



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TESPİT EDİLEN 6-12 YAŞ ARALIĞINDAKİ  
PREPUBERTAL KIZ ÇOCUKLARINDA SERUM TSH DÜZEYİNİN OVER  
BOYUTLERINA ETKİSİ**

**DR. TUBA KARAKUŞ SERT**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TESPİT EDİLEN 6-12 YAŞ ARALIĞINDAKİ  
PREPUBERTAL KIZ ÇOCUKLARINDA SERUM TSH DÜZEYİNİN OVER  
BOYUTLERINA ETKİSİ**

**DR. TUBA KARAKUŞ SERT**

**TEZ DANIŞMANLARI: UZM. DR. ÖZGÜL YİĞİT**

**UZM. DR. SUNA KILINÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini sunan, kapısı asistanlarına her zaman açık olan ve tez hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Uzm. Dr. Özgül YİĞİT'e,

Hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, eğitimim süresince bilgi birikimlerinden ve tecrübelerinden büyük yarar gördüğüm ve araştırma merakı ile örnek aldığım tez danışmanım Çocuk Endokrinoloji Uzm. Dr. Suna KILINÇ'a,

Asistanlığım süresince eğitimime destek veren, her zaman sabır ve hoşgörülerini hissettiğim Doç. Dr. Fatih Mete, Doç. Dr. Meltem EROL, başasistanımız Uzm. Dr. Özlem BOSTAN GAYRET'e, yandal uzmanlarımıza, uzman abilerim ve ablalarım,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Biyokimya Uzm. Dr. Ayşegül KIRANKAYA, Radyoloji Uzm. Dr. Deniz Ekinci ve Çocuk Endokrin polikliniği sekreteri Bahar Çelik'e

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve büyük özveriyle beni bugünlere getiren sevgili aileme,

Tanıştığımız günden itibaren her zaman ve her koşulda yol arkadaşım olan sevgili eşim Abdullah SERT'e ve gülüşü ile hayatıma anlam kazandıran biricik oğlum Emir'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Tuba KARAKUŞ SERT**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
GRAFİK DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ.....	3
2.1.1 Subklinik Hipotiroidi Tanımı.....	3
2.1.2 Subklinik Hipotiroidi Prevalansı.....	3
2.1.3 Subklinik Hipotiroidi Nedenleri.....	3
2.1.4 Subklinik Hipotiroidi ve Klinik bulgular .....	4
2.1.5 Subklinik Hipotiroidi ve Klinik seyir.....	4
2.1.6 Subklinik Hipotiroidi ve Tedavi .....	5
2.2 PUBERTE .....	7
2.2.1 Pubertenin Tanımı .....	7
2.2.2 Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu .....	7
2.2.3 Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler .....	9
2.2.4 Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler .....	11

2.2.5 Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar .....	12
2.2.5.1 Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş) .....	12
2.2.5.2 Prematür Telarş .....	12
2.2.6 Over ve Uterus boyutları .....	13
<b>2.3 TİROİD HORMONLARI VE PUBERTE İLİŞKİSİ</b> .....	<b>14</b>
2.3.1 Hormon Salınımı .....	14
2.3.2 Glikoprotein Hormonlar .....	14
2.3.2.1 TSH .....	14
2.3.2.2 Gonadotropin Hormonlar .....	16
2.3.2.2.1 Gonadotropinlerin Overler Üzerine Etkisi .....	19
2.3.3 TSH ve FSH Reseptör Etkilerinin Benzerliği .....	19
2.3.4 Tiroid Fonksiyonları ve Puberte .....	21
2.3.4.1 Puberte, Büyüme ve Tiroid Fonksiyonu .....	21
2.3.4.2 Hipotiroidinin Puberte Üzerine Etkisi .....	22
2.3.4.3 Hipertiroidinin Puberte Üzerine Etkileri .....	22
2.3.4.4 Tiroid Hormonlarının Üreme Sistemi Üzerine Etkisi .....	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>36</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>44</b>

## TABLO DİZİNİ

**Tablo 1** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının antropometrik bulguları

**Tablo 2** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

**Tablo 3** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının ultrasonografik görüntüleme özellikleri

**Tablo 4** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında TSH değerinin diğer parametrelerle korelasyonu



## GRAFİK DİZİNİ

**Grafik 1** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının antropometrik bulguları

**Grafik 2** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

**Grafik 3** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının ultrasonografik görüntüleme özellikleri

**Grafik 4** TSH değerinin diğer parametrelerle korelasyonu



## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1** Hipotalamik peptitler

**Şekil 2** Gonadotropin hormonları

**Şekil 3** Gonadal hormonlarda geri bildirim mekanizması

**Şekil 4** TSH ve FSH reseptörlerinin benzer moleküler temeli

**Şekil 5** TSH ve FSH zincir yapıları



## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>ADH</b>	Vazopressin
<b>Anti-TPO</b>	Anti-tiroidperoksidaz
<b>cAMP</b>	Siklik adenzin monofosfat
<b>E2</b>	Estradiol
<b>FSH</b>	Folikül uyarıcı hormon
<b>GH</b>	Büyüme hormonu
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>HCG</b>	İnsan koryonik gonadotropin
<b>LH</b>	Luteinize edici hormon
<b>LRD</b>	Lösin açısından zengin alan
<b>L-T4</b>	L-tiroksin
<b>NHANES III</b>	Third national health and nutritional examination survey
<b>NHES</b>	National health examination survey
<b>SH</b>	Sublinik hipotiroidi
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi
<b>sT4</b>	Serbest tiroksin
<b>TRH</b>	Tirotropin salgılatıcı hormon
<b>TSH</b>	Tiroid uyarıcı hormon
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi

## ÖZET

**Giriş:** Çocuklarda yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile birlikte serbest T4 (sT4) düzeylerinin normal olması subklinik hipotiroidi (SH) olarak adlandırılmaktadır. TSH düzeyi >10 mIU/L olan çocukların tedavi edilmesi yönünde genel bir yaklaşım kabul edilmiştir. Ancak sT4 düzeyi normal, TSH düzeyi 5-10 mIU/L olan çocuklarda tedavi gerekliliği ile ilgili farklı görüşler vardır. Genellikle SH tanısı konan, guatrı olmayan ve anti-tiroid antikoru negatif olan hastalar tedavisiz takip edilmekte ve hastalar morbidite açısından izlenmektedir. Glikoprotein hormon reseptörlerinin alfa subünitindeki benzerlikler nedeniyle yüksek TSH düzeyinin folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörü üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yine literatürde vaka düzeyinde TSH yüksekliği ile over kist oluşumu arasında ilişki bulunmuş ve L-tiroksin (L-T4) replasmanı ile bu kistlerin gerilediği görülmüştür. Ancak SH'de görülen hafif yüksek TSH'nın puberte, over boyutu ve over kist oluşumu üzerindeki etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır.

**Amaç:** Bu çalışmada, SH'li hastalarda TSH düzeyi ile over boyutları arasındaki ilişki araştırılmak istenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif olarak Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Endokrin polikliniklerine başvuran 6-12 yaş aralığında henüz ergenliği başlamamış (prepubertal) kız çocuklarında yapılmıştır. Çalışmaya toplam 85 olgu (SH tanılı 35 olgu ve tiroid fonksiyon testleri normal 50 olgu) alınmıştır. Ciddi bir sistemik bir hastalığı olan olgular, tiroid fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar ve obezitesi olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olguların antropometrik ölçümleri, laboratuvar ve ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Verilerin analizlerinde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

**Bulgular:** SH'li grubun yaş ortalaması  $7,6\pm 1,0$  idi, kontrol grubunun yaş ortalaması  $7,7\pm 1,2$  idi. İki grubun antropometrik (boy-SDS, kilo-SDS, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ-SDS) bulguları benzerdi ( $p>0,005$ ). İki grup TSH, sT4, luteinize edici hormon (LH), FSH ve estradiol (E2) düzeyi açısından karşılaştırıldığında, SH grubunda TSH ve LH düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek tespit

edilirken ( $p<0,05$ ), sT4, FSH ve E2 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Uterus ve over boyutları açısından gruplar karşılaştırıldığında, uterus boyutu iki grup arasında benzer iken ( $p=0,123$ ), sağ over boyutu ve sol over boyutu SH saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, SH'li hastaların over boyutları normal tiroid fonksiyonu olan kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha büyük bulundu. Bu durum tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide vaka düzeyinde tanımlanmış olmasına rağmen SH'li hastalarda ilk kez gösterilmiştir. SH'li hastalarda tedavinin gerekliliği tartışmalı olmasına rağmen bu çalışma ile SH'li hastaların puberte takibinin düzenli aralıklarla yapılmasının önemi ortaya çıkmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** subklinik hipotiroidi, puberte, over boyutu

## SUMMARY

**Introduction:** Children who has high serum thyroid stimulating hormone (TSH) and normal levels of (FT4) are called subclinical hypothyroidism (SH). A general approach to treating children with TSH level higher then 10 mIU / L was accepted. However, treatment in children with normal FT4 level and TSH level of 5-10 mIU / L. There are a lot of different opinions about the necessity. Patients who are generally diagnosed with SH, who have no goiter and who have negative anti-thyroid antibodies are followed up without treatment and long term monitoring. Similarities in alpha subunit of glycoprotein hormone receptors due to high TSH level on the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor studies are available. In the literature, it was found that there was a relationship between the level of TSH in the case level and ovarian cyst formation and these cysts regressed with L-thyroxine (L-T4) replacement. However, data on the effect of mildly high TSH on SHE in puberty, ovarian size and ovarian cyst formation are limited.

**Object:** In this study, we aimed to investigate the relationship between TSH level and ovarian size in patients with SH.

**Materials and Methods:** Our study was performed prospectively in prepubertal girls between the ages of 6 and 12 years who applied to pediatric and pediatric endocrinology outpatient clinics of Bağcılar Training and Research Hospital. A total of 85 patients (35 SH patients and 50 normal thyroid function tests) were included in the study. Patients with severe systemic disease, any medication affecting thyroid function and obesity were excluded from the study. Anthropometric measurements, laboratory and ultrasonographic examinations were performed. SPSS 22.0 program was used for data analysis.

**Results:** The mean age of the group with SH was  $7.6 \pm 1.0$  and the mean age of the control group was  $7.7 \pm 1.2$ . Anthropometric (height-SDS, weight-SDS, body mass index (BMI), BMI-SDS) findings of two groups were similar ( $p > 0,005$ ). When TSH, FT4, luteinizing hormone (LH), FSH and estradiol (E2) levels were compared in two groups, TSH and LH levels were significantly higher in SH group than in the control group ( $p > 0.05$ ); There was no significant difference between the

two groups ( $p > 0.05$ ). In terms of uterine and ovarian sizes When the groups were similar, the size of the uterus was similar between the two groups ( $p = 0,123$ ), the right ovary size and the left ovary size were significantly higher in the group with SH ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,000$ , respectively)

**Conclusion:** In this study; Ovarian dimensions of the patient group SH; when compared with the control group, who has normal thyroid function tests were found to be significantly greater. Although this condition has been described at the level of untreated overt hypothyroidism, it was first shown in patients with SH. Although the necessity of treatment is controversial in patients with SH, this study reveals the importance of regular follow-up of pubic patients in patients with SH.

**KEYWORDS:** Subclinical hypothyroidism, puberty, ovary size

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1 Giriş

Subklinik hipotiroidi (SH), yüksek tiroid uyarıcı hormon (5-10 mIU/L) değeri ile birlikte serbest T4 (sT4) değerinin normal olması ile karakterize bir durumdur (1). Genel toplumun yaklaşık %5-15'inde görülür ve 60 yaş üstünde, kadınlarda ve beyaz populasyonda daha fazla görülür (2-3). Çocukluk ve ergenlik dönemine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar yetersiz olmasına rağmen, pediatrik popülasyonda SH prevalansının % 2'den biraz daha düşük olduğu bildirilmiştir (2). SH'nin etyolojisinde iyot eksikliği, tiroid stimule edici hormon reseptörü heterozigot inakative edici mutasyonları, otoimmün tiroidit, raydoaktif iyot tedavisi ve parsiyel tiroidektomi yer almaktadır (4,5).

SH'nin çoğunlukla klinik bulgu vermediğinden gerçekte yalnızca biyokimyasal bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Erişkin hastalarda olduğu gibi SH'li çocuklarda da SH'nin tedavisi tartışmalıdır ve bu konuda halen fikir birliği yoktur. Guatr varlığı, hipotiroidiye bağlı klinik bulguların varlığı, en az iki ölçümde tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerinin  $>8$ mIU/L olması, depresyon ve bipolar bozukluk görülmesi, antitiroid antikorların pozitifliği, TSH düzeyinde giderek yükselme ve hiperlipidemi olması durumunda SH'nin tedavi edilmesi önerilmektedir (6). De Vries ve ark. da (7) çocukluk döneminde guatrı olan ve TSH değeri 4,1-10 mIU/L arasında olan SH'li çocukların tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. TSH değeri  $>10$  mIU/L üzerinde olan olgularda ise guatr varlığına bakılmaksızın tedavi önerilmiştir (7). SH olan ancak guatrı olmayan çocuklarda, anti-tiroid antikorları negatif olan çocuklarda ve TSH değerleri 5-10 mIU/L arasında olanlarda tedavi gerekmediği belirtilmiştir (8).

Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanısıra erken puberte ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır (9). Literatürde erken puberte gelişen ve over kisti görülen aşikar hipotiroidili vakalara rastlanmıştır (10). Aşikar hipotiroidide gelişen bu durumun

kesin mekanizması hala araştırma aşamasındadır. Glikoprotein hormon reseptörlerinin alfa subünitindeki benzerlikler nedeniyle yüksek TSH düzeyinin folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörü üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (11). Ancak SH'de görülen hafif yüksek TSH'nın puberte, over boyutu ve over kist oluşumu üzerindeki etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmada, SH li hastalarda TSH düzeyi ile puberte ilişkisi ve over boyutları arasındaki ilişki araştırılmak istendi.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ**

#### **2.1.1 Subklinik Hipotiroidi Tanımı**

SH, serum TSH düzeyinin istatistiksel olarak tanımlanan üst referans değerinin üzerinde ve serum sT4 düzeyinin ise normal referans aralıkta olmasıdır (2,4,5). Colorado çalışmasında, SH olgularının çoğunda (%75) TSH değerleri 4,5-10 mIU/L arasında olduğu görülmüştür (12).

