

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞANIN HAFİF DERECEDEKİ'SINIRDA  
BİYOKİMYASAL'HİPOTİROİDİSİNİN  
ETYOPATOGENEZİNDE İYOT EKSİKLİĞİ  
YA DA İYOT YÜKLENMESİNİN YERİ**

**Doç. Dr. Zeynep ŞIKLAR**

**PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Gönül ÖÇAL**

**ANKARA  
2010**

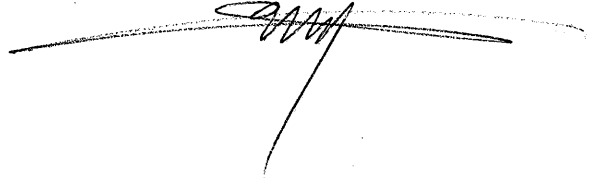
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**  
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ Yeni Doğanın Hafif Derecedeki, Sınırdaki Biyokimyasal Hipotiroidizminin Etiyopatogenezinde İyot Eksikliği yada Yüklenmesinin Yeri ” başlıklı  
Dr. Zeynep Şıklar’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05 /04 / 2010

Prof. Dr. Gönül ÖÇAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Jüri Başkanı  
Tez Danışmanı



Prof. Dr. Saadet ARSAN

Prof.Dr.Merih BERBEROĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Neonatoloji Bilim Dalı  
Üye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı  
Üye



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi Ve Tiroid Hormon Sentezi.....	3
2.2. Tiroid Fonksiyonları Bakımından Fetus-Plasenta-Anne Etkileşimi .....	7
2.3. Yenidoğan Döneminde Tiroid Fonksiyonlarının Özellikleri.....	12
2.4. Konjenital Hipotiroidi.....	13
2.5. Sınırdaki (Borderline) Hipotiroidi .....	17
2.6. İyot Gereksinimi ve İyot Eksikliğinin Fetus ve Yenidoğana Olumsuz Etkileri.....	19
2.7. Prenatal- Perinatal ve Postnatal İyot Yüklenmesinin Oluşturduğu Sorunlar.....	29
3. OLGULAR VE YÖNTEM .....	34
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇLAR.....	69
7. ÖZET .....	72
8. SUMMARY .....	73
9. KAYNAKLAR .....	74

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>DIT</b>	: diiyodotirozin
<b>hCG</b>	: human koryonik gonadotropin
<b>MDİ</b>	: monodeiyodinaz
<b>MIT</b>	: monoiyodotirozin
<b>NIS</b>	: Sodyum/iyodid simporter
<b>rT3</b>	: reverse T3
<b>sT3</b>	: serbest T3
<b>sT4</b>	: serbest T4
<b>t T4</b>	: total T4
<b>TBG</b>	: tiroksin bağlayıcı globulin
<b>Tg</b>	: tiroglobulin
<b>TPO</b>	: Tiroid peroksidaz
<b>TRab</b>	: TSH-Reseptör Antikoru
<b>TRH</b>	: tirotropin releasing hormon
<b>TSH</b>	: tiroid stimulan hormon
<b>tT3</b>	: total T3
<b>TTF-1</b>	: Transkripsiyon Faktörü-1
<b>TTF-2</b>	: Transkripsiyon Faktörü-2

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Konjenital hipotiroidi nedenleri .....	15
Tablo 2.2. Önerilen günlük iyot alımı .....	20
Tablo 2.3. İyot Eksikliğine Bağlı Bozuklukların Dağılımı .....	21
Tablo 3.1. Çalışmanın şematik özeti ve karşılaştırılan parametreler .....	37
Tablo 3.2. İyot düzeylerine göre iyot durumunun derecelendirmesi.....	38
Tablo 3.3. İdrar iyot düzeylerine göre tahmini günlük iyot alımı .....	38
Tablo 4.1. Sınırdaki hipotiroidili bebeklerin dökümü .....	41
Tablo 4.2. Kontrol grubu bebeklerin dökümü .....	42
Tablo 4.3. Olguların demografik özellikleri.....	43
Tablo 4.4. Annelerin iyot durumları ile birlikte bebeklerin idrar iyot düzeylerinin ve tiroid fonksiyonlarının karşılaştırılması .....	44
Tablo 4.5. Sınırdaki Hipotiroidi grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının olası günlük iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü .....	49
Tablo 4.6. Kontrol grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının olası günlük iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü .....	53
Tablo 4.7. Bebeklerin iyot durumu ve tiroid fonksiyonlarına yansımaları .....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1.	Tiroid aksının şematik görünümü ve TSH salınımının nöroendokrin ve periferik kontrolü.....	3
Şekil 2.2.	Tiroid gelişiminde ve hormonogenezde rol oynayan genetik faktörler.....	4
Şekil 2.3.	Tiroid hormon biyosentez basamakları.....	5
Şekil 2.4.	Tiroid hormon metabolizması.....	7
Şekil 2.5.	İntrauterin yaşamın ilk 12 haftasında bebeğin tiroid eksenine etkinleşene dek annenin tiroid hormonları, özellikle T4 plasenta yoluyla bebeğe geçer .....	8
Şekil 2.6.	Fötusta tiroid hormon sentez ve salınımında anne ve plasentanın rolü.....	10
Şekil 2.7.	Tiroid hormonlarından T4 kan-beyin bariyerini geçebilmekte, T3 ise geçememektedir .....	10
Şeki 2.8.	Tiroid hormonunun kaynağına göre beynin nörolojik gelişim fazları (Faz I: maternal kaynaklı tiroid hormonu, Faz II: fetal+maternal kaynaklı tiroid hormonu, Faz III: Bebek kaynaklı) .....	12
Şekil 2.9.	Konjenital hipotiroidini fonksiyonel olarak sınıflaması .....	14
Şekil 2.10.	İyot eksikliği üçgeni.....	20
Şekil 2.11.	İyot eksikliğinin dünyada dağılımı .....	22
Şekil 2.12.	Santral sinir sistemindeki başlıca gelişim dönemleri ve iyot eksikliğinden etkilenme .....	25
Şekil 2.13.	Gebelik sürecinde fetusta tiroid hormon düzeyleri ve tiroid fonksiyonlarının olgunlaşma evreleri.....	33
Şekil 3.1.	Fizyolojik sarılığı uzayan ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında TSH yüksekliği gösteren 55 bebekte tiroid fonksiyonlarının dağılımı .....	35

Şekil 4.1.	Tüm bebek ve annelerin iyot durumları.....	45
Şekil 4.2.	Tüm bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebelere yansıması.....	46
Şekil 4.3.	Sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerin ve annelerinin iyot durumları .....	47
Şekil 4.4.	Sınırdaki hipotiroidili bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebelere yansıması.....	50
Şekil 4.5.	Kontrol grubu bebeklerin ve annelerinin iyot durumları .....	51
Şekil 4.6.	Kontrol grubu bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebelere yansıması.....	54
Şekil 4.7.	Bebeklerin iyot yüklenmesi ve iyot eksikliği oranları .....	56
Şekil 4.8.	Bebek ve annelerindeki iyot düzeylerinin toplu olarak gösterimi .....	57
Şekil 4.9.	Doğum şekline göre bebek ve annelerdeki iyot durumu .....	58

Resim 1a ve b:	Meningomyelose nedeniyle topikal iyot kullanılarak lokal bakım yapılan yenidoğan bebekte Wolff-Chaikoff etkisi sonucu hipotiroidi ve guatr gelişimi.....	30
Resim 2:	İyot yüklenmesine bağlı neonatal guatr gelişimi .....	31

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan döneminde tiroid hormonunun eksikliği hafif derecelerde bile olsa kalıcı beyin disfonksiyonlarına sebep olabilmektedir. Son yıllarda bu konuda yapılan ayrıntılı gözlemler hafif derecedeki eksikliklerin ince psikomotor aktiviteleri olumsuz yönde etkilediğini vurgulamaktadır. Yenidoğanda hipotiroidi tarama sonuçları ve klinik gözlemlerimiz tedavi indikasyonunun konulmasında problem yaratan, rutin tedavi protokolüne göre daha minimal disfonksiyon örneği veren bebeklerin varlığını ortaya koymaktadır. Beklenenden daha yüksek TSH değerleri, TRH'ya abartılı TSH yanıtları ötiroidiyi sağlamaya çalışan hipofizer hiperfonksiyonu yansıtan veriler olarak kabul edilmektedir. Bu durumun patogenezi tam açıklık kazanmamıştır. Geçici olup olmadığı, tedavi gereksinimi gösterip göstermediği tartışmalıdır. Yenidoğanın kompanse ya da unkompanse tiroid disfonksiyonlarında iyot eksikliğinin ya da iyot yüklenmesinin etkili olması söz konusu olabilmektedir. Bu etkilenme annenin iyot durumu yansıtmak üzere intrauterin yaşamdan itibaren başlayabilmekte ve yaşanan yörenin iyot eksikliği ile yakın ilişki göstermektedir. İyot eksikliğinden korunmak amacıyla tuzların iyotla zenginleştirilmesi probleme çözüm gibi görülüyorsa da iyotla yüklenme problemi de göz ardı edilmemelidir. İyot eksikliği özellikle ülkemiz için önemli bir sorun oluşturmakta ise de bölgesel farklılıkların olduğu da bilinmektedir. İyot eksikliği olan ya da olmayan bölgelerde aynı oranda zenginleştirilmiş tuzların uygulanması aynı derecede etkili olup olmadığının iyi irdelenmesi gerekir. İyot eksikliği yenidoğan döneminde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluğa, geçici hipotiroidi sıklığının artmasına neden olabilmektedir. Santral sinir sisteminin gelişiminin en hassas olduğu bu dönemde geçici de olsa hipotiroidi sıklığının artması bireyin ve toplumun geri dönüşümsüz hasara uğramasına yol açacaktır. Yenidoğan döneminde sınırdaki biyokimyasal hipotiroidi bulguları gösteren bebeklerin ve annelerinin iyot durumlarının belirlenmesi, toplumumuzun gebe ve yenidoğan sağlığı bakımından iyot durumunu ortaya koyacak, yenidoğanın kompanse hipotiroidisinde tedavi yönünden yol gösterici olacaktır.



İyot eksikliği kadar iyot yüklenmesinin de yenidoğanda tiroid disfonksiyonuna yol açması beklenen bir bulgudur. Yenidoğan bebeklerin göbek ve yara bakımlarında yada gebelerin vaginal temizliğinde kullanılabilen iyotlu preparatların Wolff-Chaikoff fenomeni oluşturacak ölçüde tiroid disfonksiyonlarına neden olması da olasıdır.

**Yenidoğan döneminde sınırdaki hipotiroidi özelliği gösteren olgularda iyot eksikliğinin ya da prenatal-perinatal-postnatal iyot yüklenmesinin etkisi ne ölçüdedir? Annelerde iyot eksikliğinin sıklığı ne kadardır? Annelerdeki iyot eksikliği bebekleri ne ölçüde etkilemektedir? Tuzların iyotlanması gebelerimizde iyot eksikliğini ne ölçüde etkilemektedir? Gebeler ve bebeklerinde iyot yüklenmesi söz konusu mudur? Bu uygulamalarla ilgili düzenlemeler sınırdaki hipotiroidi sıklığında azalmaya yol açacak mıdır? Bu suallerin yanıtlanması ve uygulanacak tedavinin yönlendirilmesi bakımından son derece önemlidir.**

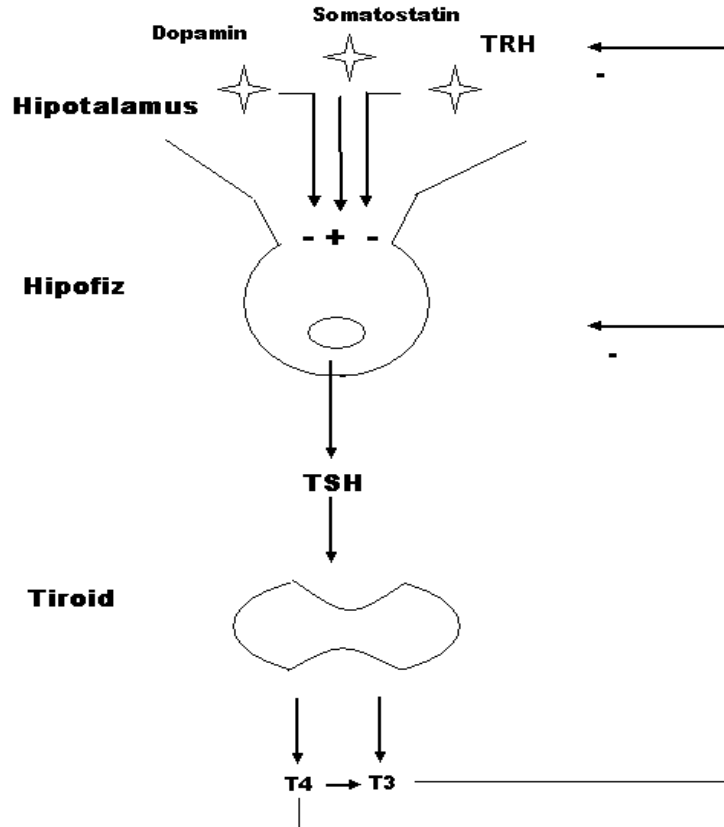
Bu çalışmada önemli tartışma konusu olan sınırdaki kompanse tiroid disfonksiyonları gösteren yenidoğanlarda iyot eksikliği ya da iyot yüklenmesinin belirlenmesi ve bu durumun annenin iyot durumuyla birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD BEZİNİN GELİŞİMİ VE TİROİD HORMON SENTEZİ:

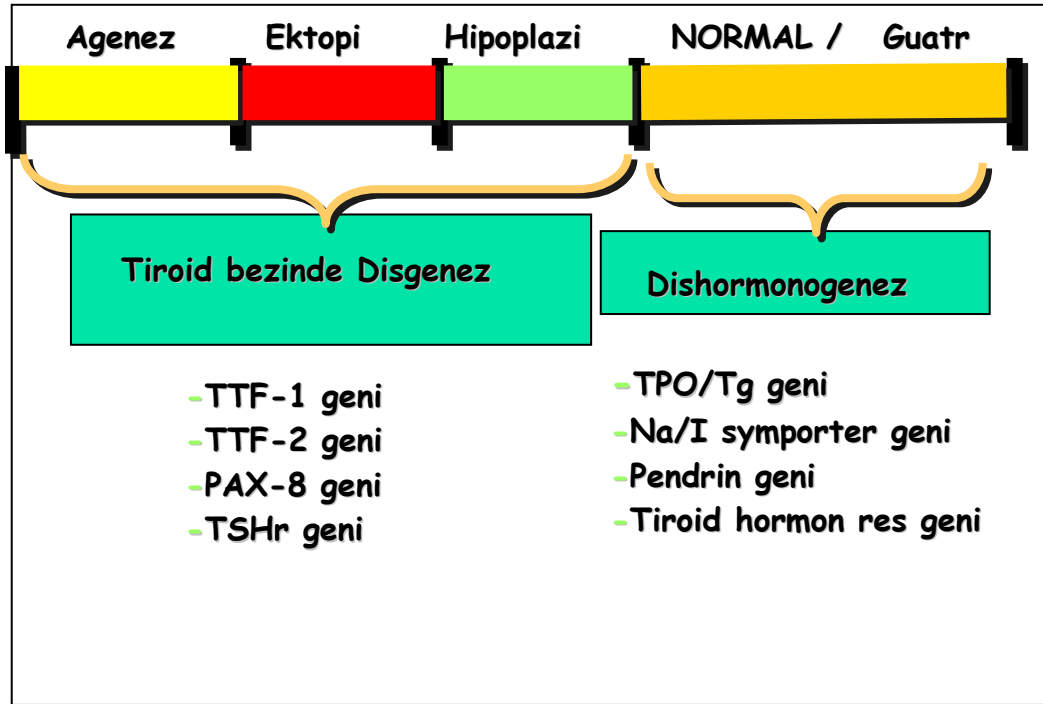
#### 2.1.1. Hipofiz-Hipotalamus-Tiroid Aksının Gelişimi:

Hipofiz-hipotalamus-tiroid aksının gelişimi gestasyonun ilk üç ayında olmakta, tiroid bezinde folikül hücrelerin, hipofizde tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan tirotrop hücrelerin ve hipotalamusta tirotropin releasing hormon (TRH) salgılayan nörosekretuar hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşmasını kapsamaktadır (Şekil 2.1). TRH'nın salınması intrauterin 15-18. haftalarda gözlenmekte olup, gestasyonun 70. gününde tiroid bezinde iyot konsantrasyonu, TSH reseptörleri, tiroglobulin, tiroid peroksidaz mRNA ve proteinler gösterilebilmektedir (1).



Şekil 2.1. Tiroid aksının şematik görünümü ve TSH salınımının nöroendokrin ve periferik kontrolü

Tiroidin gelişmesinden, büyümesinden ve boyunda normal pozisyonuna yerleşiminden bir dizi genin sorumlu olduğu gözlenmektedir. Tiroid bezinin embriyogenezisi homeobox ve transkripsiyon faktörlerinin bir program içinde ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu faktörlerden özellikle Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1 (TTF-1), Tiroid Transkripsiyon Faktörü-2 (TTF-2) ve PAX-8 tiroid bezine özgünlük göstermektedir. Ayrıca HOX-A3 ve HOX-B3, NKX-2,5 gibi transkripsiyon faktörlerinin de tiroid gelişiminde etkin olduğu bilinmektedir (şekil 2.2) (2-5).

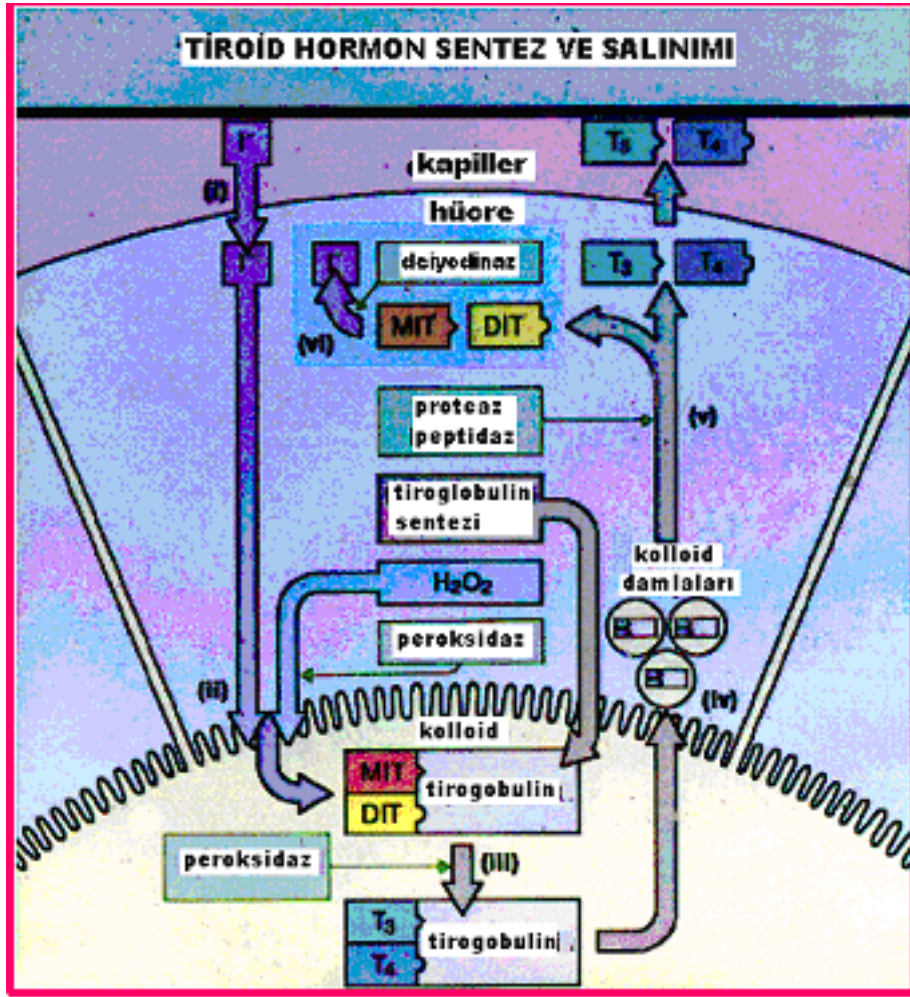


**Şekil 2.2.** Tiroid gelişiminde ve hormonogenezde rol oynayan genetik faktörler

### 2.1.2. Tiroid Hormon Biyosentezi:

Tiroid hormonlarının yapımında ilk basamak iyotun inorganik formu olan iyodidin aktif olarak tiroid hücreleri tarafından alınmasıdır. Besinler ve çeşitli ilaçlarla alınan iyot ince barsakta emilmeden önce iyodide indirgenir. İyodidin plazma konsantrasyonu 1 mikrog/dl'den azdır. Plazmadan tiroid tarafından alınarak ve böbrek yolu ile atılarak temizlenir. Ayrıca tükürük bezleri, mide ve ter bezleri de iyodid kliresinde rol oynar. Tiroid folikül hücreleri iyodidi plazmadan aldıktan sonra tiroid hormonlarının sentezi başlar (1,6).

Tiroid hormon sentezi basamakları (Şekil 2.3):

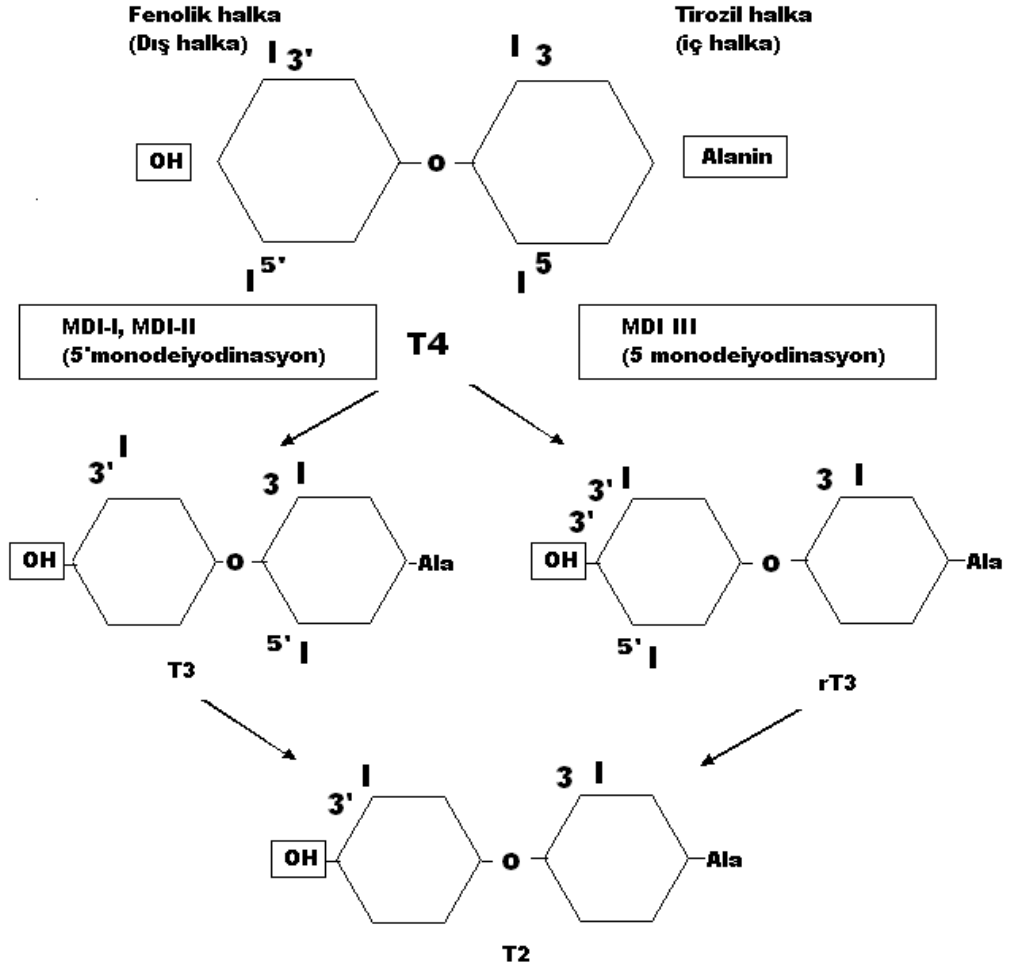


Şekil 2.3. Tiroid hormon biyosentez basamakları

1. İyodidin tiroid bezi tarafından alınarak oksidasyonu: Normal bir tiroid bezi plazmaya göre 20-50 kat fazla iyot içerir. İyodidin tiroide geçişinde Sodyum/iyodid simporter (NIS) taşıyıcı proteininin rolü vardır. İyodid kısa bir süre sonra Tiroid peroksidaz (TPO) ile okside olur.
2. Tiroglobulin (Tg) deki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ile organifikasyonu: Tiroid bezi içinde en fazla bulunan protein olan tiroglobulin tiroid hormon sentez ve depolanması için temel elemandır. Okside olan iyot tiroglobuline bağlanmaktadır.

3. Monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozinlerin (DİT) birleşerek Triiyodotironin ve tetrayodotironinleri oluşturması: İyot fazlalığında DİT/MİT ve T4/T3 oranı artar. İyot eksikliğinde ise bu oranlar azalır. Tiroid hormonları folikül lümeni içinde kolloidde depolanır.
4. İyodotirozin ve iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma salınması: Foliküler hücrelerin apikal membranından kolloid endositoz yolu ile hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlar ile birleşirler. Oluşan fagolizozomlarda Tiroglobulin proteolizise uğrar. Ayrılan T4, T3 dolaşıma salınırken, MİT ve DİT'lerin büyük kısmı hücre içinde kalır.
5. Tiroid içindeki iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve oluşan iyotun tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılması: Folikül hücresi içinde oluşan MİT ve DİT'in çoğu deiyodinasyona uğramaktadır. Tiroid dokusu içinde oluşan iyot miktarı serumdan alınan iyotun 3-5 katı kadardır.
6. T4'ün T3'e deiyodinaz enzimi aracılığı ile dönüşümü: Vücuttaki T3'ün %85 kadarı periferel dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşmaktadır (1,6)

İnsan dokularında tiroid hormon deiyodinasyonu 3 enzim tarafından katalize edilir. Tip I monodeiyodinaz (MDİ-I) iyodotironin halkalarının iç ve dış halkalarının deiyodinasyonunu katalize eder. T4'ün 5' monodeiyodinasyonu ile T3, 5 monodeiyodinasyonu ile reverse T3 (rT3) oluşur. Karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofizde bulunan MDİ-I aktivitesi gebelikte değişmez. Tip II monodeiyodinaz (MDİ-II) iyodotironinin dış halkasına etki ederek T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalize eder. Özellikle beyin için çok önemli olan MDİ-II, tiroid, kalp, beyin, spinal kord, kas, plasenta, böbrek ve pankreasta bulunur. Lokal T3 yapımını arttırır. Tip III monodeiyodinaz (MDİ-III) ise iç halka monoiyodotironin deiyodinaz olarak ta adlandırılmakta, T4'ün rT3'e, T3'ün inaktif deiyodotironin T2'ye dönmesini sağlamaktadır (Şekil 2.4) (7,8).

