

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SINIRDA HİPOTİROİDİ ÖZELLİĞİ GÖSTEREN YENİDOĞAN
VE SÜT ÇOCUKLARINDA BAŞVURUDAKİ KLİNİK
ÖZELLİKLER: 1.YAŞ 2.YAŞ VE 3. YAŞ İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Hülya ÖZER ŞAHİN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SINIRDA HİPOTİROİDİ ÖZELLİĞİ GÖSTEREN YENİDOĞAN
VE SÜT ÇOCUKLARINDA BAŞVURUDAKİ KLİNİK
ÖZELLİKLER: 1.YAŞ 2.YAŞ VE 3. YAŞ İZLEM SONUÇLARI**

Dr. Hülya ÖZER ŞAHİN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU**

**ANKARA
2017**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Hülya Özer Şahin	Sınav tarihi: 21/09/2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Merih Berberoğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:	Sınırdaki Hipotroidi Otelipal Sistem Yendiğin ve Süt Gecikmesinde Bununla ilgili klinik özellikler 1.Yos 2.Yos ve 3.Yos ile ilgili Sorular		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne
 Reddine
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Merih Berberoğlu
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Zehra Aycan
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında bana gösterdiği sabrı, ilgisi ve yol göstericiliği ile desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Merih Berberoğlu'na,

İhtisasım süresince eğitimim için değerli katkılarını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Semra Atalay'a ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Zeynep Bıyıklı'ya,

Tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen sevgili yakın dostlarıma,

Her daim bana güç veren ve yanımda olan sevgili aileme,

Ömrümün en zahmetli dönemi olan asistanlık günlerimde ve tez sürecinde her daim yanımda olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Buğrahan ŞAHİN'e ve tabi ki sevgi dolu kalbi ile yanımda olan biricik kızım Beren ŞAHİN'e

sonsuz teşekkürler..

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. AMAÇ VE HİPOTEZ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD HORMON SENTEZİ	3
2.1.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Ekseni.....	3
2.1.2. Tiroid Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.1.3. Tiroid Hormon Üretiminin Düzenlenmesi	5
2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE FİZYOLOJİSİ	5
2.2.1. Fetal Hipotalamus-Hipofiz- Tiroid Aksının Gelişimi	5
2.2.2. Fetus ile Anne Arasında Tiroid Hormon İlişkisinde Plasentanın Rolü	6
2.2.3. Tiroid Bezinin Embriyolojik ve Fonksiyonel Gelişimi	7
2.3. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ SINIFLANDIRMASI VE NEDENLERİ	9
2.3.1. Tanımı	9
2.3.2. Epidemiyoloji	9
2.3.3. Etiyoloji.....	10
2.3.3.1. Kalıcı Doğumsal Hipotiroidi	11
2.3.3.1.1. Tiroid Disgenezi	12
2.3.3.1.2. Tiroid Dishormogenezi.....	12
2.3.3.1.3. TSH direnci	13
2.3.3.1.4. Santral Hipotiroidi	13
2.3.3.1.5. Periferik Hipotiroidi	14

2.3.3.2. Geçici Doğumsal Hipotiroidi.....	14
2.3.3.2.1. Endemik İyot Eksikliği.....	15
2.3.3.2.2. Fetal-Neonatal İyot Yüklenmesi.....	15
2.3.3.2.3. Maternal TSHR Blokan Antikorlar	16
2.3.3.2.4. Maternal Antitiroid İlaç Kullanımı.....	16
2.3.3.2.5. Dual Oksidaz (DUOX1 ve DUOX2) Mutasyonları	16
2.3.3.2.6. Geniş Karaciğer Hemanjiomları.....	17
2.3.3.2.7. İzole Hipertirotinemi.....	17
2.4. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ	17
2.4.1. Klinik Semptom ve Bulgular.....	17
2.4.2. Doğumsal Hipotiroidi Taraması.....	18
2.4.3. Doğumsal Hipotiroidide Tanı Basamakları.....	20
2.4.3.1. Tanı Testleri.....	20
2.4.3.2. Nedeni Belirlemeye Yönelik Tetkikler	21
2.4.3.2.1. Serum Tiroglobulin Konsantrasyonu	21
2.4.3.2.2. Anti-tiroid Antikorlar	21
2.4.3.2.3. İdrar İyot Konsantrasyonu	22
2.4.3.2.4. Tiroid Ultrasonografi.....	22
2.4.3.2.5. Tiroid Sintigrafi.....	22
2.4.3.2.6. Kemik Matürasyonu	22
2.4.3.2.7. Perklorat Deşarj Testi.....	23
2.5. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİDE TEDAVİ VE İZLEM	23
2.5.1. Doğumsal Hipotiroidi Tedavisi.....	23
2.5.2. Doğumsal Hipotiroidi İzlemi	24
2.5.3. Doğumsal Hipotiroidide Prognoz.....	25
2.6. SINIRDA HİPOTİROİDİ.....	26
2.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	26
2.6.2. Etiyoloji.....	26
2.6.3. Tedavi.....	27
2.6.4. İzlem.....	27
2.6.5. Prognoz.....	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ	30
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	30
3.3. SINIRDA HİPOTİROİDİ BAŞVURU, TANI VE TEDAVİ İLE İLGİLİ YÖNTEMLER	31
3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	33
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	34
4. BULGULAR	35
4.1. TÜM OLGULARIN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ.....	35
4.1.1. Tüm Olguların Başvuru Klinik ve Aileye Ait Özellikleri.....	38
4.1.2. Başvuruda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid İle İlişkili Diğer Bulgular.....	41
4.1.3. İzlemde Tedavi Alan ve Almayan Olguların Başvuru Verilerinin Karşılaştırılması.....	44
4.2. TEDAVİ BAŞLANAN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ.....	47
4.3. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 1. YAŞ ÖZELLİKLERİ.....	49
4.4. 1. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	51
4.5. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 2. YAŞ ÖZELLİKLERİ.....	54
4.6. 2. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
4.7. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 3. YAŞ ÖZELLİKLERİ.....	58
4.8. 3. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	62
4.9. LT4 TEDAVİSİ ALAN TÜM OLGULARIN İZLEMİ	67
4.10. TÜM OLGULARIN YAŞLARA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	70
4.11. TÜM OLGULARIN GENEL İZLEMİ.....	72
5. TARTIŞMA	76
SONUÇLAR.....	85
ÖZET.....	87
SUMMARY	90
KAYNAKLAR.....	93

EKLER.....	111
Ek 1. AUTF Pediatrik Endokrinoloji Sınırdaki Hipotiroidi Başvuru Formu	111
Ek 2. Sınırdaki Hipotiroidi Kontrol Formu.....	112



SİMGELER VE KISALTMALAR

TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
T4	: Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
rT3	: Reverse triiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG)
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diiyodotirozin
TTF-1 / NKX-2.1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör – 1
TTF-2	: Tiroid Transkripsiyon Faktör – 2
PAX 8	: Paired Box 8 gene
LT4	: T4'ün sentetik formu, levotiroksin sodyum
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
İİK	: İdrar İyot Konsantrasyonu
DH	: Doğumsal Hipotiroidi
LH	: Lüteinizan hormon
MCT8	: Protein monokarboksilat transporter 8
PAX8	: Paired box gen 8 A
ST3	: Serbest T3
ST4	: Serbest T4

