) mevcuttur. HT tanısı konulan 19 hastanın 8'ine (%42) ara kontrollerde; TSH düzeyinin 10 mIU/L'nin üstüne çıkması ve/veya sT4 düzeyinin alt sınırın altına düşmesi ve/veya fizik muayenede guatr tespit edilmesi sebebiyle LT-4 tedavisi başlanmıştır. İlaç başlanmadan takip edilenlerin 5'i (%26,3) takipte ötiroid olmuş, 6'sı (%31,7) son kontrollerinde hala SH'yi sürdürmekteydi. Çalışmamızda tüm hastaların aşikar hipotiroidiye ilerleme yüzdesi ile kıyaslandığında HT olan hastaların aşikar hipotiroidiye dönme yüzdesi belirgin yüksekti(%15,3'e %42). Çalışmamız SH'li çocuklarda eşlik eden diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak altta yatan HT'nin, SH'nin doğal evrimini olumsuz etkilediğini doğrulamaktadır.
5. Çocukların ilk başvuru TSH değerleri ortalaması $7 \pm 1,34$ mIU/L'dir. Son başvuru TSH ortalaması $5,53 \pm 2,4$ mIU/L'dir. İlk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,000$; $p<0,05$).

Pediyatrik popülasyonda SH'de TSH değerlerinin doğal seyrinin, zamanla azalma ile karakterize olduğunu düşünmekteyiz.

6. Takip sonrası gözlenen ötiroid olma, SH'yi sürdürme ya da aşikar hipotiroidiye dönme sonucuna göre ilk başvuru TSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0,012$; $p<0,05$). Anlamlılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aşikar hipotiroidiye dönerek ilaç başlanan çocukların başlangıç TSH düzeyleri, ötiroid olan çocuklardan anlamlı şekilde yüksektir ($p:0,013$; $p<0,05$). Sonuç olarak çalışmamızda aşikar hipotiroidiye ilerleme riski açısından başlangıç TSH düzeyinin $> 7,5$ mIU/L olması öngörücü bir faktör olarak saptanmıştır.
7. Çalışmamıza dahil edilen 111 SH çocuk BMI SDS değerlerine göre zayıf (<-2 SDS), normal ($-2-1$ SDS), fazla kilolu ($1-2$ SDS), obez (>2 SDS) olarak sınıflandığında 9'u obez (%8,1), 22'si fazla kilolu (%19,8) saptandı. Çalışmamızda zayıf/normal ve fazla kilolu çocuklarda kontrolde TSH düzeyi anlamlı olarak düşmüşken; obez çocuklarda ilk başvuru TSH düzeyine göre son başvuruda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p:0,000^*$, $p:0,000^*$, $p:0,648$). Obez çocukların son başvuru TSH düzeyleri, normal kilolu ve fazla kilolu çocuklardan anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0,022$; $p_2:0,004$).
8. Normal kilolu çocukların %15'i, fazla kilolu çocukların %9,1'i, obez çocukların %33,3'ü aşikar hipotiroidiye dönmüş ve ilaç tedavisi başlanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
9. Fazla kilolu/obez 31 hastamızdan 10'u kontrolde belirgin kilo kaybetmiş obez olanlar fazla kilolu, fazla kilolu olanlar normal BMI SDS değerine ulaşmıştır. Bu 10 hastadan 6'sı (%60) kontrolde ötiroid olmuş, 4'ü (%40) TSH değerini 5-10 mIU/L arasında sürdürmüştür. Total popülasyonla kıyaslandığında kilo verenlerin artmış ötiroid olma yüzdeleri kilo vermenin TFT'yi normalleştirdiği kanısını bizim çalışmamızda da desteklemiştir (%60-%40,5). Ancak bu normalleşmenin SH'nin doğal seyrinden mi yoksa kilo vermenin TSH üstüne olan etkisinden mi kaynaklandığını net olarak ayırt edememekteyiz.
10. İlk başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri -3,5 ile 2,96 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $-0,06\pm 1,31$ SDS'dir. Son başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri -4,19 ile 2,72 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $-0,09\pm 1,34$ SDS'dir.

İlaçsız takip edilen hastalarda ilk başvuru vücut ağırlığı SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,622). Kontrolde ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru vücut ağırlığı SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,466, p:0,637).