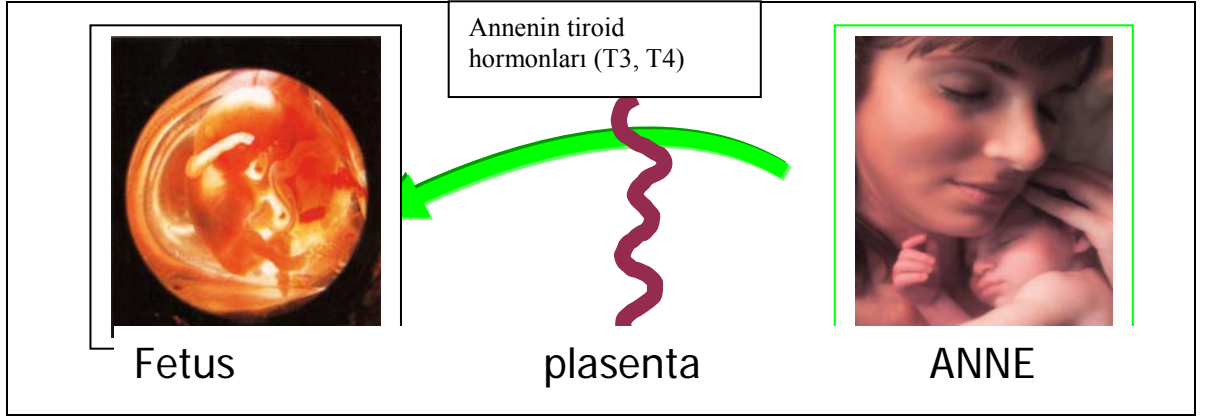


Şekil 2.4. Tiroid hormon metabolizması

## 2.2. TİROİD FONKSİYONLARI BAKIMINDAN FÖTUS-PLASENTA-ANNE ETKİLEŞİMİ:

İntrauterin yaşamın ilk 12 haftasında tiroid hormon üretimi bebek tarafından yapılamamakta ve bebeğin tiroid eksenini etkinleşene dek annenin tiroid hormonları, özellikle T4 plasenta yoluyla bebeğe geçmektedir. Tiroid hormon üretimi 18-20. haftaya kadar sınırlı olan fötusta bu dönemden sonra tiroid hücrelerinin iyot alımı, T4 sentezi artmaya başlar. Total ve serbest T4 doğuma kadar sabit bir şekilde artar. Fötal T3 ise 30. haftadan sonra yavaş yavaş artmaya başlayarak kord kanında 50 ng/dl'ye ulaşır. Prenatal T3 artışı karaciğerdeki MDI-I enziminin olgunlaşması ile paralel

gider. Fötal TSH düzeyi ise 18. haftadaki düşük değerlerin artışı ile doğum zamanında yaklaşık 10 Mu/ml'ye ulaşır (6,9).



**Şekil 2.5.** İntrauterin yaşamın ilk 12 haftasında bebeğin tiroid eksenini etkinleştiren annenin tiroid hormonları, özellikle T4 plasenta yoluyla bebeğe geçer

İntrauterin dönemde anne-plasenta ve fötüs etkileşimi tiroid hormon metabolizmasını oluşturmaktadır (Şekil 2.5). Plasenta anne ile bebek arasında düzenleyici bir rol oynar. Fötal gelişme plasentaya bağlı olup, plasenta substrat temini, ekskresyon fonksiyonu ve bazı hormonların sentezini sağlamakta, bunun yanı sıra bazı hormonların geçişini engelleyen bir bariyer görevi görmektedir (1).

Fötal tiroid hormon sentezi için yeterli miktarda iyotun alınması gereklidir. Gebelik sırasında Fötal tiroid ile annenin tiroid bezi iyot alımı için yarışır. Plasenta iyota serbest olarak geçirir. İyotun plasentadan geçişi sırasında klorür veya sülfat gibi bir taşıyıcının rolü olup olmadığı hakkında kanıt yoktur. Annenin TSH'sı gebelik sırasında bebeğe geçemez. TRH ise serbest olarak bebeğe geçebilirken, plasentadan da sentezlenebilmektedir. Ancak bu TRH'nın bebeğe etkisinin az olduğu düşünülmektedir. Tiroid agenezili bebeklerde Tg saptanmamakta, bu da plasentanın Tg'e geçirgen olmadığına bir kanıt olarak sunulmaktadır (6,9).

Gebelik sırasında annede tiroid fizyolojisi değişmektedir. Annedeki hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı sağlam ve yeterince iyot alımı varsa gebelikte artan ihtiyaç karşılanabilir. Gebelikte T4 üretimi yaklaşık %30-%50 artmaktadır.

Hipotiroidisi olan gebelerin LT4 dozlarının arttırılması gerektiği unutulmamalıdır. Renal plazma akımı ve glomeruler filtrasyon hızının artması plazmadan iyot klirensini arttırmakta, iyot ihtiyacının artmasına neden olmaktadır (6). Gebelikteki bu renal iyot kaçağı, tiroid bezinin inorganik iyot düzeyinin azalmasına ve tiroid iyodid klirensinin 60 ml/dk'ya kadar yükseltilmesine (Normali 10-25 ml/dk) neden olur. Annedeki iyot ihtiyacının artmasına bebeğe transplasental iyot geçişi de katkıda bulunmaktadır (1,6,9).

Gebelikte artan ihtiyacı karşılamak üzere kompensasyon çabaları sonucu tiroid bezi büyümektedir. Tiroid bezinin özellikle ilk trimesterde büyümesini kolaylaştıran faktörlerin başında human koryonik gonadotropin (hCG) gelmektedir. hCG'nin  $\alpha$  subüniti ve  $\beta$  subüniti TSH'nın subünitlerine benzer özellik taşır. Üçüncü trimester sonundaki pik hCG düzeyleri ile maternal sT3, sT4 artışı ve parsiyel TSH baskılanması arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur (10,11).

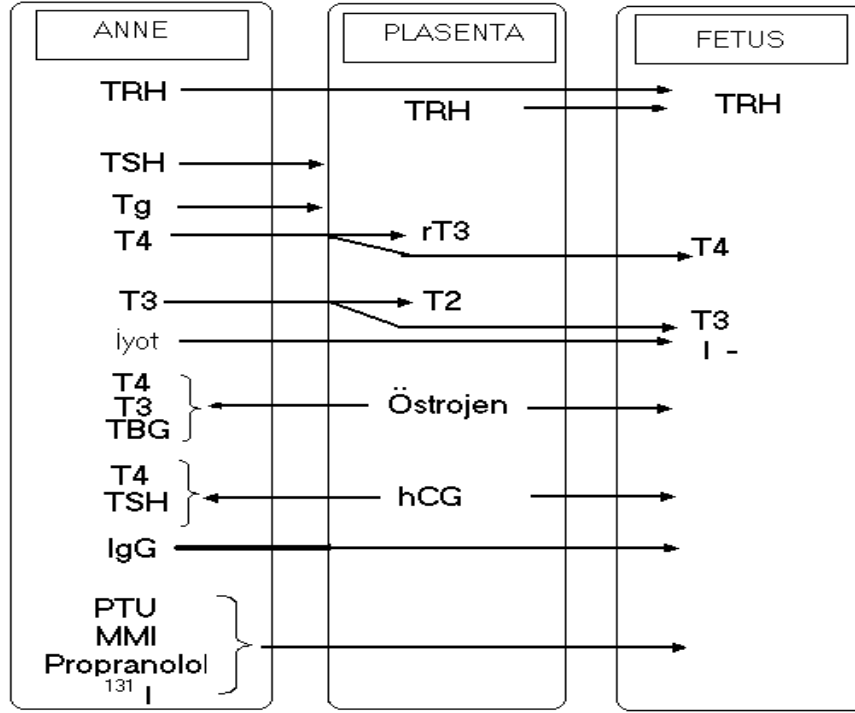
Serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) de gebelikte iki kattan fazla artar. Gebeliğin ortalarında en yüksek düzeyine ulaşan TBG'nin artışında östrojene bağlı karaciğerden sentezinin uyarılması başlıca etmenidir. Artmış TBG, gebelikteki T4 ve T3 düzeyinin artmasından sorumludur. Doğumdan sonra 4-6 haftada TBG'nin azalmasına bağlı olarak T3 ve T4 düzeyleri de doğum öncesi düzeylere inerler (10,11).

Plasenta düzeyinde özellikle gebeliğin ikinci yarısında tiroid fonksiyonunun modifikasyonunda yüksek düzeydeki tip III monodeiyodinaz enziminin de rolü vardır. Plasenta, santral sinir sistemi, Fötal karaciğer hemanjiomlarında eksprese olur. Tiroid hormonlarının plasental metabolizmasından sorumlu olan MDI-III enzimi fötustaki düşük T3 ve yüksek rT3'ten sorumludur. Aynı zamanda indirekt olarak iyodotironin deiyodinasyon ile bebeğe iyot kaynağı sağlar (12, 13).

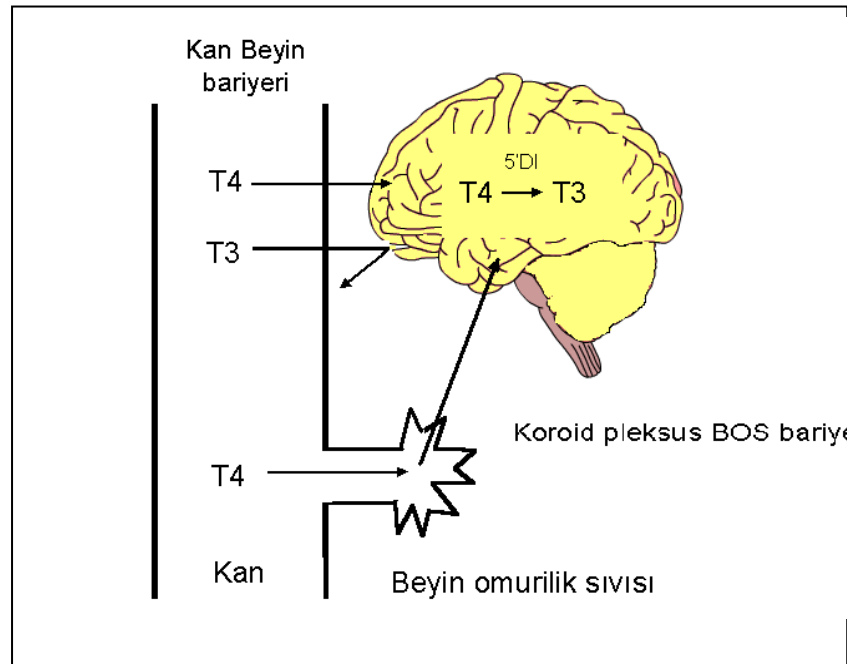
Genel olarak plasenta fötüs ile anne arasında bir bariyer oluşturmasının yanı sıra bazı hormonların, ilaçların ve immünglobulinlerin fötüs dolaşımına geçişine de izin verir. TRH plasenta aracılığı ile bebeğe geçerken, plasenta tarafından üretilen hCG ve östrojen annenin tiroid hormon düzeylerini etkilemektedir. Annenin kullandığı ilaçlardan propiltiourasil, metimazol, beta blokerler yine plasenta



aracılığı ile bebeğe geçebilmekte ve bebeğin tiroid fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (şekil 2.6).



Şekil 2.6. Fötusta tiroid hormon sentez ve salınımında anne ve plasentanın rolü



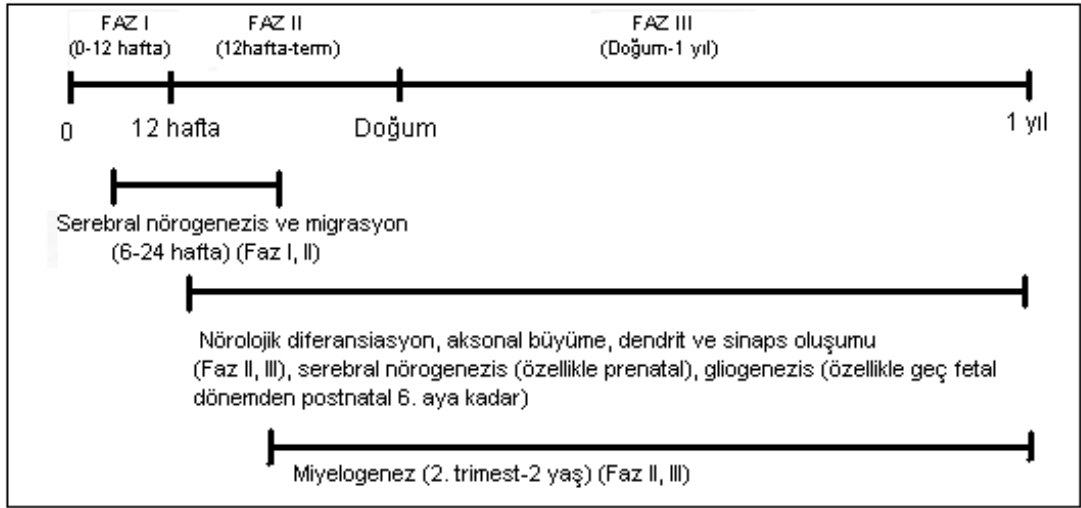
Şekil 2.7. Tiroid hormonlarından T4 kan-beyin bariyerini geçebilmekte, T3 ise geçememektedir.

Tiroid hormonlarından T3 kan-beyin bariyerini geçememekte, T4 ise geçebilmekte ve beyinde 5' deiyodinaz enzimi aracılığıyla T3'e dönüşmektedir (Şekil 2.7) (14).

Anne kaynaklı T4, fetal tiroid fonksiyonları başlamadan amniyotik sıvıda bulunur. Bebeğin yuttuğu amniyotik sıvı ile absorbe olarak fötusun dolaşımına katılır. Anneden transplasental yol ile geçen tiroid hormonları fötusun erken dönemdeki gelişiminde önemli rol oynarlar. Gebeliğin erken dönemlerinde plasenta maternal tiroid hormonlarına daha geçirgendir. Doğuma yakın TBG ve tT4'ün bebeğe geçişi daha fazladır (1).

Fetal tiroid fonksiyonu gestasyonun ikinci yarısındaki TSH'nın artışı ile olgunlaşmaktadır. Son trimesterde serbest T4 (sT4) düzeyinin ve sT4/TSH oranının artması hem tiroid foliküler hücrelerinin TSH'ya duyarlılığının hem de hipofizer tirotrop hücrelerin tiroid hormonlarının negatif feed-back etkisine duyarlılığının artışı ve TRH artışı nedeniyle olmaktadır. Bu da hipofiz-hipotalamus-tiroid aksının maturasyonu yansıtmaktadır (6,15).

Bir bebekte tiroid hormon kaynağına göre beyin nörolojik gelişim fazları 3 döneme ayrılmaktadır. Faz I konsepsiyondan sonra başlar ve intrauterin ilk 12 haftayı kapsar. Bu dönemde fötus kendi tiroid hormonunu üretememekte, anneden plasenta yoluyla geçen tiroid hormonuna bağımlı kalmaktadır. Onikinci haftadan doğuma kadar geçen süre ise Faz II olarak tanımlanır ve hem bebeğin kendi ürettiği, hem de anneden geçen tiroid hormonları bebekteki tiroid hormon düzeylerini belirler. Faz III ise doğumdan sonra 1 yaşına kadar olan dönemdir. Faz I ve Faz II serebral nörogenezis ve migrasyonun olduğu dönemi kapsar. Annede hipotiriodi varsa, bebeğe yeterli tiroid hormonunun geçemeyeceğinden Faz I ve Faz II'deki nörolojik gelişme yetersiz olacaktır. İntrauterin 12. haftadan sonra başlayan nörolojik diferansiasyon, aksonal büyüme, dendrit ve sinaps oluşumu, nörogenez ve gliogenez 1 yaşına kadar devam etmekte olup Faz II ve Faz III'deki tiroid hormonu düzeyinin yeterli olmasını gerektirmektedir (Şekil 2.8)



**Şekil 2.8.** Tiroid hormonunun kaynağına göre beynin nörolojik gelişim fazları (Faz I: maternal kaynaklı tiroid hormonu, Faz II: fetal+maternal kaynaklı tiroid hormonu, Faz III: Bebek kaynaklı)

### 2.3. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TİROİD FONKSİYONLARININ ÖZELLİKLERİ:

Umblikal arter kanında ortalama serum T4 düzeyi 10,8 µg/dl, serum T4 düzeyi 1,7 ng/dl, serum T3 düzeyi 50 ng/dl olup rT3, T3 sülfat düzeyleri yüksektir. Anne TBG düzeyinden daha düşük olmakla birlikte serum TBG düzeyleri yüksektir. Doğumu izleyen saatler içinde tiroid fizyolojisinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Doğum sırasında bebekte vücut ısısını ve diğer vital işlevlerini kontrol etmek amacıyla yönelik olarak relatif bir hipertiroidi durumu oluşur. Hayatın ilk 30 dakikasında TSH salınımı pik düzeyine ulaşır ve 60-70 mU/L'ye kadar yükselir. İlk 24 saat içinde hızlı bir düşme görülür ve genellikle bu süre sonunda 20 mIU/ml'nin altına iner ve bu artış 3-5 gün içinde normale döner (15). TRH düzeyleri de ilk 24 saatte yüksek bulunmuştur. Bu nedenle TSH salınımindaki artışta doğumdaki ısı farkının yanı sıra TRH düzeyindeki yükseklik de sorumlu olabilir (16).

TSH'nin ilk 24 saatte arttırdığı T4 ve sT4 düzeyleri hipertiroidi sınırlarına kadar ulaşabilir. Daha sonra ilk hafta içinde dereceli olarak azalır. Serum T4 düzeyi 1-3. günlerde 16,5 µg/dl, 1-4. haftalarda ortalama 12,7 µg/dl düzeylerine inmektedir.

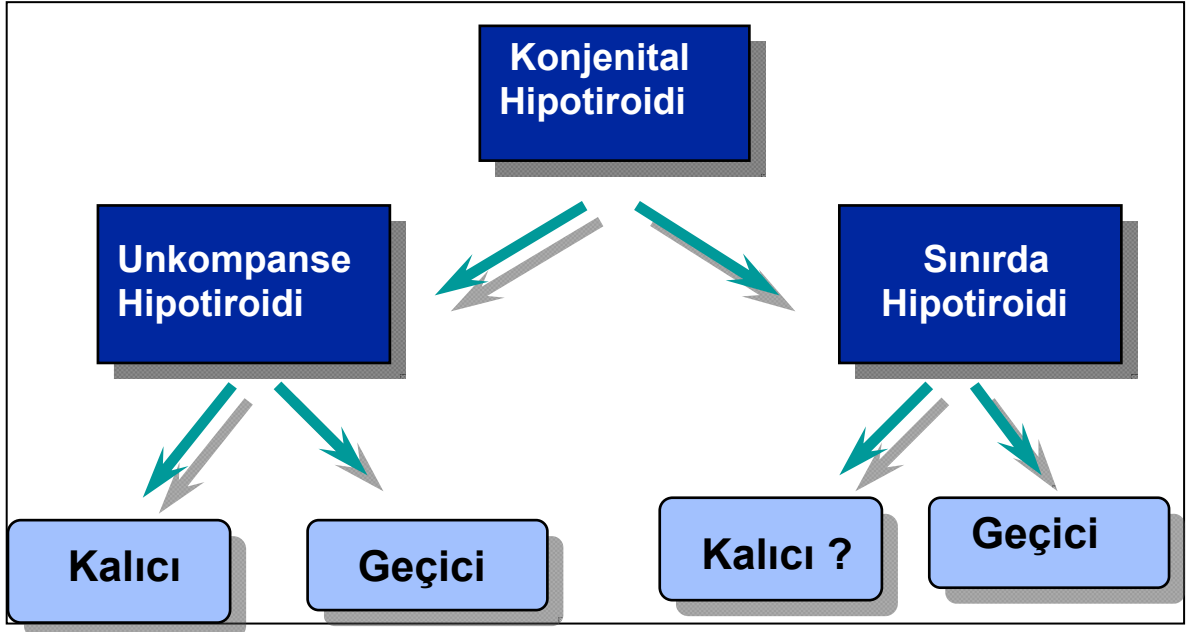
Serum sT4 düzeyleri 1-3. günlerde ortalama 4,2 ng/dl, 1-4. haftalarda 2 ng/dl olarak bulunmuştur (17).

Doğumdan sonra ilk 24 saat içinde T3 umbilikal arter değerlerinin 3-4 katına ulaşır. İzleyen bir kaç gün içinde artışı devam eder. Serum T3 değeri 1-3. günlerde ortalama 220 ng/dl, 1-4. haftada 170 ng/dl düzeyindedir. T3 düzeyindeki bu artışta dramatik olarak yükselen TSH'nın yanı sıra tiroid dışı dokularda MDİ-I veya MDİ-II etkisi ile T4'ün T3'e dönüşümündeki artışın ana faktör olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kahverengi yağ dokusunda MDİ-II'nin adrenerjik uyarılmasının serum T3 düzeyindeki artışa katkısı olabileceği de ileri sürülmektedir (1,18). Ayrıca doğum ile birlikte plasentadaki T3'den T2'ye dönüşüm de ortadan kalkmaktadır. Serum rT3 düzeyleri doğumdan sonra ilk 24 saatte yüksektir. Daha sonra 5. günde normal değerlerine iner. Onuncu günden sonra T4 ve T3 düzeyleri önceki günlere göre daha düşük olmasına rağmen halen erişkin düzeylerinden yüksektir. Serum T3 düzeyi yaşamın ilk yılında daha sonraki yıllardan hafif derece daha yüksek bulunmaktadır (18).

#### **2.4. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ:**

Çocukluk döneminde mental retardasyonun en sık görülen önlenilebilir nedenlerinden biri hipotiroididir. Hipotiroidi konjenital ya da edinsel, geçici ya da kalıcı, periferik (primer) ya da santral olabilir. Klinik bulgularına göre ise sınırda yada unkompanse hipotiroidi olarak ayrılmaktadır (Şekil 2.9). Hipotiroidiye neden olan bozukluklar içinde en sık görülen ve uzun dönemde entelektüel gelişim üzerine en kötü etkisi olan grup ise "**primer kalıcı konjenital hipotiroidi**" dir. Yenidoğanlarda insidansı 1/2500 ile 1/4000 arasında değişmektedir (19).

Konjenital hipotiroidi erken tanı ve tedavisi ile etkilenmiş bebeklerdeki mental retardasyon riski hemen hemen tamamen ortadan kaldırılmaktadır. Yenidoğan döneminde hipotiroidinin bulguları hemen daima gözden kaçmaktadır. Bu nedenle 1970'lerden sonra yenidoğan hipotiroidi tarama programları geliştirilmiş olup, halen pek çok ülke tarama yapmaktadır. Tarama stratejileri pek çok ülkede TSH ölçümüne dayanmakta iken, bazı ülkeler T4 ölçümlerini tercih etmektedir (19).



Şekil 2.9. Konjenital hipotiroidini fonksiyonel olarak sınıflaması

Yenidoğanda ilk 1-2 günde görülen fizyolojik TSH artışı nedeniyle ideal kan alma zamanı doğumdan sonraki 3-5 günlerde olmalıdır. Yüksek TSH için cut-off düzeyi pek çok tarama programında 20-25 mU/ml olarak alınmaktadır (6). Yenidoğan taramasında tamamen normal TSH ve T4 düzeylerine sahip olan bazı bebekler ilk 2 yaşta ciddi hipotiroidi bulguları ile tanı alabilmektedir. Bu nedenle tarama testi normal olsa da şüphelenildiğinde tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır (20)

Konjenital hipotiroidi tanı ve tedavisinin ne kadar erken yapılırsa mental retardasyonun o oranda engellendiği bilinmektedir. Ancak tanıda T4 düzeyi 2 mikrog/dl'nin altında olan ve kemik yaşı geri olan bebeklerde prognoz daha olumsuz etkilenmektedir (6).

Kalıcı konjenital hipotiroidi %80-90'ı tiroid bezinin gelişimsel defekti (disgenenezis) sonucu oluşur. Disgenetik tiroid bezi ektopik, hipoplazik ya da agenetik olabilir (6,15). Bebeklerin çoğunda lingual ektopik tiroid bezi saptanır. Tiroid disfonksiyon derecesi değişkendir. Bazı bebeklerde orta derecede TSH yüksekliği ve normal T4 düzeyleri vardır. Tiroid disgenenezisi genellikle sporadik olup kızlarda erkeklere göre iki kat fazla görülmektedir (6,15). Olguların sadece %2'si aileseldir.

T4 düzeyi tanıda 30 nmol/L'den az olanlarda ektopi ve hipoplazi oranı yüksektir (21). İnsanlarda TTF1, TTF2, PAX8 gibi tek gen defektlerinin ailesel tiroid disgenezisine neden olduğu gösterilmesine karşın halen disgenetik konjenital hipotiroidinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır (22).

**Tablo 2.1.** Konjenital hipotiroidi nedenleri

<b>SANTRAL (NADİR)</b>
*TRH reseptör mutasyonu
*Beta-TSH mutasyonu
*PİT-1 mutasyonu
*İdyopatik hipopituitarizm
<b>PERİFERAL</b>
*Ektopik tiroid (olguların %70'i)
PAX-8 inaktive edici mutasyon
Diğer mekanizmalar
*Atrezis (olguların %15'i)
Gerçek (Tiroglobulin plazmada saptanamaz, İnaktive edici TTF-2 mutasyonu)
Görünürde (TSH reseptör ya da NIS da inaktive edici mutasyon ile kalıcı, anneden geçen TSH reseptör blokan antikorlar ile geçici)
*Dishormonogenezis (guatra neden olur, olguların %10-20'si)
*Tiroidin normal boyut, şekil ve lokalizasyonda olması ile (%5 olguda)

Tiroid hormon biyosentez kusurları ise genelde otozomal resesif geçiş gösterir ve çoğu olguda guatr ile birlikte. Kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %10'unu oluştururlar. TSH stimülasyonunda, iyot alımında, tiroglobulin sentezinde

ya da iodotirozin deiyodinasyonunda defekt olduğunda tiroid hormon sentezi azalacaktır.

TSH reseptörlerinde inaktive edici mutasyonlar sonucu TSH direnci, foliküler hücrelere iyot transportunda yetersizlik, iyodid organifikasyon defekti, Pendred sendromu, tiroglobulin üretimindeki bozukluklar, iyodotirozin deiyodinaz eksikliği dishormonogenezis nedenleri olarak sayılabilir (19).

Yenidoğan tarama programlarında saptanan olguların %5-10'u geçici hipotiroidi tanısı almaktadır. Transplental olarak anneden antitiroid ilaç veya TSH reseptör blokan antikörlerin geçmesi başlıca nedenlerdendir. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde geçici konjenital hipotiroidi sıklığı yüksektir. Bebekte guatr varsa iyot eksikliği ya da guatrojenik ilaç alımı düşünülür. T4 düşüklüğü birkaç gün sürerse LT4 tedavisi gerekir (6,15). Tiroid USG'sinde anomali olan bebeklerde kalıcı hipotiroidi sıklığı daha fazladır (23).

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde genellikle klinik bulgu vermez. Tanı alamayan olgulardaki bulgular genellikle geri dönüşümsüz beyin hasarı ortaya çıktıktan sonra görülür. Hastalığın etyolojisi ve ağırlık derecesine bağlı olarak klinik bulgular değişkendir. İntrauterin etkilenmiş olan agenez ve ağır dishormonogenezli bebeklerde bulgular yenidoğan döneminde ortaya çıkabilir. Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidinin bulguları beslenme güçlüğü, respiratuar distres, gestasyonel haftanın 42 haftadan uzun olması, kabızlık, hipotermi, ön fontanel büyüklüğü, arka fontanel çapının 0,5 cm den fazla olması, uzamış sarılıktır. Dil büyüklüğü, umbilikal herni, kaba yüz görünümü, hipotoni, ciltte kuruluk, letarji, livedo retikularis gibi bulgular ise genellikle yenidoğan döneminden sonra ortaya çıkar (1,6,15).

Konjenital hipotiroidi tedavisinde amaç en kısa sürede tiroid hormonlarını normal düzeye çıkarmaktır. LT4 tedavisi 10-15 µg/kg dozunda başlanır. Haftalık tiroid fonksiyon testleri (TFT) kontrolleri ile serum T4 düzeyinin 10-16 µg/dl, sT4 düzeyinin 1,4-2,3 ng/dl ve TSH'nin normal sınırlar içinde baskılı olması hedeflenmektedir (1). Normal TSH ötiroidinin bir göstergesi olmakla birlikte, tedavinin ilk 5 haftasında TSH'nin normalleşmesi sürdüğünden, ötiroidizm varlığı sT4

ile değerlendirilmelidir (24). Optimal LT4 tedavisi için 3 haftadan önce ötiroidizme ulaşılması, tedavinin 13. günden önce başlanması, LT4 dozunun 9,5 µg/kg'dan fazla olması, sT4 düzeyinin ilk yıl üst-normal sınırdaki tutulması gerektiği bildirilmiştir (25).