#### **2.1.2 Subklinik Hipotiroidi Prevalansı**

Genel toplumda SH prevalansı %1-12,4 arasında görülmektedir (2,3,13). SH prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşamın >60 yaş üstünde bu oran %15-18'lere kadar çıkmaktadır (13,14). Çocuk ve adolesanlarda ise yetersiz verilere rağmen prevalansın %2'nin altında olduğu bildirilmektedir (2). SH, az görülmesi ve uzun dönem çalışmaların yetersiz olması nedeniyle çocukluk döneminde iyi tanımlanmamıştır (4). Fakat, son yıllarda rutin laboratuvar incelemelerinin bir parçası olarak yapılmaya başlanan tiroid fonksiyon taramaları nedeniyle çocukluk döneminde görülen SH sıklığının beklenenden daha yüksek olduğunu düşünülmektedir (5).

#### **2.1.3 Subklinik Hipotiroidi Nedenleri**

Çocuk ve erişkinlerde SH'nin en sık nedeni otoimmün tiroidit dir. İkinci en sık neden ise izole hipertirotropinemi dir (5). Tiroid hormon reseptörü ve reseptör sonrası proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar da izole hipertirotropinemi ile SH'ye neden olabilir (4). TSH reseptör mutasyonları otozomal dominant geçişlidir ve heterozigot mutasyonlar aile içerisinde farklı klinik bulgulara neden olabilir (4). Bunların dışında, parsiyel tiroidektomi, radyasyona maruziyet ve radyoaktif iyot tedavisi SH'nin nedenleri arasındadır (15).

#### **2.1.4 Subklinik Hipotiroidi ve Klinik Bulgular**

SH'de klinik bulgular değişkenlik gösterir. Hastaların klinik bulguları asemptomatikten aşikar hipotiroidi bulgularına kadar değişkenlik gösterebilir (2). SH'de klinik bulgular, aşikar hipotiroidi ile kıyaslandığında sıklıkla tipik değildir ve hipotiroidinin zamanı ve hastaların yaşı ile ilişkili olarak değişmektedir (16). Erişkin hastalarda yapılan çalışmalar, SH'nin uzun dönemde kardiyovasküler sistem (ateroskleroz), kognitif fonksiyonlar ve metabolik parametreler (dislipidemi, insülin direnci v.s) üzerine etkileri olduğunu göstermiştir. Yine erişkin hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları bunların yanısıra aşikar hipotiroidi bulgularının da görülebileceğini ortaya koymuştur. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Aşikar hipotiroidide, tipik klinik bulguların yanında boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği diğer önemli bulgulardır (9).

#### **2.1.5 Subklinik Hipotiroidi ve Klinik Seyir**

Subklinik hipotiroidi çoğu zaman 'tesadüfen saptanan', asemptomatik veya tipik hipotiroidi kliniği ile karşımıza çıkabilen benign bir hastalıktır (17). Pediatrik popülasyonda SH prevalansının % 2'den biraz daha düşük olduğu bildirilmiştir (8,18,19). SH'nin uzun zaman takiplerinde semptomsuz kalabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20,21). Bu nedenle, SH hastalarının tedavi edilip edilmeme konusu hekimler arasında tartışmalı konu olarak kalmaktadır.

Erişkin popülasyonda subklinik hipotiroidi doğal seyrinde sıklıkla hipotiroidiye ilerler (2). Çocukluk döneminde ise SH'nin belirgin hipotiroidiye ilerleme oranı daha düşüktür.

SH'nin belirgin hipotiroidiye ilerleme oranı %1 ile %20 arasında değişmektedir. Bazal TSH düzeyi yüksek olan olguların, tiroid otoantikör titresi yüksek olan olguların ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenitesi olan olguların belirgin hipotiroidiye ilerleme oranları daha yüksek görülmüştür (2). Subklinik hipotiroidili erişkin popülasyonda (ortalama yaş 50) yapılan bir çalışmada TSH düzeyi <10 mIU/L olan vakaların 32 aylık takibi sonrasında vakaların %52'sinde

TSH düzeyinin normal sınırlara geldiği saptanmıştır (22). Gopalakrishnan ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada, guatrı ve hashimato tiroiditi olan 32 çocuk hastayı minimum 2 yıllık izlenmişlerdir. Bu izlem sonucunda olguların %65,6'sında SH, %12,5'inde belirgin hipotiroidi gelişmiştir.

Moore ve ark. (24) yaptıkları çalışmada; otoimmün tiroidit tanısıyla 18 çocuk hastanın ortalama 4 yıl izlemi sonrasında hastaların 7'sinde TSH düzeyinin normale geldiğini, hastaların 10'unda SH durumunun devam ettiğini, hastalardan bir tanesinde de tipik hipotiroidi geliştiğini belirtmişlerdir (23). Jaruratanasirkul ve ark. (25) otoimmün tiroiditli 8 kız hastayı 6 yıl izlenmişlerdir. Bu hastaların 4'ünde L-tiroksin (L-T4) başlanmasını gerektirecek hipotiroidi geliştiğini, 4 hastada ise tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlara döndüğünü göstermişlerdir. Yine bu çalışmada çocukların final boylarının genetik boy potansiyeli ile benzer olduğu, menarş yaşlarının da normal sağlıklı çocuklar ile benzer olduğu göstermişlerdir. Çalışmada hipotiroidi veya ötiroid durumu gösterecek klinik ve biyokimyasal bir belirleyicinin olmadığı belirtilmiştir (25).

### **2.1.6 Subklinik Hipotiroidi ve Tedavi**

Çocuklarda ve erişkinlerde SH'nin tedavi edilip edilmeme konusu günümüzde hala tartışmalıdır ve bununla ilgili bir uzlaşma yoktur (2,3,16). L-T4 tedavisinin SH'li çocuklarda yarar sağladığına dair bilgiler yetersizdir (26) ve SH'nin tedavisi için tanımlanmış ve doku hipotiroidisinden koruyacak TSH düzeyi tanımlanmamıştır (5). Amerikan Endokrinoloji Derneği 'Subklinik Hipotiroidi ciddi sağlık sorunları yaratabilir ve tedavi edilmesi savunulur' şeklinde bildirmiştir (27,28). . Arbelle ve Porath SH hastalarında L-T4 tedavisi başlanması için net bir cut-off değerinin olmadığını göstermişlerdir (29).

Yaşamın ilk 3 yılında SH tanısı alan olguların, bu yaş grubunda santral sinir sistemi (SSS) myelinizasyonunun devam etmesi nedeniyle tedavi edilmesi önerilmektedir (30). Erişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada, SH tanısı almış olguların fonksiyonel beyin manyetik rezonans görüntülemesinde ve pozitron emisyon tomografisinde beyinde bazı alanlarda fonksiyon kaybı görülmüş ve bu fonksiyon kaybının tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir. Fakat, farklı yaş gruplarından

ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile bu etkinin doğrulanması gerektiği belirtilmiştir (31,32). Yine bir derlemede (2004 yılında yayınlanan) SH olgularından TSH düzeyi 4.5-10 mIU/L olan olguların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmekle birlikte tedavi edilmesi konusunda yeterli kanıt olmadığı da vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, 60 yaşının üzerindeki kadınların, tiroid bozukluğu açısından yüksek risk grubunda olanların ve gebelerin tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (33).

SH olgularından SH nedeni Hashimoto tiroiditi ise, Hashimoto tiroiditine eşlik eden çölyak hastalığı var ise, TSH yüksekliği giderek artıyorsa ve anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO) pozitifliği varsa tipik hipotiroidiye ilerleme riskinin yüksek olduğundan dolayı bu olguların tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır(5).

De Vries ve ark. çocukluk döneminde guatrı olup TSH değeri 4,1-10 mIU/L arasında olan SH'li hastaların tedavi edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada TSH değeri >10 mIU/L ise olgularda guatr varlığına bakılmaksızın tedavi önerilmiştir (7).

Gianni Bona ve ark. da çocuklarda SH, TSH değerleri 10 mIU / L'den yüksek olduğunda, hipotiroidi klinik bulguları veya semptomları tespit edildiğinde, guatr varlığında, SH'nin diğer kronik hastalıklarla ilişkili olduğu durumlarda tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. SH olan ancak guatrı olmayan çocuklarda, anti-tiroid antikorları negatif olan çocuklarda ve TSH değerleri 5-10 mIU /L arasında olanlarda tedavi gerekmediğini belirtmişlerdir (8).

Çocukluk döneminde subklinik hipotiroidi tedavi endikasyonları (TSH 5-10 mIU/L) (6) ;

- Guatr
- Hipotiroidiye ilişkin klinik bulguların olması
- Depresyon, bipolar bozukluk
- Antitiroid antikor pozitifliği
- İlerleyici TSH yüksekliği
- Ovulatuvar disfonksiyon
- Hiperlipidemi

Bu durumlarda SH (TSH 5-10 mIU/L) tanısı almış olguların tedavi edilmesi önerilmektedir

Cochrane veritabanına göre SH ile ilgili çalışmaların sonuçları SH olgularında L-T4 tedavisinin yaşam süresini ve kardiyovasküler morbiditeyi azaltmadığını göstermiştir. Fakat, SH olgularında L-T4 tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarında ve lipid parametrelerinde düzelme sağladığını göstermiştir (14). Sonuç olarak SH çocuk ve erişkin hastaların tedavisi hala tartışmalıdır. Ancak çalışmaların sonuçlarına göre SH kendini sınırlayan hastalık olsa da tipik hipotiroidi gelişme riski vardır.

## **2.2 PUBERTE**

### **2.2.1 Pubertenin Tanımı**

Puberte, üreme fonksiyonları ve seksüel olgunlaşmanın kazanıldığı, çocukluk döneminden erişkin döneme geçişin olduğu bir süreçtir (34,35). Bu süreçte ikincil seks karakterler ortaya çıkar, büyüme atağı oluşur, gonadlar olgun gametler üretmeye başlar (34). Pubertede, hipofizer-gonadal akstan bağımsız olarak adrenal androjenlerin artışına (adrenarş) bağlı pubik ve aksiller kıllanma olur. Over kaynaklı östrojenlerin artışına (gonadarş) bağlı olarak da meme gelişimi olur. Menarş, over kaynaklı östrojenlerin daha da artması ile olur. Pubertenin erken dönemlerinde meydana gelen östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyarır ve kızlarda hızlı uzamaya neden olur (34). Pubertenin ilk bulgusu kızlarda meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testislerin büyümesidir (36).

### **2.2.2 Pubertenin Nöroendokrin Regülasyonu**

Puberte gelişiminin başlaması ve puberte döneminin tümüyle tamamlanması nöroendokrin faktörler ve hormonlar ile kontrol edilmektedir (35). Üreme fonksiyonların matürasyonu, hipotalamustan artan pulsatil Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salınımı ve buna bağlı olarak da periferik dolaşıma pulsatil Lüteinize Edici Hormon (LH), FSH salınımının uyarılmasına bağlı olarak gelişir

(35). Hipotalamus-hipofiz-gonadal aks olarak adlandırılan ve feed-back mekanizması ile çalışan bu döngü fetal gelişim sırasında aktiftir ve süt çocukluğu döneminde fonksiyon göstermeye devam eder. GnRH hipotalamusta nöronlardan salgılanan bir decapeptittir ve ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri stimüle ederek pulsatil LH ve FSH salınımını uyarır (34,37). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gestasyonel 20. haftada aktiftir ve gestasyonun sonuna kadar fonksiyon göstermeye devam eder. Postnatal dönemde 1. ayda spontan olarak GnRH pulsaları meydana gelir.

Kızlarda yenidoğan döneminde, LH düzeyi ilk birkaç ay hafif yüksek iken FSH düzeyi ilk 5 ay yüksek kalmaya devam eder (34). İlk altı aylık dönemden sonra FSH, LH ve gonad kaynaklı steroidlerin tümü düşük seviyededir ve puberte başlayana kadar hipotalamo-hipofizer-gonadal aks sessiz döneme girer (34,37). Puberte ise puberte öncesi dönemde sessiz olan hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın reaktivasyonu ile meydana gelir (38,39). Pubertenin başlamasıyla hipofiz bezinden gonadotropin salınımı özellikle geceleri olmak üzere pulsatil şekilde başlar. Puberte öncesi GnRH salınımının inhibe edilmesinde gamma-amino bütirik asit nöronları önemli rol almaktadır (40). GnRH salınımını inhibe edilmesini sağlayan diğer faktörler ise melatonin ve endojen opioidlerdir. GnRH salınmasını sağlayan hipotalamustaki başlıca eksitatör nörotransmitter glutamattır. GnRH salınımını sağlayan diğer stimulatörler ise leptin, dopamin ve norepinefrindir (40).

Gonadların fonksiyonu ve normal gelişimi, hipotalamik GnRH'nin pulsatil salınımı ile belirlenir (34). FSH, GnRH uyarısı ile ön hipofiz gonadotrop hücrelerden salınır. FSH, alfa ve beta olmak üzere iki subünite içeren heterodimerik glikoprotein hormondur (14). FSH erkeklerde, LH kontrolü altındaki testosteron ile beraber normal spermatogenezin başlaması ve devam etmesi için gereklidir (41). Kızlarda ise androjenlerden östrojen üretimi ve overde folliküllerin büyümesi için gereklidir (35,41). LH erkeklerde Leydig hücrelerinden testosteron salınımını uyarır. LH kızlarda ise ovulasyon başladıktan sonra overlerden östrojen salınımını uyarır (35). Adrenarş, erken çocukluk döneminde adrenal androjenlerin (dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve androstenedion) yapımındaki artış ile alakalıdır. Adrenarş, gonadarştan 1-2 yıl önce olur fakat klinik belirtilerin ortaya çıkma zamanı değişiklik gösterir (40).