11. İlk başvuru boy SDS değerleri -4,47 ile 2,36 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $-0,46 \pm 1,28$ SDS'dir. Son başvuru boy SDS değerleri -4,45 ile 3,02 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $-0,45 \pm 1,31$ SDS'dir. İlaçsız takip edilenlerde ilk başvuru boy SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,850). Kontrolde ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru boy SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,477, p:0,777).
12. İlk başvuru VKİ SDS değerleri -2,09 ile 3,07 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $0,24 \pm 1,18$ SDS'dir. Son başvuru VKİ SDS değerleri $-2,09$ ile 3,11 SDS arasında değişmekte olup, ortalaması $0,17 \pm 1,2$ SDS'dir. İlaçsız takip edilenlerde ilk başvuru VKİ SDS değerlerine göre son başvuru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p:0,187). Kontrolde ötiroid olan ve SH'yi sürdüren gruplar arasında ilk başvuru, son başvuru VKİ SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0,473, p:0,504).
13. Çalışmadaki çocukların uzama hızı SDS ölçümlerinin ortalaması $0,21 \pm 1,32$ SDS'dir, medyan değeri 0,16 SDS'dir. Bu değer sağlıklı çocukların uzama hızı SDS değerinden istatistiksel olarak farklı değildir (p:0,172).
14. İlaç başlanan 17 (%15,3) hastanın; 10'u (%58,8) kız, 7'si (%41,2) erkekti. 7 (%41,1) hastaya sadece takipte bakılan TSH düzeyinin 10 mIU/L üstünde olması, 3 (%17,6) hastaya HT'ye eşlik eden guatr olması, 2 (%11,7) hastaya HT'ye takipte sT4 düşüklüğü eşlik etmesi, 2 (%11,7) hastaya boy kısalığı, 1 (%5,8) hastaya HT'ye eşlik eden guatr ve takipte TSH yüksekliği olması, 1 (%5,8) hastaya HT'ye takipte TSH yüksekliği eşlik etmesi, 1 (%5,8) hastaya takipte sT4 düşüklüğü olması sebebiyle levoiroksin tedavisi başlanmıştı. İlaç tedavisi başlanan hastaların 2'sinde ek özellik olarak antiepileptik VPA

kullanımı, 1'inde geçmişte kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alma öyküsü mevcuttu. SH'li çocukların yönetiminde, tiroid disfonksiyonu etiyolojisinin özellikle dikkate alınması gerektiğini ve tek vakalarda saptanan klinik ve biyokimyasal anormalliklerin ciddiyeti göz önünde bulundurularak bireysel olarak uyarlanması gerektiğini düşünmekteyiz. SH'de LT-4 replasmanı endikasyonlarını belirlemek için yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

15. Çalışmamız retrospektif yapılmış bir çalışma olduğundan, çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol zamanları ve takip süreleri aynı değildir. SH'nin doğal seyri ve büyüme üzerine olan etkilerinin daha net değerlendirilebilmesi için diğer çalışmacılara eşit aralıklarla aynı süre kontrol edilmiş hastaları çalışmalarına dahil etmelerini önerebiliriz.

7.KAYNAKLAR

1. Surks, M.I., et al., Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*, 2004. 291(2): p. 228-38.
2. Vigone, M.C., et al., Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *J Endocr Soc*, 2018. 2(9): p. 1024-1039.
3. Chaker, L., et al., Hypothyroidism. *Lancet*, 2017. 390(10101): p. 1550-1562.
4. Cooper, D.S. and B. Biondi, Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 2012. 379(9821): p. 1142-54.
5. Gao, N., et al., Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2013. 227(1): p. 18-25.
6. Taddei, S., et al., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(8): p. 3731-7.
7. Cerbone, M., et al., Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2016. 175(1): p. 11-9.
8. Bona, G., F. Prodam, and A. Monzani, Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5 Suppl 1: p. 23-8.
9. Biondi, B., et al., Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(6): p. 2064-7.
10. YÜREKLİ, B.Ş., T. KABALAK, and S. ALTINER, Subklinik Hipotiroidi Meselesi: Tedavi Edilmeli mi Edilmemeli mi? *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2016. 11(2): p. 55-64.
11. Cerbone, M., et al., Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2011. 164(4): p. 591-7.
12. de Vries, L., S. Bulvik, and M. Phillip, Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*, 2009. 94(1): p. 33-7.
13. Rivkees, S.A., H.H. Bode, and J.D. Crawford, Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*, 1988. 318(10): p. 599-602.
14. Fatourechi, V., Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(1): p. 65-71.
15. Sağlam, F. and B. Çakır, Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 2012. 12(3).
16. Allen, E. and A. Fingeret, Anatomy, Head and Neck, Thyroid, in *StatPearls* [Internet]. 2019, StatPearls Publishing.
17. Akçakaya, A., B. Koç, and F. Ferhatoğlu, Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2012. 28(1): p. 1-9.

18. Mohebati, A. and A.R. Shaha, Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat*, 2012. 25(1): p. 19-31.
19. Brook, C.G. and M.T. Dattani, *Handbook of clinical pediatric endocrinology*. 2012: John Wiley & Sons.
20. Rosen, R.D. and A. Sapra, *Embryology, Thyroid*.
21. Shahid, M.A. and S. Sharma, *Physiology, Thyroid Hormone*, in *StatPearls* [Internet]. 2019, StatPearls Publishing.
22. Chiamolera, M.I. and F.E. Wondisford, Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, 2009. 150(3): p. 1091-6.
23. Ferreira, A.C., et al., Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. *J Endocrinol*, 2005. 184(1): p. 69-76.
24. Fontenelle, L.C., et al., Thyroid Function in Human Obesity: Underlying Mechanisms. *Horm Metab Res*, 2016. 48(12): p. 787-794.
25. Rousset, B., et al., Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
26. Wassner, A.J., *Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment*. *Paediatr Drugs*, 2017. 19(4): p. 291-301.
27. Abdalla, S.M. and A.C. Bianco, Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014. 81(5): p. 633-41.
28. Dunger, D.B., et al., A longitudinal study of total and free thyroid hormones and thyroxine binding globulin during normal puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990. 123(3): p. 305-10.
29. Elmlinger, M.W., et al., Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2001. 39(10): p. 973-979.
30. Jørgensen, J., et al., Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. *Clinical endocrinology*, 1994. 41(5): p. 609-614.
31. Nunez, A., et al., [Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism]. *Rev Med Chil*, 2017. 145(12): p. 1579-1587.
32. Organization, W.H., *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. 2007.
33. Skeaff, S., C. Thomson, and R. Gibson, Mild iodine deficiency in a sample of New Zealand schoolchildren. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2002. 56(12): p. 1169.
34. Delange, F., B.d. Benoist, and H. Bürgi, Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002. 80: p. 633-636.
35. Alpcan, A., A.T. Ergür, and S. Tursun, Çocukluk çağının gizli tehlikesi; subklinik hipotiroidi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2017. 9(1): p. 34-38.