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 2.1. Doğumsal hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri	11
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri.....	30
Tablo 4.1. Tüm olguların başvuru demografik verileri	36
Tablo 4.2. Tüm olguların başvuru demografik verileri	37
Tablo 4.3. Bulgusu olan olguların başvuru sırasında hipotiroidi bulgularına yönelik dağılımı	38
Tablo 4.4. Tüm olguların aile öyküsüne yönelik değerlendirilmesi (n=49)	39
Tablo 4.5. Başvuru ile ilişkili klinik bulgular ve aileye ait özellikler.....	40
Tablo 4.6. Tüm olguların başvuru idrar iyot düzeyi dağılımı (n=43)	42
Tablo 4.7. Başvuruda tiroid fonksiyonları ve tiroid ile ilişkili diğer bulgular	43
Tablo 4.8. Tedavi alan tüm olguların başvuru verileri (n=23).....	44
Tablo 4.9. Tedavi almayan olguların başvuru özellikleri (n=26).....	45
Tablo 4.10. LT4 alan ve LT4 almayan olguların başvuru verilerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.11. LT4 tedavisi alan olguların başlangıç değerlendirmesi (n=23)	47
Tablo 4.12. İzlemede LT4 alan olguların tedavi başlangıç özellikleri	48
Tablo 4.13. Birinci yaşta izlemede kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri	50
Tablo 4.14. Birinci yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması	51
Tablo 4.15. Birinci yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri	52
Tablo 4.16. Birinci yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri.....	53
Tablo 4.17. LT4 alan olguların 1.yaş verilerinin tedavi başlangıç verileri ile karşılaştırılması	54
Tablo 4.18. İkinci yaşta izlemede kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri	55
Tablo 4.19. İkinci yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması	56
Tablo 4.20. İkinci yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri	57
Tablo 4.21. İkinci yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri	58
Tablo 4.22. LT4 alan olguların 2. yaş verilerinin tedavi başlangıç ve 1.yaş verileri ile karşılaştırılması	59

Tablo 4.23. Üçüncü yaşta izlemde kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri	61
Tablo 4.24. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması	62
Tablo 4.25. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri	63
Tablo 4.26. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri	64
Tablo 4.27. LT4 tedavisi alan olguların 3. yaş verilerinin tedavi başlangıcı, 1.yaş ve 2.yaş verileri ile karşılaştırılması	65
Tablo 4.28. 3 yaşında LT4 tedavisi kesilen ve 3 yaşını doldurmasına rağmen tedavisi devam eden olguların LT4 dozları açısından karşılaştırılması	68
Tablo 4.29. LT4 kullanan tüm hastaların izlemi	69
Tablo 4.30. İzlemlerine devam eden tüm olguların başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş %VKİ, BSDS, sT4 ve TSH açısından karşılaştırılmaları	70
Tablo 4.31. Tüm olguların genel izlemi	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Tiroid hormon salınımının kontrolü	3
Şekil 2.2. Fetüs ile anne arasında tiroid hormon ilişkisinde plasentanın rolü.....	7
Şekil 2.3. Yenidoğanda T4 ve TSH düzeylerinin değişimi.....	9
Şekil 3.1. Çalışmanın şematik özeti	31



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1.	Olguların cinsiyetlere göre dağılımı	35
Grafik 4.2.	Olguların başvuru şekilleri.....	38
Grafik 4.3.	Başvurudaki 49 olgunun bulgu değerlendirmesi	39
Grafik 4.4.	Tüm olguların idrar iyot durumu	41
Grafik 4.5.	LT4 alan olguların tedavi başlangıcı ile 1.yaş, 2.yaş, 3.yaş ortalama sT4 düzeyi değişimi (n=19)	66
Grafik 4.6.	LT4 alan olguların tedavi başlangıcı ile 1.yaş, 2.yaş, 3.yaş ortalama TSH düzeyi değişimi (n=19).....	66
Grafik 4.7.	LT4 tedavisi alan olguların LT4 başlangıcı, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş LT4 dozu median verilerinin karşılaştırılması (n=16).....	67
Grafik 4.8.	İzlemlere devam eden tüm olguların (n=25) ortalama sT4 düzeyi değişimi.....	71
Grafik 4.9.	İzlemlere devam eden tüm olguların (n=25) başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş TSH düzeyi median verilerinin karşılaştırılması.....	71
Grafik 4.10.	Başvuru ve izlem sonu tüm olguların ortalama sT4 düzeyi değişimi (n=40) (p=0,008).....	72
Grafik 4.11.	Başvuru ve izlem sonu olguların ortalama TSH düzeyi değişimi (n=40) (p=0,000).....	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Tiroid hormonları vücutta organ sistemlerinin tamamına yakınının fonksiyonunu etkileyen, bebeklerde özellikle beyin ve somatik gelişim, erişkinde metabolik aktiviteler için kritik önem taşıyan hormonlardır (1).

Doğumsal hipotiroidi (DH) zamanında tanı alıp tedavi edilmediğinde kalıcı zeka geriliğine neden olur.

Tiroid hastalıkları; tipik semptomlar, tesadüfen veya izole guatr ile kendisini gösterebilir. Olgular yenidoğan döneminde bilinen tipik semptomlarla değil, tiroid fonksiyon testlerinin bakılması ile tanı alabilir. Bu nedenle yenidoğan topuk kanı taraması hayati önem taşımaktadır.

Doğumda hipotiroidinin semptom ve bulgularının olmaması; bir miktar maternal tiroid hormonunun transplasental geçişi ve ek olarak tiroid hipoplazisi, ektopik tiroid bezi veya hafif dishormonogenez durumlarında neonatal tiroidin rezidüel fonksiyonlarının yeterli olmasından kaynaklanmaktadır. Doğumsal hipotiroidi; klinik dekompanse hipotiroidi, kompanse subklinik hipotiroidi ve sınırda subklinik hipotiroidi (hafif tiroid disfonksiyonu / sınırda hipotiroidi / primer hipertirotropinemi) olarak sınıflandırılabilir. Olgular ileri dönemde kalıcı veya geçici olarak gruplara ayrılırlar. Olguların izleminin doğru yönetimi açısından etiyojinin belirlenmesi erken tanı kadar önem taşır (2,3).

Sınırda hipotiroidi, hafif yüksek TSH ile normal total /serbest T4 ve T3 düzeyi olarak tanımlanır. Tedavinin gerekliliği, tedavi verilecekse hangi eşik değerin baz alınacağı tam aydınlatılmış değildir. Bu konuda yapılmış kısıtlı çalışmalar mevcuttur. İlk 3 yaşta beyin gelişimi için tiroid hormonunun vazgeçilmez olması, en azından 3 yaşına kadar bu hastalara tedavi verilmesi gerektiğini savunmaktadır (4).