### 2.2.3 Pubertedeki Fiziksel Değişiklikler

Puberte, kızların %85'inde meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır ve bunu genellikle pubik ve aksiller kıllanma takip etmektedir (35). Pubertede görülen pubik ve aksiller kıllanma adrenal androjenlerin pubertal artışı (adrenarş) ile ilişkilidir (34,42). Adrenal androjenlerdeki artış, hipofizer ve gonadal olgunlaşmadan (gonadarş) bağımsız olarak gerçekleşir (34). Adrenarş, zona retikularisin olgunlaşmasıyla alakalıdır, pubik ve aksiller kıllanma ile beraber akne ve vücut kokusunun oluşumunu belirler (40). Pubik kıllanma erkeklerde primer olarak testiküler androjenlere bağımlıdır, kızlarda ise adrenal androjenlere bağımlıdır. Kızlarda pubertenin erken evrelerindeki östrojen artışı epifizyel büyümeyi uyarır. Bu dönemde hızlanmış büyüme meydana gelir (34). Telarş, overyan östrojenlerin artışına bağlı olarak gerçekleşir ve bunu takiben overyan östrojenlerin daha fazla artması ile menarş gerçekleşir (34,42). Ayrıca östrojen sekresyonu, vücut yağ dağılımındaki feminizasyonu ve genital, uterin olgunlaşmayı sağlamaktadır. Tanner, meme gelişimi ve pubik kıllanma durumuna göre kızlar için puberte normallerini geliştirmiştir (34). Bu gelişimin tamamlanması ortalama 4 yılda (1,5-9 yıl) gerçekleşir.

Tanner Meme Gelişim Evreleri (43).

Evre 1: Meme gelişimi olmamıştır, prepubertal.

Evre 2: Areola ve papillada kabarıklık ve areola çapında artma olmuştur.

Evre 3: Meme büyümüş ve areola çapı genişlemiştir, areola ve meme konturları birbirinden ayrı değildir.

Evre 4: Areola meme konturlarından ayrı hacim kazanır.

Evre 5: Meme gelişimi erişkin büyüklüğüne ulaşmış, areola geri çekilip papilla dışı doğru kabarmıştır.

Kızlarda Tanner Pubik Kıllanma Evreleri (43).

Evre 1: Pubik kıllanma henüz başlamamıştır.

Evre 2: Labia majör boyunca veya mons veneriste seyrek, az pigmente, ince, düz veya hafif kıvrımlı kıllardan oluşan kılınma vardır.

Evre 3: Kıllar daha kalın, pigmente, kıvrık ve sık olmak üzere, monsa daha geniş bir alana yayılmıştır.

Evre 4: Kılınma monsu tamamen kaplamış ve uyluk iç yüzlerine uzamıştır.

Evre 5: Erişkin özelliklerinde kılınma mevcuttur.

Erkeklerde pubertede ilk olarak skrotum cildi incelik ve testislerin hacmi artar. Bunu da pubik kılınma ve penis büyümesi takip eder (34,35,37). Seminifer tübül epitelinin kalınlaşması, sertoli ve leydig hücrelerinin farklılaşması ve büyümesi sonucunda testis büyümesi gerçekleşir. Testis hacminin 4 ml'yi aşması veya testis çapının 2,5 cm'yi aşması pubertenin ilk bulgusu olarak kabul edilir. Bu ölçümler Prader orşidometresi ile yapılır.

Tanner erkeklerde de pubertal gelişim normallerini belirlemiştir (34).

Erkek Tanner Genital Gelişim Evrelemesi (44).

Evre 1: Pubik kılınma yok, genital gelişme infantildir, testis volümü 4 ml altındadır.

Evre 2: Penis kökünde seyrek hafif pigmente, düz veya kıvrık uzunca tüyler, peniste hafif büyüme, skrotum derisinde pigmentasyon başlamış, testis volümü 4-9 ml.

Evre 3: Kılınma daha belirgin ve yaygın, kıllar koyu renkte ve kıvrık, penis boy ve çevresinde belirgin büyüme, skrotumda belirgin pigmentasyon, testis volümü 10-14 ml.

Evre 4: Kılınmanın dağılımı erişkine benzer, peniste büyüme devam eder, skrotum pigmentasyonu daha da artar, testis volümü 15-19 ml.

Evre 5: Kılınma artar, bacakların medial kısımlarına ve umbilikusa doğru yayılmaya başlar, erişkin büyüklükte penis, testis volümü 20 ml ve üzerindedir.

## 2.2.4 Puberte Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler

Pubertenin başlamasında multifaktöryel etkiler rol almaktadır. Benzer yaşam koşullarına rağmen puberte zamanlamasında belirgin değişiklikler olması bunu desteklemektedir (45). Pubertenin başlangıç yaşındaki fizyolojik değişiklikleri, genetik faktörler düzenler (39,46). Anne ve çocuk arasında, aynı ırktan insanlar arasında ve monozigotik ikizlerde görülen pubertal zamanlamanın benzerliği bunun en iyi göstergesidir. Bunların yanında etnik özellikler ve beslenme durumu gibi faktörler de puberte başlangıç yaşında fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır (45). Yetersiz beslenmenin gecikmiş puberte ile ilişkili olduğu, daha iyi sağlık koşulları ve beslenme durumu, çevresel stresteki azalmanın ise erken menarş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (47). Amerika Birleşik Devletleri'nde pubertenin erken başlamasında, aşırı beslenmeye bağlı gelişen hiperinsülinizmin ve obesitenin rolünün olduğu düşünülmektedir (47). Puberte ile prenatal büyüme arasında da belirgin ilişki vardır. Prenatal büyüme geriliği olan ve sonrasında hiperinsülinemi ve adipoz vücut yapısı ile birlikte büyüme yakalaması yapan kızlarda erken menarş görüldüğü bilinmektedir (47). Yine gelişimsel endokrinolojik etkileri olan ve “endokrin bozucular” olarak tanımlanan kimyasal maddeler de erken menarş ile ilişkilidir. Bunlar (dikloro-difeniltrikloroetan deriveleri ve bazı izomerleri ) östrojen agonist veya androjen antagonist etki göstererek, hipotalamik olgunlaşmayı hızlandırabilir (48,49).

1963 ile 1970 yılları arasında yürütülen ulusal “National Health Examination Survey” (NHES) ortalama menarş yaşının 12,75 yaş olduğunu bildirmiştir. 1988 ile 1994 yılları arasında yürütülen “Third National Health and Nutritional Examination Survey” (NHANES III) çalışmasında menarş yaşının 12,54'e gerilediği bulunmuştur. Puberte yaşındaki bu azalma kız çocuklarında erkek çocuklara göre daha belirgindir (50). ABD'inde ortalama adrenarş yaşının 10,5 yaş olduğu görülmüştür. Afrika'da ise adrenarş yaşı 8,8 yıl, menarş yaşı ise 12,2 yıl olarak daha erken bulunmuştur. Telarş başlangıcı ise beyazlarda ortalama 10,0 yaş, siyahlarda ortalama 8,9 yaştır. Erkek çocuklarda pubertenin başlama yaşı ortalama 11,5 yıldır. Yine erkek çocuklarda adrenarş için ortalama yaş 12 yıldır (37). Türk çocuklarında puberte süreci ile ilgili çalışmalar çok yetersizdir. Neyzi ve Onat'ın yaptıkları çalışmalarında

1955-60 yılları arasında İstanbul'da doğmuş yüksek sosyoekonomik düzeydeki kız çocuklarında ortalama puberte başlangıç yaşı (meme gelişimi)  $9,8 \pm 1,3$  yıl, menarş yaşı  $12,4 \pm 0,1$  yıl olarak görülmüştür. Aynı çalışmada düşük sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda menarş yaşı, yüksek sosyoekonomik düzeydeki gruptan 0,8–0,9 yıl ileri bulunmuştur (49). Fakat Ersoy ve arkadaşlarının 1017 kız çocukta yaptıkları çalışmalarında menarş yaşı, yüksek ve düşük sosyoekonomik düzeydeki gruplar arasında ( $12,73 \pm 1,07$  ve  $12,87 \pm 1,08$  yaş) belirgin fark görülmemiştir (51). Anne ve çocuğun menarş yaşı ilişkisini etkileyen faktörleri inceleyen bir çalışmada, beslenme durumu, farklı sosyoekonomik düzey ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak çocukların menarş yaşının anne menarş yaşıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada obez kız çocuklarda bu ilişki gösterilememiştir (52).

## **2.2.5 Puberte Zamanlamasında Normal Varyasyonlar**

**2.2.5.1 Prematür Adrenarş (Prematür Pubarş):** Kız çocuklarda meme gelişimi olmadan, erkek çocuklarda ise testis ve penis büyümesi olmadan, pubik kıllanmanın görülmesi ve pubik kıllanmaya bazen aksiller kıllanmanın eşlik etmesidir (53,54). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın santral aktivasyonu prematür adrenarşda görülmez. Prematür adrenarşı olan bazı kız çocuklarında insülin rezistansı görülmesi, artmış insülin düzeylerinin obesiteyle alakalı olarak, adrenal androjen üretimini sağlayan adrenal enzimleri uyardığını düşündürmektedir (53). Prematür adrenarşı olan çocuklarda adrenal hormonların artması büyüme atağına neden olur ve artmış vücut yağ oranı erken pubik kıllanma için risk oluşturur.

**2.2.5.2 Prematür Telarş:** Prematür telarş sadece meme gelişiminin olduğu benign bir durumdur (54). FSH'a bağlı artmış siklik ovarian aktivite, diyetle artmış östrojen alımı ve dolaşımdaki östrojene karşı artmış meme sensitivitesi prematür telarşa neden olabilir. Prematür telarşı olan bazı kız çocuklarında FSH düzeyleri yüksek görülmüştür (54).

### 2.2.6 Over ve uterus boyutları

Overlerin ve uterusun boyut ve şekli çocukluk boyunca değişkenlik gösterir.

Yenidoğanın uterus ve overleri plasental ve maternal hormonlardan dolayı nispeten büyük boyuttadır. Uterusta belirgin ekojenik endometrial çizgi vardır. Yaşamın 6 ile 12. ayları arasında maternal hormonların çekilmesi sonucu uterus ve over boyutları azalır. Pubertenin başlamasından 2-3 yıl önce uterus hacmi kademe kademe artmaya başlar (55,56).

Doğumdan sonra yenidoğan döneminde, plasental ve maternal hormonların kesilmesine bağlı olarak FSH düzeyi artar. Yaşamın ikinci yılında FSH düzeyi düşer ancak pulsatil FSH salgısı düşük düzeyde devam eder.

Yaşamın 6 ile 12. ayları arasında maternal hormonların çekilmesi sonucu uterus ve over boyutları azalır (57). Süt çocukluğu döneminde serviksin uterus gövdesine oranı 1/1 olur (55). Prepubertal dönem 2-8 yaş arasında uterus ve overlerin boyut ve morfolojisi aşağı yukarı sabittir. Overlerin hacmi 2 ml'den azdır, 9 mm'den küçük foliküller görülür. Uterus uzunluğu 4 cm'den küçüktür ve uterus kalınlığı 1,0 cm'in altındadır (57).

7 yaş civarında normal kızların overlerinde 4-9 mm çapında, en fazla 5 adet antral folikül görülebilir. Puberte başlamadan hemen önce bu sayı daha da artabilir (58,59). Puberte öncesi dönemde belirlenen maksimum ölçümler uterus boyu için 4 cm , over hacmi için 2 ml olarak belirtilmektedir (60).

Puberte sırasında uterusun ve overlerin boyutu giderek artmaya başlar. Uterus uzunluğu 5-8 cm arasında, kalınlığı 1.6-3 cm arasında, genişliği ise yaklaşık 3.5 cm ölçülür. Uterusun fundus genişliğinin serviks genişliğine oranı yaklaşık 1.2'ye çıkar. Matür overler 2 ml ile 18.3 ml arasında bir volüme sahiptir. Menarş öncesinde overlerin volümü 2-4 ml arasında ölçülürken menarş sonrasında 4ml'nin üstünde ölçülür (55,57).

Yaşa göre uterus ve over boyutları, yaşa göre over morfolojisi için normal referansları veren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların tümünde çocukluk

dönemi boyunca uterus ve over boyutlarında az ama devamlı bir boyut artışı, puberte sonrasında ise belirgin büyüme olduğu gözlenmektedir (60).

## **2.3 TİROİD HORMONLARI ve PUBERTE İLİŞKİSİ**

### **2.3.1 Hormon Salınımı**

Hipofiz bezi, tüm hormonal sistemin başlıca düzenleyicisidir. Hipofiz bezi hipotalamustan gelen sinyalleri alır ve cevap olarak hedef bezlere hipofiz hormonlarını gönderir. Hedef bezler hormon üreterek hipotalamus ve hipofiz düzeyinde negatif geribildirim sağlar. Bu geribildirim mekanizması hipofizin hedef bezler tarafından kan dolaşımına salınan hormon miktarının düzenlenmesini sağlar. Hipofizin bu merkezi rolü ve çeşitli sinyalleri yorumlama ve cevap verme yeteneği hormonal sistemin ‘ana bezi’ olarak belirlenmesine yol açmıştır. Hipofiz bezi adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Her iki kısım da ektodermden oluşur. Adenohipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH), prolaktin, gonadotropinler olan LH ve FSH, TSH salınır. Nörohipofizden ise oksitosin ve vazopressin (ADH) salınır (61).