36. Stepien, B.K. and W.B. Huttner, Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 209.
37. Lopez-Espindola, D., et al., Thyroid hormone availability in the human fetal brain: novel entry pathways and role of radial glia. *Brain Struct Funct*, 2019. 224(6): p. 2103-2119.
38. Murphy, N.C., et al., The effect of maternal subclinical hypothyroidism on IQ in 7- to 8-year-old children: A case-control review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015. 55(5): p. 459-63.
39. Parry, C., *Elements of Pathology and Therapeutics, being the outlines of a work.* R. Cruttwell, Bath, United Kingdom, 1815.
40. Gharib, H., et al., American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, 2010. 16(3): p. 468-75.
41. Thomas, H.M., Jr., Effect of thyroid hormone on circulation. *J Am Med Assoc*, 1957. 163(5): p. 337-41.
42. Bussemaker, E., et al., Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc Res*, 2003. 59(1): p. 181-8.
43. Ishikawa, T., et al., Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips. *Molecular pharmacology*, 1989. 35(6): p. 760-765.
44. Cappola, A.R., et al., Thyroid and Cardiovascular Disease Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation*, 2019.
45. McAninch, E.A. and A.C. Bianco, The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 2016. 164(1): p. 50-6.
46. Spencer, C.A., Assay of thyroid hormones and related substances, in *Endotext [Internet]*. 2017, MDText. com, Inc.
47. Hadlow, N.C., et al., The relationship between TSH and free T(4) in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(7): p. 2936-43.
48. Brown, S.J., et al., The log TSH-free T4 relationship in a community-based cohort is nonlinear and is influenced by age, smoking and thyroid peroxidase antibody status. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 85(5): p. 789-796.
49. Rothacker, K.M., et al., Reconciling the Log-Linear and Non-Log-Linear Nature of the TSH-Free T4 Relationship: Intra-Individual Analysis of a Large Population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(3): p. 1151-8.
50. Razvi, S., S. Bhana, and S. Mrabeti, Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. *J Thyroid Res*, 2019. 2019: p. 4106816.
51. Rose, S.R. and B.C. Nisula, Circadian variation of thyrotropin in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 68(6): p. 1086-90.
52. Okosieme, O., et al., Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84(6): p. 799-808.

53. Jonklaas, J., et al., Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 2014. 24(12): p. 1670-751.
54. Vadiveloo, T., et al., Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(3): p. 1147-53.
55. Wasniewska, M., et al., Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(3): p. 417-21.
56. Kuiper, M.W. and E.J. van der Gaag, Subclinical hypothyroidism in children can normalize after changes in dietary intake. *Food and Nutrition Sciences*, 2012. 3(03): p. 411.
57. Rapa, A., et al., Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(7): p. 2414-20.
58. Oppenheimer, J.H., et al., BINDING OF THYROXINE BY SERUM PROTEINS EVALUATED BY EQUILIBRIUM DIALYSIS AND ELECTROPHORETIC TECHNIQUES. ALTERATIONS IN NONTHYROIDAL ILLNESS. *J Clin Invest*, 1963. 42: p. 1769-82.
59. Mendel, C.M., The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev*, 1989. 10(3): p. 232-74.
60. Utiger, R.D., RADIOIMMUNOASSAY OF HUMAN PLASMA THYROTROPIN. *J Clin Invest*, 1965. 44: p. 1277-86.
61. Garber, J.R., et al., Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*, 2012. 18(6): p. 988-1028.
62. Ain, K.B., et al., Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid*, 1993. 3(2): p. 81-5.
63. Stockigt, J.R., Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. 30(2): p. 265-89.
64. Lum, S.M., et al., Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest*, 1984. 73(2): p. 570-5.
65. Kaplan, M.M., et al., Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. *Am J Med*, 1982. 72(1): p. 9-16.
66. Peeters, R.P., et al., Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(7): p. 3202-11.
67. Caron, P.J., et al., Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 62(5): p. 960-4.
68. Karmisholt, J., S. Andersen, and P. Laurberg, Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2008. 18(3): p. 303-8.