1.2. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2005 - 2016 yılları arasında, 0-1 yaş arası dönemde sınırda hipotiroidi tanısı alan yenidoğan ve süt çocuklarında yapıldı.

Bu hastaların takiplerinden elde edilen sonuçların retrospektif olarak:

1. Tiroid muayeneleri ve her kontrolde tiroid ile ilgili testleri
2. Etiyolojiye yönelik tarama sonuçları
3. Fiziki gelişimleri
4. Motor ve mental gelişim parametreleri
5. Tanı ve tedaviye başlanan hastalarda tedavi başlangıç yaşları
6. Tedavi alan grupta ilaç başlangıç dozu, kullanım süresi ve tedavisi kesilmiş olanlarda ilaç kesim nedenleri

yönleriyle değerlendirilmesi ve ilk 3 yaş içeren dönemde bu hastaların klinik özelliklerinin belirlenerek durumun seyrinin ortaya konulması, geçici ve kalıcı hipotiroidizmin öngörülmesinde yardımcı olabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerinin saptanması; ayrıca ilaç endikasyonu için standart oluşturmaya yönelik ipuçları aranması amaçlanmıştır.

Araştırmanın hipotezleri:

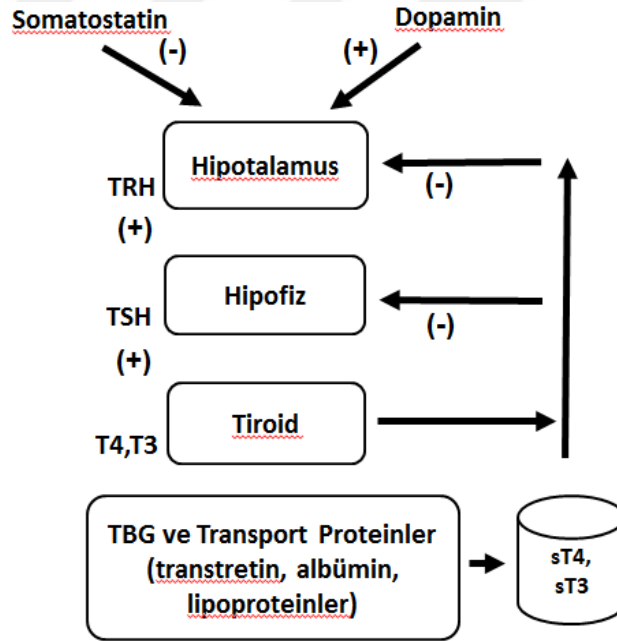
1. Bebeklik döneminde sınırda hipotiroidi olarak yorumlanan hastaların çoğunda aslında tiroid ile ilgili birincil bir sorun yoktur.
2. Sınırda hipotiroidi etiyolojisinde iyot ile ilgili durumlar ön plandadır.
3. Hafif tiroid disfonksiyonu olarak yorumlanıp tedavi başlanan hastaların çoğunda izlemde tedavi ihtiyacı ortadan kalkmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD HORMON SENTEZİ

2.1.1. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Eksenini

Tiroid bezinden tiroid hormon üretim ve salınımı hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak tirotropin salgılatır. TSH tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve salınımı uyarır. Tiroksin (T4) tiroid bezinden en fazla miktarda salgılanan hormondur. Tiroidten az miktarda salgılanan T3'ün ise en önemli kaynağı periferik dokuda T4'ün deiyodinizasyon ile T3'e dönüşümüdür. Vücuttaki kritik fonksiyonların devamı için tiroid bezinde tiroglobuline bağlı bol miktarda T4 ve T3 depolanır (5,6) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tiroid hormon salınımının kontrolü

2.1.2. Tiroid Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid bezinin yetişkinlerde normal ağırlığı 10-20gram kadardır (7). Ultrasonografik değerlendirmeler sonucunda tiroid hacminin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu, yaş ve vücut ağırlığı ile birlikte arttığı gösterilmiştir (8).

İyodun bilinen en önemli fizyolojik görevi tiroid hormon sentezidir. Fetüsün iyot ihtiyacı anne bağımlıdır ve bu dönemde iyot tiroid hormon üretimi için plasenta aracılığı ile transfer edilir. Gebe olmayan bir kadının günlük iyot ihtiyacı 150 µg/gün iken gebelik süresince 250 µg/gün iyot alması gerekmektedir (9,10). İyodun kimyasal formu olan iyodin tiroid bezine iyodid olarak ulaşır. İyodid tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında yerleşik bir intrinsik transmembran protein olan 'sodyum iyodid simporter' kanallarını kullanarak dolaşımdan tiroid bezine transfer edilir (11).

'Tiroid peroksidaz' enzimi iyodid ve tirozini okside ederek aktif forma dönüştürür. Tiroid follikül hücreleri aynı zamanda özgün bir tiroprotein olan yaklaşık 120 tirozin ünitesinden oluşan tiroglobulini sentezler. Tirozin formların iyodinasyonu ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozin formları oluşur. İki diiyodotirozin birleşerek bir T4 molekülünü ve bir diiyodotirozin ile bir monoiyodotirozin birleşerek bir T3 molekülünü oluşturur. T3 ve T4 sentezlendikten sonra ihtiyaç duyulduğunda kullanılmak üzere kolloid lümendeki tiroglobulin içerisinde depolanır. Tiroglobulin üzerinden proteaz ve peptidaz aktivitesi ile ayrıştırılarak tekrar kullanılabilir hale getirilir.

Tiroid bezinden günlük ortalama 80-100 µg T4 üretilir ve bunun %40'ı T3'e, %40'ı rT3'e dönüştürülür. Geriye kalan %20'si konjuge edilerek tetraiyodotiroasetik asit formuna dönüştürülür (12). Günlük T3 / T4 üretim oranı 1/5 kadardır ve dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroid bezinden, geri kalanı T4'ün karaciğer, böbrek ve periferik dokulardan Tip I 5'deyodinaz enzimi aracılığı ile çevirimi sonucu gerçekleşmektedir. Beyin ve hipofizde ihtiyaç duyulan T3, yalnızca bölgesel olarak etki gösteren tip II 5'deyodinaz enzimi aracılığı ile T4'ten üretilir (13).

Dolaşımdaki T3 miktarı T4'ün 1/50'si kadardır. T3, T4'den metabolik açıdan 3-4 kat daha potenttir ve T4'ün biyolojik aktivitesi olan tek formudur. Dolaşımdaki T4'ün %70'i tiroksin bağlayan globuline (TBG) bağlanır. Diğer T4 bağlayıcılar transtiretin ve albümindir. T4'ün sadece %0,03'ü serbest T4 olarak dolaşımdadır. T3'ün %50'si TBG'ye, %50'si albümine bağlanır, sadece %0,3'ü serbest formdadır (6).