## **2.5. SINIRDA (BORDERLINE) HİPOTİROİDİ:**

Yenidoğan döneminde çoğu olguda yüksek TSH ve düşük T4 düzeyleri ile primer konjenital hipotiroidiyi saptamak kolaydır. Sağlam bebeklerde ise genel olarak 1. haftadan sonra TSH düzeyleri normal erişkin düzeylerine inmektedir. Ancak bazı bebekler gerek TSH taramalarında, gerekse onaylayıcı testlerde sonuçlar sınırdaki değerler gösterir. Hafif, geçici biyokimyasal bozuklukları olan bu bebekleri gerçek hipotiroidili bebeklerden ayırmak ve tedavi edip etmemek konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır (26). Yapılan bir çalışmada hafif TSH bozukluğu olan bebeklerde T4 normal olsa da 'Bazal Metabolik Oranın' düşük olduğu ve LT4 tedavisi ile normale geldiği bildirilmektedir (27). Erişkinlerde yüksek TSH düzeylerinin, T4 normal olsa da, hipotiroidiyi gösterdiği, bu bireylerde LT4 tedavisinin lipid düzeylerini ve kardiyak fonksiyonları düzelttiği bildirilmiştir (28).

Konjenital hipotiroidili olgularda işitme ve konuşma bozukluklarının olduğu bilinmektedir. Gizli tiroid bozuklukları olan bebeklerde işitme ve konuşma disfonksiyonu birlikte bulunabilir ve bu da tedavinin gecikmesi ile daha da kötüleşebilir. Daliva sınırdaki tiroid disfonksiyonu olan 14 bebeğin 13'ünde 3 yaşından sonra hala tiroid fonksiyon bozuklukları olduğunu göstermiş, sınırdaki disfonksiyonu olan bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (26).

Çocuklardaki kompanse hipotiroidide başlıca endişe minimal son organ bozukluklarının gelişebilmesidir. Bu minimal anomaliler yıllar içinde önemli, geri dönüşümsüz problemlere yol açabilirler (29). Alemzadeh ve arkadaşları kalıcı sublinik hipotiroidili 10 bebekten oluşan küçük bir grupta indirekt kalorimetri yöntemi ile ölçülen 'Bazal Metabolik Hız'ın azaldığını bildirmişlerdir (27). Serum



T4, sT4, T3, T3RU düzeyleri normal olup, bazal TSH değeri >7mIU/ml olan bu bebeklere LT4 tedavisi uygulamışlar ve bazal metabolik hızın normale geldiğini belirtmişlerdir. Tedavi öncesi klinik olarak semptomatik olmayan olgularda tedavi ile TSH düzeyleri de normal sınırlara inmiştir.

Artan bilgiler geçici hafif hipotiroidide bile fizik ve/veya nörogelişimsel bulguların kötü yönde etkilendiğini göstermektedir (30). Hafif hipotiroidi gösteren olgularda (TSH hafif yüksek, T3 ve T4 normal) LT4 tedavisi ile verbal akış ve depresyon skorlarında hafif düzelme olduğunu bulmuşlar; mood skorları ile TSH düzelmesi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (31). İyot eksikliğine bağlı gelişen geçici konjenital hipotiroidide belirgin olarak kognitif fonksiyonlar azalmaktadır (32)

Erişkin çalışmalarında subklinik hipotiroidili bireylerde TSH düzeylerinin dalgalanmalar gösterdiği, %20-50 olguda yaklaşık 4-8 yıl içinde belirgin hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir (33). Çocuklardaki kompanse, subklinik hipotiroidide oluşabilecek bozukluklar duyarlı göstergelerin yokluğu nedeniyle saptanamayabilir. Bu minimal bozukluklar yıllar içinde geri dönüşümsüz sorunlara yol açabilir. Lipid metabolizması, miyokard fonksiyonları, lineer büyüme ve kognitif beceriler etkilenebilir (33,34). Kognitif fonksiyonlardaki hafif bir bozukluk bile büyüüp gelişmekte olan çocuğu negatif yönde etkileyebilir. LT4 tedavisi ile bu çocukların okul başarıları arttırılabilir.

Sınırdaki TSH yüksekliğinin yenidoğanda ve yenidoğan döneminden sonra sürmesinin nedenleri ve sıklığı halen tam olarak ortaya konmamıştır. İyot eksikliği/iyot fazlalığı gibi çevresel etmenler, annenin antitiroid bileşikler alması, annedeki otoimmün faktörler yenidoğandaki tiroid fonksiyonlarını bozabilir. Bir çalışmada yenidoğan taramasında yüksek TSH düzeyleri nedeniyle geri çağrılan, bu sırada da TSH düzeyleri sınırdaki yüksek olan olguların büyük bir kısmında TSH anomalilerinin sürdüğü bulunmuştur. Bu bebeklerin bir kısmında TPO, TSH-R geninde mutasyon gibi genetik; bir kısmında anti-TPO yüksekliği gibi immünolojik

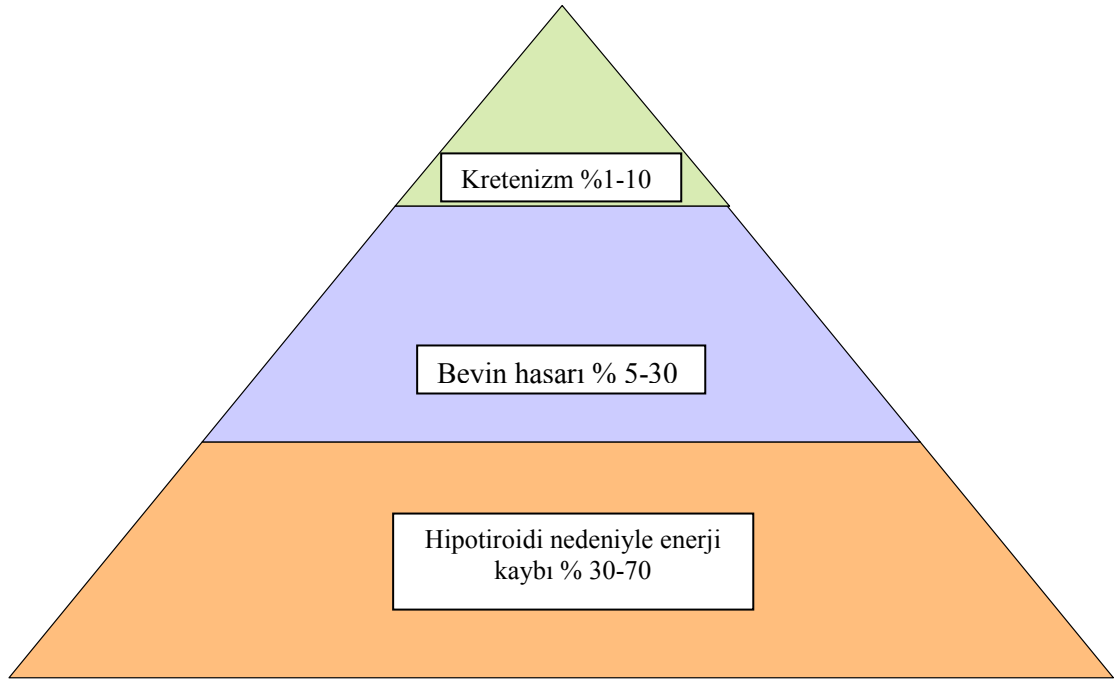
faktörler ya da morfolojik tiroid bezi bozukluğu saptanmıştır. İki olguda iyot eksikliği, 5 olguda ise iyot fazlalığı belirlenmiştir (29).

**Santral sinir sisteminin gelişiminin en hızlı ve duyarlı olduğu yenidoğan döneminde sınırda dahi olsa tiroid disfonksiyonu varlığı ileride geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilir. Genetik, immünolojik veya yapısal tiroid fonksiyon bozukluğu yanında iyot eksikliği ya da yüklenmesi gibi çevresel etkenler, sınırda tiroid disfonksiyonu gelişmesinde önemli etyolojik faktörlerdir.**

## **2.6. İYOT GEREKSİNİMİ VE İYOT EKSİKLİĞİNİN FETUS VE YENİDOĞANA OLUMSUZ ETKİLERİ:**

İyot eksikliği global bir problemdir. Özellikle buzul dönemi sonrası, kar, su ve yoğun yağmurun aşındırdığı yerlerde, dağlık bölgelerdeki topraklarda iyot düzeyi azalmıştır. Toprakta iyotun yetersiz olması, burada yetişen tüm bitkisel ürünlerin iyot içeriğinin yetersiz olmasına yol açar. Sonuç olarak bu sistemin içinde yaşayan toplumların etkilenmesi kaçınılmaz olmaktadır (35). İyotun insan vücudunda bilinen tek fizyolojik rolü tiroid hormon sentezinde yer almasıdır. Diyetle alınan iyodin gastrointestinal sistemde iyodid iyonlarına döner ve tamamı emilir. İyodinin ise tamamı emilmez. Dolaşıma inorganik iyodid olarak girer, tiroid ve böbrekler tarafından dolaşımdan alınır (36).

İyot eksikliğinin en önemli sonucu beyin hasarı ve geri dönüşümsüz mental retardasyondur. İyot eksikliği önlenebilir beyin hasarının başlıca nedenidir. 1990'larda dünyada 1572 milyon insanın (dünya nüfusunun %28,9'u) iyot eksikliğinden etkilendiği, 11,2 milyon insanın belirgin kretenizme, 43 milyon insanın ise çeşitli derece mental retardasyona sahip olduğu öngörülmekteydi. İyot eksikliğinin en ciddi bulgusu kretenizmdir (şekil 2.10) (37).



**Şekil 2.10.** İyot eksikliği üçgeni

**Tablo 2.2.** Önerilen günlük iyot alımı (34)

Okul çağı öncesi çocuklarda (0 – 59 ay)	90 µg
Okul çağı çocuklarında (6 – 12 yaş)	120 µg
Adolesan ve erişkinler (12 yaş üstünde)	150 µg
Gebe ve emziren kadınlarda	200 µg

İyot eksikliğine bağlı bozukluklar bir toplumda iyot eksikliği sonucu gelişen ve yeterli iyot alımı ile düzelen hastalıkları tanımlamaktadır. Önerilen günlük iyot alımı Tablo 2.2’de, iyot eksikliğine bağlı bozuklukların dağılımı Tablo 2.3’de, dünyada iyot eksikliğinin dağılımı şekil 2.11’de gösterilmiştir (1,35,38).

**Toplumda iyot durumunun saptanması:** Ulusal “iyot eksikliklerine bağlı bozukluklar”ın kontrol programlarının temelini toplumda iyot durumunun belirlenmesi oluşturur. İyot eksikliği olan toplumlarda durumun belirlenmesi ve “iyot eksikliklerine bağlı bozukluklar”ın monitorizasyonu için üç ana komponent gereklidir. 1) İdrar iyot düzeyinin saptanması, 2) Tiroid boyutunu saptama ve guatr

prevalansını belirleme, 3) Serum TSH, tiroid hormonları ve tiroglobulin düzeyini saptama.

**Tablo 2.3.** İyot Eksikliğine Bağlı Bozuklukların Dağılımı

<b>Fötus</b>
Abortus
Ölü doğum
Konjenital anomaliler
Perinatal mortalitede artış
Endemik kretenizm
<b>Yenidoğan</b>
Neonatal guatr
Neonatal hipotiroidi
Endemik mental retardasyon
Tiroid dokusunun nükleer radyasyona duyarlılığında artış
<b>Çocuk ve adolesan</b>
Guatr
(Subklinik) hipotiroidi
Mental fonksiyonlarda azalma
Fiziksel gelişmede gerilik
Tiroid dokusunun nükleer radyasyona duyarlılığında artış
<b>Erişkin</b>
Guatr ve komplikasyonları
Hipotiroidi
Mental fonksiyonlarda azalma
Yaşlılarda spontan hipertiroidi
İyot-ile uyarılan hipertiroidi
Tiroid dokusunun nükleer radyasyona duyarlılığında artış



Genelde toplumda örnek seçiminde en ulaşılabilir grup olarak okul çağı çocukları alınmaktadır. Total örnek boyutu olarak ise 10-14 yaş arası 200 birey yeterlidir (39). Serum tiroglobulin düzeyi toplumda iyot eksikliğinin bir belirleyicisidir. Düşük tiroglobulin düzeyleri iyotun yeterli olduğunu yansıtır (40).

İdrar iyotu ölçümünde eskiden gr/kreatinine oranlanarak iyot düzeyi verilmekteydi. Ancak kreatinin toplumun beslenme durumu ile değişkenlik göstermektedir. Ayrıca idrar örneği buzdolabında olmazsa idrar kreatinini 3 gün içinde bozulurken, iyot stabil kalır ve yanlış sonuçlara neden olabilir (41-43). Günlük iyot gereksinimi erişkinler için 150 µg/gündür. Günlük tuz tüketimi daha önce 10-15 g/gün olarak belirtilirken, günümüzde hipertansiyon nedeniyle tuz tüketimi 3-6 g/gün olarak önerilmektedir. Ev tuzunun iyotlanması yanında besi hayvanlarının gıdalarına da iyot desteği yapılmalıdır. Bunu sağlamak için kullanılan iyot (150 µg/günü) 20-40 µg/kg'a denk gelmektedir (39,44).

Tuzların iyotlanması bazen güç olmakta, sosyoekonomik nedenlerle toplumun tüm kesimine sistemik olarak iyotlu tuz dağıtımını yeterli olamayabilmektedir. Bu amaçla iyotlu yağ kullanımı önerilmiş ve ilk kez 1960 yılında kullanılmıştır (45). Tek bir iyotlu yağ enjeksiyonunun dahi 4,5 yıla kadar etkisinin sürebildiği belirtilmektedir (46). Bir başka çalışmada endemik kretenezmin olduğu bölgede gebelik öncesi uygulanan iyotlu yağ enjeksiyonu fetal ve yenidoğan ölümlerini azaltmıştır (47). Ayrıca enjeksiyonda sonra 1-3 ay içinde guatr oranı azalma göstermektedir. İyot eksikliğine bağlı bozuklukları önlemek için iyotlu yağ kullanımı Latin Amerika, Afrika, Asya ve Doğu Avrupa'dan yoğun olarak bildirilmiştir (45,48). Yeryüzünde 1974'den beri yaklaşık 20 milyon iyotlu yağ enjeksiyonu yapılmış, nadiren lokal abse oluşumu dışında yan etki bildirilmemiştir. Buzdolabında saklamaya gerek olmaması avantaj olmakla beraber uygulamada enjektör ve eğitimli dağlık personeli gerektirdiğinden oral prepatlara yönelinmiştir. Oral preparatların etki süreleri aynı dozdaki enjektör formların yarı ömrü kadardır (49-51). İyotlu yağ uygulaması diğer yöntemlerin uygulanabilir olmadığı bölgelerde yapılmaktadır. Ağır "iyot eksikliklerine bağlı bozukluklar"ı kontrol etmek için henüz etkin olarak tuzların iyotlanması başlanmadan önce uygulanmaktadır. Özellikle Asya ve Afrika'da aşılama programları ile birlikte sürdürülmektedir. Hedef grubu 0-

2 yaş arası çocuklar oluşturur. İki-5 yaş arası çocuklar ve doğurganlık çağındaki kadınlar diğer önem sırasına sahip hedef gruplardır (52).

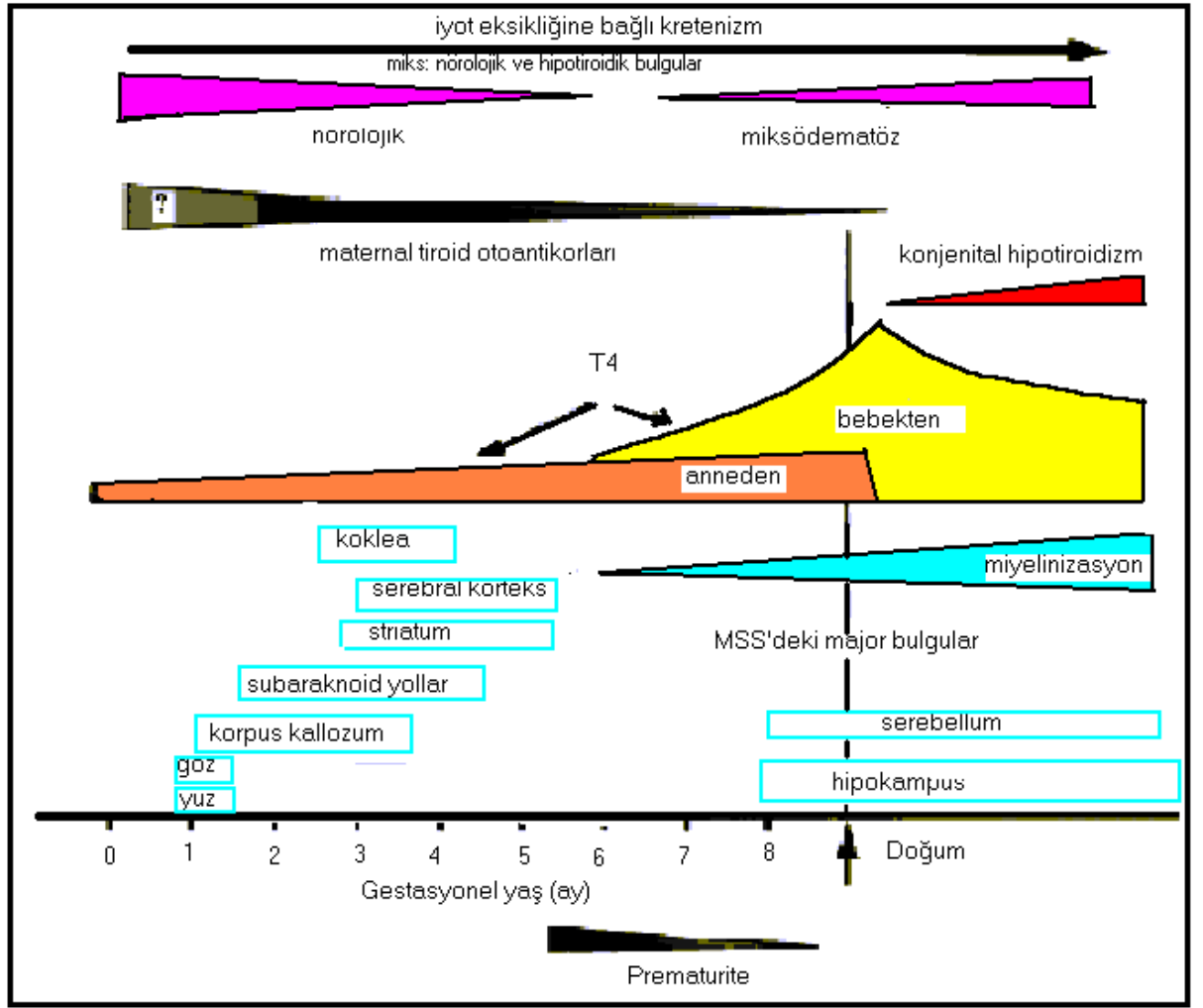
Diğer metodlar arasında sayılan ekmeği iyotlamanın da etkin olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel sütlerde iyodofor teknolojisinin kullanımı sütün iyot içeriğinin yüksek olmasına neden olmuştur. Süt pek çok batı ülkesinde başlıca iyot kaynağı haline gelmiştir (35). Suların iyotlanması ile toplumlara kolay ulaşılması sağlanmaktadır. Ancak geniş ulusal programlarda iyotlu tuzdan daha pahalıdır (53).

Pek çok ülkede iyot eksikliği ortadan kaldırılmıştır. Ancak yoğun çabalara rağmen halen dünya nüfusunun %35,2'sinde idrar iyot düzeyi 100 µg/l'nin altındadır (54).

**Föetal dönemde iyot eksikliği:** Fötustaki iyot eksikliği annedeki iyot eksikliğinin sonucudur. İyot alımında azalma annede tiroid hormonlarının yetersiz sentezine ve fötusta yetersiz tiroid hormon düzeyine yol açar. Bu da gelişmekte olan beyini olumsuz etkileyerek mental geriliğe yol açar (35, 55).

Tiroid hormonlarının fizyolojik rolü hücre diferansiasyonu ve gen ekspresyonu üzerine spesifik etki ile farklı gelişimsel evreleri koordine etmektir. Tiroid hormonlarının etkisi T3'ün nükleer reseptörlere bağlanarak beyin farklı bölgelerinde spesifik gen ekspresyonunu düzenlemesi ile oluşur. T3 beyinde lokal olarak hücre içinde T4'ün tip II deiyodinaz aracılığı ile dönüşmesi sonucu oluşur (56-58).

Beynin büyümesinin en hızlı olduğu iki dönem gebeliğin 3. ve 5. haftası arası (birinci ve ikinci trimestr) ve üçüncü trimestrden 2-3. yaşlara kadar olan dönemdir. İlk dönem nöronal çoğalma, migrasyon ve organizasyonun olduğu evreyi kapsar. İkinci dönemde ise özellikle glial hücre çoğalması, migrasyonu ve miyelinizasyonu oluşur. İlk dönem de tiroid hormonu desteği büyük oranda anneye bağlı iken, ikinci dönemde bebeğin kendi ürettiği hormonlar devreye girer (Şekil 2.12) (59,60).



**Şekil 2.12.** Santral sinir sistemindeki başlıca gelişim dönemleri ve iyot eksikliğinden etkilenme

İnsanda intrauterin 6. haftada çöломik sıvıda T4'ün saptanması, buna karşın ancak 24. haftada fetal tiroid dokusunun işlev kazanması, anneden geçen T4'ün önemini yansıtır (61). Fetal iyot yakalama intrauterin 10. haftada başlamaktadır (62). Erken fetal dönem ile midgestasyonel dönem arasında fetüste bulunan tiroid hormonlarının büyük bir kısmı anne kaynaklıdır. Anneden bebeğe transfer geç gestasyonel döneme kadar sürer. Kord kanında ölçülen tiroid hormonlarının %30'a kadar ulaşabilen bölümünün anne kaynaklı olduğu bildirilmiştir (63).

Ağır iyot eksikliğine bağlı gelişen **Endemik kretinizm** ciddi bir durum olup başlıca nedeni fetal dönemdeki iyot eksikliğidir. Kretinizmli olgularda postnatal



dönemde de iyot eksikliği sürmektedir. Nörolojik ve miksödematöz olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. İleri derece mental gerilik, deaf mutizm ve motor spastisite nörolojik kretinizminin karakteristik bulgularıdır. Görme etkilenmemiştir. Çok ağır olgular dışında otonomik, vegetatif, kişisel, sosyal fonksiyonlar ve hafıza relatif olarak korunmuştur. Sağırılık belirgindir. Olguların %50'sinde saptanır. İşitsel beyin sapı evok potansiyel çalışmalarında koklear ve beyin sapı cevabı alınamaz. Yüksek tonlarda işitme kaybı vardır. Motor bozukluk her iki ekstremitte ve gövdede proksimal rigidite ile karakterizedir. Derin tendon reflekslerinde artış saptanır. El ve ayakların fonksiyonları daha az etkilenmiş olduğundan yürüyebilirler (64-66).

Ağır iyot eksikliği olan bölgelerde belirgin kretinizm yanı sıra toplumun büyük bir kısmında çeşitli derece mental gerilik ve koordinasyon defektleri saptanır. Klinik bulguların nöropatolojik temelini kokleanın, serebral neokorteksin ve korpus striatumun (özellikle putamen ve globus pallidus) tam gelişmemesi oluşturur. Nörolojik kretenlerde guatr ve tiroid disfonksiyonu genel toplumda gözlenen sıklıktadır (67). Nörolojik kretinizmde gelişen nöropatoloji 12-14 hafta ile 20-30. haftalar arasında, yani kortikal ve strial nöron proliferasyonunun ve koklear gelişimin olduğu dönemde meydana gelir. Papua Yeni Gine'deki bir çalışmada saptanan gebeliğin 3. ayında iyot desteğinin başlanması ile kretenezmin azaldığı bulgusu bu veriyi desteklenmektedir (68). Nörolojik kretenezmin başlıca nedeni annedeki iyot eksikliğine bağlı gelişen hipotiroididir. Ayrıca otozomal resesif bir yatkınlığın da rolünün olabileceği belirtilmektedir (35).

Miksödematöz kretenezimli olgular nörolojik kretenlerden daha az mental geriliğe sahiptirler. Ağır büyüme geriliği, maturasyon yetersizliğine bağlı bulgular (nazo-orbital konfigürasyon, mandibula atrofisi), ödem bulguları, miksödem, deride kalınlık ve kuruluk, kuru ve seyrek saç-kaş-kirpikler, cinsel gelişimin geri olması gibi ağır hipotiroidinin tüm bulgularını taşırlar. Genel popülasyona ve nörolojik kretenezimden farklı olarak guatr genellikle yoktur. Guatrın olmaması, görüntüleme yöntemlerinde tiroid volümünün küçük olması, sintigrafide az miktarda heterojen-yamalı tutulum varlığı, iyot uptake'inin normalden az olması bu olgulardaki tiroid atrofisini destekler. Serum T4 ve T3 çok düşük, TSH çok yüksektir. Hipofizer genişleme vardır (35, 69,70).

İyot eksikliği miksödemli kretinizimde altta yatan nedendir. İyot eksikliğinin derecesi ile hastalığın sıklığı koreledir (71). İyot desteği ile sıklığı azalır ve tuz iyotlama programları kesintiye uğradığında olgu sayısı tekrar artış gösterir (72). Ayrıca kretinizmin miksödematöz tipte olması için tiyosiyanat yüklenmesi, Selenyum eksikliği ve tiroid hasarına yol açan immünolojik mekanizmaların varlığı gerekmektedir (72,73).

Nörolojik ve miksödematöz kretinizm arasındaki farklılıklar McCarrison'un gözlemlerine dayanmakta, 1986 yılında epidemiyolojik tanımlama için WHO tarafından da verilmektedir. Ancak bu endemik kretinizm tanımlamasında tartışmalara yol açmıştır. Miks formlarda semptomların sıklık dağılımında bir bölgeden diğerine belirgin farklılıklar vardır. Bu karışıklığın ana nedeni hastalığın etyolojisinin bilinmemesidir (35,74).

Son 10-15 yılda endemik kretinizmin anlaşılmasında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Batı Çin'de, Boyages ve ark ile Harpern ve ark. nın yaptığı geniş çalışmalarda her iki tip kretinizimde de aynı oranlarda nörolojik bozukluk saptamışlardır (66,67). Birkaç yıl sonra benzer bir gözlem de Tayland'dan bildirilmiştir. Entelektüel ve nörolojik bozukluğun sıklığının tüm kretinizim tiplerinde aynı olması primer patofizyolojik bozukluğun inuterin erken gestasyonel dönemde olduğunu düşündürmüştür. Yazarlar tüm nörolojik anomalilerin iyot eksikliğine ikincil gelişen hem maternal hem fetal hipotiroksinemi sonucu olduğu, postnatal olarak hipotiroidinin sürdüğü olgularda miksödematöz kretinizm geliştiğini öne sürmüşlerdir (75).

Miksödematöz endemik kretinizimde aynı zamanda selenyum eksikliği ve tiyosiyanat fazlalığı olduğunu belirtmişler, sadece fetus tarafından sentezlenen değil anne tarafından da sentezlenen tiroid hormonlarının erken fetal yaşamdaki önemini vurgulamışlardır (76,77).

Selenyum eksikliği hem tiroid atrofisine, hem de annede periferde T4'ün T3'e dönüşümünü azaltarak (tip I deiyodinazı azaltıp) bebeğe daha çok T4'ün transfer olmasına neden olmaktadır. Böylece bebekteki nörolojik hasar kısmen önlenmiş olur. Bu bulgu iyot eksikliği ile birlikte SCN yüklenmesi ve selenyum

eksikliği olan Afrika'lı çocuklarda tiroid yetmezliği bulgularının neden nörolojik bulgulardan daha belirgin olduğunu açıklamaktadır. Halen bazı konular tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da endemik kretinizm etyopatogenezindeki bu hipotez önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir (78).