69. Henze, M., et al., Rationalizing Thyroid Function Testing: Which TSH Cutoffs Are Optimal for Testing Free T4? *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(11): p. 4235-4241.
70. Andrioli, M. and R. Valcavi, Sonography of Normal and Abnormal Thyroid and Parathyroid Glands. *Front Horm Res*, 2016. 45: p. 1-15.
71. Germano, A., et al., Normal ultrasound anatomy and common anatomical variants of the thyroid gland plus adjacent structures - A pictorial review. *Clin Imaging*, 2019. 58: p. 114-128.
72. Coşkun, Z.Ü., M. Seçil, and E. Karagöz, Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Derg*, 2012. 28: p. 56-70.
73. Hanley, P., K. Lord, and A.J. Bauer, Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*, 2016. 170(10): p. 1008-1019.
74. Rallison, M.L., et al., Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*, 1975. 86(5): p. 675-82.
75. Lee, H.J., et al., Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 2015. 64: p. 82-90.
76. Gurubu, T.T.Ç., Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, in 347. 2019, Ortadoğu Reklam Tanı/m Yayıncılık Turizm Eğitimi İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri): Ankara.
77. Wang, J. and H. Lv, Identification of a novel mutation in the thyroid hormone receptor beta gene that causes thyroid hormone resistance syndrome: A case report. *Mol Med Rep*, 2019. 20(5): p. 4683-4687.
78. Persani, L., Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(9): p. 3068-78.
79. Wiersinga, W.M., Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J*, 2015. 4(3): p. 143-8.
80. BULUŞ, A.D. and N. ANDIRAN, Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*, 2015. 6(5): p. 48-53.
81. Razvi, S., T.I.M. Korevaar, and P. Taylor, Trends, Determinants, and Associations of Treated Hypothyroidism in the United Kingdom, 2005-2014. *Thyroid*, 2019. 29(2): p. 174-182.
82. Rodriguez-Gutierrez, R., et al., Levothyroxine overuse: time for an about face? *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. 5(4): p. 246-248.
83. Taylor, P.N., et al., Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. 14(5): p. 301-316.
84. Garmendia Madariaga, A., et al., The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(3): p. 923-31.
85. Volzke, H., et al., The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*, 2003. 13(8): p. 803-10.
86. Ingoe, L., et al., Prevalence of treated hypothyroidism in the community: Analysis from general practices in North-East England with implications for the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. 87(6): p. 860-864.

87. Diaz, A. and E.G. Lipman Diaz, Hypothyroidism. *Pediatr Rev*, 2014. 35(8): p. 336-47; quiz 348-9.
88. Laurberg, P., et al., Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010. 24(1): p. 13-27.
89. Teng, W., et al., Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006. 354(26): p. 2783-93.
90. Carle, A., et al., Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167(4): p. 483-90.
91. Asvold, B.O., et al., Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2007. 167(13): p. 1428-32.
92. Fisher, D.A., et al., Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*, 1979. 94(5): p. 700-5.
93. Ford, G. and S.H. LaFranchi, Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014. 28(2): p. 175-87.
94. Deladoey, J., et al., Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(8): p. 2422-9.
95. Olivieri, A., et al., Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Hormone research in paediatrics*, 2015. 83(2): p. 86-93.
96. van Trotsenburg, A.S., et al., Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(4): p. 1512-5.
97. Nettore, I.C., et al., The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36(8): p. 654-64.
98. Grasberger, H. and S. Refetoff, Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr*, 2011. 23(4): p. 421-8.
99. Belfort, M.B., et al., Low iodine content in the diets of hospitalized preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(4): p. E632-6.
100. Ohye, H., et al., A novel homozygous missense mutation of the dual oxidase 2 (DUOX2) gene in an adult patient with large goiter. *Thyroid*, 2008. 18(5): p. 561-6.
101. Cappa, M., C. Bizzarri, and F. Crea, Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2010. 2011: p. 675703.
102. Effraimidis, G., J.G. Tijssen, and W.M. Wiersinga, Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(4): p. 1324-8.
103. Wu, Q., et al., Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(11): p. 4037-47.
104. Taylor, R.M., et al., Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017. 9(11).

105. Erdogan, G., et al., Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest*, 2002. 25(3): p. 224-8.
106. GRUBU, T.Ç. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019; 4. baskı:[Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, section:13 page:109].
107. Erdoğan, M., The iodine status of Turkey: Where were we. Where are we now, 2008: p. 8-13.
108. Zhong, B., et al., Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*, 2016. 134(3): p. 366-71.
109. Barr, M.L., et al., Thyroid Dysfunction in Children Exposed to Iodinated Contrast Media. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(6): p. 2366-70.
110. Schoenmakers, N., et al., Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*, 2015. 227(3): p. R51-71.
111. Collu, R., et al., A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(5): p. 1561-5.
112. Nicholas, A., et al., Molecular spectrum of TSH β subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clinical endocrinology*, 2017. 86(3): p. 410-418.
113. Joustra, S.D., et al., The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(12): p. 4942-52.
114. Heinen, C.A., et al., Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(12): p. 4564-4573.
115. Huang, S.A., et al., Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 185-9.
116. Onigata, K. and G. Szinnai, Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev*, 2014. 26: p. 118-29.
117. Skelin, M., et al., Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*, 2017. 39(2): p. 378-403.
118. Rovet, J.F., The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr Dev*, 2014. 26: p. 26-43.
119. Vulmsa, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder, Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989. 321(1): p. 13-6.
120. LaFranchi, S.H., et al., Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*, 1985. 76(5): p. 734-40.
121. Ford, G.A., et al., Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*, 2016. 86(3): p. 169-177.
122. Organization, W.H., Goitre as a determinant of the prevalence and severity of iodine deficiency disorders in populations. 2014, World Health Organization.