Tiroid hormonlarının artmış oksijen tüketimi, protein sentezinin uyarılması, gelişme ve farklılaşma, karbonhidrat, lipit ve vitamin metabolizması üzerine önemli fonksiyonları mevcuttur. Bu fonksiyonların gerçekleştirilmesi için çeşitli basamaklar

kullanılarak aktif ürün oluşturuluncaya kadar çok sayıda hücre içi reaksiyonun oluşması gerekmektedir. Dolaşımda bulunan T4 hormonu hücre içine girdikten sonra deiyodinaz enzimleri aracılığı ile aktif formu olan T3'e dönüştürülür. T3 hücre çekirdeğine girerek tiroid hormon reseptörlerine bağlanır.

Tiroid hormon reseptörleri, içerisinde glukokortikoidler, östrojen, progesteron, vitamin D ve retinoid reseptörlerinin yer aldığı steroid hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ ve $\beta 2$ olmak üzere farklı dokularda sentezlenen 4 reseptör izoformu mevcuttur. Tiroid hormonu farklı sistemler üzerindeki etkilerini, dokuya özgü tiroid hormon reseptörlerini kullanarak üretmiş olduğu özgün ürünler aracılığı ile gerçekleştirir (14). Tiroid hormon reseptörleri ligand bağlayan kısım, esas parça ve DNA bağlayan kısmı içerir. T3'ün tiroid hormon reseptörünün ligand bağlayan kısmına bağlanması, mRNA kodlanması ve hedef hücre için özgün protein sentezi ile sonuçlanır.

2.1.3. Tiroid Hormon Üretimini Düzenlenmesi

Tiroid bezinin kontrolü anterior hipofizden üretilen ve salgılanan bir glikoprotein olan TSH tarafından sağlanır. TSH tiroid bezi içerisinde adenilat siklazı aktive ederek iyodun yakalanmasından tiroid hormonunun salgılanmasına kadar bütün basamaklarda görev alır. TSH; LH, FSH ve koryonik gonodotropin ile ortak olan α alt birimi ve kendine has özelliğini veren β alt biriminden oluşur (15). TSH sentezi ve salınımı, hipotalamusta sentezlenen TRH aracılığı ile gerçekleşir. Tiroid hormonunun azalması durumunda TRH ve TSH artarak yanıt verir. Ekzojen tiroid hormonu verilmesi veya artmış tiroid hormon salgısı durumunda TRH ve TSH salgısı baskılanır (16).

2.2. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Fetal Hipotalamus-Hipofiz- Tiroid Aksının Gelişimi

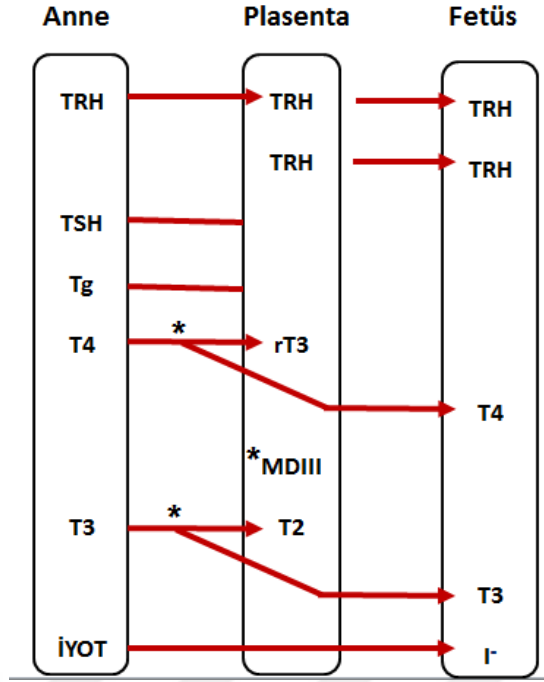
Gebeliğin birinci trimesterinde fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olgunlaşır ve zaman içinde daha fonksiyonel hale gelir. Hipotalamus ve ön beyin farklılaşması gebeliğin 3. haftasında, pituiter sap ve pituiter bez gebeliğin 5. Haftasında

farklılaşmaya başlar. Fetal tiroid bezin hipotalamik-pituiter kontrolü gebeliğin yaklaşık 18. haftasında oluşur.

2.2.2. Fetus ile Anne Arasında Tiroid Hormon İlişkisinde Plasentanın Rolü

Birinci trimesterde fetus için tiroid hormonlarının ana kaynağı maternal T4'tür; çünkü gelişimin bu evresinde plasentanın maternal tiroid hormonlarına karşı geçirgenliği artmıştır. Takip eden dönemde plasenta maternal tiroid hormonlarına karşı göreceli olarak daha az geçirgen hale geldiğinden fetal hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı büyük oranda otonom hale gelir.

Plasenta gebelik boyunca maternal iyot geçişine serbesttir. Bu durum maternal iyot düzeyi ile fetusun tiroid fonksiyonlarının direkt bağlantısını açıklamaktadır. Eğer annenin iyot alımı yetersiz ise fetusta yetersiz tiroid hormon sentezi ile fetal hipotiroidizm gelişebilmektedir. Plasenta gebelik boyunca maternal TSH'ya karşı geçirgen olmamakla birlikte maternal TRH'ya karşı serbestçe geçirgendir ve ek olarak TRH sentezleyebilir, bu TRH'nın fetusa etkisi çok azdır (17). Plasenta TSH ve tiroglobulin (Tg)'e karşı geçirgen değildir. Plasenta fetusun gebelik haftasına ve tiroid hormon sentez kapasitesine göre maternal hormonların fetal dolaşıma geçen miktarlarını düzenleme yeteneği gösterir. Plasentada tip 3 MDI (monodeiyodinaz) enzim aktivitesi yüksektir ve T4'ün reverse T3'e, T3'ün de T2'e dönüşümünü sağlar. Fetus ötiroid ise T3 ve T4'ün geçişi sınırlı olup, hipotiroid olduğunda maternal hormonların fetusa geçişi artar. Hipotiroid fetusta maternal T4'ün plasental geçiş ile bebeğe doğumda normalin 1/2 – 1/3'ünü sağlayabilen düzeylerde olduğu bildirilmiştir (18), (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Fetüs ile anne arasında tiroid hormon ilişkisinde plasentanın rolü

2.2.3 Tiroid Bezinin Embriyolojik ve Fonksiyonel Gelişimi

İnsan embriyosunda postkonsepsiyonel 24. günde tiroid, farinks tabanında bir kalınlaşma olarak belirir. Gelişimin 26. gününde tiroid divertikülü farinks tabanından kaudale doğru göç eder ve 8. haftada trakea önündeki yerine ulaşır. Bu göç sırasında tiroid bezi ağız boşluğu ile dar bir kanalla birleşir (tiroglossal kanal). Yedinci haftada tiroglossal kanal dejenere olur. Fetal tiroid dokusu klasik iki loblu hali ile gebeliğin 7. haftasında görünür hale gelir. Karakteristik tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapı 10. haftada belirginleşir. Tiroid bezinde 4. haftada tiroglobulin sentezi başlar, 8-10. haftada iyot yakalaması yapılır, 11-12. haftadan itibaren de tiroksin (T4) ve az miktarda triiodotironin (T3) sentez ve sekrete edilir (19).