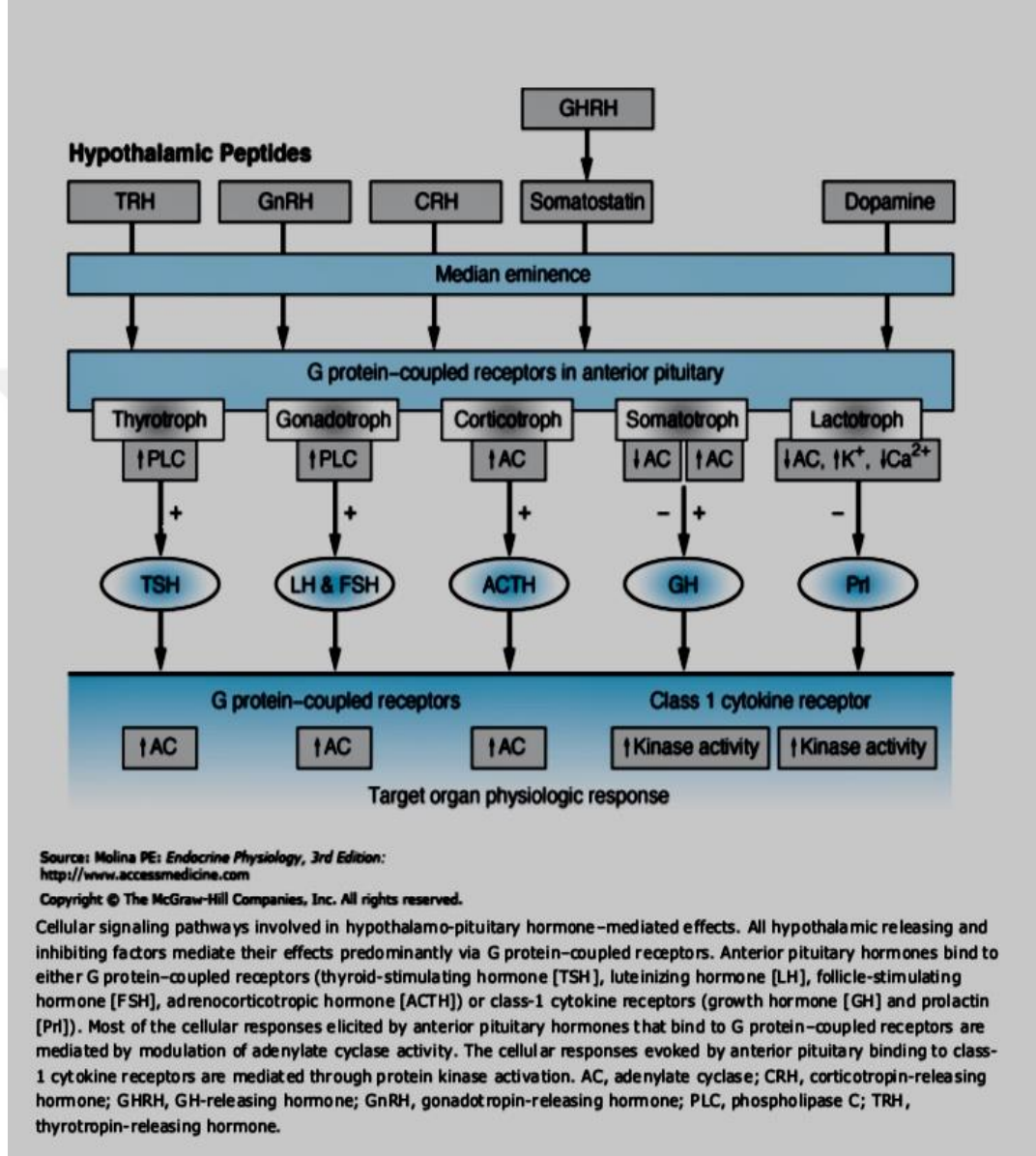
### **2.3.2 Glikoprotein Hormonlar**

Glikoprotein hormon grubunu TSH, FSH, LH ve plasenta tarafından üretilen insan koryonik gonadotropini (HCG) içerir. Bu hormonlar ortak bir alfa alt üniteden ve her bir hormona özgüllüğünü veren bir beta üniteden oluşan heterodimerik glikoproteinlerdir (62).

#### **2.3.2.1 TSH**

TSH adenohipofizden salınır. TSH, tirotroplar tarafından salgılanan bir glikoprotein hormon dur ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyonuna yanıt olarak sentezlenir. TRH hipotalamusta sentezlenir. TRH, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde parvosellüler nöronlar tarafından sentezlenir ve TSH salınmasına yol açar. TSH tiroid bezinde Gs protein bağımlı bir reseptöre bağlanır,

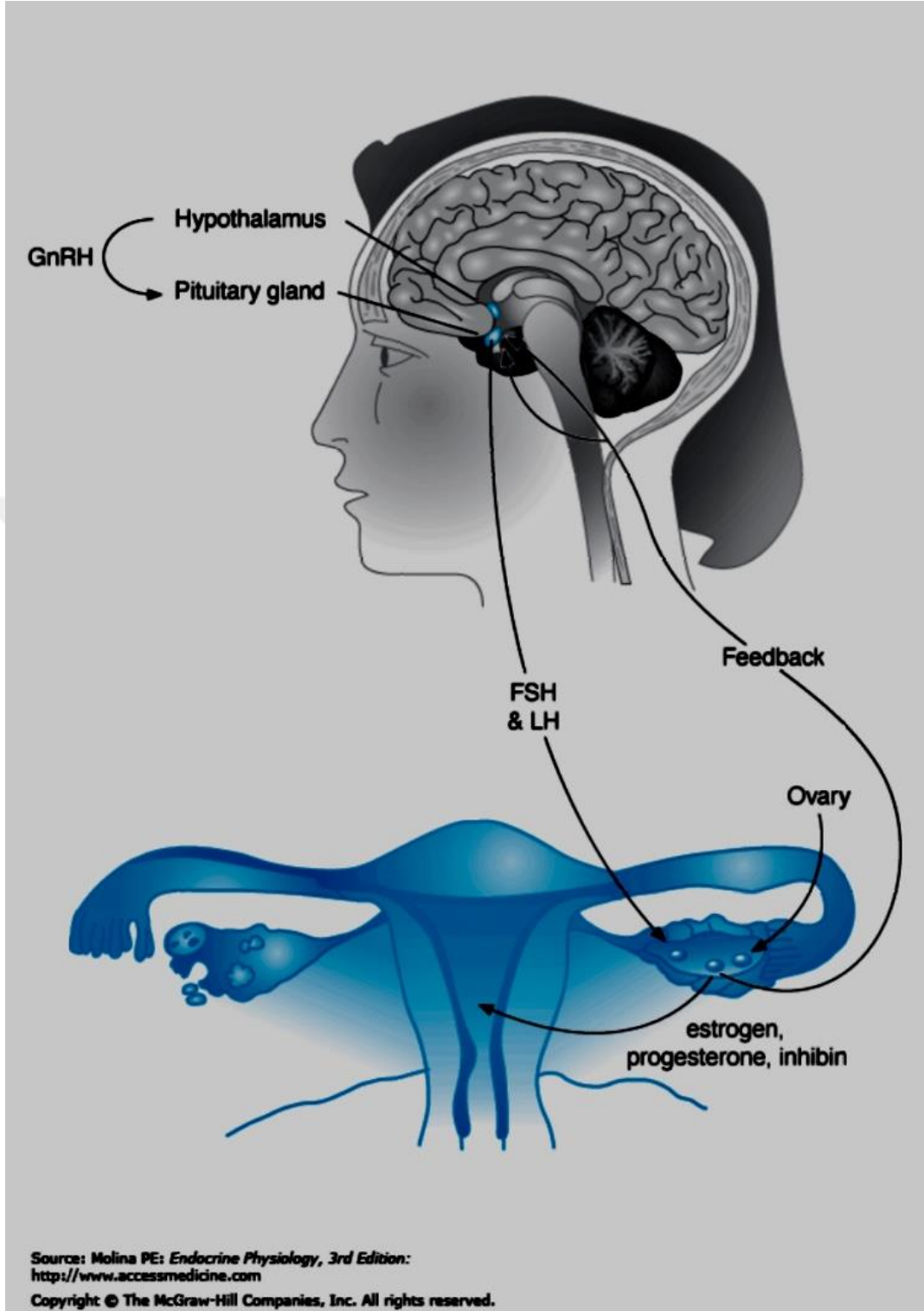
adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunun artmasına ve protein kinaz A sinyal yolunun uyarılmasına neden olur (şekil-1, şekil-3) ve tiroid hormon sentezi ve salınımını uyarır (63).



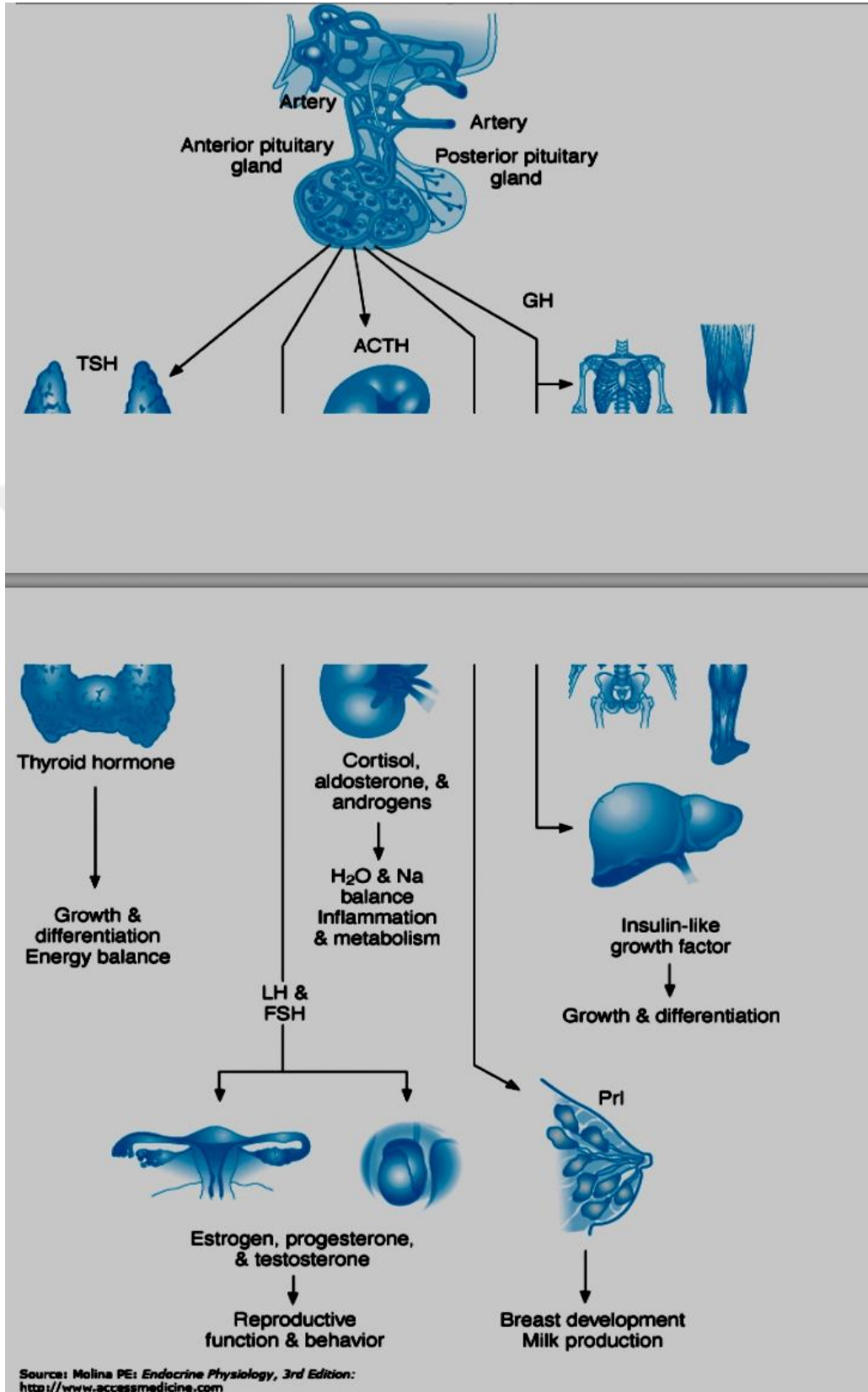
ŞEKİL-1: Hipotalamik peptitler

### 2.3.2.2 Gonadotropin Hormonları

Gonadotropin hormonları (FSH, LH), hipotalamustan GnRH stimülasyonuna cevap olarak adenohipofizde bulunan gonadotropinler tarafından sentezlenir ve dolaşıma salınır. FSH ve LH, Gs protein bağımlı reseptöre bağlanıp adenilat siklazı aktive ederek üreme sistemi üzerinde fizyolojik etkilerini gösterirler. Gonadotropinlerin ovarian granüloza hücreleri, teka interna hücreleri, testiküler sertoli hücreleri ve leyding hücreleri üzerine etkileri vardır. Gonadotropinlerin seks hormonlarının sentezinde (steroidogenezis), spermatogenezde, folikül sentezinde ve ovulasyonda önemli fizyolojik etkileri vardır. Bu nedenle hem erkeklerde hem de kadınlarda üreme fonksiyonlarının kontrolünde çok önemlidir. GnRH, hipofizden gonadotropin sentezi ve salınımını kontrol eder. Gonadotropin sentezi ve salınımı ayrıca gonadal steroidler ve gonadal peptidler tarafından pozitif veya negatif geribildirim mekanizması ile kontrol edilir (şekil-2, şekil-3).