123. Van Wyk, J.J. and M.M. Grumbach, Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *The Journal of Pediatrics*, 1960. 57(3): p. 416-435.
124. Franks, R.C. and R.S. Stempfel, Jr., JUVENILE HYPOTHYROIDISM AND PRECOCIOUS TESTICULAR MATURATION. *J Clin Endocrinol Metab*, 1963. 23: p. 805-10.
125. Anasti, J.N., et al., A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(1): p. 276-9.
126. Gao, X., et al., Native Magnetic Resonance T1-Mapping Identifies Diffuse Myocardial Injury in Hypothyroidism. *PLoS One*, 2016. 11(3): p. e0151266.
127. Tiller, D., et al., Association of Serum Thyrotropin with Anthropometric Markers of Obesity in the General Population. *Thyroid*, 2016. 26(9): p. 1205-14.
128. Muangpaisan, W., C. Petcharat, and V. Srinonprasert, Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic. *Geriatr Gerontol Int*, 2012. 12(1): p. 59-64.
129. Robison, C.D., et al., Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol*, 2014. 8(4): p. 401-7.
130. Heymann, W.R., Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*, 1992. 26(6): p. 885-902.
131. Smith, T.J., R.S. Bahn, and C.A. Gorman, Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev*, 1989. 10(3): p. 366-91.
132. Beynon, J., S. Akhtar, and T. Kearney, Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care*, 2008. 12(1): p. 111.
133. Wiersinga, W.M., Myxedema and Coma (Severe Hypothyroidism), in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
134. Elmlinger, M.W., et al., Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*, 2001. 39(10): p. 973-9.
135. Fliers, E., et al., Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(10): p. 816-25.
136. La Gamma, E.F. and N. Paneth, Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr*, 2012. 24(2): p. 172-80.
137. Woo, H.C., et al., Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*, 2011. 158(4): p. 538-42.
138. Williams, F.L., et al., Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(11): p. 5314-20.
139. Castanet, M., et al., Natural history and management of congenital hypothyroidism with in situ thyroid gland. *Horm Res Paediatr*, 2015. 83(2): p. 102-10.

140. Brown, R.S., et al., Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(3): p. 1147-51.
141. Brown, R.S., C.A. Alter, and A. Sadeghi-Nejad, Severe unsuspected maternal hypothyroidism discovered after the diagnosis of thyrotropin receptor-blocking antibody-induced congenital hypothyroidism in the neonate: failure to recognize and implications to the fetus. *Horm Res Paediatr*, 2015. 83(2): p. 132-5.
142. Carswell, J.M., et al., Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(2): p. 610-7.
143. Virili, C., et al., Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(3): p. E419-22.
144. Bianco, A.C. and S. Casula, Thyroid hormone replacement therapy: three 'simple' questions, complex answers. *Eur Thyroid J*, 2012. 1(2): p. 88-98.
145. Panicker, V., et al., Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1623-9.
146. Grozinsky-Glasberg, S., et al., Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(7): p. 2592-9.
147. Selva, K.A., et al., Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*, 2005. 147(6): p. 775-80.
148. Leger, J., et al., European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2014. 81(2): p. 80-103.
149. Leger, J., et al., European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(2): p. 363-84.
150. LaFranchi, S.H., Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(10): p. 2959-67.
151. Bongers-Schokking, J.J., et al., Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(11): p. 4499-506.
152. Lichtenberger-Geslin, L., et al., Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(9): p. 3644-52.
153. Van Dop, C., et al., Pseudotumor cerebri associated with initiation of levothyroxine therapy for juvenile hypothyroidism. *N Engl J Med*, 1983. 308(18): p. 1076-80.
154. Rovet, J.F., D. Daneman, and J.D. Bailey, Psychologic and psychoeducational consequences of thyroxine therapy for juvenile acquired hypothyroidism. *J Pediatr*, 1993. 122(4): p. 543-9.