Transkripsiyon faktörlerinin tiroid bezinin morfogenezinin sağlanması, farklılaşması ve hedef yerine ulaşmasında etkili olduğu bilinmektedir. TTF-1/NKX-2.1, TTF-2 (FOXE1), NKX2.5 ve PAX8, bu anlamda etkin olduğu kanıtlanmış transkripsiyon faktörleridir. Bu faktörler aynı zamanda tiroglobulinin promoter bölgelerine bağlanarak ve tiroid peroksidaz genleri üzerinden tiroid hormon sentezini etkilerler (20,21).

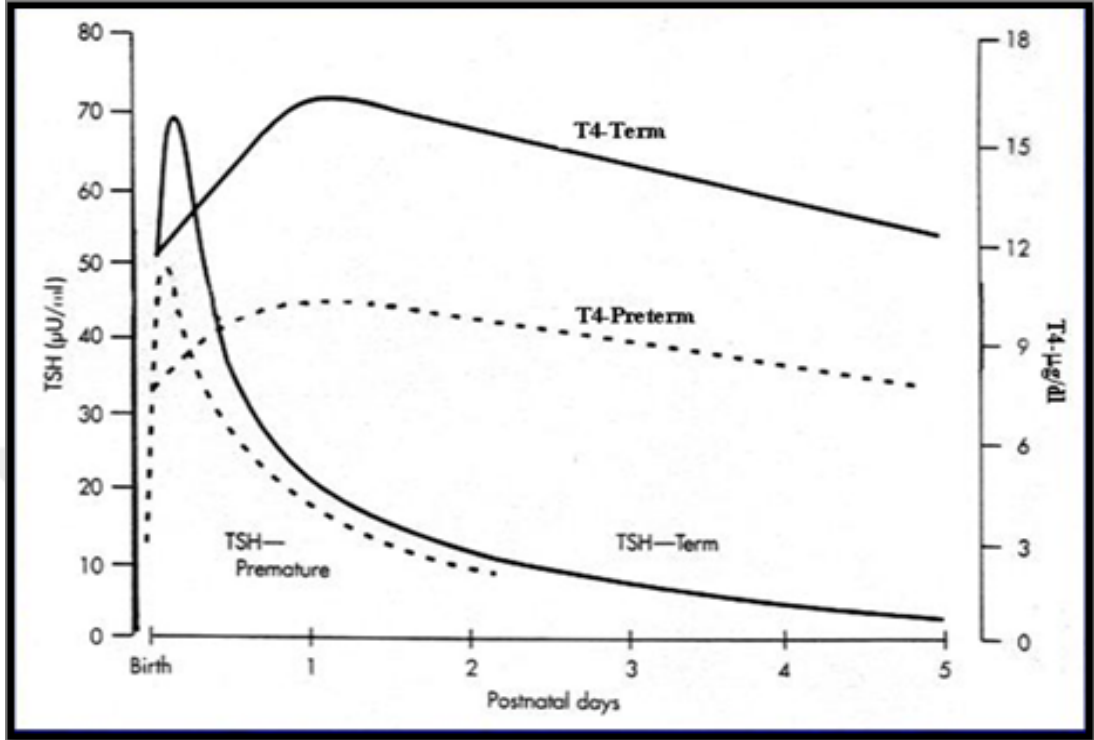
Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) gebeliğin 6-8. haftası ve tiroid salgılatıcı hormon (TSH) 12. haftasından itibaren sentezlenir (22). İlk trimester boyunca dolaşımdaki T4 büyük oranda maternal kaynaklıdır. Hipotalamo– Pituitier- Tiroidal (HPT) aksın olgunlaşmaya başlaması gebeliğin ikinci yarısında başlar, normal aktivite göstermesi doğum sonrası 3. ayı bulur (23). Gebeliğin ortalarından itibaren TRH ile birlikte TSH ve T4 yükselir. TRH sistemi 34.gebelik haftasında tam olgunlaşır. TSH seviyesi gebeliğin 18-20. haftasından doğuma kadar olan süreçte az miktarlarda artarak doğumun hemen öncesinde 7-10 mU/ L seviyesine ulaşır (24). Gebelik süresince T4 ve aktif metaboliti olan T3 düzeyi düşükken inaktif metabolitleri olan rT3 ve T3 sülfat düzeyleri yüksektir. Bunun nedeni HPT aksın immatüritesi ve deiyodinaz sisteminin henüz olgunlaşma sürecinde olmasıdır (25). Toplamda 3 tip deiyodinaz enzimi mevcuttur. Tip I ve Tip II deiyodinaz enzimleri T4'ten aktif T3'e dönüşümü sağlarken, Tip III deiyodinaz enzimi T4'ten rT3'e ve T3'ten T2'e dönüşümü sağlamaktadır (26). Tip I iyodotironin deiyodinaz düzeyi gebelik süresince düşükken; Tip III deiyodinaz ile beyinde ve hipofizde bulunan Tip II deiyodinaz enzim düzeyleri yüksektir (27).

Gebeliğin 20. – 26. haftaları itibari ile aktif tiroid hormon formu olan T3 düzeyi beyinde yetişkinlerdeki düzeyinin %50'i gibi yüksek bir oranda seyrederken dolaşımda göreceli olarak çok düşük oranlarda bulunmaktadır. Bu durum beyin gelişimi açısından intrauterin dönemden itibaren T3 hormonunun önemli olduğunu göstermektedir (28).

Fetal serum T3 düzeyi 30. gebelik haftasına kadar düşük kalmaya devam eder (<15 ng/dL). Östrojene bağımlı olarak hepatik tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'ün yapımının artması ile 20. haftadan itibaren hızla total ve serbest T4 artar. Artan T4'ün monodeiyodinasyon ile aktif T3'e dönüşümü ile 30. haftadan itibaren T3 düzeyleri artarak kord kan düzeyine ulaşır (ortalama 50 ng/dL) (29).

Fetal hayatta fetüs kendi termogenezinden sorumlu değildir. Doğumda bebek görece bir hipertiroidi durumuna girer ve kendi vücut ısısı ve diğer fonksiyonlarını kontrol etmeye başlar. Soğukla karşılaşma TRH-TSH üretim dalgasını uyarır, TSH 30 dakikada zirve yapar (70 mU/L). TSH düzeyi 3-5 gün yüksek kalır. Bu TSH artış dalgası ile doğumdan 24-36 saat sonrasında serum T4 ve T3 düzeyi 2-6 kat artış

gösterir. Doğumdan 4-5 hafta sonra tiroid hormon düzeyleri süt çocuğu dönemi değerlerine ulaşır (Şekil 2.3), (30,31,32).