**Yenidoğan döneminde iyot eksikliği:** İyot eksikliği olan bölgelerde bebek ölümlerinde artış olduğu bilinmektedir. Zaire'de yapılan iyotlu yağ kullanımı ile ilgili kontrollü bir çalışmada iyot eksikliğinin perinatal mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada iyotlu yağ enjeksiyonu ile bebek ölümlerinde belirgin azalma olmuş, bebeklerin doğum ağırlıklarında artış gözlenmiştir (79). Nedeni ne olursa olsun düşük doğum ağırlığı konjenital anomali sıklığında artışa ve çocukluk çağı boyunca yüksek riskli bir yaşama yol açar. Çin'de ağır iyot eksikliği bulunan bir bölgede suların iyotlanması sonucu bebek ölümlerinde azalma saptanmış, bu da ulusal bebek ölüm oranının azalmasında önemli bir rol oynamıştır (80).

Yenidoğanda beyin büyümesinin ancak 1/3'ünü tamamlamıştır ve 2. yılın sonuna kadar bu artış sürer. Yeterli iyot desteğine bağımlı olan tiroid hormonları normal beyin gelişimi için gereklidir (81).

İyot eksikliği yörelerinde iyot eksikliğinin derecesine göre yenidoğanlarda dekompanse ağır hipotiroidi ya da sınırda hipotiroidi sıklığı artmaktadır. Yenidoğanın geçici hipotiroidisinin iyot eksikliği yörelerinde daha sık olduğu bilinmektedir. Gelişmekte olan ve **çok ağır iyot yetersizliği** olan ülkelerde doğumdan hemen sonra umbilikal ven kanı alınmakta ve neonatal dekompanse hipotiroidi serum T4 düzeyinin 3 µg/dl'nin altında olması, TSH'nın 100 mIU/ml'den fazla olması ile tanımlanmaktadır. Kuzey Hindistan'da çok ağır derece iyot eksikliği olan bölgelerde toplumun %50'sinden fazlasında idrar iyot düzeyi 25 µg/kreatinin'den az olup, neonatal hipotiroidi insidansı 1000 doğumda 75 ile 115 arasındadır. Hafif iyot eksikliği bölgesi olan Delhi'de ise insidans 1000'de 6'ya inmektedir (35,82). Benzer bir gözlem Zaire'de yapılmış ve yenidoğanlarda biyokimyasal hipotiroidi %10 oranında bulunmuştur. Eğer eksiklik düzeltilmezse hipotiroidi süt çocukluğu ve çocukluk döneminde devam eder. Sonuçta mental ve fiziksel gelişimde gerilik ortaya çıkar (35). Hafif derece iyot eksikliği olan bölgelerde bile bebeklerin tiroid fonksiyonları dekompanse olabilir (83).

Yenidoğan ve çocuklarda iyot eksikliğinin önemli bir yönü de tiroid bezinin radyoaktif etkilere daha duyarlı olmasıdır. Delange tiroid bezinin radyoiyot alımının hayatın ilk yıllarında maksimum olduğunu, erişkin döneme ulaşıldıkça etkilenmenin progresif olarak azaldığını belirtmiştir. Tiroid bezindeki iyot döngüsü küçük çocuklarda en yüksek düzeydedir. Erişkinlerdekinin 20-30 katına ulaşmaktadır. İyot eksikliğinde yeterli tiroid hormon sentezini sağlayabilmek için bu döngü daha da artmaktadır. Bu nedenle yenidoğan ve küçük çocuklarda iyot eksikliğine duyarlılık daha fazladır. Radyoiyot etkisinden korunmak için iyot eksikliğinin düzeltilmesi önemli bir koruyucu faktördür (35).

## **2.7. PRENATAL-PERİNATAL VE POSTNATAL İYOT YÜKLENMESİNİN OLUŞTURDUĞU SORUNLAR:**

İyot yüklenmesi akut ya da kronik olmasına ve etkilenen yaş gruplarına göre farkı bulgulara yol açabilmektedir. İyot yüklenmesine en duyarlı olan gruplar gebeler ve yenidoğanlardır. Akut iyot yüklenmesi olduğunda reversibl olarak tiroid fonksiyonları inhibe olmaktadır. Uzun süreli iyot yüklenmesine bağlı toplumda en sık görülen bulgu ise guatr ve subklinik hipotiroidi sıklığında artıştır. Bunun yanı sıra adolesan ve erişkin yaş grubunda daha fazla olmak üzere hipertiroidi, tiroidit ve tiroid kanseri görülebilmektedir (39,84,85).

Fazla miktarda alınan inorganik iyotun tiroid bezinde iyodid organifikasyonunu bozarak hipotiroidi ve guatra neden olması Wolff-Chaikoff etkisi olarak tanımlanmaktadır. Resim 1’de nöral tüp defekti lezyonunun iyotlu antiseptiklerle temizlenmesi sonucu oluşan guatr ve hipotiroidi ile belirginleşen Wolff-Chaikoff fenomeni görülmektedir. Resim 2 ise annenin astım nöbeti nedeni ile gebelikte iyotlu öksürük şurubu kullanması sonucu gelişen Wolff-Chaikoff fenomenini yansıtmaktadır.

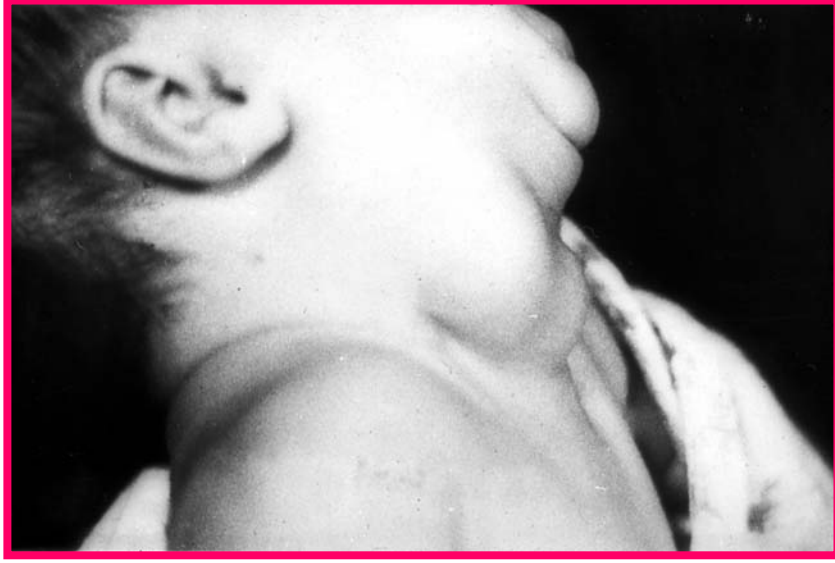


**2. 1a**



**2.1b**

**Resim 2.1a ve b.** Meningomiyelose nedeniyle topikal iyot kullanılarak lokal bakım yapılan yenidoğan bebekte Wolff-Chaikoff etkisi sonucu hipotiroidi ve guatr gelişimi



**Resim 2.2.** İyot yüklenmesine bağlı neonatal guatr gelişimi

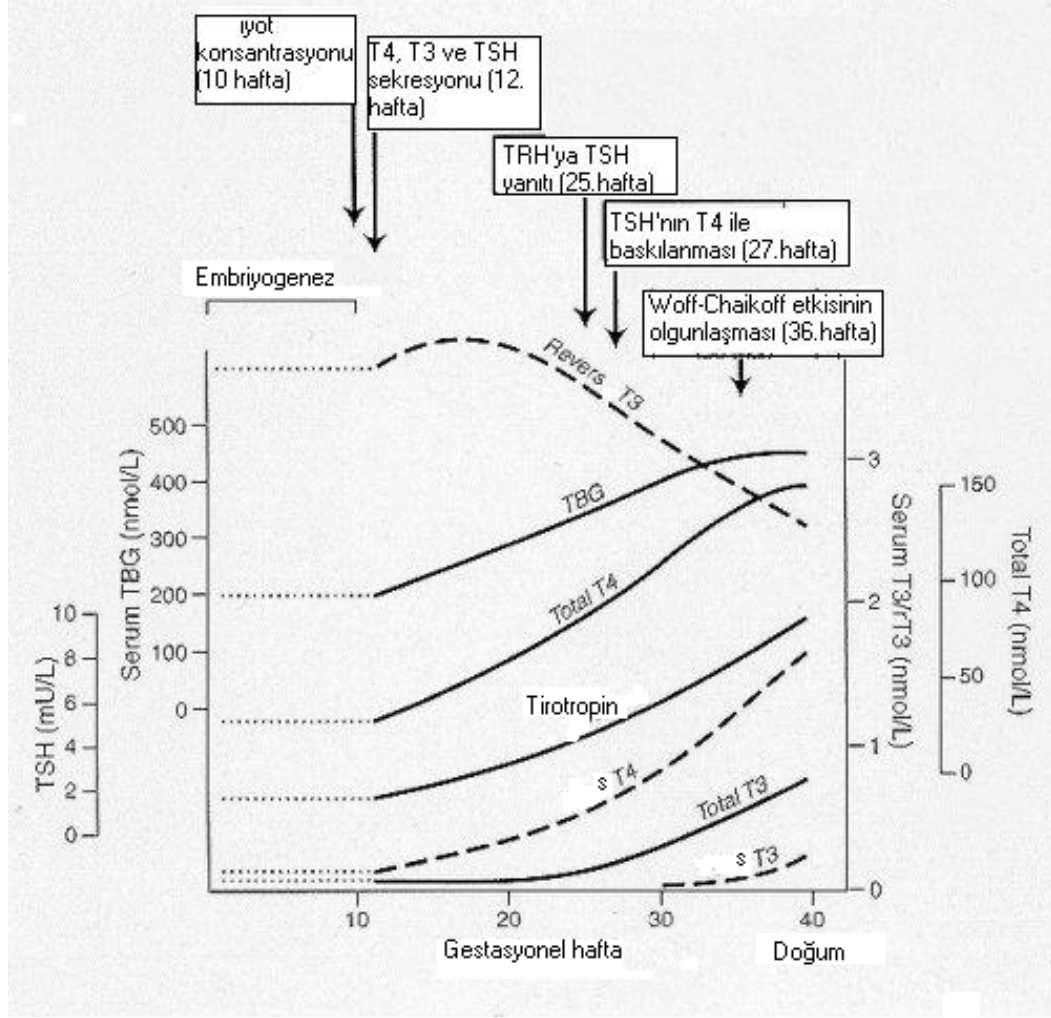
İlk kez II. Dünya Savaşından sonra 1948 yılında Wolff ve Chaikoff tarafından bildirilmiş ve hipertiroidizmin tedavisinde Lugol solüsyonunun başarıyla kullanılmasında altta yatan mekanizma olarak ileri sürülmüştür. Daha sonra 1969 yılında Wolff'un yayınladığı makale tüm dünyada iyot fazlalığının etkileri konusunda geniş olarak referans gösterilmiştir (86). Wolff iyot fazlalığını dört evrede tanımlanmıştır:

1. derece iyot fazlalığı: Günde 200 g'dan biraz fazla iyot alınması ile oluşan bu durumda, pozitif iyot dengesinin uzun sürmesi ile hormon depolarının belirgin olarak artması söz konusudur.
2. derece iyot fazlalığı: Tirotoksik tiroid bezinden iyodin salınımını inhibe edebilen iyot fazlalığıdır.
3. derece iyot fazlalığı: Organik iyodin oluşumunu inhibe eden ve iyodid guatra neden olabilen fazla miktarda iyot alımıdır ki bu durum "Wolff-Chaikoff etkisi" olarak tanımlanmaktadır.
4. derece iyot fazlalığı ise iyotun aktif transportunu durduran çok yüksek miktarda iyot alınmasıdır.

Normal durumda çoğu kişinin iyot yüklenmesi ile başa çıkabildiği belirtilmekle beraber, bazı gruplar iyot yüklenmesine daha duyarlıdır (87). **Yenidoğanlar iyot yüklenmesine en hassas grubu oluşturmaktadırlar.** Annenin gebelikte iyot yüklenmesi bebeklerinde TSH düzeyinde artışa neden olabilir. Nishiyama ve arkadaşları TSH taraması yapılan 37724 bebekten 34'ünde yüksek TSH düzeyleri saptamışlardır. Bu bebeklerin 15'inde TSH yüksekliği yapacak neden olarak gebelikteki iyot yüklenmesini sorumlu tutmuşlardır (88). İyot yüklenmesinin yenidoğan hipotiroidi taramalarında geçici hipotiroidi sıklığını arttırarak yalancı pozitiflik sıklığında artışa neden olduğu bildirilmektedir (89,90).

Fötüs intrauterin 10. haftada iyotu konsantre etmeye başlar. Onikinci haftadan sonra kendi tiroid hormonu üretimine başlayan fötusta, TRH'ya TSH yanıtı 25. haftada, TSH'nın T4 ile inhibisyonu 27 haftada gelişmektedir. Annedeki iyot fazlalığına bağlı Wolff-Chaikoff etkisi ise intrauterin 36. haftadan sonra görülebilmektedir (Şekil 2.13). Bu nedenle annenin doğum öncesi iyot yüklenmesinin bebeği etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Perinatal iyot yüklenmesinin en önemli nedeni anne ve bebekte iyotlu antiseptiklerin lokal uygulanmasıdır. Doğum sırasında anneye ya da doğumdan sonra özellikle göbek bakımı için bebeğe uygulanan topikal iyot ile bebeklerde iyot yüklenmesi oluşabilmektedir (91). İyot topikal uygulama ile kolaylıkla deriden ve mukozalardan emilmektedir. Ayrıca amiodaron, kontrast madde gibi iyot içeren bileşiklerin alınması iyot yüklenmesine yol açabilmektedir (92). Yenidoğanlara uygulanan topikal iyot Wolff- Chaikoff etkisiyle tiroid hormon sentez ve salınımını inhibe edebilir (91).



**Şekil 2.13. Gebelik sürecinde fütusta tiroid hormon düzeyleri ve tiroid fonksiyonlarının olgunlaşma evreleri**

Yenidoğanlarda derialtı yağ dokusu az olduğundan iyotun topikal emilimi daha fazladır. Özellikle prematürel hem immatür tiroid aksı hem deri altı yağ dokusunun azlığı nedeniyle iyot yüklenmesinden kolaylıkla etkilenmektedirler (93).



### 3. OLGULAR VE YÖNTEM

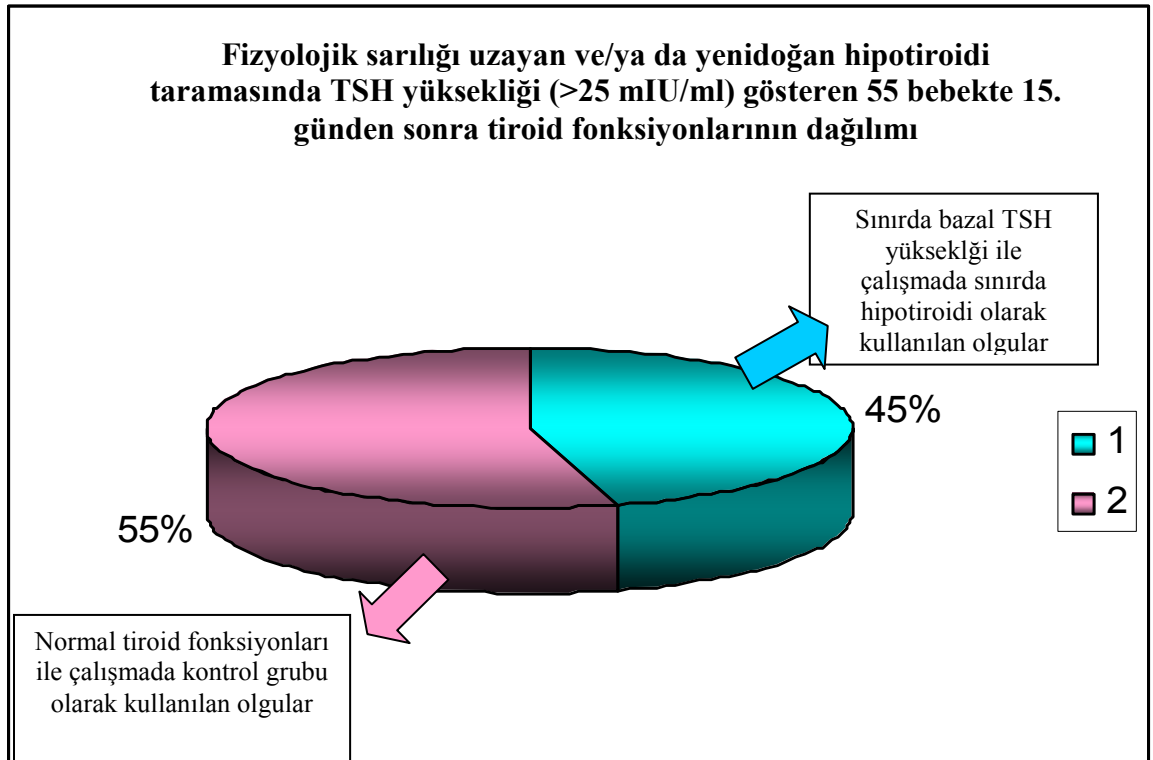
Çalışmaya fizyolojik sarılıklarının uzaması ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında bazal sensitif TSH değerleri  $>25$  mIU/ml olup geri çağırılan ve tiroid fonksiyon testleri denetlenen zamanında doğmuş, sağlıklı ve 15 günden büyük 55 yenidoğan alındı. Fakültemiz Kadın Doğum kliniğinde doğan bebeklerde yaşamın ilk gününden sonra 1 damla topuk kanından “Neonatal TSH I<sup>125</sup> IRMA” kiti ile konjenital hipotiroidi taraması yapılmaktadır. Bu taramada TSH  $<25$  mIU/ml ise normal kabul edilmekte, TSH’da sınırda yükselme (TSH 25-49 mIU/ml) ve belirgin yükselme gösteren (TSH  $>50$  mIU/ml) bebekler geri çağırılıp serumda tiroid hormonları ölçülmektedir. Taramada yüksek TSH gösterenlerin yanı sıra yenidoğan taramasından geçmiş ya da geçmemiş ancak yenidoğan döneminde fizyolojik sarılığı uzamış bebekler de çalışma grubuna dahil edildi. Bu özellikleri gösteren 55 bebekten sınırda hipotiroidi özelliği gösteren 25 bebek hasta grubunu, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan 30 bebek ise kontrol grubunu oluşturdu (Şekil 3.1). Çalışmaya alınan bebeklerin hiçbirinde, taramada yüksek TSH ( $>25$  mIU/ml) gösterenler de dahil olmak üzere kontrol testlerinde dekompanse primer hipotiroidi saptanmadı. Tüm bebeklerin yaşları 15 gün ile bir ay arasında değişmekteydi ve tüm bebekler sadece anne sütü ile besleniyorlardı. Sınırdaki hipotiroidi tanısı aşağıdaki ölçütlere göre konuldu:

- 1) Serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), total T3 (tT3), total T4 (tT4) değerleri normal sınırlarda,
- 2) Bazal TSH düzeyleri 20mIU/ml’nin altında, 5 mIU/ml’nin üstünde,
- 3) TSH blokan antikorları negatif

Serum TSH, hTg, sT3, sT4, tT3 ve tT4 ölçümleri Roche® Elecsys reagen kitleri kullanılarak “electrochemiluminescence immunoassay” yöntemi ile; TSH-Reseptör Antikoru (TRAb) düzeyleri ZenTech® reagen kiti kullanılarak ‘Radioreceptor assay’ yöntemi ile AÜTF Endokrinoloji laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya ilgili bilgilendirilmiş ebeveyn onayı alındıktan sonra bu bebeklerde ve annelerinde spot idrarda iyot düzeyleri çalışıldı. Anneler bilgilendirilerek, idrar örnekleri annelerin ve bebeklerin sabah ilk idrarı olacak şekilde alındı. İdrar örnekleri deiyodine tüplere alınarak çalışılana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. İyot düzeyleri Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği kalorimetrik metot olan Sandell-Kolthoff reaksiyonuna dayanılarak kalorimetrik'ceric iyon arsenous acid wet ash' metodu ile AÜTF Endokrinoloji laboratuvarında ölçüldü (94). Ölçüm sırasında Fisher® reagenleri ve Spectronic 20, Genesis® otoanalyzer kullanıldı. Sonuçlar  $\mu\text{g/L}$  olarak hesaplandı.

İyot düzeylerine göre olgular hafif-orta-ağır iyot eksikliği, normal iyot düzeyi, iyot fazlalığı gösterenler olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 3.1). Ayrıca iyot düzeylerine göre tahmini günlük iyot alımları belirlendi (Tablo 3.2).



**Şekil 3.1.** Fizyolojik sarılığı uzayan ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında TSH yüksekliği gösteren 55 bebekte tiroid fonksiyonlarının dağılımı

Annelerin bilinen bir tiroid hastalığının olup olmadığı, herhangi bir ilaç kullanıp, kullanmadıkları, doğum şekilleri, ailede guatr varlığı sorgulandı. Kronik tiroiditli anne ve bebekleri çalışma dışı bırakıldı.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:**

Minitab® istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak alındı. Çalışmanın şematik özeti ve karşılaştırılan parametreler Tablo 3.3'de verilmiştir. Sonuçlar **tüm bebeklerde ve annelerinde iyot durumu ve annenin iyot durumunun bebeğe yansması; sınırda hipotiroidik bebeklerin iyot durumunun dağılımı ve annedeki iyot durumunun bebeğe yansması; ve kontrol grubundaki bebeklerdeki iyot durumunun dağılımı ve annelerin iyot durumunun bebeğe yansması** şeklinde irdelendi. Sınırda hipotiroidi ve kontrol grubunun sonuçları birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Etik Komite onayı:** 12 Ocak 2004 tarihinde 44-1085 sayılı karar ile alındı.

**Tablo 3.1.** Çalışmanın şematik özeti ve karşılaştırılan parametreler

ÇALIŞMANIN ŞEMATİK ÖZETİ			
	DENETLENEN PARAMETRELER		
	BEBEKLER		ANNELER
SINIRDA HİPOTİROİDİ GRUBU (n:25)	TSH fT4 sT4 tT3 sT3	hTg TRab İdrar iyotu	İdrar iyotu
KONTROL GRUBU (n: 30)	TSH fT4 sT4 tT3 sT3	hTg İdrar iyotu	İdrar iyotu

KARŞILAŞTIRILAN PARAMETRELER	
TSH	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
TT4	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
ST4	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
TT3	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
ST3	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
hTg	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu
İdrar iyotu	Sınırdaki hipotiroidi grubu X Kontrol grubu

**Tablo 3.2.** İyot düzeylerine göre iyot durumunun derecelendirmesi(12)

Median idrar iyotu ( $\mu\text{g/l}$ )	İyot alımı	iyot durumu
< 20	<b>Yetersiz</b>	<b>Ağır iyot eksikliği</b>
20–49	<b>Yetersiz</b>	<b>Orta derecede iyot eksikliği</b>
50–99	<b>Yetersiz</b>	<b>Hafif iyot eksikliği</b>
100–199	<b>Yeterli</b>	<b>Optimal iyot alımı</b>
200–299	<b>Yeterliden fazla</b>	<b>Duyarlı gruplarda iyotlu tuz kullanılmasından sonra 5-10 yıl içinde iyota bağlı hipertiroidi gelişme riski</b>
□□300 ve üzeri	<b>Fazla</b>	<b>İyota bağlı hipertiroidi, otoimmün tiroidit gibi sorunlarda artış riski</b>

**Tablo 3.3.** İdrar iyot düzeylerine göre tahmini günlük iyot alımı(63)

İdrar iyot konsantrasyonu ( $\mu\text{g/l}$ )	Tahmini günlük iyot alımı ( $\mu\text{g/gün}$ )	İyot durumu
<20	<30	Ağır iyot eksikliği
20-49	30-74	Orta derecede iyot eksikliği
50-99	75-149	Hafif derecede iyot eksikliği
100-199	150-299	Optimal iyot alımı
200-299	300-449	Yeterliden fazla
>299	>499	Fazla

## 4. BULGULAR

Fizyolojik sarılıklarının uzaması ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında bazal TSH değerleri  $>25$  mIU/ml olup geri çağırılan ve tiroid fonksiyonları denetlenen 55 bebekten sınırdaki (borderline) hipotiroidi (n: 25) tanısı alanlarla, tiroid fonksiyonları normal bulunarak kontrol grubu olarak kullanılan (n:30) olguların bireysel tiroid fonksiyonları, anne ve bebek idrar iyot düzeyleri tablo 4.1 ve tablo 4.2’de verilmiştir. **Olgularımızda tiroid disfonksiyonu saptanan 25 bebeğin tümünde bozukluk sınırdaki hipotiroidi (borderline hipotiroidi) özelliği göstermiştir.** Kontrol tiroid fonksiyonları denetiminde yenidoğan taramasında yüksek TSH ( $>25$  mIU/ml) düzeyi gösteren 27 bebekten 10’unda sınırdaki hipotiroidi bulguları saptanırken, 17’sinde tiroid fonksiyonları tamamen normal değerler göstermiştir. Yenidoğan hipotiroidi taramasında TSH değerleri normal kontrol grubu ile sınırdaki hipotiroidi gösteren bebekler arasında farklılık göstermemiştir (Kontrol grubunda  $38.6\pm 13.01$  mIU/ml, sınırdaki hipotiroidik bebeklerde  $32.28\pm 7.59$  mIU/ml, p: 0,09). Olguların demografik özellikleri tablo 4.3’de özetlenmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri değerlendirildiğinde 27 bebekte uzamış sarılık, 7 bebekte uzamış sarılık ve taramada TSH yüksekliği, 21 bebekte sadece taramada TSH yüksekliği söz konusuydu. Tüm bebeklerin yaş ortalaması 23,01 gün (16-30 gün) olup, sınırdaki hipotiroidili olgularda 21,52 gün (16-30 gün); kontrol grubunda 24,16 gün (17-30 gün) olarak saptanmıştır.

Tüm annelerin yaş ortalamaları 29,45 yıl (21-40 yıl), sınırdaki hipotiroidi grubunda 29,36 yıl (21-40 yıl), kontrol grubunda 29,56 yıl (23-39 yıl) olarak gözlenmiştir. Hiç bir annede yakın zamanda iyotlu preparatlar ile karşılaşma, geçmişte ve halen mevcut bir tiroid hastalığı, guatrojenik ilaç ve tiroid ilaç alım öyküsü saptanmadı. Annelerin yaşadığı yer %96,4 (53/55) oranı ile Ankara ve ilçelerini içermekteydi.

Tüm gebelikler sorunsuz geçmiş, bebekler zamanında sezeryan ya da normal vaginal yolla doğmuşlardı. Sezeryan ile doğma oranı sınırdaki hipotiroidili yenidoğanlarla (%36), kontrol grubu (%40) arasında farklılık göstermiyordu.

Annelerin tümünde gebelik süresince iyotlu preparatlar kullanımı söz konusu olmamasına karşın, prenatal etkilenmeye neden olabilecek doğumda vaginal temizlik için ya da sezeryan operasyonu sırasında topikal iyot kullanımı dikkati çekiyordu.

Uzamış sarılık nedeniyle tiroid fonksiyonları denetlenen sınırdaki hipotiroidi tanısı alan ya da normal bulunan bebeklerin tiroid fonksiyonları ve idrar iyot düzeyleri ve bunların karşılaştırılması Tablo 4.4'da verilmiştir. Sınırdaki hipotiroidi seçiminde ölçüt alınan  $20 \text{ mIU/ml} < \text{TSH} > 5 \text{ mIU/ml}$  ortalaması tiroid disfonksiyonu gösteren grupta  $12,4 \pm 3,92 \text{ mIU/ml}$ , kontrol grubunda ise  $4,23 \pm 1,26 \text{ mIU/ml}$  olarak bulundu. Serum sT3 (Sınırdaki hipotiroidi grubu:  $5,25 \pm 1,08$ , kontrol grubu:  $7,45 \pm 1,74 \text{ pmol/L}$ , p değeri: 0,27), sT4 (Sınırdaki hipotiroidi grubu:  $14,57 \pm 3,47$ , kontrol grubu:  $12,75 \pm 2,53 \text{ pmol/L}$ , p değeri: 0,299), tT3 (Sınırdaki hipotiroidi grubu:  $2,78 \pm 0,6$ , kontrol grubu:  $2,86 \pm 0,64 \text{ nmol/L}$ , p değeri: 0,29), tT4 (Sınırdaki hipotiroidi grubu:  $9,09 \pm 3,48$ , kontrol grubu:  $10,15 \pm 2,24 \text{ mikrog/dl}$ , p değeri: 0,244) düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermemekteydi. hTG düzeyleri sınırdaki hipotiroidi grubunda kompensasyon çabasını yansıtmak üzere kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ( $130,03 \text{ ng/ml}$ 'ye karşın  $55,98 \text{ ng/ml}$ , p: 0.008). Ortalama idrar iyot düzeyleri sınırdaki hipotiroidi saptanan bebeklerde ( $432 \pm 129,9 \text{ } \mu\text{g/l}$ ), kontrol grubuna göre ( $271,5 \pm 133,7 \text{ } \mu\text{g/l}$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu (p <0.04). Buna karşın her iki grubun annelerinin idrar iyot düzeyleri karşılaştırıldığında sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerin ve kontrol grubundaki bebeklerin annelerinin idrar iyot düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık dikkati çekmedi (p >0.05).