ŞEKİL-2: Gonadotropin hormonları



**ŞEKİL-3:** Gonadal hormonlarda geri bildirim mekanizması

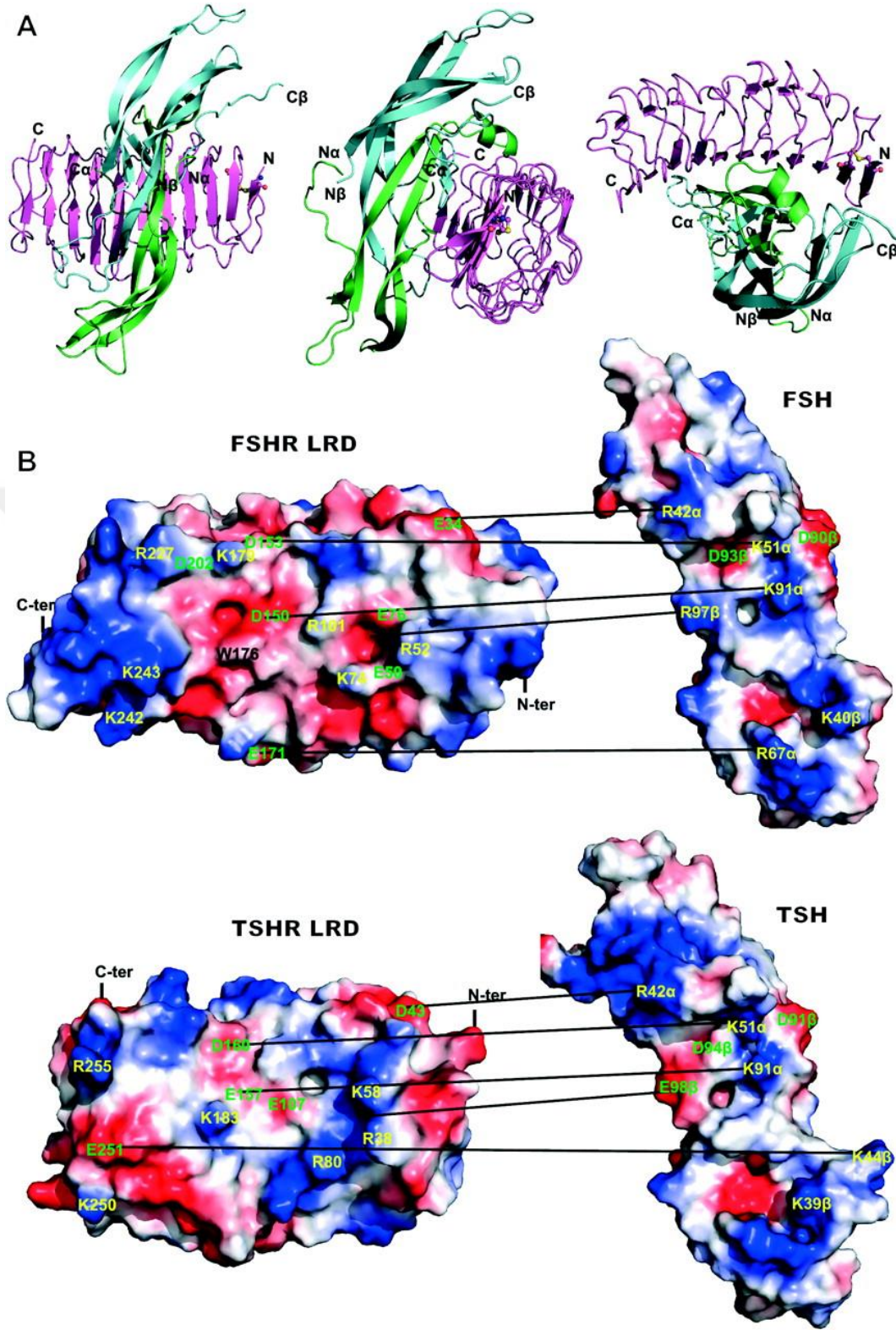
Gonadal hormonlar hem hipotalamustan GnRH salınımını azaltarak, hem de GnRH'nın hipofiz bezinden gonadotropin salınımı etkileyerek gonadotropin salınımını azaltabilir.

#### **2.3.2.2.1 Gonadotropinlerin Overler Üzerine Etkisi**

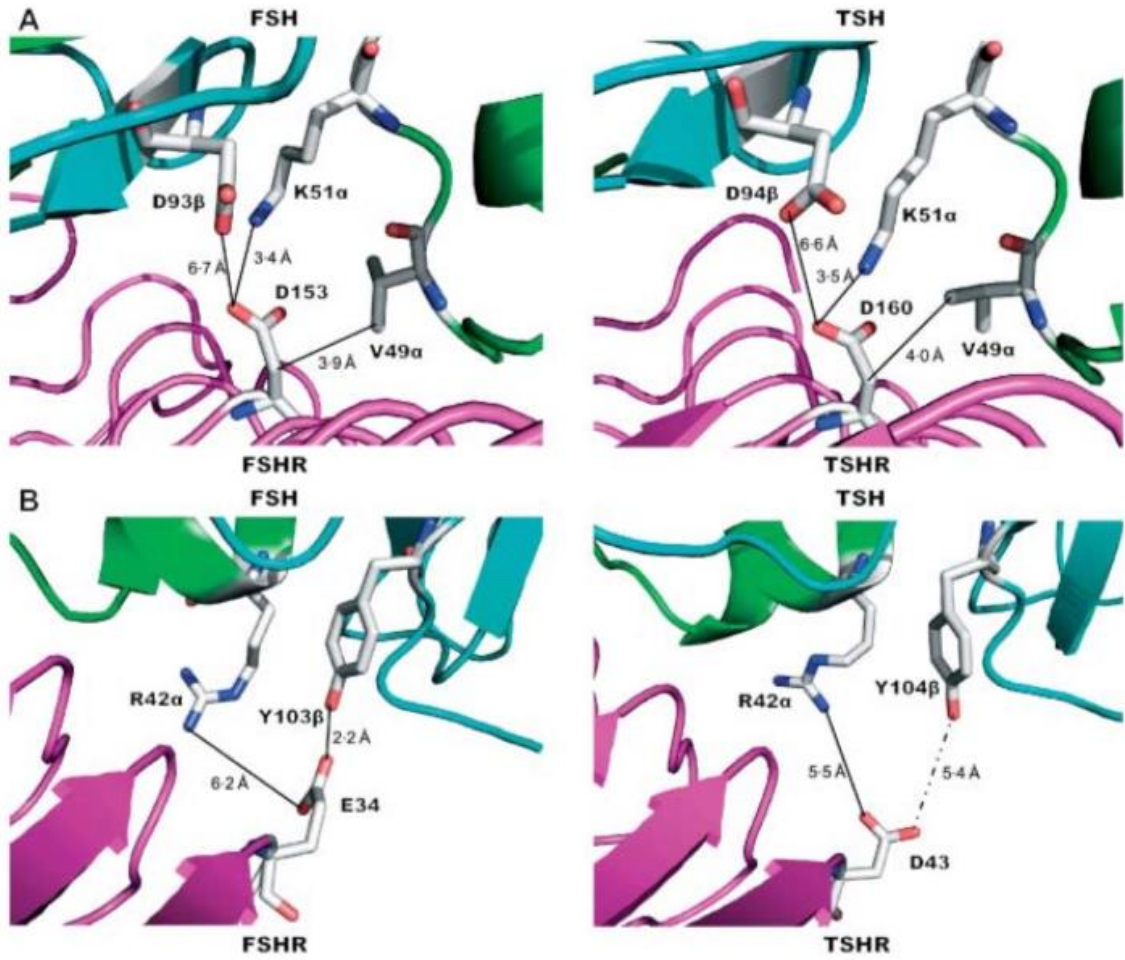
Hipotalamustan GnRH salınımı, hipofizden FSH ve LH salınımını uyarır. FSH overlerde foliküllerin uyarılmasında ve estradiol (E2) üretiminde etkilidir (63). LH yine ovulasyonda oldukça önemlidir. FSH ovaryan foliküllerin erken matürasyonundan sorumlu iken, LH ve FSH birlikte foliküllerin ovulasyon öncesi son matürasyonundan sorumludur. FSH ve LH, Gs protein bağımlı reseptöre bağlanıp adenilat siklazı aktive ederek CAMP miktarını artırır. CAMP artışı, E2'nin ve progesteronun overlerden salınımına neden olur. E2 ve progesteron overlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve üreme döngüsünün kontrolünde önemli rol oynar. E2 ayrıca overlerde foliküler gelişimi kolaylaştırır (63).

#### **2.3.3 TSH ve FSH Reseptör Etkilerinin Benzerliği**

TSH ve FSH'nın reseptör düzeyinde benzer etkileşimleri, Nunez Miguel R ve ark. nın (11) yayınladığı bir makaleyle detaylı olarak anlatılmıştır. Bu çalışmada, TSH ve FSH reseptörlerinin lösün açısından zengin tekrar alanlarının (LRD) benzer moleküler temeli yol gösterici olmuştur. Bu çalışmanın moleküler temeli (11), Şekil-4 ve Şekil-5'te özetlenmiştir. Glikoprotein hormonları kovalent olmayan bağlarla bağlanmış, alfa ve beta alt birimlerinden oluşan heterodimerlerdir. Bu hormonların N-bağı oligosakkaritleri uygun katlanma, toplanma, sekresyon, metabolizma ve biyolojik aktivite için gereklidir (64). Beta alt ünitelerinde, oligosakkaridlerde farklılıklar olmasına rağmen (hormona özgü iken), alfa alt üniteleri özdeştir.



**ŞEKİL-4:** TSH ve FSH reseptörlerinin benzer moleküler temeli



**ŞEKİL-5:** TSH ve FSH zincir yapıları

TSH, beta-HCG ve FSH, aynı alfa zincirini paylaşır. Bu hormonların alfa zincirlerinin reseptör aktivasyonunda önemli olduğu gösterilirken, beta zincirlerinin ise hormonların reseptöre olan afinitesinde daha önemli olduğu gösterilmiştir.

### 2.3.4 Tiroid Fonksiyonları ve Puberte

#### 2.3.4.1 Puberte, Büyüme ve Tiroid Fonksiyonu

Tiroid hormonları, pubertal gelişim için gereklidir. Ayrıca normal büyüme, cinsel gelişim ve üreme fonksiyonu için çok önemlidir. Dunger ve ark. (65) 10-15 yaş arasında 39 sağlıklı çocukta yaptığı bir çalışmada sT4 düzeyleri kızlarda 12.5 yaşında, erkeklerde 13,5 yaşında (puberte evresi 3-4) sT4 düzeylerinde azalma

olduğunu saptamıştır. Fleury ve ark. (66) 259 sağlıklı 11-17 yaş arası ergen çocuklarda yaptıkları bir çalışmada puberte döneminde tiroid hacminde artış olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla puberte döneminde büyümeye ve cinsel gelişime bağlı olarak tiroid hormonlarında değişiklikler olmaktadır.

#### **2.3.4.2 Hipotiroidinin Puberte Üzerine Etkisi**

Tiroid hormonlarının cinsel gelişim ve üreme fonksiyonları üzerine etkileri vardır. Hipotiroidinin başlangıç zamanı, tedaviye başlama zamanı yada tedavi yetersizliği puberteyi etkiler. Dickerman ve ark. (67) konjenital hipotiroidinin erken tanı ve tedavisinin büyüme ve ergenlik üzerine rolünü ortaya koymuştur. Çalışmada yenidoğan taraması ile tanı konan ve hemen L-T4 tedavisi başlanan konjenital hipotiroidili hastaların normal büyüme ve puberte süreci geçirdiği, yetişkin boylarının normal olduğu görüldü.

Puberte öncesi dönemde geç tanı alan hipotiroidili hastalarda genellikle cinsel olgunlaşmada ve pubertede gecikme görülür. Pantiouou ve ark. (68) prepubertal dönemde hipotiroidi tanısı alan 29 hastada yaptıkları çalışmada pubertenin başlangıcının normal popülasyona göre 1.2 yıl sonra olduğunu ancak puberte süresinin azaldığını belirtmişlerdir. Bu hastalarda büyümenin de normal popülasyona göre geciktiği görüldü.

Puberte döneminde tiroid hormonlarının fizyolojik düşüşü göz önüne alındığında konjenital ve edinilmiş hipotiroidili hastalarda LT-4 tedavisini arttırmak gerekebilir.

#### **2.3.4.3 Hipertiroidinin Puberte Üzerine Etkileri**

Hipertiroidizmin puberte üzerine etkileri günümüzde hala tam olarak açıklanamamıştır. Peripubertal dönemde başlayan hipertiroidi kemik olgunlaşmasını, büyüme hızını ve pubertal gelişmeyi hızlandırabilir. Bu durumlar tedavi ile normale döner. İtalya'da pubertal hipertirodili hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada hipertiroidinin cinsel olgunlaşma üzerine önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir (69).

Shulman ve ark. (70) otoimmün hipertiroidili 60 pubertal hastada yaptıkları çalışmada otoimmün hipertiroidili hastaların daha tirotoksik olduğunu ve remisyon için daha uzun bir medikal tedaviye ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

#### **2.3.4.4 Tiroid Hormonlarının Üreme Sistemi Üzerine Etkisi**

DeneySEL ve klinik çalışmalar hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı ve hipotalamik-hipofiz-over aksının fizyolojik olarak ilişkili olduğunu ve bir takım patolojik koşullarda beraber çalıştığını göstermiştir.

Pubertal ve reproduktif yaşta tiroid fonksiyonunu izlemek ve gerektiğinde uygun tedaviyi vermek menstrüel düzensizlik, multipl over kisti , anovulasyon, galaktore v.s gibi bir çok problemi çözmek için önemlidir

171 hipotiroidili hastada yapılan bir çalışmada menstrüel düzensizliklerin sıklığı % 23,4 olarak bildirilmiştir (71). Yine erişkin kadınlarda yapılan bir çalışmada hipotiroidi, polimenore ile karakterize anormal menstrual sikluslarla ve anovuluar sikluslarla ilişkili bulunmuştur (72,73).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 6-12 yaş aralığında henüz ergenliği başlamamış kız çocuklarında prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya toplam 85 olgu (35 subklinik hipotiroidi tanılı hasta, 50 kontrol hastası) alınmıştır. Olgular iki grupta incelenmiştir. Hasta grubu olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde SH tanısı ile takipli, fizik muayenesinde Tanner Evre 1 pubertesi olan 6-12 yaş aralığında 35 gönüllü olgu alınmıştır. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle (saç dökülmesi, halsizlik, kabızlık v.s) pediatri polikliniğimize başvurup tiroid fonksiyon testi yapılmış ve sonuçları normal bulunmuş (yapılan incelemeler sonucunda herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı gösterilmiş) yine fizik muayenesinde Tanner Evre 1 pubertesi olan 6-12 yaş aralığında sağlıklı 50 gönüllü olgu alınmıştır.