155. Crisafulli, G., et al., Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: p. 109.
156. Cerbone, M., et al., Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(8): p. 2697-703.
157. Salerno, M., et al., Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(12): p. 734-746.
158. Bona, G., et al., Thyroid diseases in childhood: recent advances from basic science to clinical practice. *Subclinical Hypothyroidism*, ed. G. Bona, F. De Luca, and A. Monzani. 2015: Springer International Publishing. p. 195-202.
159. Cooper, D.S., Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2001. 345(4): p. 260-5.
160. Gopalakrishnan, S., et al., Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics*, 2008. 122(3): p. e670-4.
161. Effraimidis, G. and W.M. Wiersinga, Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170(6): p. R241-52.
162. Brown, R.S., Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5 Suppl 1: p. 45-9.
163. Skarpa, V., et al., Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*, 2011. 10(3): p. 207-14.
164. Wasniewska, M., et al., Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr*, 2012. 78(4): p. 232-6.
165. Bona, G., F. De Luca, and A. Monzani, Thyroid diseases in childhood: recent advances from basic science to clinical practice. 2015: Springer.
166. Wasniewska, M., et al., Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2012. 77(6): p. 376-81.
167. Radetti, G., et al., The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr*, 2006. 149(6): p. 827-32.
168. Aversa, T., et al., Five-Year Prospective Evaluation of Thyroid Function Test Evolution in Children with Hashimoto's Thyroiditis Presenting with Either Euthyroidism or Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 2016. 26(10): p. 1450-1456.
169. Karmisholt, J., S. Andersen, and P. Laurberg, Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol*, 2011. 164(3): p. 317-23.
170. Radetti, G., et al., The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 76(3): p. 394-8.

171. Wasniewska, M., et al., Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol*, 2015. 173(6): p. 801-8.
172. Azam, H., et al., Subclinical hypothyroidism in patients with non specific symptoms. *J Med Sci*, 2010. 18: p. 191-3.
173. Sanyal, D. and M. Raychaudhuri, Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016. 20(4): p. 554-7.
174. Rotondi, M., et al., Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(3): p. 403-8.
175. Radetti, G., et al., Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(12): p. 4749-54.
176. Grandone, A., et al., Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord*, 2010. 10: p. 8.
177. Reinehr, T., Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*, 2011. 23(4): p. 415-20.
178. Pierce, M.J., S.H. LaFranchi, and J.D. Pinter, Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr*, 2017. 87(3): p. 170-178.
179. King, K., C. O'Gorman, and S. Gallagher, Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci*, 2014. 183(1): p. 1-6.
180. Gibson, P.A., et al., Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child*, 2005. 90(6): p. 574-8.
181. Zwaveling-Soonawala, N., et al., Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176(5): p. 505-513.
182. Livadas, S., et al., Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid*, 2005. 15(9): p. 1061-6.
183. Lleo, A., et al., Autoimmunity and Turner's syndrome. *Autoimmun Rev*, 2012. 11(6-7): p. A538-43.
184. Fukuda, I., et al., Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. *Endocr J*, 2009. 56(8): p. 983-6.
185. Larizza, D., V. Calcaterra, and M. Martinetti, Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *J Autoimmun*, 2009. 33(1): p. 25-30.
186. Radetti, G., et al., Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr*, 1995. 84(8): p. 909-12.
187. Wasniewska, M., et al., Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2010. 33(1): p. 69-70.
188. Valenzise, M., et al., Epidemiology, presentation and long-term evolution of Graves' disease in children, adolescents and young adults with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr*, 2014. 81(4): p. 245-50.

189. Wasniewska, M., et al., The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*, 2016. 86(6): p. 403-409.
190. Bondy, C.A., Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(1): p. 10-25.
191. Alberti, L., et al., Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(6): p. 2549-55.
192. Duprez, L., et al., TSH Receptor Mutations and Thyroid Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 1998. 9(4): p. 133-40.
193. Tonacchera, M., et al., Identification of TSH receptor mutations in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 67(5): p. 712-8.
194. Clifton-Bligh, R.J., et al., Two novel mutations in the thyrotropin (TSH) receptor gene in a child with resistance to TSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(4): p. 1094-100.
195. Camilot, M., et al., Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63(2): p. 146-51.
196. Turkkahraman, D., et al., Final diagnosis in children with subclinical hypothyroidism and mutation analysis of the thyroid peroxidase gene (TPO). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009. 22(9): p. 845-51.
197. De Marco, G., et al., Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(8): p. E1335-9.
198. Grandone, A., et al., Impact of phosphodiesterase 8B gene rs4704397 variation on thyroid homeostasis in childhood obesity. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166(2): p. 255-60.
199. Mantovani, G., A. Spada, and F.M. Elli, Pseudohypoparathyroidism and Gsalpha-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12(6): p. 347-56.
200. Chee, Y.Y., K.Y. Wong, and L. Low, Review of primary hypothyroidism in very low birthweight infants in a perinatal centre in Hong Kong. *J Paediatr Child Health*, 2011. 47(11): p. 824-31.
201. Zimmermann, M.B. and K. Boelaert, Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. 3(4): p. 286-95.
202. Rosene, M.L., et al., Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology*, 2010. 151(12): p. 5961-70.
203. Clement, S.C., et al., Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(11): p. 1833-8.
204. Aygun, F., et al., Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci*, 2012. 122(2): p. 69-73.