**Tablo 4.1.** Sınırdaki hipotiroidili bebeklerin dökümü

Hasta no	Adı ve Soyadı	Doğum Şekli	Yaş (gün)	BAŞVURU NEDENİ	Tarama TSH değerleri	KONTROL TİROİD FONKSİYON TESTLERİ						TRAb	Bebek idrar iyotu (µg/l)	anne iyot (µg/l)
						bTSH (mIU/ml)	tT3 (nmol/L)	sT3 (pmol/L)	tT4 (µg/dl)	sT4 (pmol/ml)	hTG (ng/ml)			
1	ZSÖ	SVY	27	US*	-	12.68	1.92	4.1	8.29	12.75	-	negatif	414	1
2	ZA	SVY	16	Taramada yTSH**	41.4	7.46	-	7	-	17.2	69.5	negatif	399	249
3	EKA	sectio	30	US ve Taramada yTSH	25.9	18,5	-	5.02	-	22.52	221.5	negatif	384	78
4	HA	SVY	15	US	-	6.25	-	6.52	-	19.44	192.7	negatif	240	1
5	MA	SVY	22	US	-	8.26	-	6.68	-	17.02	54.8	negatif	432	372
6	YD	SVY	28	US	-	11,4	2.59	6.2	19.34	20.9	90.4	negatif	315	40
7	CK	sectio	25	US	-	8.04	2.41	6.41	11.42	23	145	negatif	321	90
8	CT	sectio	27	US	-	7.84	2.06	6.64	7.59	18.4	-	negatif	396	116
9	KA	SVY	25	US	-	7.98	2.62	7.66	16.3	19.3	59.1	negatif	>450	1
10	EK	SVY	27	US	-	10.8	2.6	7.02	12.74	10.9	78.3	negatif	153	42
11	KK	SVY	30	US	-	9.44	3.52	7.86	10.87	16.6	106	negatif	242	2
12	MBE	sectio	22	US	8.3	9.32	1.91	6.65	7.43	16.6	66	negatif	165	1
13	ÖM	SVY	20	Taramada yTSH	28.7	7.25	2.96	6.54	6.54	16.7	155	negatif	113	450
14	BÇ	sectio	27	Taramada yTSH	32.1	6.68	3.78	7.74	11.57	22.7	-	negatif	450	3
15	EBY	sectio	21	Taramada yTSH	51.5	7.45	-	6.96	-	17.8	97.73	negatif	450	279
16	SA	sectio	23	Taramada yTSH	28.5	6.57	-	7	-	15.4	78.6	negatif	450	141
17	BY	SVY	23	Taramada yTSH	29.9	6.63	-	9.5	-	20	-	negatif	438	150
18	BY2	sectio	18	Taramada yTSH	28.8	11.5	-	6.71	-	17.1	243	negatif	246	36
19	EÇ	SVY	26	US	-	14.41	2.85	7.86	8.34	13.7	300	negatif	189	21
20	TT	SVY	20	US ve taramada yTSH	26.9	6.53	3.32	7.75	10.5	19.4	79	negatif	360	137
21	AE	SVY	16	US	-	7.8	-	6.74	-	19.47	158.6	negatif	237	45
22	BK	SVY	20	Taramada yTSH	29.1	7.6	3.74	7.91	13.77	20.11	158.9	negatif	132	159
23	SE	SVY	20	US	-	11.98	3.01	5.27	9.86	9.37	127.9	negatif	159	240
24	BK	sectio	16	US	19.9	12.13	2.53	6.45	9.9	16.39	119.62	negatif	450	450
25	MDG	SVY	22	US	-	7.26	-	5.12	-	15.19	-	negatif	450	450

\*US: Uzamış sarılık

\*\* Taramada yTSH: Taramada yüksek TSH



**Tablo 4.2.** Kontrol grubu bebeklerin dökümü

Hasta no	Adı ve Soyadı	Doğum Şekli	Yaş (gün)	BAŞVURU NEDENİ	Tarama TSH değeri	KONTROL TİROİD FONKSİYON TESTLERİ						TRAb	Bebek idrar iyotu (µg/l)	anne iyot (µg/l)
						bTSH (mIU/ml)	tT3 (nmol/L)	sT3 (pmol/ml)	tT4 (µg/dl)	sT4 (pmol/ml)	hTG (ng/ml)			
1	KG	sectio	21	US	-	3.81	2.65	7.09	9.9	19.9	75	negatif	>450	34
2	HS	SVY	30	US	-	5.14	3.66	6.88	9.16	14.8	41	negatif	137	46
3	GO	sectio	20	US	-	3.66	3.14	6.76	17.8	16.6	58	negatif	90	34
4	BÖ	SVY	26	US	-	4.38	2.98	7.28	10.25	21	72.7	negatif	264	61
5	NK	SVY	20	US	-	2.87	-	6.78	-	15.1	62.62	negatif	198	171
6	AC	SVY	20	US	12.6	5.64	3.13	8.83	9.79	17.2	47	negatif	450	291
7	EÖ	sectio	16	US	-	2.42	3.02	6.04	10.95	15.8	77.7	negatif	450	270
8	CÖ	sectio	23	US	-	1.68	2.26	5.78	7.8	14.8	68	negatif	95	14
9	DK	svy	30	US ve Taramada yTSH	70.6	3.2	-	5.8	-	14.7	35	negatif	146	85
10	ÖT	SVY	29	Taramada yTSH	33.7	3.18	-	9	-	21.6	73	negatif	>450	438
11	MT	SVY	25	Taramada yTSH	57.8	4.15	3.93	10.6	10.41	19.1	73.8	negatif	255	444
12	BA	SVY	17	Taramada yTSH	27.1	2.81	2.13	4.05	14.14	18.6	84	negatif	450	156
13	EÖ	sectio	16	Taramada yTSH	47	4.49	1.26	2.13	10.1	13.7	112	negatif	330	189
14	SC	SVY	25	Taramada yTSH	36.6	3.21	-	8.3	-	18.2	45.42	negatif	345	297
15	ESK	SVY	25	Taramada yTSH	16.6	5.6	-	7.9	-	16.9	21	negatif	318	336
16	GMK	SVY	24	US	23	5.74	3.1	7.21	10.17	21.6	25.4	negatif	378	168
17	SPA	sectio	22	Taramada yTSH	45.5	4.88	-	5.5	-	17.3	18.68	negatif	273	186
18	AA	sectio	25	Taramada yTSH	35.4	4.12	2.49	6.75	10.8	20.8	-	negatif	222	207
19	ZK	sectio	19	US	-	4.95	2.98	6.96	8.6	16.7	38	negatif	78	1
20	EÖ	SVY	25	Taramada yTSH	30.3	1.79	3.97	10.1	11.57	16.6	66	negatif	230	110
21	İYT	sectio	27	US	6.5	1.69	2.61	7.5	7.2	-	97	negatif	75	79
22	SŞ	SVY	30	US ve Taramada yTSH	30.7	4.01	3.73	10.4	12.1	21	36.8	negatif	107	1
23	YT	SVY	22	US ve Taramada yTSH	62	3.38	2.05	5.58	11.11	22.1	54	negatif	440	34
24	UÖB	SVY	23	US ve Taramada yTSH	25.2	2.41	3.01	7.3	9.8	17.5	-	negatif	109	1
25	EA	sectio	20	US ve Taramada yTSH	26.2	2.55	3.23	8.17	10.2	20	25.7	negatif	174	63
26	YÖ	sectio	27	Taramada yTSH	32.1	2.19	2.4	6.18	7.52	16	98	negatif	>450	348
27	EYK	SVY	23	Taramada yTSH	34	1.26	2.39	6.96	8.7	18.7	-	negatif	102	32
28	MHA	sectio	27	US	-	3.06	3.15	6.32	8.8	15.4	16.6	negatif	450	54
29	EG	SVY	20	Taramada yTSH	29	4.37	-	6.54	-	22.1	-	negatif	186	147
30	KY	SVY	23	Taramada yTSH	33.1	4.65	2.66	7.82	10.4	19.7	31	negatif	93	37

**Tablo 4.3.** Olguların demografik özellikleri

	Tüm bebekler (N:55)	Sınırdaki Hipotiroidi grubu (N:25)	Kontrol grubu (N:30)	p değeri
Çalışmaya alınma nedeni	-US*: 27 -Taramada yTSH**: 7 -U S ve Taramada yTSH: 21	-US: 15 -Taramada yTSH: 2 -U S ve Taramada yTSH: 8	-US: 12 -Taramada yTSH:5 -U S ve Taramada yTSH:13	-
Yaş (gün)	23,01±12,51	21,52±11,3	24,16±13,43	>0.05
Cinsiyet (K/E)	27 K/28 E	12 K/13 E	15 K/15 E	>0.05
Guatr varlığı	Yok	Yok	Yok	-
Sezeryan ile doğum (n, %)	21 (%38)	9 (%36)	12 (%40)	>0.05
SVY ile doğum (n, %)	34 (%62)	16 (%64)	18 (%60)	>0.05
Anne yaşı (yıl)	29,45±4,32	29,36±4,74	29,56±3,98	>0.05
Annede gebelikte ilaç kullanımı	-	-	-	-
Doğumda topikal iyot	21 sezeryan +	9 sezeryan +	12 sezeryan +	-
	34 SVY +	16 SVY +	18 SVY +	-
Annenin yaşadığı yer	Ankara 52 Ankara dışı 2	Ankara 24 Ankara dışı 1	Ankara 29 Ankara dışı 1	>0.05
Beslenme şekli	Sadece anne sütü	Sadece anne sütü	Sadece anne sütü	-

\*US: Uzamış sarılık

\*\* Taramada yTSH: Taramada yüksek TSH

**Tablo 4.4.** Annelerin iyot durumları ile birlikte bebeklerin idrar iyot düzeylerinin ve tiroid fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Tüm bebekler	Sınırdaki Hipotiroidi grubu	Kontrol grubu	P değeri
Bebek iyot düzeyi (µg/L)	269,4±134,8	432±129,9	271,5±133,7	0,04
Anne iyot düzeyi (µg/L)	137,74±135,09	137,74±131,7	144,46±141,5	0,34
Tarama TSH düzeyi (mIU/ml)	36,26±11,71	32,28±7,59	38,6 ±13,01	0,09
TSH (mIU/ml)	5,99±3,92	12,4±3,92	4,23±1,26	0,01
sT3 (pmol/l)	6,97±1,48	5,25±1,08	7,45±1,74	0,277
sT4 (pmol/l)	17,85±2,97	14,57±3,47	12,75±2,53	0,299
tT3 (nmol/l)	2,83±0,62	2,78±0,6	2,86±0,64	0,29
tT4 (µg/dL)	10,57±2,77	9,09±3,48	10,15±2,24	0,244
hTg (ng/ml)	105,35±69	130,03±71,68	55,98±21,57	0,008

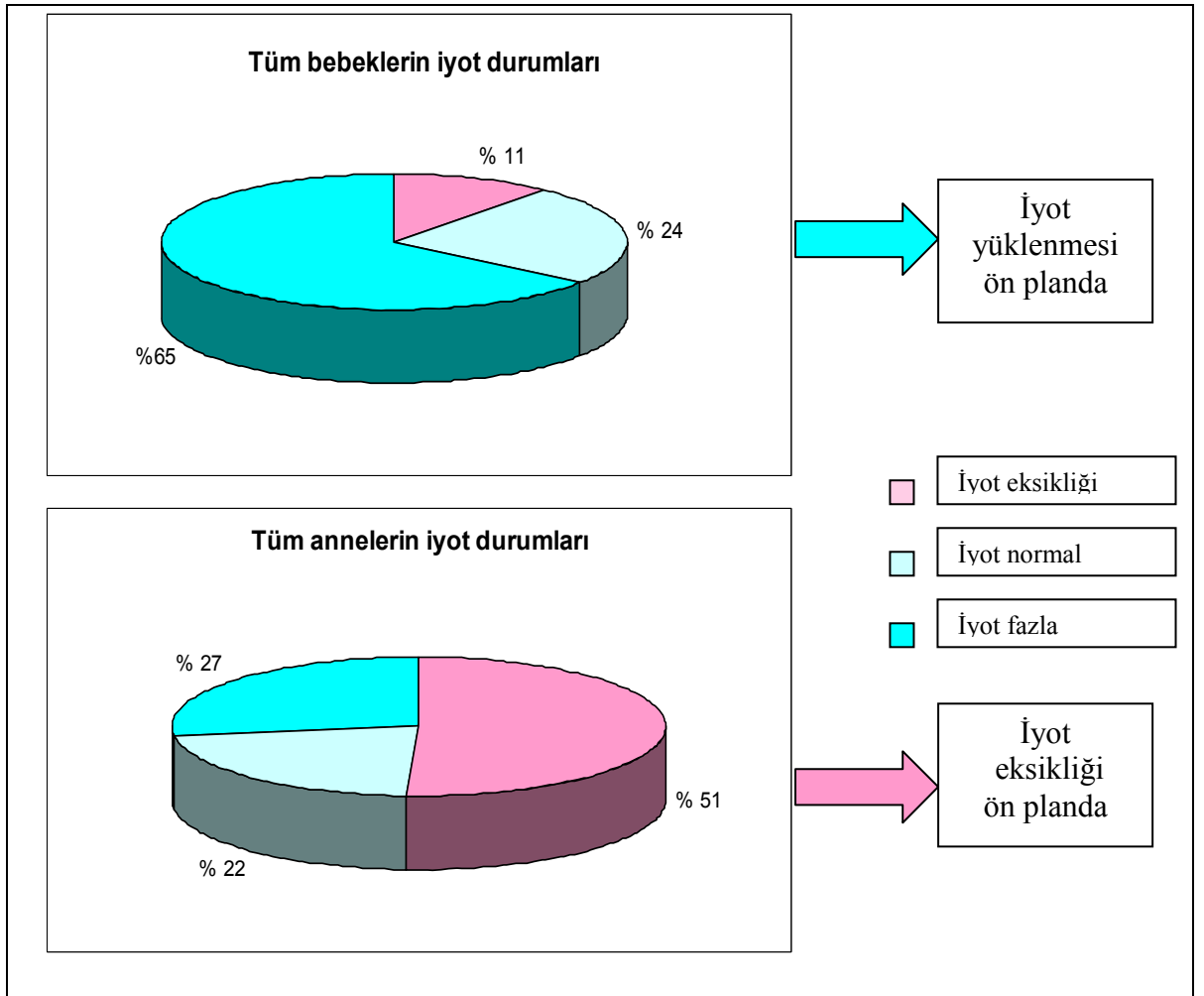
TSH SINIRDA HİPOTİROİD X KONTROL GRUBU p<0,01

Bebek idrar iyotu SINIRDA HİPOTİROİDİ X KONTROL GRUBU p <0,05

hTg SINIRDA HİPOTİROİDİ X KONTROL GRUBU p <0,05

#### 4.1. BEBEKLERİN TİROİD FONKSİYONLARI DİKKATE ALINMADAN TÜM BEBEKLERİN VE ANNELERİNİN İYOT DURUMLARI:

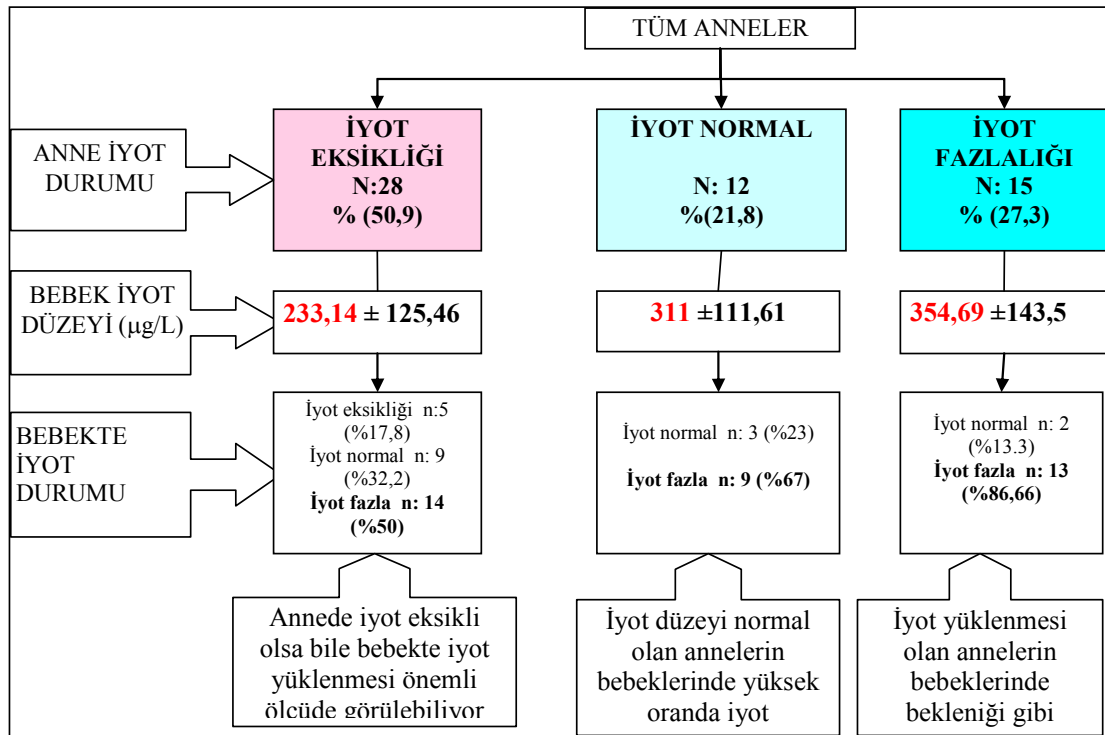
Bebeklerin tiroid fonksiyonları dikkate alınmadan tüm bebeklerin ve annelerinin iyot durumlarının dağılımına bakıldığında tüm bebeklerde **iyot eksikliği %11, iyot fazlalığı %65, normal iyot durumu %24** oranında saptanmış ve **önemli ölçüde iyot yüklenmesi dikkati çekmiştir**. Bu bebeklerin annelerindeki dağılım ise **iyot eksikliği %51, iyot yüklenmesi %27, normal iyot durumu ise % 22** olarak bulunmuştur (*Şekil 4.1*). Bebeklerde iyot yüklenmesinin annelerde iyot eksikliğinin ön planda olması ilginç bir veri olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Tüm bebek ve annelerin iyot durumları

#### 4.1.1. Tüm Bebeklerin Tiroid Fonksiyonları Dikkate Alınmadan Annenin İyot Durumunun Bebeğe Yansımaları:

Tiroid fonksiyonları dikkate alınmadan tüm annelerin iyot durumlarının bebeğe yansımaları Şekil 4.2'de özetlenmiştir. İyot eksikliği gösteren annelerin (%50,9) bebeklerinde %17,8 oranında iyot eksikliği, % 50 oranında iyot yüklenmesi, % 32,1 oranında normal iyot düzeyi saptandı. İyot düzeyi normal olan annelerin bebeklerinin hiçbirinde iyot eksikliği saptanmazken, iyot fazlalığı gösteren 15 anneden doğan bebeklerin %86,66'sı iyot yüklenmesi göstermiştir.

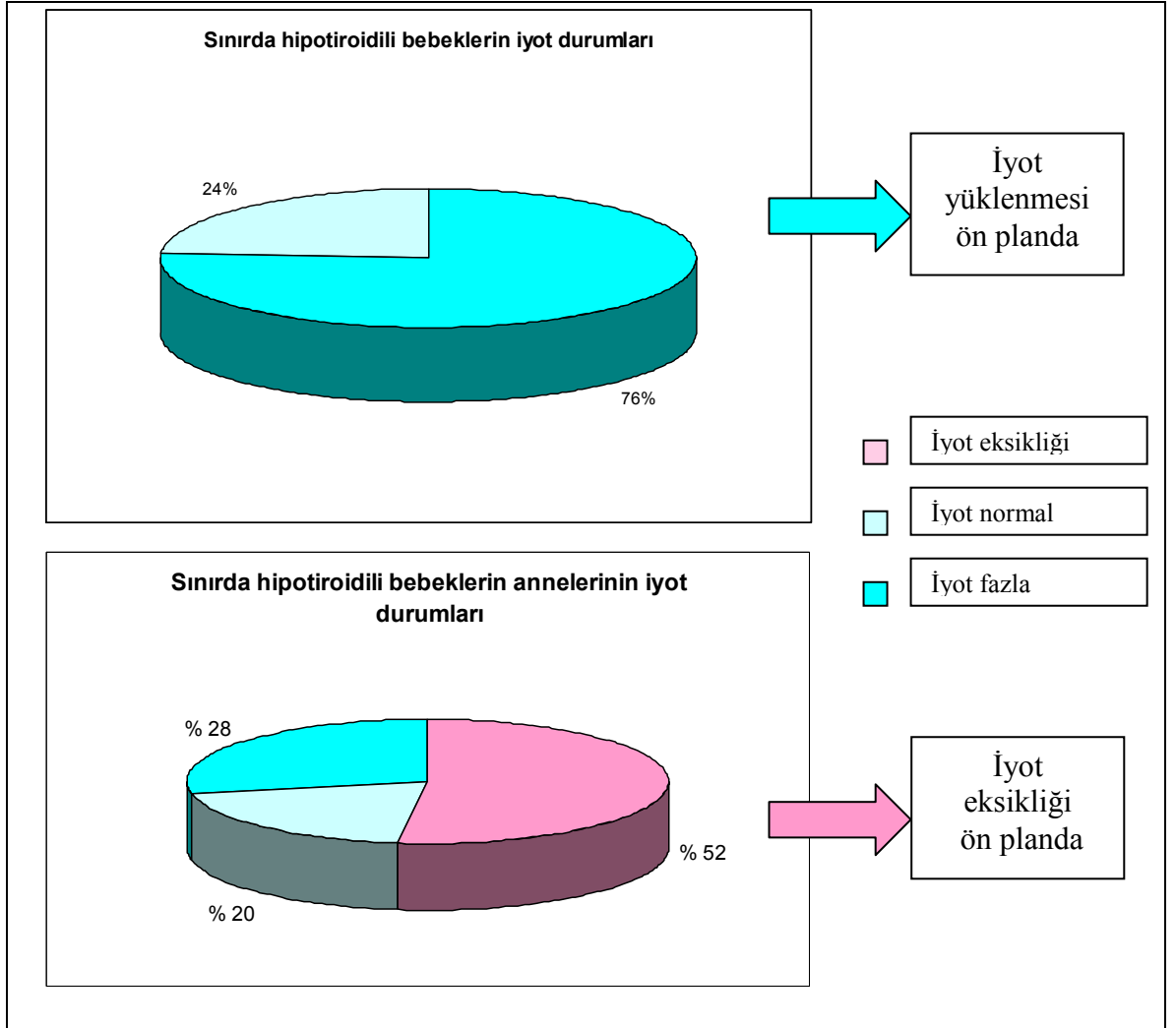


Şekil 4.2. Tüm bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebelere yansımaları

**Tiroid fonksiyonları dikkate alınmadan tüm bebeklerde annenin iyot durumu ile bebeğin iyot durumu karşılaştırıldığında iyot eksikliği olan annelerin bebeklerinde bile iyot yüklenmesinin önemli ölçüde gerçekleştiği dikkati çekti.**

#### 4.2. BEBEKLERİN TİROİD FONKSİYONLARI DİKKATE ALINDIĞINDA SINIRDA HİPOTİROİDİ SAPTANAN BEBEKLERİN VE ANNELERİNİN İYOT DURUMLARI:

Sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerin ve annelerinin iyot durumlarının dağılımına bakıldığında sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerde iyot fazlalığı %76, normal iyot durumu %24 oranında saptanmıştır. Bu bebeklerin annelerindeki dağılım ise iyot eksikliği %52, iyot yüklenmesi %28, normal iyot durumu ise %20 olarak bulunmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerin ve annelerinin iyot durumları

#### **4.2.1. Bebeklerin Tiroid Fonksiyonları Dikkate Alındığında Sınırdaki Hipotiroidi Saptanan Bebeklerin ve Annelerinin İyot Durumlarının Bebeğe Yansımaları**

Sınırdaki hipotiroidi grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının, günlük olası iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü tablo 4.5’de verilmiştir. Bebeklerinde sınırdaki hipotiroidi saptanan 25 anneden 7’sinde değişik derecelerde iyot yüklenmesi, 13’ünde değişik derecelerde iyot eksikliği, 5’inde ise optimal iyot durumu saptanmıştır. Sınırdaki hipotiroidi grubunu oluşturan 25 bebekten, 18’inde değişik derecelerde iyot yüklenmesi, 7’sinde optimal iyot durumu belirlenmiştir. Annedeki iyot eksikliklerinin büyük ölçüde bebeğe yansımadağı, eksiklik gösteren anne bebeklerinde bile yüklenme olduğu dikkati çeken bir bulgudur.

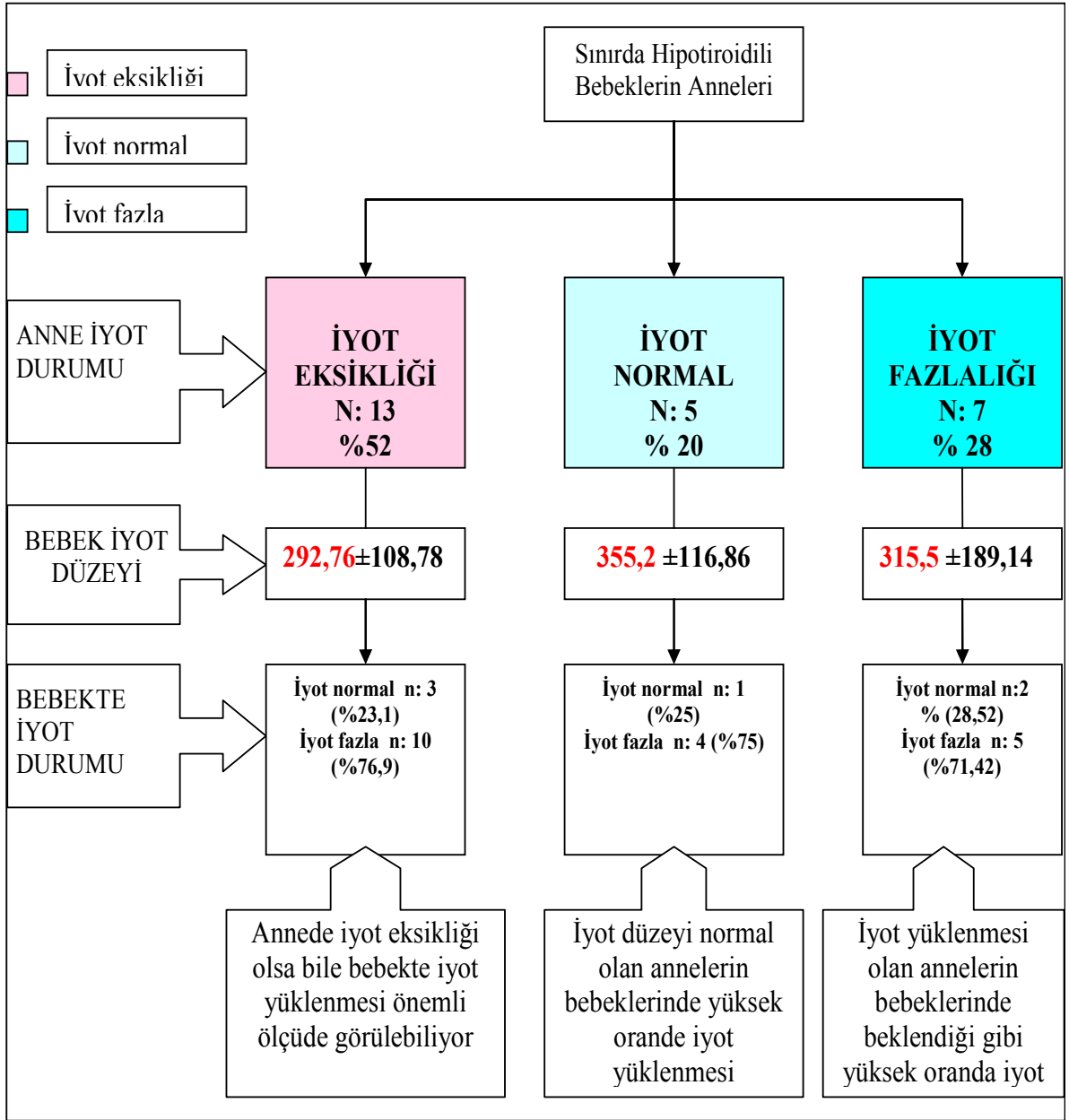
Tiroid fonksiyonları dikkate alındığında sınırdaki hipotiroidisi olan bebeklerin annelerinin iyot durumları ve bebeğe yansımaları Şekil 4.4’de özetlenmiştir. Bu gruptan iyot eksikliği gösteren ve iyot düzeyi normal olan annelerin bebeklerinde hiç iyot eksikliği saptanmamıştır.