#### **Araştırmaya alınma ölçütleri:**

- 1- 6-12 yaş aralığında henüz ergenliği başlamamış (evre 1 puberte) kız çocukları

#### **Araştırmadan çıkarılma ölçütleri:**

- 1- <6 yaş ya da >12 yaş olunması
- 2- Pubertesi başlamış kız çocukları (fizik muayene ile belirlenmiş)
- 3- Obezite varlığı
- 4- Prematür telarş ya da prematür adrenaş varlığı
- 5- Hashimoto tiroiditi tespit edilmiş vakalar
- 6- TSH düzeyi >10 mIU/L tespit edilen hastalar

Eşlik eden herhangi ciddi bir sistemik (kronik karaciğer veya böbrek hastalığı v.s) ya da endokrinolojik (diyabet, konjenital adrenal hiperplazi v.s ) patolojisi bulunan hastalar

7- Tiroid fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar

Her bir olgunun ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı, kilo ve boyları ölçüldü. Pubertal gelişim bulguları Tanner evresine göre değerlendirildi (43). Meme gelişiminin Tannere göre Evre 1 olması prepubertal gelişim bulgusu olarak değerlendirildi. Boy 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip SECA marka boy ölçer ile, vücut ağırlığı 0,1 kg ölçme hassasiyetine sahip SECA marka tartı ile ölçüldü. Hastaların vücut ağırlıkları, iç çamaşırları hariç, bütün elbiseleri çıkartıldıktan sonra değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

#### **Laboratuvar ölçümleri:**

Tüm kan örnekleri (tiroid fonksiyon testleri, LH, FSH,E2) 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karna alındı. Serum TSH, serbest T4, FSH, LH, E2 düzeyleri hastanemizin biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter DXI 800 cihazlarında immünoenzimatik yöntemi ile ölçülmüştür. Ölçümlerde Beckman Coulter (USA) kiti kullanılmıştır.

Laboratuvar referansına göre TSH düzeyinin yüksek (>5 mIU/L) ve sT4 (N: 0,61-1,12 ng/dL) düzeylerinin normal olması SH olarak tanımlandı. TSH değeri >10 mIU/L olanlar çalışmaya dahil edilmedi. SH saptanan olgularda etyolojik neden açısından tiroid otoantikorları ölçüldü ve tiroid USG yapıldı.

#### **Radyolojik görüntüleme:**

Tüm çalışma grubunun over ve uterus boyutlarını değerlendirmek için hastalara Toshiba Aplio 500 Ultrason cihazı ile (Toshiba Aplio 500 Ultrasound device with a high resolution 13 MHZ Transducer) subrapubik pelvik ultrasonografi yapılmıştır. Ultrasonografik değerlendirme ile sağ ve sol over boyutu, foliküler kist varlığı ve uterus boyutu ölçüldü. Overler ilio-psoas kasları komşuluğunda, iliak arter

ve venin medialinde görüntüledi ve üç düzlemde boyut ölçümü yapıldı. Longitudinal düzlemde, arter ve ven görüntüledikten sonra transduser mediale doğru açılarak overler izlendi ve bu düzlemde longitudinal boyut ve transvers çap ölçüldü. Transduser 90 derece çevirdikten sonra en kalın olduğu yerde antero-posterior çap ölçüldü. Over volümü ( $V=D1 \times D2 \times D3 \times 0,53/1000$ ) formülü ile hesaplandı (D1=transvers, D2=antero-posterior, D3= longitudinal çap).

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan (13.04.2018/Karar No:2018.04.1.04.040) onay alındıktan sonra başlandı (Ek 1). Tüm hasta ve sağlıklı çocukların ebeveynlerinden yazılı onam alındıktan sonra antropometrik, laboratuvar ve ultrasonografik incelemeler yapıldı.

#### **İstatiksel değerlendirme:**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde -whitney u test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

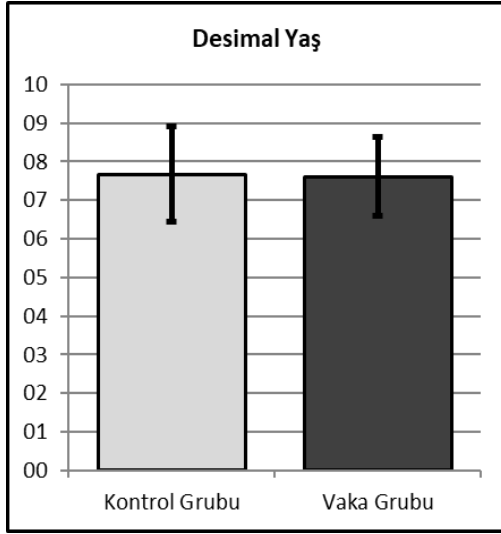
Çalışmaya SH tanısı almış fizik muayenede pubertesi Tanner evre 1 olan (prepubertal) 35 kız çocuk (ortalama yaş  $7,6\pm 1,0$ ) ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan ve yine fizik muayenede pubertesi Tanner evre 1 olan 50 sağlıklı çocuk (ortalama yaş  $7,7\pm 1,2$ ) alındı. İki grubun antropometrik (Boy-SDS, Kilo-SDS, VKİ, VKİ-SDS) parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,005$ ). Her iki grubun boy, kilo ve boy-sds, kilo-sds benzerdi (tablo 1).

Vaka ve kontrol grubunda desimal yaş anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda boy, boy SDS anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda kilo ve kilo SDS anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda VKİ ve VKİ SDS anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 1)

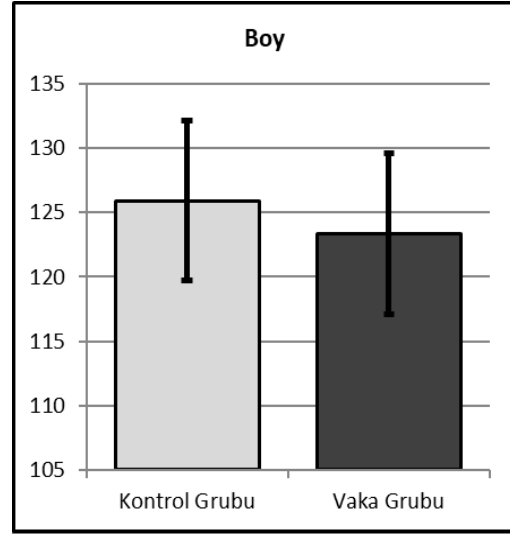
**Tablo-1:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının antropometrik bulguları

	Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p
	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	
Desimal Yaş	6.7 - 8.9	7.2	$7.7 \pm 1.2$	6.7 - 8.0	7.7	$7.6 \pm 1.0$	0.926 <sup>m</sup>
Boy	122.0 - 131.0	125.0	$125.9 \pm 6.2$	119.0 - 127.5	123.0	$123.3 \pm 6.2$	0.080 <sup>m</sup>
Boy SDS	-0.4 - 0.7	0.4	$0.2 \pm 0.7$	-0.7 - 0.3	-0.3	$-0.2 \pm 1.0$	0.051 <sup>m</sup>
Kilo	22.0 - 27.5	23.0	$24.4 \pm 3.8$	21.6 - 28.0	24.5	$25.3 \pm 5.6$	0.535 <sup>m</sup>
Kilo SDS	-0.6 - 0.2	-0.3	$-0.2 \pm 0.7$	-0.9 - 0.9	0.0	$0.1 \pm 1.1$	0.409 <sup>m</sup>
VKİ	14.3 - 16.1	15.4	$15.3 \pm 1.6$	15.0 - 18.1	15.8	$16.7 \pm 2.6$	0.055 <sup>m</sup>
VKİ SDS	-1.0 - 0.2	-0.4	$-0.5 \pm 0.9$	-0.8 - 0.9	-0.1	$0.2 \pm 1.1$	0.053 <sup>m</sup>

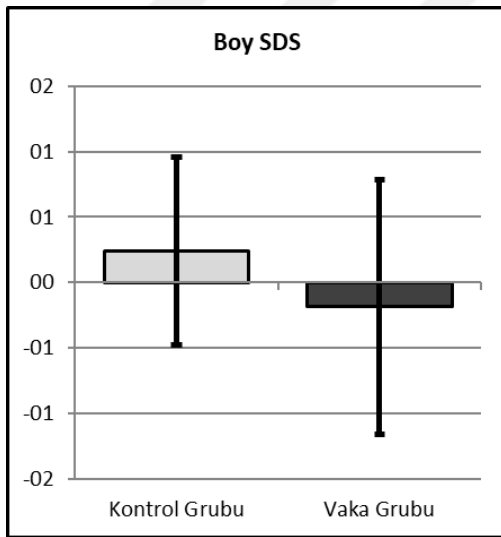
<sup>m</sup> Mann-whitney u test



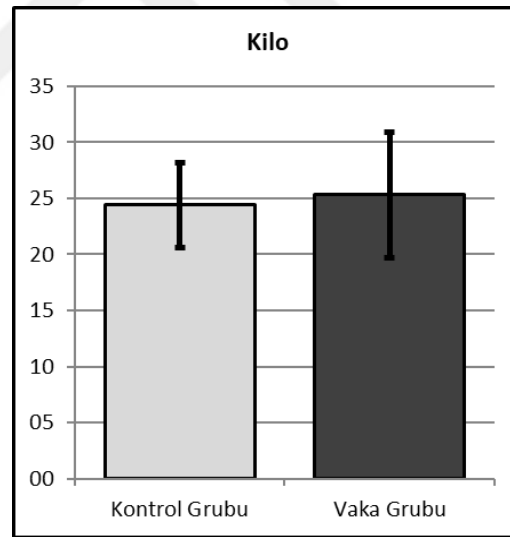
a)



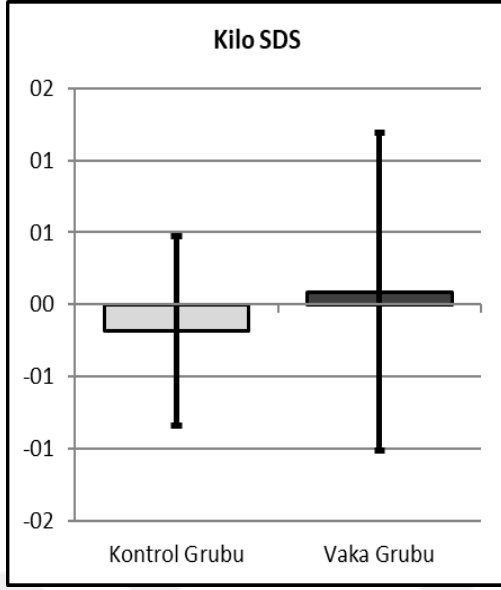
b)



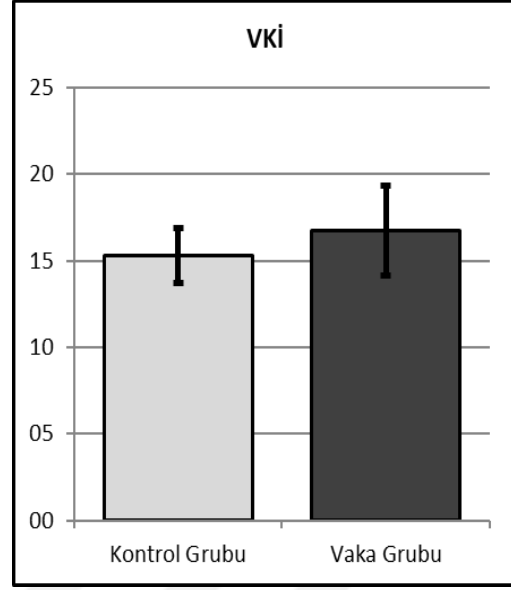
c)



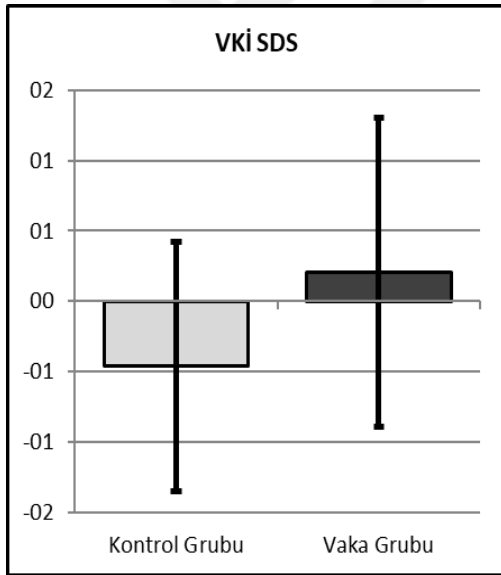
d)



e)



f)



g)

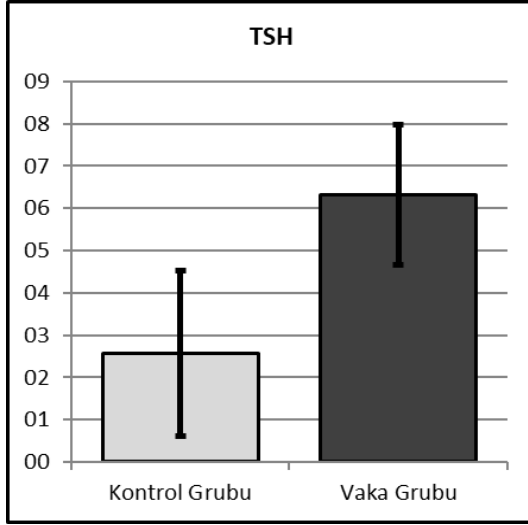
**Grafik-1:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının antropometrik bulguları (a, b, c, d, e, f, g)

Vaka grubunda TSH kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda FT4 değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda LH değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda FSH değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda E2 değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 2)

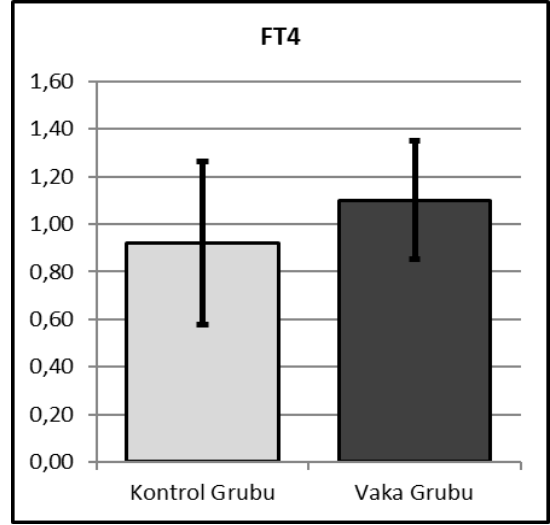
**Tablo2:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri

	Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p
	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	
TSH	1.5 - 3.2	2.2	2.6 ± 1.9	5.3 - 7.2	6.0	6.3 ± 1.7	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
FT4	0.90 - 1.04	0.97	0.92 ± 0.34	0.90 - 1.32	1.02	1.10 ± 0.25	0.072 <sup>m</sup>
LH	0.00 - 0.03	0.01	0.04 ± 0.07	0.09 - 0.28	0.12	0.25 ± 0.29	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
FSH	1.0 - 2.3	1.7	1.8 ± 1.1	1.4 - 2.5	1.7	1.9 ± 0.9	0.424 <sup>m</sup>
E2	4.0 - 7.0	5.1	5.6 ± 3.8	2.0 - 14.0	4.8	8.5 ± 8.6	0.782 <sup>m</sup>

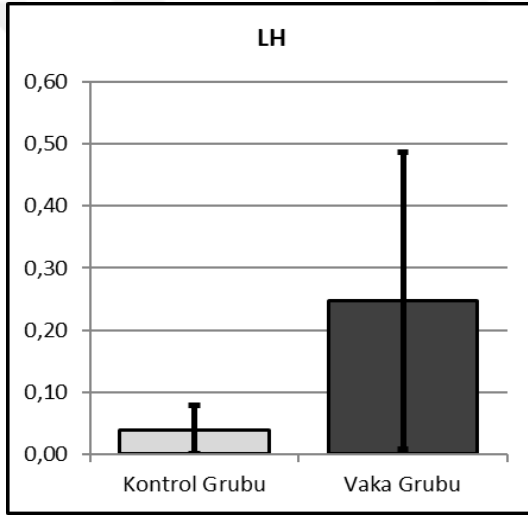
<sup>m</sup> Mann-whitney u test



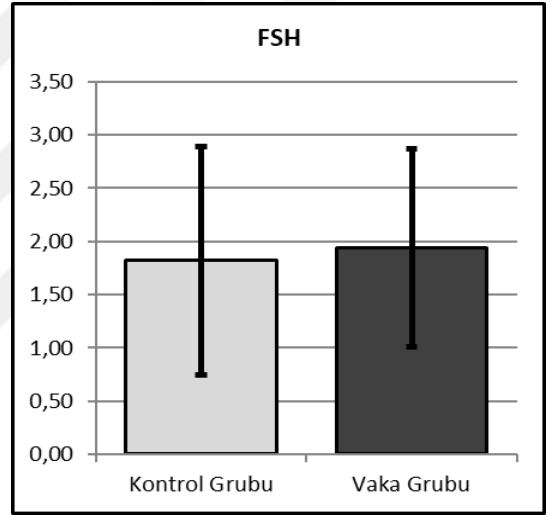
a)



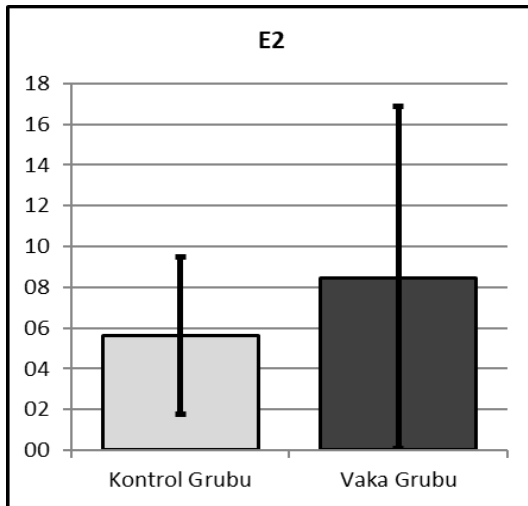
b)



c)



d)



e)

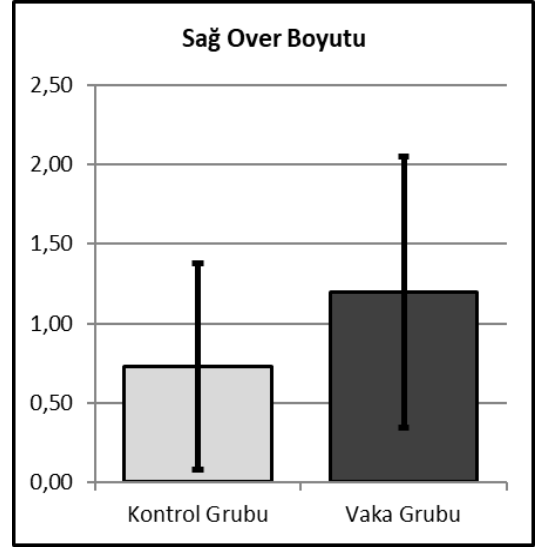
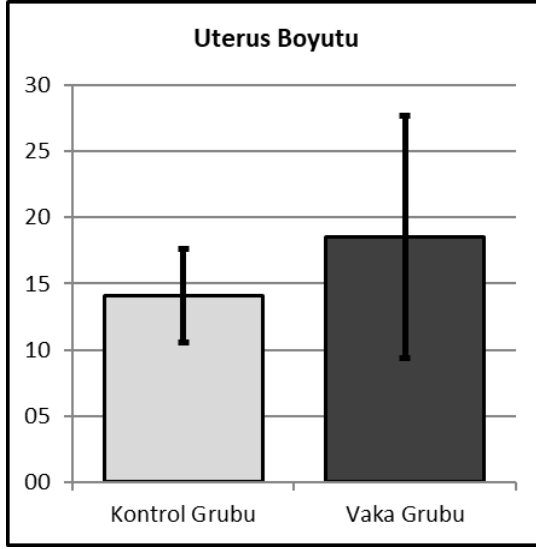
Grafik-2: Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının laboratuvar özellikleri (a, b, c, d, e)

Vaka ve kontrol grubunda uterus boyutu anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir Vaka grubunda sağ over boyutu kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda sol over boyutu kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 3)

**Tablo-3:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının ultrasonografik görüntüleme özellikleri

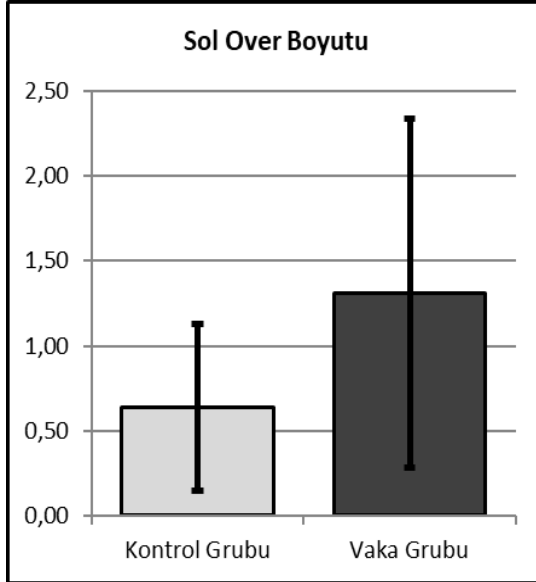
	Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p
	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	I.Q-3.Q	Med	Ort.±s.s.	
Uterus Boyutu	12.0 - 16.0	14.0	14.1 ± 3.5	10.0 - 25.0	15.0	18.5 ± 9.1	0.123 <sup>m</sup>
Sağ Over Boyutu	0.3 - 0.8	0.5	0.7 ± 0.7	0.6 - 1.5	1.0	1.2 ± 0.9	<b>0.001</b> <sup>m</sup>
Sol Over Boyutu	0.3 - 0.8	0.5	0.6 ± 0.5	0.6 - 1.8	1.0	1.3 ± 1.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test



a)

b)



c)

**Grafik-3:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının ultrasonografik görüntüleme özellikleri (a, b, c)

TSH değeri ile desimal yaş, boy, kilo, kilo SDS, FT4, FSH, E2, uterus boyutu arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) korelasyon gözlenmemiştir. TSH değeri ile Boy SDS değeri arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) negatif korelasyon gözlenmiştir. TSH değeri ile VKİ, VKİ SDS, LH, sağ over boyutu, sol over boyutu arasında anlamlı ( $p < 0.05$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 4)

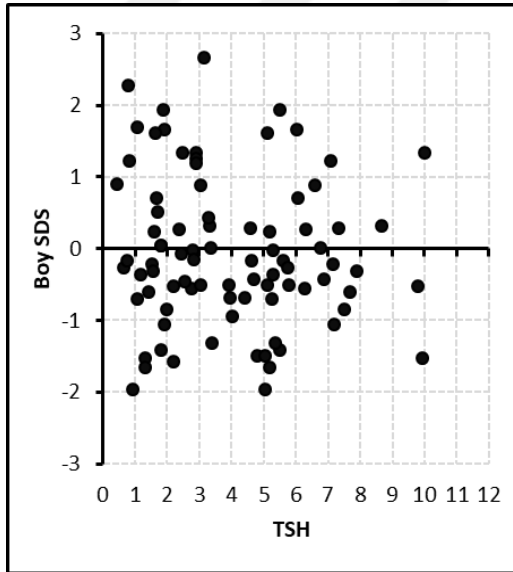
**Tablo-4:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında TSH değerinin diğer parametrelerle korelasyonu

		Desimal Yaş	Boy	Boy SDS	Kilo	Kilo SDS	VKİ	VKİ SDS
TSH	r	0.041	-0.117	-0.272	0.153	0.122	0.312	0.305
	p	0.706	0.282	<b>0.011</b>	0.159	0.262	<b>0.003</b>	<b>0.004</b>

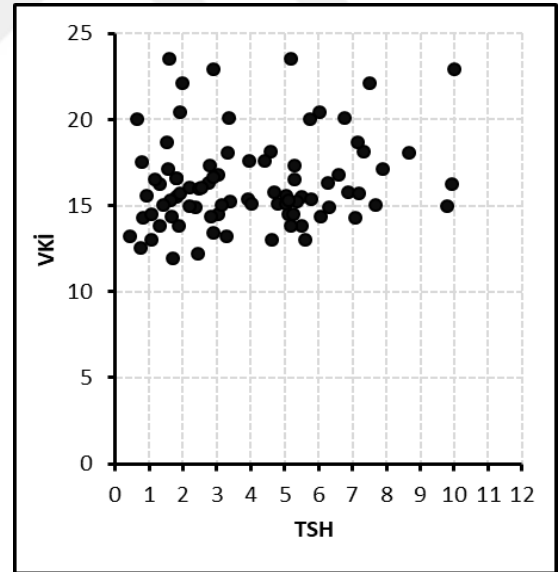
  

		FT4	LH	FSH	E2	Uterus Boyutu	Sağ Over Boyutu	Sol Over Boyutu
TSH	r	0.090	0.478	0.154	0.108	0.101	0.318	0.373
	p	0.408	<b>0.000</b>	0.156	0.322	0.353	<b>0.003</b>	<b>0.000</b>

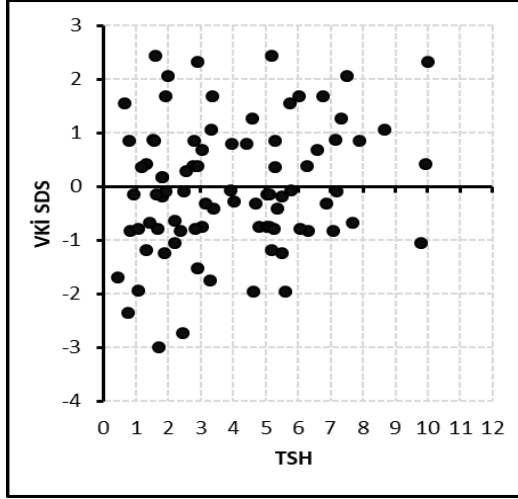
Spearman Korelasyon



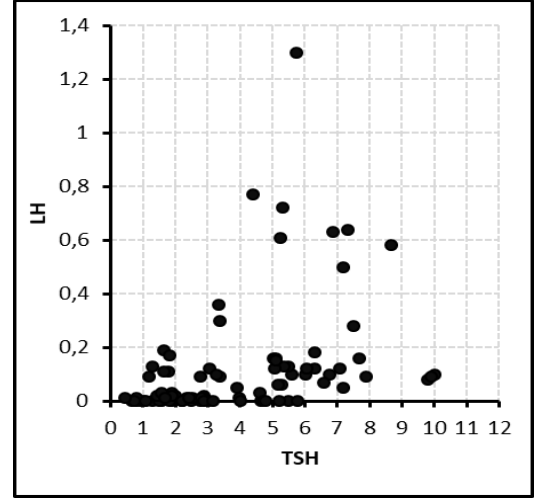
a)



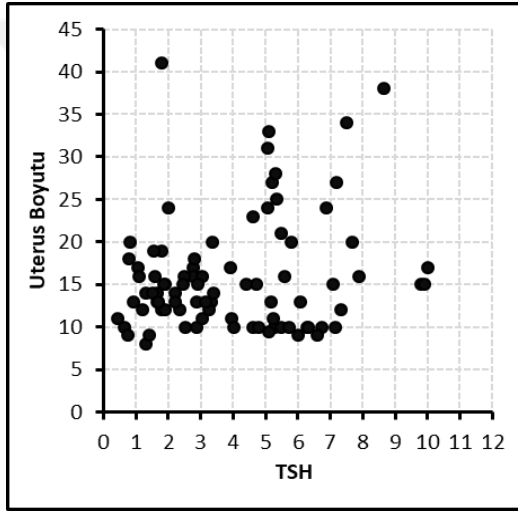
b)



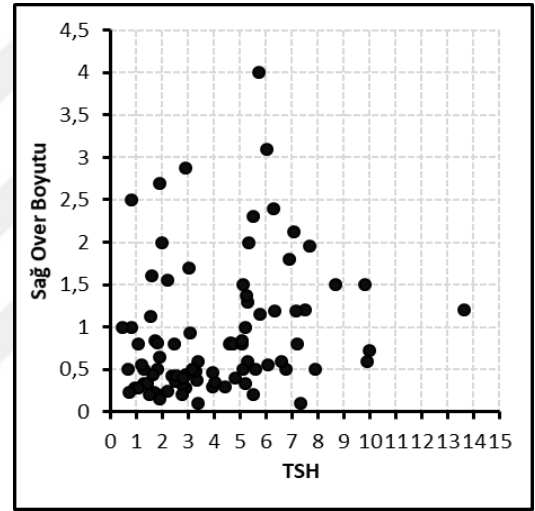
a)



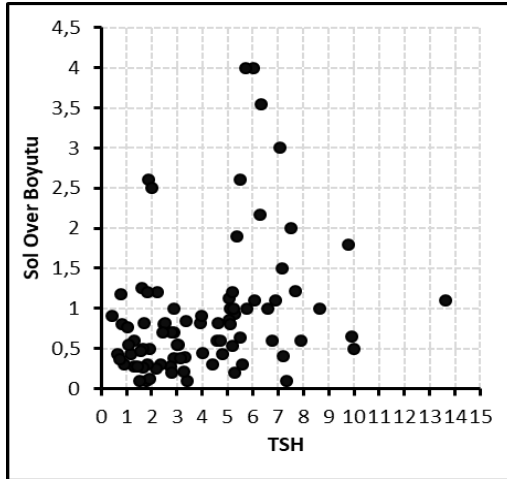
b)



c)



d)



e)

**Grafik-4:** Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında TSH değerinin diğer parametrelerle korelasyonu (a, b, c, d, e, f, g)

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanısıra erken puberte ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır (9).

Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidinin puberte üzerindeki etkisini ilk kez Van Wyk Grumbach 1960 yılında bildirmiştir (74). Aşikar hipotiroidide gelişen bu durumun kesin mekanizması hala araştırma aşamasındadır. Araştırmalar önceleri hipotiroidide görülen puberte prekoksun patogenezinde prolaktinin rolü üzerinde yoğunlaşmışlardır (75). Buna göre, TRH ile oluşan hipofizer uyarı sonucu TSH ve PRL artmaktadır. Artan PRL overlerin dolaşımdaki gonadotropinlere duyarlılığını özellikle de LH'ya duyarlılığı arttırmaktadır. Ancak yayınlanan bazı vakalarda PRL'de tutarlı bir artışın olmadığı görülünce araştırmalar başka mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Buna göre aşikar hipotiroidide tiroide özgü geri-bildirim mekanizmasının bozulması yükselmiş gonadotropin düzeylerine neden olmakta ve bu durum puberteyi başlatmaktadır (76). Yine başka bir mekanizmaya göre TSH, FSH reseptörlerinin alfa subüniti benzer olduğundan bu glikoprotein hormonlarda overlap oluşmakta ve yüksek TSH düzeyi, FSH reseptörlerini uyarmaktadır. Recombinant-TSH ve human-FSH reseptörler biyoassaylerinin kullanıldığı in vitro bir çalışmada yüksek TSH düzeylerinin FSH reseptörleri üzerinde doz-bağımlı cAMP yanıtı ortaya çıkardığı kanıtlanmıştır (77). Bu durum aşikar hipotiroidide çok yüksek TSH düzeyinin FSH reseptörleri üzerinden hareket ederek over boyut artışı ve kist oluşumunu meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Ek olarak overlerdeki büyümeyi açıklamak için TSH'nın overler üzerinde direkt etkisi de düşünülmüştür. Bilindiği gibi tedavisi aksamış aşikar hipotiroidi, çeşitli organlarda mukopolisakkarid (hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat) birikmesi ile karakterizedir. Benzer mikroskopik değişiklikler uzamış hipotiroidisi olan 16 yaşında bir hastada da bildirilmiştir. Bu hastada bilateral normalden büyük overlere kistik değişikliklerde eşlik etmekteydi (78). Bu makalede over stromasında gelişen bu değişikliğin parakrin ve otokrin iletişim mekanizmalarını kesintiye uğratmasının

overyan steroidegenез bozukluğuna neden olarak overlerde çeşitli boyutlarda foliküler kistlerin gelişmesine neden olabileceği vurgulanmıştır. Bu şekilde gelişen kist formasyonu over boyutunda artışa neden olabilir. Literatürde ayrıca hipotiroidinin kollajen birikimine neden olarak over boyutunu arttırdığını gösteren hayvan çalışmasına rastlanmıştır (79). Ancak ilk tanımlandığı zamandan bu yana literatürde sporadik vakalar bildirilmesine rağmen bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca literatürde subklinik hipotiroidi olan ve puberte bozukluğu bildirilmiş herhangi bir vakaya da rastlanmadı.

**SONUÇ:** Sonuç olarak bu çalışmada, subklinik hipotiroidili hastaların over boyutu normal tiroid fonksiyonu olan kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha büyüktü. Bu durum tedavi edilmemiş aşıkar hipotiroidide vaka düzeyinde tanımlanmış olmasına rağmen subklinik hipotiroidili hastalarda ilk kez gösterilmiştir.



## KAYNAKLAR

1. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100(2):217-23.
2. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 Suppl 1:23-8.
3. Monzani F, Di B, V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1110-5.
4. Cerbone M, Agretti P, De MG, Improda N, Pignata C, Santamaria F, Tonacchera M, Salerno M. Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Ital J Pediatr* 2013;39:5.
5. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. 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):394-8.
6. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84(1):65-71
7. de VL, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94(1):33-7
8. Gianni Bona, Flavia Prodam, Alice Monzani Università Del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Department Of Health Sciences, Novara, Italy ; Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat , *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5 (Suppl1):23-28 DOI: 10.4274/Jcrpe.851
9. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De LF, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):591-7.
10. Sharma Y, Bajpai A, Mittal S, Kabra M, Menon PS. Ovarian cysts in young girls with hypothyroidism: follow-up and effect of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Jul;19(7):895-900
11. Núñez Miguel R1, Sanders J, Chirgadze DY, Blundell TL, Furmaniak J, Rees Smith B. FSH and TSH binding to their respective receptors: similarities, differences and implication for glycoprotein hormone specificity. *Journal of Molecular Endocrinology* 2008;41,145-164

12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
13. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.
14. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003419.
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12(6):505-10.
16. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):2064-7.
17. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-238.
18. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-34.
19. Paoli-Valeri M, Maman-Alvarado D, Jiménez-Lopez V. Frequency of subclinical hypothyroidism among healthy children and those with neurological conditions in the state of Mérida, Venezuela. *Invest Clin.* 2003;44:209-18.
20. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122:670-674. Epub 2008 Aug 4
21. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1678-1682. Epub 2009 Feb 24
22. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(5):M315-M320.
23. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008;122(3):e670-e674.
24. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(3):293-7.

25. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Suchat K. The natural clinical course of children with an initial diagnosis of simple goiter: a 5-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(8):1109-13.
26. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011;96(3):280-4.
27. Mariantonella Tagliaferri, Maria Elisa Berselli, Giovanna Calo`, Alessandro Minocci, Giulio Savia, Maria Letizia Petroni, Gian Carlo Viberti, and Antonio Liuzzi; Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients: Relation to Resting Energy Expenditure, Serum Leptin, Body Composition, and Lipid Profile ; *OBESITY RESEARCH* Vol. 9 No. 3 March 2001
28. Anonymous. *Clinical Guidelines for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism*. Jackson- ville, FL: American Association of Clinical Endocrinologists; 1995.
29. Arbelle JE, Porath A. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations. *Clin Endocrinol*. 1999;51:11-8.
30. Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in children. *Pediatr Rev* 2009;30(7):251-8.
31. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van HK, Rasgon N, Martinez D, Miller K, van HA, Berman SM, Phelps ME, Whybrow PC. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2922-9.
32. Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with 31P magneticresonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345(8950):619-20.
33. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
34. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onsetof puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22: 111-51.
35. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome ofcentral precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 129-48.
36. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab ClinNorth Am* 1991; 20: 1-14.
37. Muir A. Precocious puberty. *Pediatr Rev* 2006; 27: 373-81.
38. Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA. et al. Precocious puberty at anendocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 599-604.
39. Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005;129: 675-83.

40. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 617-41.
41. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating hormone. *Endocr Rev* 2000; 21: 5-22.
42. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T. et al. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res* 2004; 12 Suppl: 64-72
43. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
44. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
45. Juul A, Teilmann G, Scheike T. et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl* 2006; 29: 247-55.
46. Sedlmeyer IL. et al. Determination of sequence variation and haplotype structure for the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes: investigation of role in pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1091-99.
47. F Domine', A-S Parent, et al. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis. *Europ J of Endocrinol* 2006; 155: 17-25.
48. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 7-12.
49. Saka HN, Neyzi O. Puberte başlangıç yaşı değişiyor mu? *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 7-14.
50. Papadimitriou A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. *Pediatrics* 2001; 108: E65.
51. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students. *Early Hum Dev* 2004; 76: 115-25.
52. Ersoy B, Balkan C, Gunay T. et al. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter. *Child Care Health Dev* 2005; 31: 303-8.
53. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3644-50.
54. Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B. et al. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 205-9.

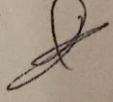
55. Stranzinger E, Strouse PJ. Ultrasound of the pediatric female pelvis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 Apr; 29(2): 98-113.
56. Schulz R, Willi U: Atlas of pediatric ultrasound. Stuttgart, New York: Thieme, 1992.
57. Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol* 2005 15: 1296-1309.
58. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000; 13: 687-693.
59. Virdis R, Street ME, Zampolli M et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Archives of Diseases in Childhood* 1998; 78: 1521-54.
60. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, Lombardi A, Zaglio S, Adlard P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr*. 1998 Nov; 87(11): 1138-45.
61. Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Nina F. Schor, Joseph W. St. Geme III and Richard E. Behrman, Nelson textbook of pediatrics, Nineteenth Edition 2015; 978-0-7033-335-4.
62. Combarrous Y 1992 Molecular basis of the specificity of binding of glycoprotein hormones to their receptors. *Endocrine Reviews* 13 670–691.
63. Mc Graw-Hill 2010, Lange Endocrine Physiology 3rd Edition, 978-0-07-161301-9.
64. Baenziger JU & Green ED 1988 Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides – structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochimica et Biophysica Acta* 947 287–306.
65. Dunger DB, Perkins JA, Jowett TP, Edwards PR, Cpox LA, Preece MA, Ekins PP. A longitudinal study of total and free thyroid hormones and thyroxine binding globulin during normal puberty. *Acta Endocrinol* 1990; 123 : 305-310. VOLUME 16, SUPPLEMENT 2, 2003
66. Fleury Y, Van Melle G, Woringer V, Gaillard RC, Partmann L. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001; 86: 750-754.
67. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH - a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 649-654.
68. Pantiouou S, Stenhope R, Uruena M, Preece MA, Grant DB. Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1991; 66: 838-840.

69. Cassio A, Corrias A, Fabiano C, Bal M, Tato L, Volta C, Weber G, Cesaretti G, Bona G, Cappa M, Cacciari E. Influence of hyperthyroidism with onset in pediatric age on puberty and final height. Results of an Italian multicentric study. *Pediatr Res* 2001; 49 (Suppl): P1-967
70. Shilman DI, Muhar I, Jorgensen EV. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and response to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7: 755-760.
71. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 655-659.
72. Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 65-76.
73. Varlamova TM, Shchedrina RN, Mataradze GD. Function of the reproductive system in pre- and pubescent girls with diffuse toxic goiter and hypothyroidism. *Problemy Endokrinologii* 1988; 34: 36-40.
74. Van Wyk, J.J. and Grumbach, M.M. Syndrome of Precocious Menstruation and Galactorrhea in Juvenile Hypothyroidism. An Example of Hormonal Overlap in Pituitary Feedback. *The Journal of Pediatrics*. 1960. 57; 416-435.
75. Chattopadhyay, A. and Kumar, V. (2003) Polycystic Ovaries, Precocious Puberty and Acquired Hypothyroidism: The Van Wyk and Grumbach Syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003. 38;1390-1392.
76. Evers JLH, Rolland R: Primary hypothyroidism and ovarian activity evidence for an overlap in the synthesis of pituitary glycoproteins. *Br J Obstet Gynecol*. 1981. 88:195-202.
77. Anasti, J.N., Flack, M.R., Froehlich, J., Nelson, L.M. and Nisula, B.C. A Potential Novel Mechanism for Precocious Puberty in Juvenile Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995.80; 276-279.
78. Hansen KA, Tho SP, Hanly M, Moretuzzo RW, McDonough PG. Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism. *Fertil Steril*. 1997;67:169-171.
79. Adams WC, Leatham JH. Influence of hypothyroidism and chronic gonadotrophin on ovarian collagen in the rat. *Endocrinology* 1964;75:138-139

## EKLER

Ek-1

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik hipotiroidi Tespit Edilen 6-12 Yaş Aralığındaki Prepubertal Kız Çocuklarında Serum TSH Düzeyinin Over Boyutlarına Etkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Bağcılar EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2. Kat (Biyokimya Laboratuvarı yanı) Merkez Mahallesi Mimar Sinan Caddesi 6. Sokak BAĞCILAR			
	TELEFON	0 (212) 440 40 00/1053			
	FAKS	0-212-4404269			
	E-POSTA	behkaetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Tuba Karakuş Sert			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz PROSPEKTİF TEZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza: 

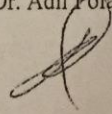
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

ÇOCUKLAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik hipotiroidi Tespit Edilen 6-12 Yaş Aralığındaki Prepubertal Kız Çocuklarında Serum TSH Düzeyinin Over Boyutlarına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/04/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09/04/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	09/04/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018.04.1.04.040	Tarih: 13/04/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza:



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

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

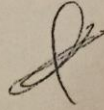
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik hipotiroidi Tespit Edilen 6-12 Yaş Aralığındaki Prepubert Kız Çocuklarında Serum TSH Düzeyinin Over Boyutlarına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Adil Polat	Kalp ve Damar Cerrahisi	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nilüfer Kale İçen	Nöroloji	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan Şahin	Kardiyoloji	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Aynur Özen	Nükleer Tıp	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Meltem Erol	Pediyatri	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mürselin Güney	İç Hastalıkları	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Işıl Onat	Halk Sağlığı Uzmanı	Esenyurt İlçe Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Burak Önal	Farmakolog	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Alev Meltem Ercan	Biyofizik Uzmanı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yeter Kılıç	Avukat	Özel Hukuk Bürosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Deniz Özen	Sivil Üye	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza:



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