205. Lazarus, J.H., Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(6): p. 723-33.
206. Chemaitilly, W. and L.E. Cohen, DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176(4): p. R183-r203.
207. Ishiguro, H., et al., Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(12): p. 5981-6.
208. Ostroumova, E., et al., Measures of thyroid function among Belarusian children and adolescents exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl nuclear plant. *Environ Health Perspect*, 2013. 121(7): p. 865-71.
209. Tomer, Y. and F. Menconi, Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(6): p. 703-12.
210. Diamanti-Kandarakis, E., et al., Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009. 30(4): p. 293-342.
211. Boas, M., U. Feldt-Rasmussen, and K.M. Main, Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol*, 2012. 355(2): p. 240-8.
212. Zulewski, H., et al., Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(3): p. 771-6.
213. Wu, T., et al., Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr*, 2006. 6: p. 12.
214. Aijaz, N.J., et al., Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxine. *BMC Endocr Disord*, 2006. 6: p. 2.
215. Gallizzi, R., et al., Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Italian journal of pediatrics*, 2018. 44(1): p. 25.
216. Murphy, E., et al., Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(7): p. 3173-81.
217. Eriksen, E.F., L. Mosekilde, and F. Melsen, Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle. *Bone*, 1986. 7(2): p. 101-8.
218. Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde, Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int*, 2005. 77(3): p. 139-44.
219. Ergur, A.T., et al., Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012. 4(1): p. 21-4.
220. Zhang, J., et al., Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int J Endocrinol*, 2014. 2014: p. 289503.

221. Urbina, E.M., et al., Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*, 2013. 131(4): p. e1082-90.
222. Aversa, T., et al., Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid*, 2015. 25(2): p. 183-7.
223. Rodondi, N., et al., Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Jama*, 2010. 304(12): p. 1365-74.
224. Villar, H.C., et al., Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. Cd003419.
225. Gallizzi, R., et al., Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? *Ital J Pediatr*, 2018. 44(1): p. 25.
226. Svensson, J., et al., Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(5): p. 1729-34.
227. Scarpa, V., et al., Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *Horm Res Paediatr*, 2010. 73(1): p. 61-7.
228. Dorr, H.G., et al., Levothyroxine Treatment of Euthyroid Children with Autoimmune Hashimoto Thyroiditis: Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Horm Res Paediatr*, 2015. 84(4): p. 266-74.
229. Monzani, A., et al., Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168(1): p. R1-r11.
230. Mussa, A., et al., Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules. *J Pediatr*, 2013. 163(5): p. 1465-70.
231. Demir, K., et al., A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: CEDD Cozum/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017. 9(2): p. 182-184.
232. Neyzi, O., et al., Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015. 7(4): p. 280-93.
233. Baumgartner, R.N., A.F. Roche, and J.H. Himes, Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr*, 1986. 43(5): p. 711-22.
234. Canaris, G.J., et al., The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000. 160(4): p. 526-34.
235. Parle, J.V., et al., Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991. 34(1): p. 77-83.
236. Catli, G., et al., The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Arch Dis Child*, 2015. 100(2): p. 130-7.
237. Hunter, I., et al., Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*, 2000. 83(3): p. 207-10.
238. Desai, M.P. and S. Karandikar, Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Indian Pediatr*, 1999. 36(7): p. 659-68.

239. Biondi, B., A.R. Cappola, and D.S. Cooper, Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Jama*, 2019. 322(2): p. 153-160.
240. Egri, M., et al., Prevalence of goiter and urinary iodine status of 7-11-year-old children in Malatya province, Turkey. *Turk J Pediatr*, 2006. 48(2): p. 119-23.
241. Kanik Yuksek, S., Z. Aycan, and O. Oner, Evaluation of Iodine Deficiency in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016. 8(1): p. 61-6.
242. Aslan, N., H. Kurku, and Ö. Pirgon, Urine Iodine Excretion and Iodine Deficiency Status in School Age Children at Isparta Province Isparta İli Okul Çağı Çocuklarında İdrar İyot Atılımı ve İyot Eksikliği Durumu.
243. Sabin, M.A. and W. Kiess, Childhood obesity: Current and novel approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015. 29(3): p. 327-38.
244. Niranjana, U. and N.P. Wright, Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *Bmj*, 2016. 352: p. i941.
245. Verma, A., et al., Hypothyroidism and obesity. Cause or effect? *Saudi Med J*, 2008. 29(8): p. 1135-8.
246. Dahl, M., et al., Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017. 9(1): p. 8-16.
247. Jin, H.Y., Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. *J Paediatr Child Health*, 2018. 54(9): p. 975-980.
248. Hamed, S.A., The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015. 8(6): p. 741-50.
249. Cansu, A., et al., The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia*, 2006. 47(11): p. 1855-9.
250. Hirfanoglu, T., et al., Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int*, 2007. 49(6): p. 822-6.
251. Yilmaz, U., et al., The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*, 2014. 23(1): p. 29-35.
252. Constantinou, C., et al., Diazepam affects the nuclear thyroid hormone receptor density and their expression levels in adult rat brain. *Neurosci Res*, 2005. 52(3): p. 269-75.
253. Medina, J.H. and E. De Robertis, Benzodiazepine receptor and thyroid hormones: in vivo and in vitro modulation. *J Neurochem*, 1985. 44(5): p. 1340-4.
254. Lambert, C.G., et al., Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. *Bipolar Disord*, 2016. 18(3): p. 247-60.
255. Feret, B.M. and C.F. Caley, Possible hypothyroidism associated with quetiapine. *Ann Pharmacother*, 2000. 34(4): p. 483-6.