**Sınırdaki hipotiroidik bebeklerin grubunda iyot yüklenmesi olan annelerin yanı sıra iyot durumu normal olanların, hatta iyot eksikliği bulunanların bebeklerinde de iyot yüklenmesi görülebilmektedir.**

**Tablo 4.5.** Sınırdaki Hipotiroidi grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının olası günlük iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü

Hasta no	Anne			Bebek		
	iyot (µg/l)	Günlük olası iyot alımı	İyot durumu	iyot (µg/l)	Günlük olası iyot alımı	İyot durumu
1	1	<30	Ağır eksiklik	414	>499	Yüklenme
2	249	300	Yeterinden fazla	399	>499	Yüklenme
3	78	90	Hafif eksiklik	384	>499	Yüklenme
4	1	<30	Ağır eksiklik	240	300	Yeterinden fazla
5	372	>499	Yüklenme	432	>499	Yüklenme
6	40	70	Orta eksiklik	315	>499	Yüklenme
7	90	100	Hafif eksiklik	321	>499	Yüklenme
8	116	170	Optimal	396	>499	Yüklenme
9	1	<30	Ağır eksiklik	>450	>499	Yüklenme
10	42	<30	Ağır eksiklik	153	150	Optimal
11	2	<30	Ağır eksiklik	242	300	Yeterinden fazla
12	1	<30	Ağır eksiklik	165	150	Optimal
13	450	>499	Yüklenme	113	150	Optimal
14	3	<30	Ağır eksiklik	450	>499	Yüklenme
15	279	300	Yeterinden fazla	450	>499	Yüklenme
16	141	170	Optimal	450	>499	Yüklenme
17	150	170	Optimal	438	>499	Yüklenme
18	36	50	Ağır eksiklik	246	300	Yeterinden fazla
19	21	30	Ağır eksiklik	189	200	Optimal
20	137	150	Optimal	360	>499	Yüklenme
21	45	70	Orta eksiklik	237	300	Yeterinden fazla
22	159	120	Optimal	132	150	Optimal
23	240	300	Yeterinden fazla	159	170	Optimal
24	450	>499	Yüklenme	450	>499	Yüklenme
25	450	>499	Yüklenme	450	>499	Yüklenme

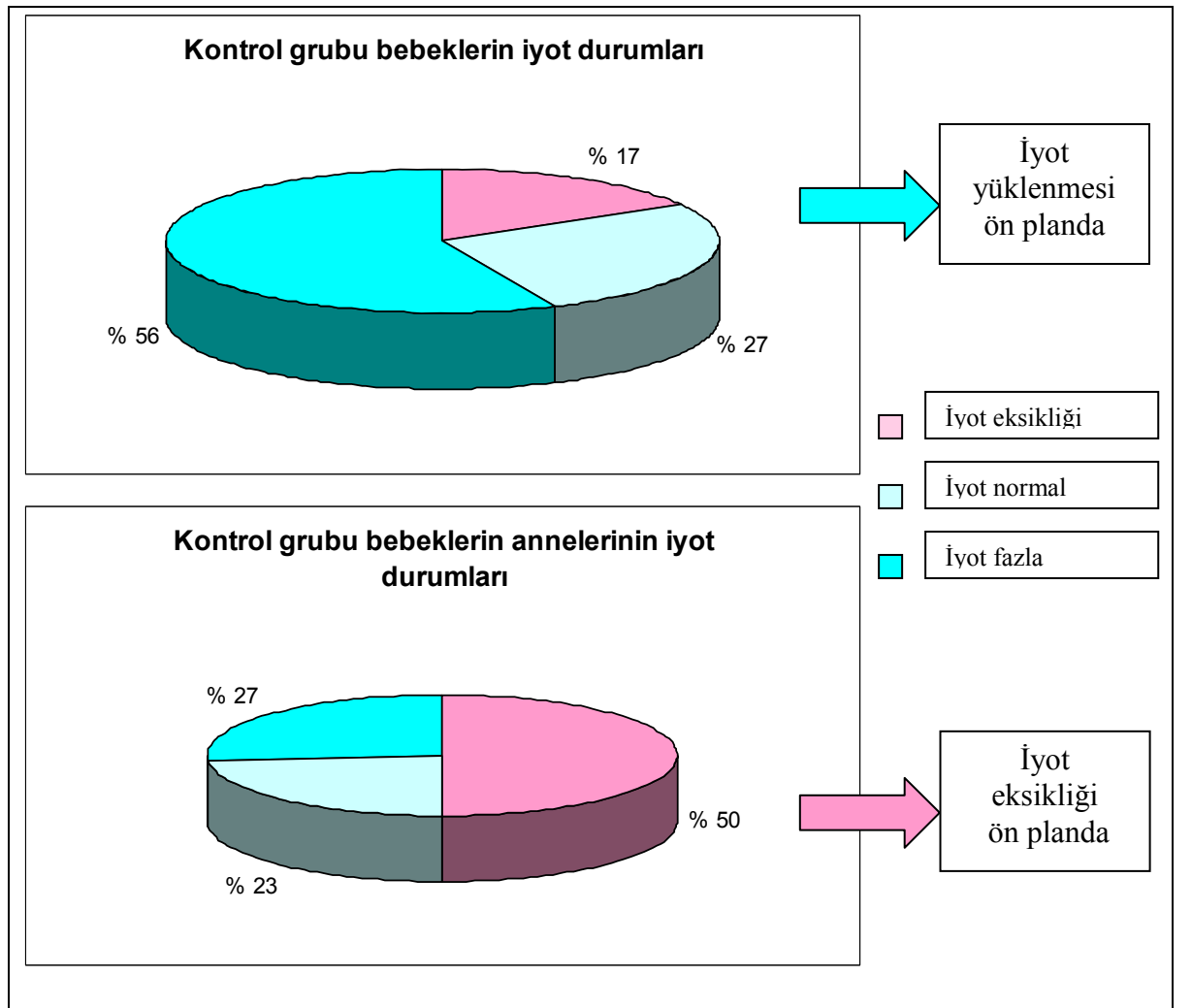




**Şekil 4.4.** Sınırdaki hipotiroidili bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebeklere yansımaları

#### 4.3. BEBEKLERİN TİROİD FONKSİYONLARI DİKKATE ALINDIĞINDA KONTROL GRUBUNU OLUŞTURAN BEBEKLERİN VE ANNELERİN İYOT DURUMLARI:

Kontrol grubundaki bebeklerin ve annelerinin iyot durumlarının dağılımına bakıldığında kontrol grubundaki bebeklerde iyot eksikliği %17, iyot fazlalığı %56, normal iyot durumu %27 oranında saptanmıştır. Bu bebeklerin annelerindeki dağılım ise iyot eksikliği %50, iyot yüklenmesi %27, normal iyot durumu ise % 23 olarak bulunmuştur (Şekil 4.5).



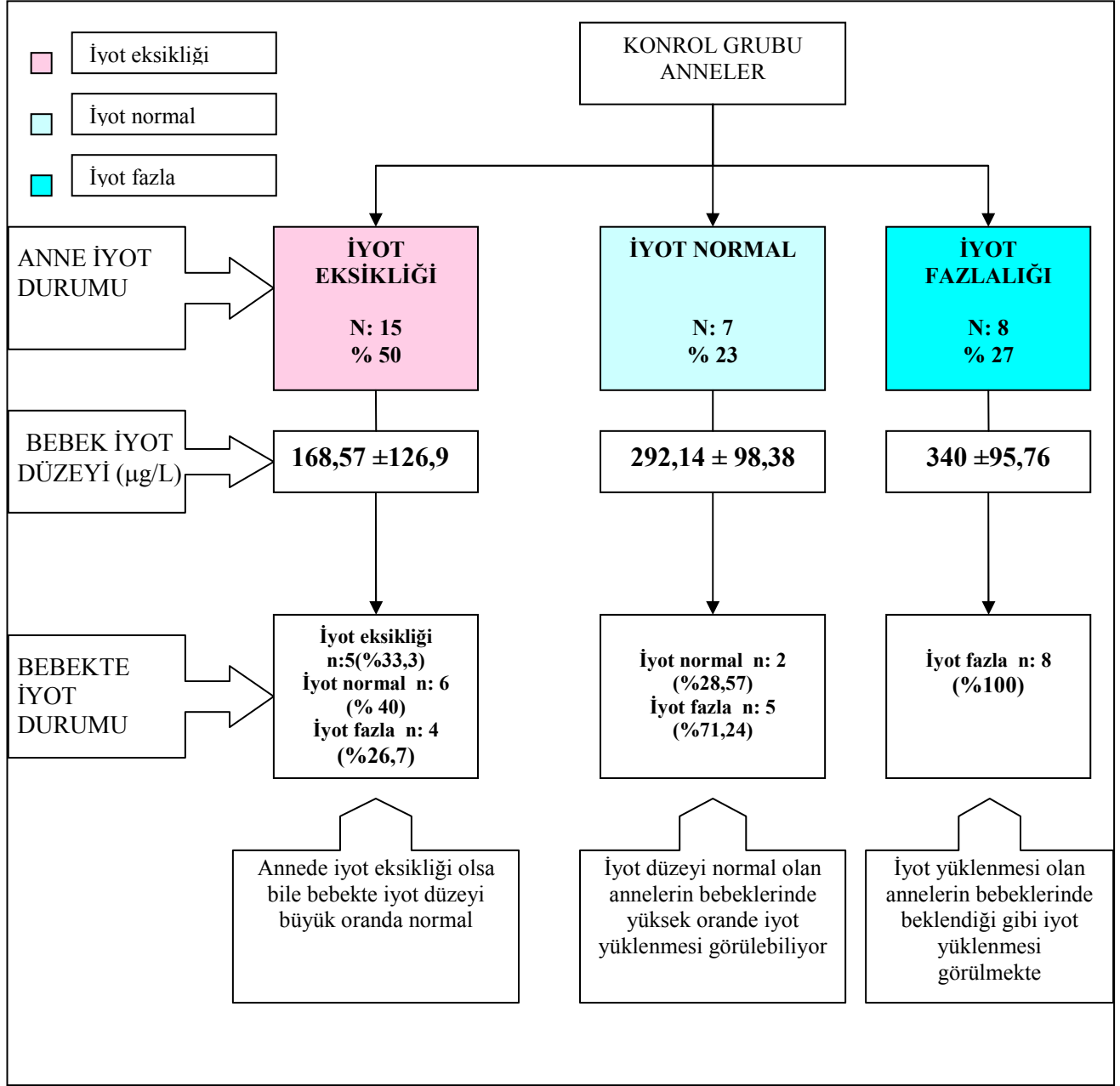
Şekil 4.5. Kontrol grubu bebeklerin ve annelerinin iyot durumları

#### **4.3.1. Bebeklerin Tiroid Fonksiyonları Dikkate Alındığında Kontrol Grubunu Oluşturan Bebeklerin Annelerinin İyot Durumlarının Bebeğe Yansımaları**

Kontrol grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının, günlük ortalama iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü Tablo 4.6'da verilmiştir. Bebeklerinde tiroid disfonksiyonu saptanmayan 30 anneden 8'inde değişik derecelerde iyot yüklenmesi, 15'inde değişik derecelerde iyot eksikliği, 7'sinde ise optimal iyot durumu saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan bebeklerin iyot durumları sınırda hipotiroidi grubunda olduğu gibi büyük ölçüde annenin iyot durumunu yansıtmamıştır. Kontrol grubundaki 30 bebekten 17'sinde değişik derecelerde yüklenme, 5'inde değişik derecelerde iyot eksikliği, 8'inde ise optimal iyot durumu belirlenmiştir. Tiroid fonksiyonları dikkate alındığında sınırda hipotiroidisi olan bebeklerin annelerinin iyot durumları ve bebeğe yansımaları Şekil 4.6'de özetlenmiştir. Bu gruptan iyot eksikliği gösteren annelerin 5'inde (% 33,3) iyot eksikliği varken iyot düzeyi normal ve fazla olan annelerin bebeklerinde hiç iyot eksikliği saptanmamıştır. **Kontrol grubunda tüm gruba benzer şekilde annedeki iyot durumundan büyük ölçüde bağımsız olarak iyot yüklenmesi dikkati çekmiştir. Ancak bu bebeklerdeki yüklenme tiroid disfonksiyonuna yol açmamıştır.**

**Tablo 4.6.** Kontrol grubunu oluşturan bebeklerin ve annelerinin idrar iyotlarının olası günlük iyot alımlarının ve iyot durumlarının bireysel dökümü

Hasta no	Anne			Bebek		
	iyot (µg/l)	Günlük olası iyot alımı	İyot durumu	İyot (µg/l)	Günlük olası iyot alımı	İyot durumu
1	34	50	Orta eksiklik	>450	>499	Yüklenme
2	46	70	Orta eksiklik	137	150	Optimal
3	34	50	Orta eksiklik	90	75	Hafif eksiklik
4	61	75	Hafif eksiklik	264	300	Yeterinden fazla
5	171	200	Optimal	198	200	Optimal
6	291	>499	Yüklenme	450	>499	Yüklenme
7	270	350	Yeterinden fazla	450	>499	Yüklenme
8	14	<30	Ağır eksiklik	95	90	Hafif eksiklik
9	85	90	Hafif eksiklik	146	170	Optimal
10	438	>499	Yüklenme	>450	>499	Yüklenme
11	444	>499	Yüklenme	255	300	Hafif yüklenme
12	156	170	Optimal	450	>499	Yüklenme
13	189	200	Optimal	330	>499	Yüklenme
14	297	350	Yeterinden fazla	345	>499	Yüklenme
15	336	>499	Yüklenme	318	>499	Yüklenme
16	168	170	Optimal	378	>499	Yüklenme
17	186	200	Optimal	273	300	Yeterinden fazla
18	207	300	Yeterinden fazla	222	300	Yeterinden fazla
19	1	<30	Ağır eksiklik	78	80	Hafif eksiklik
20	110	150	Optimal	230	300	Yeterinden fazla
21	79	90	Hafif eksiklik	75	90	Hafif eksiklik
22	1	<30	Ağır eksiklik	107	150	Optimal
23	34	70	Orta eksiklik	440	>499	Yüklenme
24	1	<30	Ağır eksiklik	109	150	Optimal
25	63	75	Hafif eksiklik	174	200	Optimal
26	348	>499	Yüklenme	>450	>499	Yüklenme
27	32	50	Orta eksiklik	102	150	Optimal
28	54	75	Hafif eksiklik	450	>499	Yüklenme
29	147	150	Optimal	186	200	Optimal
30	37	50	Orta eksiklik	93	75	Hafif eksiklik



**Şekil 4.6.** Kontrol grubu bebeklerin ve annelerin iyot durumları ve annelerinin iyot durumlarının bebelere yansımaları

#### **4.4. SINIRDA HİPOTİROİDİ VE KONTROL GRUBUNUN BİRLİKTE KARŞILAŞTIRILMALI DEĞERLENDİRİLMESİ (Annedeki iyot durumunun bebeğe yansması, bebeğin iyot durumu ile tiroid fonksiyonları bakımından)**

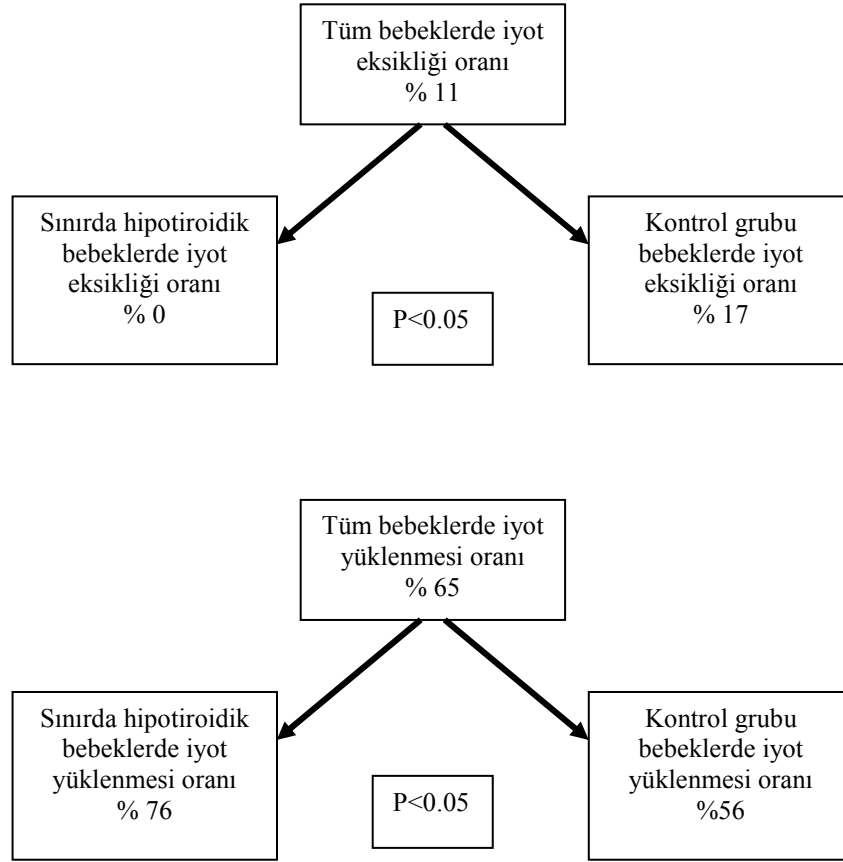
##### **4.4.1. Annenin İyot Durumunun Bebeğe Yansması**

Sınırdaki hipotiroidi gösteren ve kontrol grubunu oluşturan tüm bebeklerin ve annelerinin iyot durumları birlikte olarak şekil 4.7’de gösterilmiştir. Bebeklerdeki iyot durumlarına bakıldığında sınırdaki hipotiroidi grubunda daha belirgin olmak üzere (%76) her iki grupta iyot yüklenmesi ön plandadır. İyot eksikliği sadece kontrol grubundaki bebeklerin 5’inde saptanmıştır. Annelerin iyot durumuna bakıldığında, iyot eksikliğinin iki grupta da %52 ve %50 oranı ile yüksek oranda görüldüğü dikkati çekmiştir. Bebeklerde iyot yüklenmesi (sınırdaki hipotiroidi grubunda 19/25, kontrol grubunda 17/30) annelerde ise iyot eksikliği (sınırdaki hipotiroidi grubunda 13/25, kontrol grubunda 15/30) belirgindir.

##### **4.4.2. Doğum Şeklinin Bebeğin İyot Yüklenmesi Üzerine Etkisi**

Doğum şekillerine göre bebekler değerlendirildiğinde sınırdaki hipotiroidisi olan ve sezeryan ile doğan bebeklerde ortalama idrar iyot düzeyi 368 µg/L ile, SVY ile doğanlardan (265,21 µg/L) daha yüksek bulundu (p: 0,03). Kontrol grubunda ise sezeryan ile doğanlar ve SVY ile doğanlarda iyot düzeyleri farklı değildi (223,7 µg/L’ye karşın 247,52 µg/L). Anne iyot durumları doğum şekline göre değerlendirildiğinde sınırdaki hipotiroidi grubunda sezeryan ile doğum yapan annelerin iyot düzeyleri 132,66 µg/L, normal vaginal yol ile doğum yapan annelerin iyot düzeyi 127,33 µg/L olarak bulundu (p: 046). Kontrol grubunda ise sezeryan ile doğum yapan annelerin iyot düzeyleri 158,61 µg/L, normal vaginal yol ile doğum yapan annelerin iyot düzeyi 144,46 µg/L ile benzer düzeydeydi (p: 0,24) (Şekil 4.8).

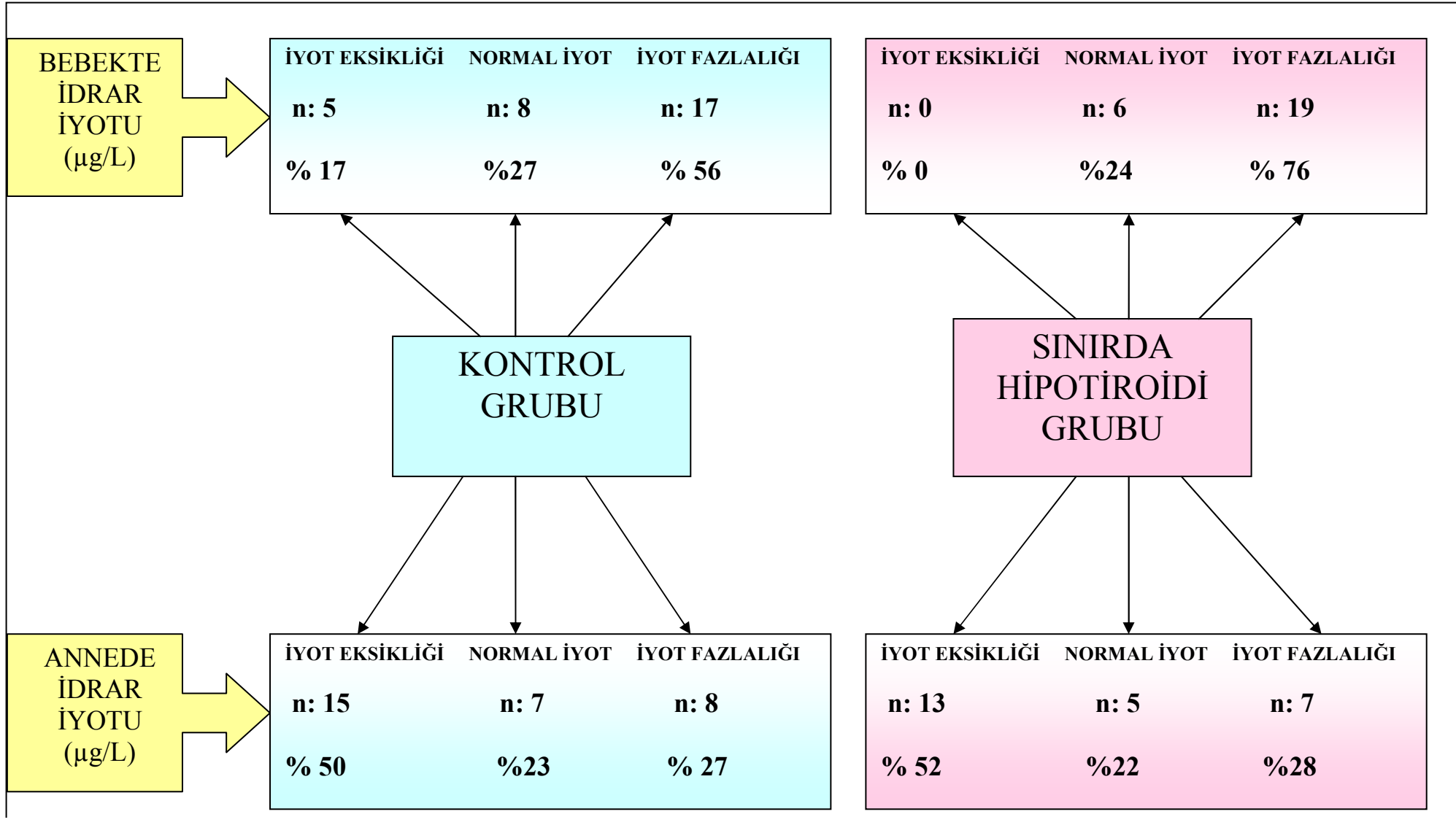
## Bebeklerin iyot durumunun tiroid fonksiyonlarına yansması



Şekil 4.7. Bebeklerin iyot yüklenmesi ve iyot eksikliği oranları

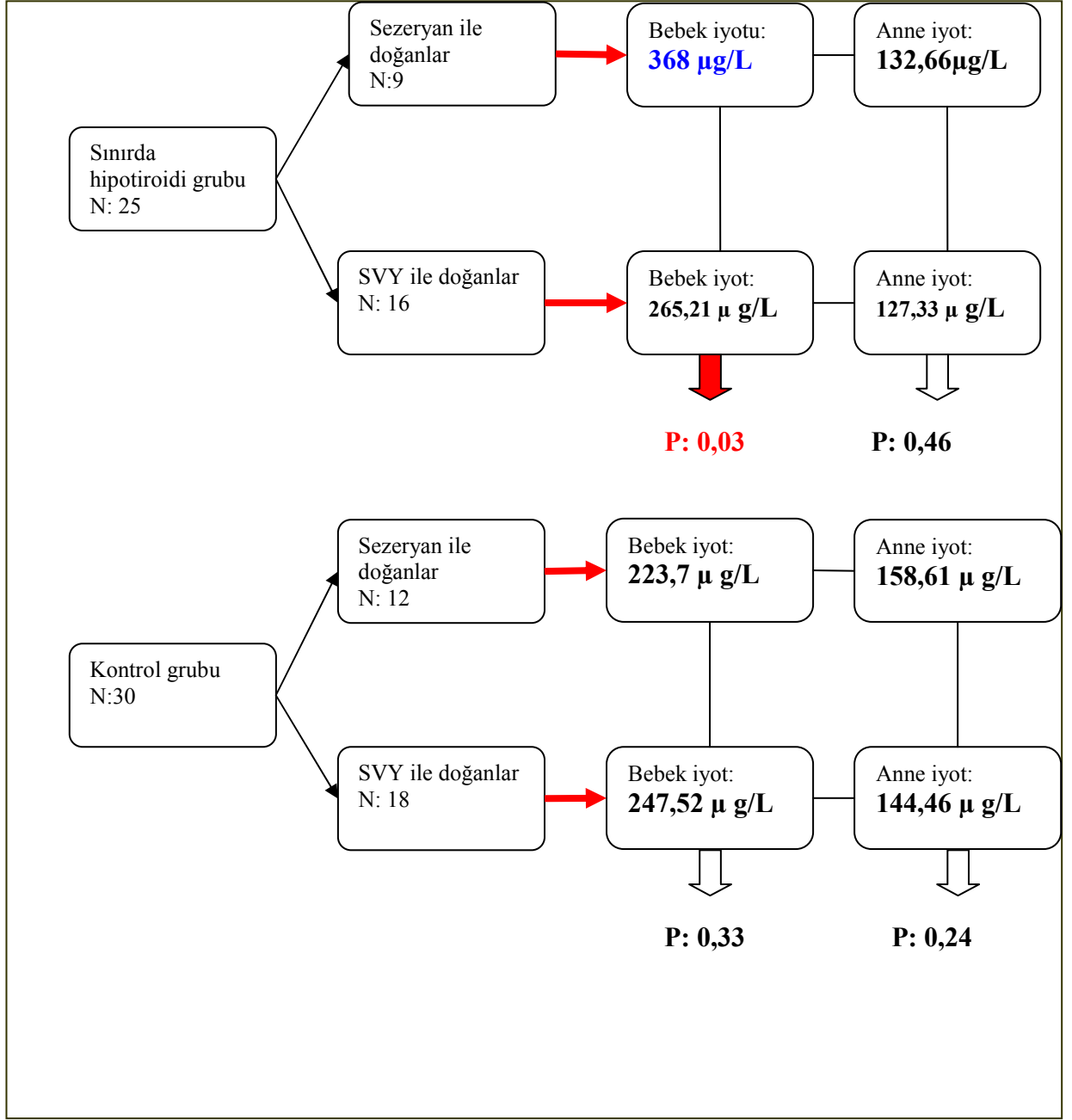
Tablo 4.7. Bebeklerin iyot durumunun tiroid fonksiyonlarına yansması

	Sınırdaki Hipotiroidi grubu	Kontrol grubu	P değeri
sT4 (pmol/l)	14,57±3,47	12,75±2,53	0,299
TSH (mIU/ml)	12,4±3,92	4,23±1,26	0,01
Bebek iyot düzeyi (µg/L)	432±129,9	271,5±133,7	0,04
Anne iyot düzeyi (µg/L)	137,74±131,7	144,46±141,5	0,34



Şekil 4.8. Bebek ve annelerindeki iyot düzeylerinin toplu olarak gösterimi





Şekil 4.9. Doğum şekline göre bebek ve annelerdeki iyot durumu

## 5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi farklı etyolojik nedenlerle oluşabilen, tiroid hormonun salgılanabilme potansiyeline göre değişik derecedeki şiddetlerde klinik tablolar oluşturabilen bir hastalıktır. Konjenital hipotiroidi erken tanı ve tedavi olanağı sağlanabilirse, mental retardasyonun önlenabilir nedenlerinden biri olduğundan, özellikle yaşamın bu döneminde önem kazanmaktadır (29,95). Yenidoğan bebeklerde sıklıkla klinik bulgular çoğu kez silik olduğundan, hipotiroidi tarama programları, uyarıcı olabilen klinik bulgular (örneğin uzamış sarılık) ve tiroid fonksiyonlarının bu döneme özgü yorumlanabilmesi erken tanı için son derece değerlidir. Konjenital primer tiroid hipofonksiyonu ağır dekompanseasyonla seyreden ağır form ile bazal TSH'da minimal yükselme ile kendini gösteren **sınırdaki (borderline)** hipotiroidi arasında geniş bir spektrum çizmektedir (26,27,29). Olguların önemli bir kesimi kalıcı olmasına karşın, yaklaşık %10-15'i geçici hipotiroidi özelliği göstermektedir. Dekompanse primer hipotiroidinin klinik bulgularla ve yenidoğan tarama sonuçları ile yada onaylayıcı tiroid fonksiyon testleri ile tanınması kolay olmasına karşın, sınırdaki hipotiroidili olgular problem yaratmaktadır (28). Yenidoğan döneminde sınırdaki hipotiroidinin gerek etyolojik nedenleri, gerekse tedavi gerektirip gerektirmemesi yönünden tartışmalı bir konudur. Bu bebeklerin tedavi edilip edilmemesi konusunda tam bir fikir birliği oluşmamasına karşın hafif TSH yüksekliği olan bebeklerde, T4 normal sınırlarda olsa bile 'Bazal Metabolik Oranın' düşük olduğu ve LT4 tedavisi ile normale geldiği bildirilmektedir (27). Daliva ve arkadaşları sınırdaki tiroid disfonksiyonu olan bebeklerde işitme ve konuşma ile ilgili problemlerin, ince psikomotor bozuklukların gelişebileceğini bildirmekte ve bu bebeklerde gecikilmeden LT4 tedavisine başlanmasının önemini vurgulamaktadırlar (26). Rappaport ve arkadaşları ise serum TSH düzeyleri hafif yüksek olan ( $11 > \text{TSH} > 5 \text{ mIU/ml}$ ) ve TRH uyarısına abartılı TSH yanıtı veren 14 yenidoğana LT4 tedavisi başlamışlar ve yaşamın üçüncü yılında tedaviyi kesip, olguları yeniden değerlendirmişlerdir (96). Çalışmaya alınan 14 bebekten 13'ünde üçüncü yılın sonunda da tiroid disfonksiyonunun sürdüğünü gözlemlemişlerdir.