Şekil 2.3. Yenidoğanda T4 ve TSH düzeylerinin değişimi

2.3. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ SINIFLANDIRMASI VE NEDENLERİ

2.3.1. Tanımı

Vücutta tiroid hormonlarında yetersizlik olması hipotiroidi olarak tanımlanır. Hipotiroidi hipotalamik-pituiter-tiroid aksının herhangi bir düzeyindeki problemden kaynaklanabilir. Fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa doğumsal, çocukluk veya adolesan dönemde ortaya çıkarsa edinsel olarak adlandırılır.

2.3.2. Epidemiyoloji

Yenidoğan tarama programları öncesinde klinik tanı alan KH insidansı 1/7000 ile 1/10000 aralığında iken (33), tarama programları sonrasında bu oranlar dünya genelinde 1/3000 olarak rapor edilmiştir. İnsidans oranı ırk ve etnik kökene göre değişebilir. Asya, Nativ Amerikan ve Hispanik toplumlarda yüksek,

Amerika'daki siyah toplumda ise beyazlarla karşılaştırıldığında daha düşük oranlar bildirilmiştir. Kızlar erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenmektedir (34).

ABD de 1987 de 1/4094 olan konjenital hipotiroidi insidansı 2002 de 1/2372 olarak rapor edilmiştir (35). Bu durumdan taramada kullanılan TSH eşiğinin düşürülmesi, iyot eksikliği veya yüklenmesi ve çevresel kimyasal maddelerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Geçici hipotiroidili bebeklerin de insidans oranlarını artırmış olabileceği belirtilmiştir. Gerçek insidans oranı ancak kalıcı hipotiroidili olguların saptanması ile belirlenebilir, bu da geçici olguların dışlanması ile mümkündür.

Ülkemizde 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nin yürüttüğü tarama programında başlangıçtaki insidans 1/739 iken, kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 olarak saptanmıştır (26). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dal'nın yürüttüğü tarama programında ise başlangıçtaki insidans 1/840 iken, kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2354 olarak saptanmıştır (36).

2.3.3. Etiyoloji

Doğumsal hipotiroidi 'kalıcı' ve 'geçici' olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kalıcı DH'de tiroid hormon yapım yetersizliği yaşam boyu devam eder ve sürekli tedavi gerektirir. Kalıcı DH'nin yaklaşık %85'i sporadik ve %15'i herediterdir. Geçici DH'de ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik saptanır; ancak tipik olarak hayatın ilk yıllarında normal tiroid hormon üretimi oluşur.

Doğumsal hipotiroidi 'primer', 'sekonder' ve 'periferik' nedenler olmak üzere 'kalıcı' ve 'geçici' tiroid fonksiyon bozuklukları başlığı altında incelenir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Doğumsal hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri

DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ	
<p>I. KALICI DH</p> <p>A. Primer Hipotiroidi</p> <p>1. Tiroid Disgenezi Agenezi Hipoplazi Ektopi Hemiagenezi</p> <p>2. Dishormonogenez Sodyum iyot symporter bozukluğu Tiroid peroksidaz bozuklukları</p> <p>3. TSH bağlanmasına veya sinyal direnci TSH reseptör defekti G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi tip 1a</p> <p>B. Santral (sekonder) hipotiroidi İzole TSH eksikliği TRH eksikliği TRH direnci Pituiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi (<i>HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1</i> gen mutasyonları)</p>	<p>C. Periferik hipotiroidi Tiroid hormone direnci Tiroid hormon transport bozuklukları Allan-Herndon-Dudley sendromu MCT 8 gen mutasyonu</p> <p>D. Sendromik Hipotiroidi Pendred sendromu Bamfort Lazarus sendromu Ektodermal displazi Kocher-Debre-Semelaigne sendromu</p> <p>II. GEÇİCİ DH İyot eksikliği (maternal ve neonatal) Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi) (maternal ve neonatal) Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar Maternal antitiroid ilaç kullanımı Doğumsal hepatic hemanjioma THOX2 veya DUOXA2 genlerinin heterozigot mutasyonları</p>

2.3.3.1. Kalıcı Doğumsal Hipotiroidi

Kalıcı doğumsal hipotiroidi'nin yaklaşık %85'i sporadik ve %15'i herediter nedenlerdir. Sporadik nedenleri en sık tiroid disgenezileri oluştururken (agenezi, hipoplazi, ektopi), kalan %15'i ise dishormonogenez veya tiroid hormonlarının periferik transport, metabolizma ve etkisindeki defektler oluşturmaktadır (37).

2.3.3.1.1. Tiroid Disgenezisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişim sürecinde meydana gelen bir anormallikten kaynaklanır. Bu hastaların %50'inde neden ektopik tiroid gelişimi ile sonuçlanan tiroid migrasyon defektidir (38). Bu bezler sıklıkla hipoplazik ve yuvarlak tek lob şeklindedir. İkinci sıklıkta (%45) tiroidin aktif foliküler hücrelerinin tam yokluğu (atireozis), nadir olarak (%5) tiroidin ortotopik hipoplazisi görülmektedir (39).

Tiroid disgenezisine bağlı hipotiroidi kızlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır ve genelde sporadiktir. Akraba evliliği, ailede tiroid disgenezi öyküsü olması tiroid dışı doğumsal anomalilerle birlikteliği patogenezinde genetik faktörlerin de etkili olduğunun kanıtıdır (40). Olguların yaklaşık %2'si aileseldir. Tiroid disgenezisi ile ilişkili genler (TTF1, TTF2, PAX8) tanımlanmıştır (41).

2.3.3.1.2. Tiroid Dishormonogenezi

Tiroid hormon sentez ve salınımindaki bozukluklar kalıcı DH'lerin %10-15'ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif kalıtım görülür.

Tiroid hormon sentez ve salınım basamaklarının hepsinde herediter bozukluklar tanımlanmıştır. Dishormonogenezi en sık 'tiroid peroksidaz' aktivitesindeki bozukluktan kaynaklanır. Bu enzimdeki ağır bozukluklar 'total iyot organifikasyon bozukluğuna (TIOD)', daha hafif mutasyonlar 'kısmi iyot organifikasyon bozukluğuna (PIOD)' neden olur. Bir diğeri 'pendrin' (klor-iyot transport proteini) gen mutasyonudur. Pendred Sendromu; hipotiroidi, sağırılık, guatr triadı ile iyi bilinen bir sendromik hipotiroididir. 'Dual oksidaz 2 (DUOX2 veya THOX2), hidrojen peroksidin yetersiz oluşumuna neden olarak total veya kısmi iyot organifikasyon bozukluğu yapan enzim mutasyonlarıdır. Otozomal dominant kalıtılırlar. Fenotip heterojendir, geçici, kalıcı hipotiroidi nedeni olabilir. 'Dual oksidaz maturasyon faktör (DUOXA2)' mutasyonu da benzer mekanizma ile kısmi organifikasyon bozukluğuna neden olur. 'Sodyum/iyot transporter', 'tiroglobulin sentez/aktivite' ve 'iyodotirozindeiyodinaz enzim bozuklukları da diğer nadir görülen nedenlerdir (42-44).