256. Findling, R.L., et al., Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014. 24(6): p. 325-35.
257. Benedetti, M.S., et al., Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(12): p. 863-72.
258. Kelly, D.L. and R.R. Conley, Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry*, 2005. 66(1): p. 80-4.
259. Greenspan, A., G. Gharabawi, and J. Kwentus, Thyroid dysfunction during treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2005. 66(10): p. 1334-5.
260. Stip, E. and V. Tourjman, Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther*, 2010. 32 Suppl 1: p. S3-20.
261. Church, C.O. and E.C. Callen, Myxedema coma associated with combination aripiprazole and sertraline therapy. *Ann Pharmacother*, 2009. 43(12): p. 2113-6.
262. Fagiolini, A., et al., Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psichiatr Soc*, 2006. 15(2): p. 123-7.
263. Bhuvanewar, C.G., et al., Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs*, 2009. 23(12): p. 1003-21.
264. Kleiner, J., et al., Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*, 1999. 60(4): p. 249-55.
265. O'Connell, K.S., et al., Identification of genetic overlap and novel risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2019.
266. Sankar, H.V., K. Anjukrishna, and I. Riaz, Thyroid Stimulating Hormone Level at Diagnosis as a Predictor of Persistent Subclinical Hypothyroidism in Children with Down Syndrome. *Indian Pediatr*, 2018. 55(7): p. 576-578.
267. AlAaraj, N., et al., Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study. *Acta Biomed*, 2019. 90(8-s): p. 36-42.
268. Liu, M.Y., et al., Thyroid disorders in Taiwanese children with Down syndrome: The experience of a single medical center. *J Formos Med Assoc*, 2020. 119(1 Pt 2): p. 345-349.
269. Ergin, Z., et al., Follow-up in children with non-obese and non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018. 31(10): p. 1133-1138.
270. Lazar, L., et al., Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1678-82.
271. Moore, D.C., Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996. 150(3): p. 293-7.
272. Klee, G.G., Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clin Chem*, 1996. 42(1): p. 155-9.

273. Zois, C., et al., Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid*, 2006. 16(3): p. 289-93.
274. Reinehr, T., G. de Sousa, and W. Andler, Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 3088-91.
275. Marras, V., et al., Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*, 2010. 73(3): p. 193-7.
276. Kok, P., et al., High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(8): p. 4659-63.
277. Pepe, G., et al., Prospective evaluation of autoimmune and non-autoimmune subclinical hypothyroidism in Down syndrome children. *Eur J Endocrinol*, 2020. 182(4): p. 385-392.
278. Huber, G., et al., Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. 87(7): p. 3221-3226.
279. Fade, J., et al., Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clinical endocrinology*, 1991. 34(1): p. 77-84.
280. Di Mase, R., et al., Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr*, 2012. 38: p. 56.
281. Isik-Balci, Y., et al., Impaired Hemorheological Parameters and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2016. 85(4): p. 250-6.
282. Garber, J.R., et al., Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2012. 22(12): p. 1200-35.
283. Pearce, S.H., et al., 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 2013. 2(4): p. 215-28.
284. Redford, C. and B. Vaidya, Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*, 2017. 23(2): p. 55-62.
285. Lazarus, J., et al., 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*, 2014. 3(2): p. 76-94.
286. Azim, S. and C. Nasr, Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleve Clin J Med*, 2019. 86(2): p. 101-110.
287. Such, K., et al., Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents: A Single-Center Study. *Int J Endocrinol*, 2016. 2016: p. 1671820.
288. Cetinkaya, E., et al., Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int*, 2003. 45(5): p. 534-7.
289. Shalitin, S., M. Yackobovitch-Gavan, and M. Phillip, Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm Res*, 2009. 71(3): p. 155-61.

290. Matusik, P., et al., Isolated Subclinical Hyperthyrotropinemia in Obese Children: Does Levothyroxine (LT4) Improve Weight Reduction during Combined Behavioral Therapy? *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: p. 792509.
291. Burns, R.B., et al., Should We Treat for Subclinical Hypothyroidism?: Grand Rounds Discussion From Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*, 2016. 164(11): p. 764-70.



8.EKLER

EK 1.ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı:Nur Şeyma Zengin

Doğum tarihi: 24.10.1990

Uyruğu: T.C

Medeni durumu:Bekar

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi: nszengin37@hotmail.com

Telefon: 0506 476 73 28

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Malatya Fen Lisesi (2004-2007)

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Akademik ünvan: Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

1. Malatya Akçadağ 75.Yıl Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim (2013-2014)

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği – Asistan Doktor (2016- Halen)

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1.Meryem Keçeli Başaran, Yılmaz Seçilmiş, Nur Şeyma Zengin. Indications and Outcomes of Esophagogastroduodenoscopy in Children. Troia Medical Journal 2019;1(3), 115-120

2. Filiz Gül , Nur Şeyma Zengin , Seda Geylani Güleç. Polikliniğe Başvuran Çocuklarda Nutrisyon Durumunun Değerlendirilmesi. JAREM 2020;10(1): 27-31