**Yenidoğan döneminden itibaren başlayan sınırdaki hipotiroidinin tedavisiz kalması durumunda ortaya çıkabilecek başlıca risk minimal son organ bozukluklarının yıllar içinde geri dönüşümsüz bir birikimle problemlere yol açabilmesidir (29). Artan bilgiler geçici hafif hipotiroidide bile fizik ve/veya nörogelişimsel bulguların kötü yönde etkilendiğini göstermektedir (30). Hafif hipotiroidili olgularda (TSH hafif yüksek, T3 ve T4 normal) LT4 tedavisi ile verbal akış ve depresyon skorlarında hafif düzelme olduğunu ve mood skorları ile TSH düzelmesi arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (31). Yenidoğanda sınırdaki hipotiroidi yaşamın ileri dönemlerinde kalıcı tiroid disfonksiyonunun habercisi olabildiği de vurgulanmaktadır (29). Sınırdaki hipotiroidi gösteren bebeklere düşük ama TSH'ı normale getirecek dozlarda, LT4 tedavisi giderek daha fazla önerilmektedir (97). Mc Dermont ve arkadaşları subklinik hipotiroidinin yaşamın tüm dönemlerinde riskli olduğunu dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, depresyon gibi birçok problemin nedeni olabileceğini vurgulamışlardır (98).**

Yenidoğan döneminde fizyolojik sarılığın uzamasının en önemli nedenlerinden biri dekompanse primer hipotiroidi olduğu kadar, sınırdaki (borderline) hipotiroididir (99). Bu çalışmamızda sınırdaki hipotiroidi gösteren bebekler yakalanmaya çalışıldığı için özel bir grup olan fizyolojik sarılığı uzamış ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında yüksek TSH düzeyi gösteren, zamanında doğmuş, sağlıklı, 15 günden büyük 55 yenidoğanın tiroid fonksiyonlarını, annelerin ve kendilerinin iyot durumlarını denetledik. Çalışmaya aldığımız 55 bebekten 27'si uzamış sarılık, 7'si uzamış sarılık ve taramada yüksek TSH, 21'i ise sadece taramada yüksek TSH gösteriyorlardı. Yenidoğan hipotiroidi taramalarında 24 saatten sonra TSH <25 mIU/ml ise normal, 25-49 mIU/ml arasında ise sınırdaki (borderline) yüksek, >50 mIU/ml ise tanıtıcı yüksek olarak kabul edilmektedir (100). Sınırdaki hipotiroidi sınırını 25-40 mIU/ml arasında veren araştırmacılar da vardır (101). Yenidoğan TSH değerleri yüksek olduğu için çalışma grubumuza alınan olguların (n: 27), tarama TSH ortalamaları sınırdaki (borderline) TSH yüksekliği örneği gösteriyordu (TSH: 36,26±11,71). Yirmiyedi olgudan yalnızca beşinde tarama TSH >50 mIU/ml olarak bulundu. **Yaşamlarının 15. gününden sonra tiroid fonksiyon testlerini denetlendiğinde 55 yenidoğandan 25'inde (%45) normal T4 düzeylerine karşın, sınırdaki yüksek TSH (20>TSH>5 mIU/ml) değerleri ile SINIRDA**

**(BORDERLINE) HİPOTİROİDİ saptadık.** Sınırdaki hipotiroidi oranının bu kadar yüksek bulunmasında taramada yüksek TSH değerleri gösteren uzamış sarılığı olan bebeklerin birlikte çalışmaya alınmasının katkısı olduğunu düşünüyoruz. Çünkü daha önceki bir çalışmamızda sadece fizyolojik sarılığın uzamasını ölçüt olarak aldığımızda sınırdaki (borderline) hipotiroidi sıklığını %14 olarak bulmuştuk (99).

Sınırdaki minimal tiroid disfonksiyonunu belirlemede, TRH uyarısına alınan abartılı TSH yanıtının (yenidoğan için pik TSH >35 mIU/ml) duyarlı bir test olduğu bilinmekte ise de, sensitif TSH yönteminin devreye girmesi ile bu teste gereksinim azalmıştır (96). Biz de çalışmamızda sınırdaki hipotiroidi tanısında bazal TSH'ı sensitif TSH yöntemi ile >5 mIU/ml olan bebekleri seçtik, TRH testini primer ölçüt olarak kullanmadık. Bilindiği gibi doğumdan hemen sonra TSH düzeyi yükselmekte, 72 nci saatten sonra azalmaya başlamakta, 72-168. saatler arasında metod normallerine inmektedir (15). Yaşamın 15. gününden sonra denetlediğimiz tiroid fonksiyon testlerine göre TSH taramasında bazal TSH değerleri yüksek olan olgularda bile TSH değerleri 20 mIU/ml'nin altına inmiştir. Tarama TSH ortalaması tüm bebeklerde  $36.26 \pm 11.71$  mIU/ml'den, 15 gün sonra kontrol TSH ortalaması  $5.99 \pm 3.92$ 'ye anlamlı ölçüde beklenen düşüşü göstermiştir ( $p < 0.01$ ). Onbeşinci günden sonra gerçekleştirilen kontrol TSH ortalaması sınırdaki hipotiroidi grubunda  $12.4 \pm 3.92$  mIU/ml, kontrol grubunu oluşturan 30 bebekte ise  $4.23 \pm 1.26$  mIU/ml olarak ölçülmüştür ( $p < 0.001$ ) Calaciura ve arkadaşları sınırdaki hipotiroidi olgularında bazal TSH düzeyini bizim ortalamamıza uyar şekilde 5-11,7 mIU/ml olarak vermektedir (29).

Yenidoğanın sınırdaki hipotiroidisinin saptanması kadar bu duruma yol açan etkenlerin de belirlenmesi önem göstermektedir. İyot eksikliği yada iyot yüklenmesi gibi çevrel faktörler, annenin antitiroid bileşikler alması, annedeki otoimmün faktörler, genetik duyarlılıklar (TPO geninde, TSH reseptör geninde mutasyonlar) yenidoğan tiroid fonksiyonları üzerine olumsuz etki gösterebilmektedir (19). Calaciuri ve arkadaşları yenidoğan taramasında yüksek TSH düzeyleri nedeni ile geri çağırdıkları 56 bebekte serum sT4 düzeyleri normal bulunmasına karşın, 33'ünde TSH normal, 23'ünde ise TSH değerleri sınırdaki yüksek olup 5 ile 11,7 mIU/ml arasında saptamışlardır. TSH düzeyleri sınırdaki yüksek olan olguların büyük bir

kısımında TSH yüksekliğinin izlemde de devam ettiği bulunmuş; bu bebeklerin bir kısmında TPO, TSH reseptör geninde mutasyon gibi genetik; anti-TPO yüksekliği gibi immünolojik ya da morfolojik tiroid bezi bozukluğu saptanmıştır. İki olguda iyot eksikliği, 5 olguda ise iyot fazlalığı belirlenmiştir (29).

**Fötüs ve yenidoğan iyot eksikliğinin yada iyot yüklenmesinin olumsuz etkilerine yaşamın öteki dönemlerine göre çok daha duyarlıdır (88).** Bebekte iyot eksikliği yada iyot yüklenmesi prenatal, perinatal, postnatal orijinli olabilmektedir. Ağır iyot eksikliği olan annelerin bebeklerinde yetersiz tiroid hormon sentezi sonucu beyin gelişiminde hasar oluşurken, annenin fazla iyot alımı fötüsde tiroid fonksiyonlarını bloke edebilmektedir (102). Sınırdaki hipotiroidi oluşumunda anne ve bebek iyot durumunu belirlemeye çalıştığımız bu çalışmada bebeklerin TSH düzeyini etkileyebilecek olası öteki faktörler ekarte edilmeye çalışılmıştır. Amerika’da yenidoğanların geçici hipotiroidisinden öncelikle sorumlu tutulan faktör transplasental geçen maternal tiroid inhibe eden antikorlardır (103). Bu nedenle TRAb pozitif yenidoğanlar çalışma dışı tutulmuşlardır. Ayrıca otoimmün faktörlerin etkisini ortadan kaldırabilmek için otoimmün tiroiditi olan annelerin bebekleri de çalışmaya alınmamıştır. Tiroid fonksiyonlarının yorumlanmasında sorun yaratabilecek prematüre bebekler araştırma grubuna alınmayıp, sadece zamanında doğan sağlıklı bebekler değerlendirilmiştir. Prematür bebeklerde anneden bebeğe T4 ve iyot transferi erkenden kesilmektedir. Zamanında doğan bebeklerde tiroid yaklaşık 100 µg iyot içerebilmekte iken prematüre bebeklerin tiroid iyot içeriği daha düşük düzeydedir ve bu bebekler iyot eksikliği ile karşı karşıyadırlar (104). Nedeni açıklanamayan sınırdaki hipotiroidi gösteren bebeklerin bir kısmında TPO geninde yada TSH-reseptör geninde mutasyonlar tanımlanmış ve olguların bireysel farklılıklarında bu mutasyonların etkin olabileceği ileri sürülmüştür (19). Biz olgu grubumuzda bu mutasyonları çalışma olanağı bulamadıysak da sınırdaki hipotiroidi ve kontrol grubunda iyot eksikliği yada yüklenmesine farklı bireysel yanıtların açıklanabilmesi için ileride bu mutasyonların çalışılması yol gösterici olacaktır.

### **Bebeklerimiz ve annelerinde iyot eksikliği mevcut mudur?**

İyot eksikliği ve iyot eksikliğine bağlı bozukluklar tüm dünyada henüz çözümlenmemiş bir halk sağlığı problemidir (105). Çoğu gelişmekte olan ülkede ve

dağlık alanlarda sosyal ve ekonomik gelişimi tehdit eden bir unsurdur (106). En önemli sonucu perinatal mortalitenin ve mental retardasyonun artmasıdır. İyot eksikliği çocuklarda en sık önlenebilir beyin hasarı yaratan nedendir (95). İyot eksikliği olan bölgelerde doğan çocuklar maternal, fetal ve neonatal hipotiroidizminin birleşik etkisi sonucu nörolojik bozukluk ve mental retardasyon riskine sahiptirler (107). Yenidoğan döneminde TSH düzeyleri iyot eksikliğine çok duyarlıdır (95). Yenidoğan dönemindeki tiroid fonksiyonları fetal tiroid hormon üretimini yansıtır. Eğer gebelikte iyot eksikliği varsa fetal tiroid fonksiyonlarının azalması ve yenidoğanda TSH artması beklenen bir sonuçtur (108). İyot eksikliğine bağlı bozuklukların en önemlileri kretinizm ve guatr prevalansında artmadır. Ciddi iyot eksikliğinde günlük iyot alımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği 25 mg'dan daha azdır (104). Gebelikte ilk trimesterde fetus için tek T4 kaynağı anne olduğu için, annedeki ağır iyot yetersizliğinde bebeğin MSS'inde geri dönüşümsüz hasar oluşabilmektedir. Orta ve hafif iyot eksikliği olan bölgelerde de psikomotor bozuklukların ve hafif-orta derecede mental geriliğin sıklığı artmaktadır (104). Ağır iyot eksikliğine sahip olan Tazmanya'da 1996 yılında perinatal mortalitenin %30'unun iyot eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (109). Singh ve arkadaşları hiperbilirübinemik bebeklerde yüksek oranda idrar düzeyini düşük değerlerde (<100 mg/L) bulmuşlar ve bu bebeklerde bazal TSH değerlerinin sıklıkla 5 mIU/ml'nin üzerinde olduğuna dikkati çekmişlerdir (110). **İyot eksikliği yörelerinde sınırdan TSH yüksekliği, iyot eksikliğini vurgulayan indirekt bir ölçüt olarak kabul edilmektedir.**

Gebelikte annenin optimal iyot alımının sağlanması gebe ve bebek sağlığı yönünden son derece önem göstermektedir. Günlük iyot alımının yeterliliği idrarla atılan iyot düzeyi ile denetlenmektedir (104,109,111,112). İdrar iyot düzeyleri <20µg/L ise ağır eksiklik, 20-49 µg/L ise orta derecede yetersizlik, 50-99 µg/L arasında ise hafif eksiklik, 100-200 µg/L ise optimal değer olarak kabul edilmektedir.

Çalışma verilerimiz annelerimizde yüksek oranda iyot eksikliğinin bulunduğunu vurguladı. **Çalışmaya aldığımız 55 bebeğin annelerinden 28'inde (%51) iyot eksikliği saptadık. İyot eksikliği gösteren 28 gebeden 13'ü ağır iyot eksikliği (idrara iyot <20µg/L) örneğini oluşturuyordu.** Bu önemli bulgu

yöremizde tuzların iyotlanmasına karşın, çok hassas bir dönem olan olunan gebelikte yeterli iyot desteğinin sağlanamadığını göstermektedir. Çalışma grubumuz küçük olmasına karşın, anne iyot düzeyleri Ankara'daki gebelerde önemli ölçüde iyot eksikliğinin varlığını yansıtmaktadır. Ülkemizde 9 ilde ağır, Ankara'nın da içinde bulunduğu 4 ilde orta, 7 ilde hafif iyot eksikliğinin olduğu saptanırken, hiçbir ilimizde optimal iyot düzeyi gözlenmemiştir (105). Çalışmaya alınan annelerin %96,4'ünü orta derecede iyot eksikliği gösteren bir yöre olan Ankara'dan gelen anneler oluşturmaktaydı. Sosyoekonomik nedenlerle toplumun tüm kesimlerinin sistematik olarak iyotlu tuza erişiminde güçlük olması, sanayi tip denilen büyük tuz paketlerinin iyotsuz olması ve bunların dar gelirli kesimde kullanım olasılığı, iyotlu tuzun saklanma ve kullanılmasındaki hatalar, tuzların zorunlu olarak iyotlanmasına karşın, en azından Ankara'da çalışmamızın yapıldığı gruptaki annelerde iyot eksikliğinin ciddi bir sorun olarak sürmesinin olası nedenleridir. Türkiye'de ise 1999 yılında ev tuzlarının 50-70 mg/kg KIO<sub>3</sub> ile iyotlanması kabul edilmiş, 2000 yılında ise uygulama başlatılmıştır (105). Ev tuzların iyotlanmasının başlatılmasından sonra toplumdaki iyot durumunu gösteren bir çalışma henüz yapılmamıştır. **Annelerimizde saptanan yüksek orandaki iyot eksikliği bu gibi çalışmaların önemini vurgulamaktadır.**

### **Annenin iyot durumu ile bebeğin iyot durumu birbirine uyum gösteriyor mu?**

**Çalışmamızda bebeklerin tiroid fonksiyonları dikkate alınmadan, tüm bebeklerin ve annelerinin iyot durumları birbirleri ile karşılaştırıldığında bebeklerin anne iyot durumunu yansıtmadığı dikkatimizi çekti.** Annelerde iyot eksikliği %51 oranında saptanırken bebeklerde bu oran %11 olarak bulundu. Annelerde iyot yüklenmesi oranı %27 iken, bebeklerinde yüklenme %65 gibi yüksek bir değer gösteriyordu. Annelerde optimal iyot durumu %22, bebeklerde de %24 olarak saptandı. **Çalışmamızda idrar iyot düzeylerine göre annelerde iyot eksikliğinin, bebeklerinde ise iyot yüklenmesinin ön planda olduğu gözlendi.** İyot eksikliği olan annelerin bebeklerinde ancak %17.8 oranında iyot eksikliği saptanmasına karşın, %50 oranında iyot yüklenmesinin bulunması ilginç bir veridir. Annede iyot eksikliği olsa bile bebeğin yaşamının 15. günden sonraki iyot düzeyleri

yüklenmeyi gösterebilmektedir. Bu bulgu bebeklerin iyotla yüklenmesinin prenatal dönemde değil, perinatal yada postnatal dönemde olduğunu düşündürmektedir. Rutin olarak bebeklerimize postnatal iyot uygulaması yapılmadığından, bu yüklenmenin anneye doğum sırasında topikal iyot uygulamasından ileri gelme olasılığı yüksek gibi görünmektedir. **Halen doğum sırasında annelere antiseptik olarak topikal iyot uygulaması sürdürülmekte ve iyot eksikliği gösteren annelerin bebeklerinde bile iyot yüklenmesinin önemli derecede görülmesi perinatal yüklenme olasılığını güçlendirmektedir.** Gaudino ve arkadaşları 1981-2002 yılları arasında 885 575 yenidoğan hipotiroidi taraması sırasında geri çağırılan olgulardan %62'sinde kalıcı, %38'inde ise geçici hipotiroidi saptamışlardır. Geçici hipotiroidi özelliği gösteren olguların %69'unda iyatrojenik iyot yüklenmesini sorumlu tutmuşlardır (113). Bu sıklık bizim sınırda hipotiroidili bebeklerimizde %76 gibi çok yüksek bir orana ulaşmıştır. Dünyanın birçok ülkesinde ve ülkemizin pek çok doğum merkezinde hala doğum sırasında anneye lokal iyot içeren antiseptikler uygulanmaktadır. Oltaraewski ve arkadaşları Polonya'da 1998 yılında doğum kliniklerinde %71 oranında, 2000 yılında ise %58.2 oranında iyotlu antiseptiklerin kullanıldığını ve bu uygulamanın yenidoğan hipotiroidi tarama sonuçlarını olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (114). Annelerimizde önemli ölçüde iyot eksikliği varken, bebeklerdeki bu normal ya da abartılı iyot düzeyleri onların iyot eksikliğinin zararlı etkilerinden korunabildiğini gösterebilir mi? Bunu söylemek son derece güçlük göstermektedir. **Bu annelerin bebeklerinin prenatal iyot eksikliğinden geçtikten sonra, perinatal iyot yüklenmesi ile karşı karşıya kalma olasılıkları yüksektir.** Prenatal iyot eksikliğinin oluşturabileceği riskler bakımından, optimal yada yüksek iyot düzeylerine sahip bebekler bile risk altında olması söz konusudur.

İyot eksikliği hafif derecede olsa dahi intrauterin dönemde bebekte olumsuz etkilenme oluşturabilmektedir (115). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada hafif derecede iyot eksikliği olan gebelerde sT3, sT4'de progresif azalma, TSH'da, tiroid volümünde ve tiroglobulin düzeyinde artış; bebeklerin kord kanında TSH ve Tg düzeylerinde artış saptanmıştır. Sınırda iyot eksikliği olan bölgelerde bile gebelik önemli bir stres faktörü olarak görülmekte ve gebelik sırasında yeterli iyot desteği verilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (116). **Çalışmamızda her iki gruptaki annelerin iyot düzeyleri benzer olmasına karşın sınırda hipotiroidili bebeklerde**



iyot yüklenmesinin kontrol grubundan istatistiksel olarak fazla bulunması sınırdaki hipotiroidi oluşumunda annedeki iyot eksikliğinden çok, perinatal iyot yüklenmesinin etkin olduğunu düşündürmektedir. Sınırdaki hipotiroidik 25 bebeğin 13'ünün annesinde iyot eksikliği olmasına karşın, bu bebeklerin 19'unda yüklenme gözlenmiştir. **Yenidoğanlar iyot yüklenmesine en hassas gruba oluşturmaktadır.** Fazla miktarda alınan inorganik iyotun tiroid bezinde iyodid organikasyonunu bozarak hipotiroidi ve guatra neden olması Wolff-Chaikoff etkisi olarak tanımlanmaktadır (86). İyot yüklenmesine bağlı Wolff-Chaikoff etkisinin intrauterin 36. haftadan itibaren gelişebileceği bilinmektedir. Doğum eylemi sırasında antiseptik olarak iyot içeren solüsyonların kullanımı ise hem annenin, hem bebeğin iyot ile yüklenmesine neden olabilmektedir. Yenidoğanlarda derialtı yağ dokusu az olduğundan iyotun topikal emilimi daha fazladır (93). Vajinal dezenfektan olarak doğum sırasında iyot kullanılan annelerde TFT normal olmasına karşın bebeğinde geçici hipotiroidi gelişmiştir (102). Glineor ve ark. 180 doğumu incelemişler ve anneye iyot uygulanması ile kord kanında TSH yüksekliğinin %14 daha fazla olduğunu bulmuşlardır (117). Hamburg'da 7987 yenidoğanın %17,6'sında perinatal yaşamda iyot kontaminasyonu olduğu bildirilmiş ve düşük iyot alımı olan bölgelerde iyot kontaminasyonunun geçici hipotiroidinin bir nedeni olduğu belirtilmiştir (118). Hafif iyot eksikliği olan bölgelerde annelerin orta derecede iyot alımı kord kanında TSH yüksekliğine yol açabilir. Bu yenidoğan döneminde TSH yüksekliklerine yol açacağından aynı zamanda TSH taramalarını, TSH yüksekliği ile iyot eksikliğinin değerlendirildiği çalışmaları etkileyebilir (102). Gözlemler iyot eksikliğinden geçen bebeklerde iyot yüklenmesinin Wolff-Chaikoff etkisini daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu olasılık bizim bebeklerimiz için de geçerlidir.

### **Sınırdaki hipotiroidi gösteren bebeklerle, normal tiroid fonksiyonları olan bebeklerin iyot durumları birbirlerinden farklılık göstermekte midir?**

Çalışmamızda sınırdaki hipotiroidi özelliği gösteren bebekler büyük oranda iyot eksikliği yönünde değil, yüklenmesi yönünde sonuçlar vermiştir. İdrar iyot ortalaması sınırdaki hipotiroidi grubunda ( $432 \pm 129.9 \mu\text{g/L}$ ); kontrol grubuna ( $271.5 \pm 133.7 \mu\text{g/L}$ ) göre anlamlı ( $p:0.04$ ) yüksek değer göstermiştir. Sınırdaki hipotiroidi grubunun idrar iyot ortalaması aşırı iyot alımını; kontrol grubunun ortalaması ise

yeterinden fazla iyot alımını yansıtır değerlerde bulunmuştur. Sonuç olarak gerek sınırda hipotiroidi grubunda, gerekse kontrol grubunda annelerde iyot eksikliğini, bebeklerinde ise değişik derecelerde iyot yüklenmesinin bulunmasına karşın, kontrol grubunun niçin ötiroid kaldığı önemli bir soru oluşturmaktadır. İyot yüklenmesine verilen bu bireysel farklı yanıtlarda kişisel duyarlılıkların ve genetik faktörlerin rol oynama olasılığı irdelenmelidir.