2.3.3.1.3. TSH direnci

Tiroid hormon direnci; yüksek T4, T3 ve yetersiz baskılanma nedeni ile normal veya yüksek serum TSH değerlerinin görülmesi ile karakterize bir grup hastalıktır. Ancak primer TSH ölçümü yapılan yenidoğan tarama programlarında yenidoğan döneminde de tanınabilir (45). Bu hastaların çoğunda tiroid reseptör gen mutasyonu vardır. Genel olarak otozomal dominant kalıtım gösterir, bunun yanında %15-20 olgu sporadiktir (46). TSH direnci kombine, hipofiz veya periferik kaynaklı olabilir. Periferik etkiler yeterli ve TSH baskılanması yetersiz ise aşırı TSH salgılanması sonucu hipertiroidi tablosu ortaya çıkar. Bu durum TSH salgılayan hipofiz adenomundan ayrılmalıdır. Periferik tiroid hormon direncinde TSH baskılanması yeterli, ancak periferik organlarda tiroid hormon cevapsızlığı vardır. Hasta hipotiroidi kliniği gösterir. Hem santral hem de periferik direnç olanlarda sınırda ötiroidi veya hipotiroidi kliniği görülebilir. En sık görülen form budur (46,47).

TSH direnci olan bebekler genellikle düşük doğum ağırlıklıdır. Tiroid hormon düzeyleri yüksek fakat TSH baskılanmamıştır. Tiroglobulin düzeyi yüksektir. Hastalara yanlılıkla hipertiroidi tedavisi uygulanması klinik tabloyu ağırlaştırır. Tedavide 3,5,3'-triiodoasetik asit (TRİAC) kullanılmaktadır (30).

2.3.3.1.4. Santral Hipotiroidi

Santral hipotiroidi doğumsal hipotiroidili olguların çok az bir kısmını oluşturur. Hipofizer türü 1/29 000, hipotalamik türü ise 1/110 000 doğumda görülmektedir. Yenidoğan tarama programlarının çoğu TSH ölçümüne dayandığı için santral hipotiroidi tanısı atlanır (48,49).

Hastalarda izole TSH eksikliği olabilir. Bazı olgularda tirotropin β subunit geninde mutasyonlar gösterilmiştir. Bu olgularda ST3 ve ST4 düşük, TSH düşük veya normal, TRH'ya TSH cevabı yetersiz bulunur (50). Tiroid bezi hipoplazikken pitüiter bez büyümüştür. TSH eksikliği diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte görülebilir. Multiple hipofiz hormon eksikliği görülme oranı yenidoğanlarda 1/20.000-1/30.000'dir (51). Bu olgulara hipofizin doğuştan gelişim anomalileri (anensefali, holoprozonsefali, hipofizer aplazi-hipoplazi, orta hat defektleri) eşlik

edebilir. Bu durumda olgularda hipotiroidi dışında mikropenis, inmemiş testis, hipoglisemi, hiponatremi, yarık damak-dudak, kolestaz da görülebilir (48,52-55).

2.3.3.1.5. Periferik Hipotiroidi

Tiroid hormonunun hücre içine geçişi 'tiroid hormon plazma membran taşıyıcıları' tarafından hızlandırılır. Monokarboksilaz transporter 8 (MCT8) bu anlamda varlığı gösterilebilen tek proteindir. X kromozomu üzerinde SLC16A2 geni tarafından kodlanan MCT8'in mutasyonu; X'e bağlı hipotiroidi, mental retardasyon, hipotoni, kötü baş kontrolü, nistagmus ve atetoid hareketler ile karakterizedir. Bozuk transporter nedeni ile T3'ün nöron içine geçişi bozuktur, bunun sonucunda dolaşımda T4 düşük, TSH normal ve T3 yüksektir. Bu durum Allan-Herndon-Dudley sendromu olarak adlandırılır.

Tiroid hormon aktivitesine karşı periferik direnç tanımlanmıştır. Olgularda tiroid hormon reseptör β (TR β)'ı kodlayan gende mutasyon vardır. Hastalar genelde ötiroiddir. Dolaşımda T3 ve T4 düzeyleri TSH supresyonu olmadan hafif yükselmiştir. Bu bebekler genellikle yenidoğan taraması ile saptanamazlar (56).

2.3.3.2. Geçici Doğumsal Hipotiroidi

Geçici hipotiroidi tiroid hormonlarının, doğumda tespit edilen ve hayatın ilk birkaç ayında veya birkaç yılında normale dönen geçici eksikliği olarak tanımlanır. Sağlıklı term infantlarda etiyojide iyot eksikliği ön plandadır. İyot eksikliği olmayan ülkelerde prenatal-perinatal ve neonatal iyot yüklenmesi yanında immünolojik etkenler ön plana geçmektedir. Tanısal kriterlerin yetersiz olması nedeni ile doğumda kalıcı hipotiroididen ayırımı zordur (57). Prevelansı yenidoğan hipotiroidi taramalarının eşik değerlerine göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da insidansı 1/40000 olarak belirlenmiştir. Küba'da ise insidansı 1/18000 olarak raporlanmış ve antitiroid ilaçlar ve TSH reseptör blokan antikorlar esas nedenler olarak belirtilmiştir. Son veriler insidansın daha sık olduğunu düşündürmektedir. (1/11000,1/12000) (58).

2.3.3.2.1. Endemik İyot Eksikliği

İyot eksikliği dünya çapında yaygın bir halk sağlığı problemidir. Gelişmekte olan ülkelerde tuz iyotlamasına rağmen maternal iyot eksikliği geçici doğumsal primer hipotiroidi etyolojisindeki önemini korumaktadır (59,60,61,62). Gebelik döneminde annenin 200-250 µg/gün iyot alması gerekmektedir. Bu miktarın 100 µg'ın altına inmesi kısıtlılığı, 50 µg'ın altına inmesi ağır iyot eksikliğini gösterir (63). Bir gebenin WHO'nun önerdiği günlük 250 µg iyotu alabilmesi için, 6-15 gr/gün tuz tüketmesi gerekir.

Yetersiz iyot alımı hem anneyi hem de fetüsü etkiler. Annede subklinik hipotiroidi veya izole hipotiroidinemi olabilir (64). Fetusta geçici primer doğumsal hipotiroidiye yol açabilir. Annede gebelikte ağır iyot eksikliği varlığında primer doğumsal hipotiroidi, tanımlı bebeklerin %10'undan fazlasında neonatal dönemde artmış tiroid hormon ihtiyacına bağlı görülmektedir. Bebekte ağır iyot eksikliğinde fetal kretinizm gözlenir (65). Ağır fetal iyot eksikliğinin bilinen diğer bulgu ve belirtileri; guatr, hipotiroidi, spontan abortus, ölü doğum, doğumsal anomaliler, myelomeningosel, perinatal mortalitede artış, zihinsel fonksiyonlarda bozulma ve gelişme geriliğidir.