### **Yenidoğanlarda direngen TSH yüksekliği iyot eksikliğini bir göstergesi midir?**

Toplumda iyot eksikliğini göstergelerinden biri olarak yenidoğan TSH taramalarında TSH değerinin 5 mIU/ml'nin üzerinde olması verilmektedir. DSÖ bu bebeklerin oranlarının %3'den fazla olmasının o toplumda iyot eksikliğini varlığını yansıttığını vurgulamaktadır (119). Bizim sonuçlarımız bu kanı ile bazı noktalarda çelişmektedir. Annelerimizde belirgin iyot eksikliğı olmasına karşın, bebeklerimizde yüklenme söz konusudur. Sınırdaki hipotiroidide prenatal iyot eksikliğı mi, yoksa perinatal iyot yüklenmesi mi etkin olmuştur. Bunun ayrımını yapmak son derece zordur. Toplumda iyot eksikliğini ölçütü olarak yenidoğanlarda yüksek oranda (>%3) TSH yüksekliği gösteren (>5 mIU/ml) olguları esas olarak almadan önce, perinatal ya da postnatal iyot yüklenmesinin ekarte edilmesi gerekmektedir. **Bizim olgu grubumuzda büyük oranda perinatal iyot eksikliğini, postnatal iyot yüklenmesine (Wolff-Chaikoff etki) duyarlılığı arttırdığını düşünüyoruz.**

### **Bebeklerin iyot durumları ile doğum şekilleri arasında bir bağlantı var mıdır?**

Elde ettiğimiz veriler bebeklerin sınırda hipotiroidi gösterenlerinde daha belirgin olarak perinatal iyotla karşılaştıklarını göstermektedir. Normal vaginal yolla doğan bebeklerin iyot düzeyleri her iki grupta farklı değilken, sezeryan ile doğan sınırda hipotiroidik bebeklerde anlamlı ölçüde yüksek değerler göstermiştir. Bu veri sezeryan doğumlarda iyotla yüklenmenin daha fazla olduğunu gösteriyorsa da, her iki grup arasında sezeryanla doğum oranının farklı olmaması (sınırdaki hipotiroidide % 36, kontrol grubunda %40) yine de iyota yanıtta bireysel farklılıkların olduğunu vurgulamaktadır. Sezeryan sırasında antiseptik olarak kontrolsüz ve fazla dozda

topikal iyot uygulanmasının bebeklerde yüklenmeye yol açtığı görülmektedir. Sınırdaki hipotiroidi grubunda ve kontrol grubunda aynı derece iyot yüklenmesi gösteren bebeklerin varlığı; sınırdaki hipotiroidi grubundaki bebeklerde neden TSH yüksekliğinin geliştiği, kontrol grubundaki bebeklerde tiroid fonksiyonlarının neden etkilenmediği sorusunu akla getirmektedir. Sınırdaki hipotiroidi grubundaki bebeklerde olasılıkla TPO mutasyonu, TSH reseptör gen mutasyonları gibi genetik faktörlerin ya da henüz belirlenmemiş başka faktörlerin varlığı, bu bebeklerin iyot yüklenmesine daha duyarlı kılabilir. Bu faktörlerin de irdelenmesi yenidoğanın geçici ya da kalıcı sınırdaki hipotiroidisinde önemli ipuçları verecektir. İyot alımının tiroid fonksiyonlarını inhibe edebilecek üst eşik limitini kesin olarak belirlemek güçtür. İyot yüklenmesinde önceki iyot durumu önemlidir. İyot eksikliği olan bölgelerde Wolff-Chaikoff etkisi daha çabuk oluşmaktadır. Yenidoğanların iyotun etkisine daha duyarlı olmasının bir nedeni tiroid bezinin immatür olması ve iyotun plazmadan alımını azaltamamasıdır (36). Sınırdaki hipotiroidi gösteren bebeklerde iyot yüklenmesine duyarlılığın artışında bir faktör de tiroid bezinin olgunlaşma derecesidir. Annelerin önemli ölçüde iyot eksikliği göstermesi bebeklerimizin prenatal iyot eksikliğinden geçtiğini düşündürmektedir. Bu bebeklerin iyot eksikliği dönemi ile iyotun Wolff-Chaikoff etkisine duyarlı duruma gelip, doğumdaki iyot uygulamasına tiroid disfonksiyonu ile cevap verme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Yenidoğan döneminde sınırda (borderline) hipotiroidi bazal Metabolik hızı düşüren; işitme-konuşma ile ilgili problemlere ve ince psikomotor bozukluklara yol açabilen bir klinik antitedir. Görülme sıklığı, etyolojik nedenleri tedavi gerekliliği halen tartışmalıdır. Fizyolojik sarılığı uzadığı için ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında TSH yüksekliği (>25 mIU/ml) saptandığı için çalışmaya aldığımız 55 zamanında doğmuş sağlıklı bebekte sınırda hipotiroidi sıklığını %45 gibi yüksek bir oranda saptadık.
2. Fötal yaşam ve yenidoğan dönemi iyot eksikliğinin ya da iyot yüklenmesinin olumsuz etkilerine duyarlı dönemlerdir. Yenidoğanın sınırda hipotiroidisinin oluşmasında bu iki faktör sorumlu tutulan etyolojik nedenler arasında yer almaktadır. Bebekte iyot eksikliği ya da iyot yüklenmesi prenatal, perinatal yada postnatal orijinli olabilmektedir. Prenatal komponenti belirlemek amacı ile annelerin iyot durumu denetlendiğinde annelerimizde iyot eksikliğinin (%51) hala önemini koruduğunu ve tuzların iyotlanma programının gebeleri korumada etkin olmadığını gözledik.
3. Annelerdeki iyot eksikliğinin bebelere yansımaları denetlemek için bebek iyot düzeylerini değerlendirdiğimizde, anne-bebek iyot durumlarının birbirlerine uygunluk göstermediğini saptadık. Annelerde iyot eksikliği %51 oranında iken, bebelerde bu oran ancak %11 olarak bulundu.
4. Çalışmamızda idrar iyot düzeylerine göre annelerde iyot eksikliğinin (%51), bebelerde ise iyot yüklenmesinin ön planda olduğu gözlendi. Sınırda hipotiroidi gösteren bebelerde kontrol grubuna göre bu yüklenmenin daha belirgin (%76) olduğu dikkati çekti.
5. Annelerde iyot eksikliği ön planda olduğundan bebelerdeki iyot yüklenmesinin prenatal kaynaklı olması olası görülmedi. Bebeklerimizde

postnatal iyot uygulaması yapılmadığından postnatal yüklenme de söz konusu değildi. Bebeklerimizdeki iyot yüklenmesinin kaynağının perinatal dönemde anneye lokal iyot uygulaması olduğunu düşünüyoruz.

6. Bebeklerimizin büyük oranda prenatal iyot eksikliğinden geçtikten sonra, perinatal iyot yüklenmesi ile karşı karşıya kalma olasılıkları yüksektir. İyot eksikliğini izleyen iyot yüklenmesi daha ağır Wolff-Chaikoff etki oluşturduğundan, grubumuzdaki yüksek sınırdaki hipotiroidi sıklığından bu durumun sorumlu olabilmesi olasıdır.
7. DSÖ toplumdaki TSH değerleri yüksek ( $>5\text{mIU/ml}$ ) yenidoğanların sıklığını ( $>3\%$ ), yöredeki iyot eksikliğini vurgulayan bir ölçüt olarak vermektedir. Ancak çalışma grubumuzda da olduğu gibi perinatal ya da postnatal iyot yüklenmesi söz konusu ise bu ölçüt fazla duyarlılık göstermeyebilmektedir.
8. Perinatal iyot yüklenmesi, prenatal iyot eksikliğini maskeliyebilmektedir. İyot eksikliği gösteren annelerin bebeklerinde ancak  $17,8\%$  iyot eksikliği saptanırken,  $50\%$  iyot yüklenmesi,  $32,2\%$  oranında ise normal iyot durumu belirlenmiştir. Annede iyot eksikliği olsa bile bebekte önemli ölçüde iyot yüklenmesi görülebilmektedir.
9. Sınırdaki hipotiroidik bebeklerin iyot durumları ( $432\pm 129,9\ \mu\text{g/l}$ ), kontrol grubuna ( $271,5 \pm 133,7\ \mu\text{g/l}$ ) göre anlamlı yüksek ( $p < 0,04$ ) bulunmasına karşın kontrol grubunun iyot düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Sınırdaki hipotiroidi grubunun idrar iyot ortalamaları aşırı iyot alımını, kontrol grubundakiler ise yeterinden fazla iyot alımını yansıtır değerlerde bulunmuştur.
10. Sonuç olarak yenidoğan döneminde sınırdaki hipotiroidi özellikle riskli durumlarda  $45\%$ 'lere ulaşan üzerinde durulması gereken bir antitedir. Annelerimizde önemli ölçüde iyot eksikliği mevcuttur ve koruyucu önlemler alınmasına yönelik politikalar geliştirilmelidir. Perinatal topikal iyot uygulamaları, bebeklerde prenatal iyot eksikliğini maskeliyebilmekte ve

Wolff-Chaikoff etki oluşturabilmektedir. Bebeklerin perinatal iyot yüklenmesinden korunabilmesi için doğum sırasında topikal iyot kullanımı yeniden gözden geçirilmelidir. Bebeklerin iyot yüklenmesine verdikleri farklı yanıtların yorumlanmasında kişisel duyarlılıklar ve genetik faktörlerin irdelenmesi yol gösterici olacaktır.

## 7. ÖZET

### **Yenidoğanın Hafif Derecedeki'sınırdaki Biyokimyasal'hipotiroidisinin Etiyopatogenezinde İyot Eksikliği ya da İyot Yüklenmesinin Yeri**

**Giriş ve amaç:** Artan bilgilerimiz yenidoğan döneminde sınırdaki hipotiroidinin nörogelişimsel bozukluklara yol açtığını göstermektedir. Yenidoğanın kompanse hipotiroidisi iyot eksikliği ya da iyot yüklenmesine bağlı gelişebilir. Ayrıca yenidoğanlarda uzamış sarılığa yol açan en önemli faktörlerden biri konjenital hipotiroidizmdir. Bu çalışmada yenidoğan döneminde sınırdaki hipotiroidi özelliği gösteren, uzamış sarılığı olan olgularda iyot eksikliğinin ya da iyot yüklenmesinin etkisi, annelerdeki iyot durumunun bebeğe yansımalarının ne ölçüde olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Olgular ve yöntem:** Çalışmaya fizyolojik sarılıklarının uzaması ve/yada yenidoğan hipotiroidi taramasında bazal sensitif TSH değerleri yüksek olup tiroid fonksiyon testleri denetlenen zamanında doğmuş, sağlıklı 55 yenidoğan alındı. Bu bebeklerden sınırdaki hipotiroidi özelliği gösteren 25 bebek hasta grubunu, tiroid fonksiyon testleri normal bulunan 30 bebek ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm bebek ve annelerinin idrar iyot durumları belirlendi.

**Bulgular:** İyot durumları değerlendirildiğinde annelerde iyot eksikliği %51 oranında saptanırken bebeklerde bu oranın %11 olduğu ve iyot yüklenmesinin ön planda olduğu gözlemlendi. Her iki grubun annelerinin idrar iyot düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, sınırdaki hipotiroidi saptanan bebeklerin ortalama idrar iyot düzeyleri ( $432 \pm 129,9 \mu\text{g/l}$ ), kontrol grubunun ortalama idrar iyot düzeyleri ( $271,5 \pm 133,7 \mu\text{g/l}$ ) olarak belirlendi ( $p < 0.04$ ). Normal tiroid fonksiyon testlerine sahip bebeklerde de iyot yüklenmesi dikkati çekti.

**Sonuç:** İyot yüklenmesine bireysel duyarlılık tiroid fonksiyon testlerindeki farklılığa yol açabilmektedir. Sınırdaki hipotiroidik bebeklerde önemli derecede iyot yüklenmesinin görülmesi doğum sırasında annelere antiseptik olarak topikal iyot uygulamasının zararlı etkisini yansıtmaktadır. Bu uygulama aynı zamanda olası prenatal iyot eksikliğini de maskeleyebilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Sınırdaki hipotiroidizm, iyot eksikliği, iyot yüklenmesi

## 8. SUMMARY

### **The Role of Iodine deficiency or Iodine Overload in Etiopathology of Neonatal Borderline Hypothyroidism**

**Background:** The increasing knowledge indicated that borderline hypothyroidism may cause neurodevelopmental disorders. Borderline compensated congenital hypothyroidism could be caused by iodine deficiency or iodine overload. One of the most important etiological factors causing prolonged jaundice in the neonatal period is congenital hypothyroidism. Aimed at this study is to investigate the frequency of borderline or overt hypothyroidism in a group of newborns with prolonged physiological jaundice, and to evaluate iodine status of these babies and their mothers.

**Methods:** 55 apparently healthy newborns were evaluated. Twenty-five of them showed borderline thyroid dysfunctions. Remained 30 babies had normal thyroid function, considered as euthyroid group. Iodine status was evaluated by measuring urinary iodine excretion.

**Results:** According to UIE, maternal iodine deficiency (55%) associated with neonatal iodine overload (65%) had come to attention. Although mean urinary iodine levels in both mother groups were similar, the mean urinary levels of borderline hypothyroidic and euthyroid groups were  $432 \pm 129 \mu\text{g/l}$  and  $271.5 \pm 137 \mu\text{g/l}$ , respectively. Iodine overload was also present in newborns with normal thyroid function tests.

**Conclusion:** We considered that individual sensitivity to iodine overload could make the differentiation on thyroid function. Iodine overload in important degree seen in borderline hypothyroidic babies emphasizes the harmful effect of topical antiseptic iodine application that given to mothers during labour. This application could also mask possible prenatal iodine deficiency.

**Key words:** Borderline hypothyroidism, iodine deficiency, iodine overload



## 9. KAYNAKLAR

1. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve adölesanda tiroid hastalıkları. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Eds) In: Pediatrik Endokrinoloji 1st ed., Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, 2003: 261-360.
2. Di Laura R. Transcription factors in thyroid development: how many genes for congenital hypothyroidism? *Tropical Endocrinol* 2001; suppl. 10: 26.
3. Iwatani N, Mabe H, Devrient K, Kodama M, Miike T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 2000; 137: 272-276.
4. Macchia Pe, Lapi P, Krude H, PAX 8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet* 1998; 19: 83-86.
5. Manley LR, Capecchi MR. The role of *hoxa-3* in mouse thymus and thyroid development. *Development* 1995; 121: 1989.
6. MacGillivray MH. Congenital hypothyroidism. Pescovitz OH, Eugster EA (Eds). In: *pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations, management*. 1st ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2004: 490-507.
7. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002; 23: 38-89.
8. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; 18: 404-433.
9. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-1078.

10. Glinoe D, DeNayer P, Bourdoux P, regulations of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
11. Burrow GN. Thyroid status in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 274-275.
12. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1719-1722.
13. Vulmsa T, Gons MH, deVijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13-16.
14. Yordam N, Özön A. Konjenital hipotiroidizm için yenidoğan taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (3): 315-329.
15. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. Sperling MA (Ed). In: *Pediatric Endocrinology* 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 2002: 161-185.
16. Czernichow P. Thyrotropin and thyroid hormones. In: Bertrand J, Pappaport R, Sizonenko PC (Eds). 2th ed. Maryland: Williams&Wilkins 1993: 79-87.
17. Vanderschuren-Lodeweyckx M. Thyroid function tests. In: Ranke MB (ed). *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* (2nd ed). Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag 1996; 107-127.
18. Larsen PR, Davies TF, Schulumberger MJ, Hay ID. Thyroid Physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds) *Williams textbook of endocrinology* (10th ed). Philadelphia: Saunders 2003: 331-373.

19. Vliet GV. Thyroid disorders in infancy. Lifshitz F (Ed). In: *Pediatric Endocrinology* 4th ed. Marcel Dekker, Inc, New York, 2003: 347-358.
20. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vilet G. Very low birth weight newborns do not repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 140: 311-314.
21. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67: 87-90.
22. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Vav Vilet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratio and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2502-2506.
23. Kojima K, Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Ohura T, Linuma K. Ultrasonographic findings in neonates screened for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* 2002; 11 (2): 93-97.
24. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Va Tijn DA, Van Bruggen M, Vuisma T. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 529-537.
25. Bongers-Schokking JJ, Koat HM, Wiersma D, Verkerk PH, Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136 (3): 292-297.
26. Daliva AL, Linder B, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136 (1): 53-56.

27. Alemzadeh R, Friedman S, Fort P, Recker B, Liftshitz F. Is there compensated hypothyroidism in infancy? *Pediatrics* 1992; 90: 207-211.
28. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 445-449.
29. Calaciuria F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Triscitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3209-3214.
30. Rapaport R. Congenital hypothyroidism: expanding the spectrum. *J Pediatr* 2000; 136: 10-12
31. Bono G, Fancella R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with l-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 59-66.
32. Calaciura F, Mendorla G, Distefano M, Castorina S, Fazio T, Motta RM, Sava L, Delange F, Vigneri R. Childhood IQ measurement in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 473-477.
33. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223.
34. Hack AE, Pols HA, Visser IJ, Drexhage HA, Hofman A, Witterman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
35. Delange F, Hetzel B. The Iodine Deficiency Disorders. 2004. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter20/20-frame.htm>.

36. Iodine. <http://www.fao.org/DOCREP/004/Y2809E/y2809e0i.htm>
37. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 1994. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: WHO publ. WHO/NUT/94.6. 1-55 pp.
38. Vanderpump, M.P.J., Tunbridge, W.M.G., French, J.M., Appeton, D., Bates, D., Clark, F., Evants, J.G., Hasan, D.M., Rodgers, H., Tunbridge, F., et al. 1995. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 43:55-68.
39. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 2001. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO publ. WHO/NHD/01.1. 1-107 pp.
40. Knudsen N, Bulow I, Jogensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Serum Tg- A marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 3599-3603.
41. Follis, R.H. 1964. Patterns of urinary iodine excretion in goitrous and nongoitrous areas. *Amer. J. Clin. Nutr.* 14:253-268.
42. Jolin, T., and Rey, F.E.d. 1965. Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual samples as indices of daily urinary iodine output during field studies. *J. Clin. Endocrinol.* 25:540-542.
43. Bourdoux, P. 1988. Measurement of iodine in the assessment of iodine deficiency. *IDD Newsletter* 4:8-12.
44. WHO, UNICEF, and ICCIDD. 1996. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. WHO/NUT/96.13, editor. Geneva: WHO publ. 1-9.

45. Elnagar B, Eltom M, Karlsson FA, Ermans AM, Gebre-Medhin M, Bourdoux PP. The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid-related hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (3). 891-897.
46. Buttfeld, I.H., and Hetzel, B.S. 1967. Endemic goitre in Eastern New Guinea. With special reference to the use of iodized oil in prophylaxis and treatment. *Bull WHO* 36:243.
47. Pharoah, P.O.D., Buttfeld, I.H., and Hetzel, B.S. 1971. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* i:308-310.
48. Bellis G, Roux F, Bisset JP, Rhaly AAg, Chaventre A. Treatment by iodized oil (Lipiodol UF) of a population in Mali suffering from endemic goiter. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 1-5.
49. Delange, F. 1994. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*. 4:107-128.
50. Wolff, J. 2001. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. *Medicine* 80:20-36.
51. Leverage, R., Bergmann, J.F., Simoneau, G., Tillet, Y., and Bonnemain, B. 2003. Bioavailability of oral vs intramuscular iodiated oil (Lipiodol ® UF) in healthy subjects. *J Endocrinolol Invest* 26 (Suppl. to n° 2): 20-26.
52. Sullivan, K.M., Houston, R., Gorstein, J. and Cervinkas, J. 1995. Monitoring universal salt iodization programmes. Atlanta, USA. PAMM-MI-ICCIDD publ.:1-101.
53. Anonymous. 1997. Iodized water to eliminate iodine deficiency. *IDD Newsletter* 13:33-39.

54. de Benoist, B., Anderson, M., Takkouche B., and Egli, I. 2003. Prevalence of iodine deficiency worldwide. *Lancet* 362: 1859-1860.
55. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 443-448.
56. Bernal, J., and Nunez, J. 1995. Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 133:390-398.
57. Koibuchi, N., and Chin, W.W. 2000. Thyroid hormone action and brain development. *Trends Endocrinol. Metab.* 4:123-128.
58. Chan, S., and Kilby, M.D. 2000. Thyroid hormone and central nervous system development. *J. Endocrinol.* 165:1-8.
59. Dobbing, J., and Sands, J. 1973. Quantitative growth and development of human brain. *Arch. Dis. Child.* 48:757-767.
60. Morreale de Escobar, G., Obregon, M.J., and Escobar del Rey, F. 2000. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia ? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:3975-3987.
61. Contempré, B., Jauniaux, E., Calvo, R., Jurkovic, D., Campbell, S., and Escobar, G.M.d. 1993. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77:1719-1722.
62. Yordam N, Özön A. İyot eksikliği. Editörler: Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. In: *Pediatric Gelişmeler*, Ankara, 1999: 867-880.

63. Vulsma, T., Gons, M.H., and De Vijlder, J.J. 1989. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.* 321:13-16.
64. DeLong, G.R., Stanbury, J.B., and Fierro-Benitez, R. 1985. Neurological signs in congenital Iodine Deficiency Disorder (Endemic cretinism). *Dev. Med. Child. Neurol.* 27:317-324.
65. Boyages, S.C., Halpern, J.P., Maberly, G.F., Easterman, C.J., Morris, J., J.Collins, Jupp, J.J., Chen-En, J., Zheng-Hua, W., and Chuan-Yi, Y. 1988. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in Western China. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67:1262-1271.
66. Halpern, J.P., Boyages, S.C., Maberly, G.F., Collins, J.K., Eastman, C.J., and Morris, J.G.L. 1991. The neurology of endemic cretinism. *Brain* 114:825-841.
67. Van Den Briel, T., West, C.E., Hautvast, J.G.A.J. and Ategbo, E.A. 2001. Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55:763-768.
68. Pharoah, P.O.D., and Connolly, K.J. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Intern. J Epidemiol.* 1987; 16:68-73.
69. Dumont, J.E., Ermans, A.M., and Bastenie, P.A. 1963. Thyroidal function in a goiter endemic. IV. Hypothyroidism and endemic cretinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23:325-335.
70. Delange, F. 1974. Endemic goitre and thyroid function in Central Africa. *Monographs in Pediatrics.* Basel: S. Karger publ. 1-171 pp.



71. Delange, F., Iteke, F.B., and Ermans, A.M. 1982. Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava. Ottawa: International Development Research Centre publ. 1-100 pp.
72. Boyages, S.C., Maberly, G.F., Chen, J., Gaag, R.D.V.d., Halpern, J.P., Eastman, C.J., and Drexhage, W. 1989. Endemic cretinism: possible role for thyroid autoimmunity. *Lancet* ii:529-532.
73. Medeiros-Neto, G., Tsuboi, K., and Lima, N. 1989. Thyroid autoimmunity and endemic cretinism. *Lancet* ii:111.
74. McCarrison, R. 1908. Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit valleys. *Lancet* ii:1275-1280.
75. Rajatanavin, R., Chailurkit, L., Winichakoon, P., Mahachoklertwattana, P., Soranasataporn, S., Wacharasin, R., Chaisongkram, V., Amatyakul, P., and Wanarata, L. 1997. Endemic cretinism in Thailand: a multidisciplinary survey. *Eur. J. Endocrinol.* 137:349-355.
76. Vanderpas, J.B., Contempré, B., Duale, N.L., Goossens, W., Bebe, N., Thorpe, R., Ntambue, K., Dumont, J., Thilly, C.H., and Diplock, A.T. 1990. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Northern Zaire. *Am. J. Clin. Nutr.* 52:1087-1093.
77. Glinoe, D., and Delange, F. 2000. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 10:871-887.
78. Contempré, B., Morrealle de Escobar, G., Deneff, J.F., Dumont J.E., and Many, M.C. 2004. Thiocyanate induces cell necrosis and fibrosis in selenium – and iodine – deficient rat thyroids: a potential experimental model for myxedematous endemic cretinism in Central Africa. *Endocrinology* 145:994-1002.

79. Thilly, C.H., Lagasse, R., Roger, G., Bourdoux, P., and Ermans, A.M. 1980. Impaired fetal and postnatal development and high perinatal death-rate in a severe iodine deficient area. In *Thyroid Research VIII*. J.R. Stockigt, S. Nagataki, E. Meldrum, J.W. Barlow, and P.E. Harding, editors. Canberra: Australian Academy of Science publ. 20-23.
  
80. Delong, G.R., Leslie, P.W., Wang, S.-H., Jiang, X.-M., Zhang, M.-L., Rakeman, M.A., Jiang, J.-Y., Ma, T., and Cao, X.-Y. 1997. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet* 350:771-773.
  
81. Dobbing, J. 1974. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics* 53:2-6.
  
82. Kochupillai, N., and Pandav, C.S. 1987. Neonatal chemical hypothyroidism in iodine-deficient environments. In *The prevention and control of Iodine Deficiency Disorders*. B.S. Hetzel, J.T. Dunn, and J.B. Stanbury, editors. Amsterdam: Elsevier publ. 85-93.
  
83. Eltom A, Eltom M, Idris M, Gebre-Medhin M. Thyroid function in the newborn in relation to maternal thyroid status during labour in a mild iodine deficiency endemic area in Sudan. *Clinical Endocrinol* 200; 55: 485-490.
  
84. Suzuki, H., Higuchi, T., Sawa, K., Ohtaki, S., and Horiuchi, Y. 1965. "Endemic coast goitre" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocr (Kbh)* 50:161-176.
  
85. Roti, E., and Vagenakis, A.G. 2000. Effect of excess iodide: clinical aspects. In *The thyroid. A clinical and fundamental text*. L.E. Braverman, and R.D. Utiger, editors. Philadelphia: J.B. Lippincott, Williams and Wilkins publ. 316-329.
  
86. Wolff J. "Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med*, 1969; 47:101-124.

87. "How can we tell if we are getting the right amount iodine" and "What happens if we get too much iodine?" <http://indorgs.virginia.edu/aboutidd.htm>
88. Nishiyama S, et al. "Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake." *Thyroid*, 2004; 14(12):1077-1083.
89. L'Allemand D, Gruters A, Heidman P, Schurnbrand P. Iodine –induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr* 1983; 102 (6): 935-938.
90. Lin CP, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 756-758.
91. Zupan J, Garner P, Omari AAA. Topical umbilical cord care at birth (Cochrane review).
92. Silva JE. Effects of iodine containing compounds on thyroid function. *Med Clin North Am* 1985; 69: 881-898.
93. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela BA, Dolfin Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131 (3): 434-439.
94. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid* 1993; 3: 119–23.
95. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West BlackSea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (3): 336–341.

96. Rapaport R, Sills I, Patel U, Openheimer E, Skuza K, Horlick M, Goldstein S, Dimartino J. Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (4): 889-895.
97. Editorial. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 273-274.
98. McDermott M, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-4590.
99. Şıklar Z, Tezer H, Dallar Y, Tanyer G. Borderline congenital hypothyroidism in the neonatal period. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15 (6): 817-821.
100. [www.health.state.ok.us/program/gr/newbornsources.html](http://www.health.state.ok.us/program/gr/newbornsources.html)
101. [www.newbornscreening.com](http://www.newbornscreening.com)
102. Kabyemala, EAR, Swinkels LMJW, Chuwa LMM, Ross HA, Dolmans WMV, Benraad TJ. Thyroid function studies in normal pregnant Tanzanian women. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54 (1): 58-61.
103. Markou KB, Paraskevopoulou P, Koraiskos KS, Makri M, Georgopoulos NA, Iconomou G, Mengreli C, Vagenakis AG. Hyperthyrotropinemia during iodide administration in normal children and in children born with neonatal transient hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (2): 617-621.
104. Moralle de Escobar G, Escobar del Rey F. Iodine deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinol* 1996; 2: 3-6.
105. Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral R, Baştemiz M, Sav H, Haznedaroğlu D, Üstündağ M, Köse R, Kamel N, Genç Y. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 224-228.
106. Delange F. Iodine in the diet. *Topical Endocrinol* 1996; 2: 2.

107. Kurtoğlu S, Akçakuş M, Kocaoğlu Ç, Güneş T, Budak N, Atabek ME, Karaküçük İ, delange F. Iodine status remains critical in mother and infant in central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004; 43: 297-303.
108. McElduff A, McElduff P, Gunton JE, Hams G, Wiley V, Wilcken BM. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration in northern Sydney: further indications of iodine deficiency? *Med J Aust* 2002; 176 (7): 317-320.
109. Singh B, Ezhilaresan R, Kumar P, Narang A. Neonatal hyperbilirubinemia and its association with thyroid hormone levels and urinary iodine excretion. *Indian J Pediatr* 2003; 70 (4): 311-315.
110. Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid Urinary Iodide Test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (3): 1007-1012.
111. Semiz S, Şenol U, Bircan O, Gümüşlü S, Akçurum S, Bircan İ. Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 6-11 years old in an endemic area. *J Ped Endocrinol Metab* 2000; 13: 245-251.
112. Gaudino R, Gerelt C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 444-448.
113. Oltarzewski M, Szyborski J. Neonatal hypothyroid screening in monitoring iodine deficiency and iodine supplementation. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (suppl 2): 27-31.
114. Kung AWC, Lao TT, Low LCK, Pang RWC, Robinson RJ. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyropinemia in Hong-Kong. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 315-319.

115. Kung AWC, Lao TT, Chau MT , Tam SCF, Low LCK. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 725-731.
116. Nøhr S, Laurberg P. Opposite Variations in Maternal and Neonatal Thyroid Function Induced by Iodine Supplementation during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (2): 623-627.
117. Glinoe D, De NP, Delange F, et al. 1995 A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:258 –269.
118. Clemens PC, Neumann RS. 1989 Influence of iodine overloading on neonatal thyroid screening results. *J Endocrinol Invest.* 12:841.
119. Grunerio-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Bengolea S, Prieto L. Neonatal TSH levels as an index of iodine sufficiency: differences related to time of screening sampling and methodology. *Horm Res* 2004; 62: 272-276.