2.3.3.2.2. Fetal-Neonatal İyot Yüklenmesi

İyot eksikliği gibi iyot fazlalığı da fetüs ve yenidoğanda geçici hipotiroidiye neden olabilir; çünkü yenidoğanın tiroit bezi aşırı iyoda maruz kaldığında iyot tutulmasını azaltamaz. Bebeklerin cildinin ince olması iyot emilimi artıran bir faktördür. Gebelikte annenin gıdalar ve ilaçlar yoluyla aşırı iyot alması, doğumda anne ve bebeğe iyotlu antiseptik kullanımı iyot yüksekliği ve TSH yüksekliğine neden olabilmektedir (66,67). Tipik olarak iyot fazlalığı Wolf-Chaikoff fenomeni oluşturur, organifikasyonu bloke ederek kompanse veya aşıkâr hipotiroidiye yol açar. Yüklenme devam etmezse tiroit bezi bu olaydan 25-48 saat içinde sıyrılır. Yüklenme devam ederse guatr ve hipotiroidiye neden olur (68,69,70,71). Kesin tanı için idrar iyot atılımı değerlendirilir. Yenidoğan bebeklerde iyot yüklenmesinin göstergesi idrar iyot düzeyinin 20 µg/dl üzerinde olmasıdır (72).

2.3.3.2.3. Maternal TSHR Blokan Antikorlar

Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerine transplental olarak TRB-Ab'lar geçebilir. Yeterli titrede fetusa geçen maternal TRB-Ab'lar geçici doğumsal hipotiroidiye neden olur. Yenidoğanların yaklaşık 100.000'de birinde TRB-Ab pozitifdir. Maternal TRB-Ab'lar neonatal tiroid bezindeki TSH reseptörleri bloke ederek hipotiroidiye neden olur. Yarı ömrü üç ile dört hafta civarında olup tamamen ortadan kalkması üç ile altı ayı bulabilir (73,30). TSH'ya bağlı büyümeyi önledikleri için bu bebeklerde guatr görülmez. Bu antikorlar anne ve bebekte intrauterin dönemde hipotiroidiye neden olursa, bebekte kalıcı entelektüel hasar gelişme riski vardır. TRB-Ab ilişkisini tespit etmek açısından doğumsal hipotiroidili bebeklerin anneleri Graves ya da atrofik hipotiroidizm açısından sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Bu anneler genellikle tiroid fonksiyonları normal olduğu için hastalığın farkında değildir ve bu antikorlar maternal sirkülasyonda sonraki gebelikleri de etkileyecek kadar uzun süre kalabilir (74).

2.3.3.2.4. Maternal Antitiroid İlaç Kullanımı

Graves hastalığı nedeniyle antitiroid ilaç (Metimazol veya Propiltiourasil) kullanan annelerin bebeklerinde guatr ile birlikte geçici neonatal hipotiroidi gelişebilir (75,76). Bu ilaçlar fetal tiroid hormon sentezini inhibe eder ve postnatal 2-3 haftaya kadar bebeğin dolaşımında kalır. Guatr ve hipotiroidi durumu kendiliğinden düzelir ve genellikle tedavi gerekmez. Bunlar dışında gebelik depresyonunda kullanılan lityum, anti-aritmik bir ajan olan amiodaron da neonatal hipotiroidi ve guatra neden olabilir (77-79).

2.3.3.2.5. Dual Oksidaz (DUOX1 ve DUOX2) Mutasyonları

Bu genler tiroid hormon sentezi için gerekli hidrojen peroksitin üretimi ile ilişkilidir. DUOX2 (THOX2) 'de homozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ve DUOX1'de heterozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar geçici doğumsal hipotiroidinin nadir nedenleridir (80,81).

2.3.3.2.6. Geniş Karaciğer Hemanjiomları

Doğumsal karaciğer hemanjiomları fazla miktarda tip 3 iyodotironin deiyonidaz enzimi üretebilirler. Bunun sonucu olarak tüketim tipi bir hipotiroidi oluşur. Serum T4 düşük, TSH yüksek, revers T3 yüksektir. Tümör gerileyince veya tedavi edilince hipotiroidi düzelir.

2.3.3.2.7. İzole Hipertirotinemi

Sınırdaki yüksek TSH ile normal total /serbest T4 ve T3 düzeyi olarak tanımlanır. Tedavinin gerekliliği, tedavi verilecekse hangi sınır değer baz alınacağı tam aydınlatılmış değildir.

Etyoloji kalıcı, geçici hipotiroidi veya gecikmiş hipotalamus hipofiz aks maturasyonu lehine olabilir (34). Postnatal 6. haftaya kadar TT4 ve ST4 değerleri normal iken TSH'nın 10 mIU/L altında olması normal kabul edilir. Altıncı haftadan sonra TSH'nın 6.3 mIU/L altına inmesi beklenir. İkinci aydan sonra ise TSH genellikle 5 mIU/L altında seyrederek (82). Hipertirotinemi'de yüksek TSH'nın en önemli nedeni iyot eksikliğidir. İyot alımı normal olan toplumlarda ise en sık neden iyot fazlalığıdır. Tanıda tiroid hormonları, tiroglobulin düzeyi, tiroid ultrasonografisi, bebek idrar iyotu ölçümü ve TSH reseptör antikorları ölçülür. Total/serbest T4 değerinin normal olması nedeniyle hipertiroidi gelişimini önlemek için 2-3 mcg/kg/g gibi düşük dozda L-tiroksin tedavisinin verilmesi önerilir (83,84,85).

2.4. DOĞUMSAL HİPOTİROİDİ

2.4.1. Klinik Semptom ve Bulgular

Doğumsal hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgu yoktur veya sılıktır. Olguların yalnızca %5'i klinik bulgular ile tanı alabilir. Bunun nedeni maternal T4'ün bir kısmının plasentayı geçerek komplet agenezili bir bebekte dahi umbilikal kord serum T4 konsantrasyonunu normal bebeklerin %25-50 düzeyinde tutmasıdır. Diğer yandan DH'li bebeklerin çoğu kısıtlı da olsa fonksiyon gösteren bir tiroid dokusuna sahiptir. Bu hafifletici etkilere rağmen DH intrauterin etkilenmelere neden olabilir.

Sıklıkla doğumdan sonraki ilk 6 haftada hipotoni, beslenme güçlüğü, beslenirken sık sık uykuya dalma, peroral siyanoz, periorbital ödem, büyük dil, burun tıkanıklığı, umblikal herni, boğuk sesle ağlama, soğuk el ve ayaklar, kuru cilt görülebilir (86). Bu belirtilere ek olarak doğumsal hipotiroidiyi destekleyen 3 haftadan uzun süren yenidoğan sarılığı, gebelik süresinin 42 haftadan uzun olması, kabızlık, geniş ön ve/veya arka fontanel gibi bulgular görülebilir (87). Ayrıca olgularda genelde doğum boy ve ağırlığı normal sınırlarda olmasına rağmen, baş çevresi ve doğum ağırlığı hasta bebeklerin 1/3'ünde 90 persentilin üzerindedir (88). Fizik incelemede palpabl tiroid bezinin varlığı, hipotiroidinin tiroit hormon üretiminde veya etkisindeki anormalliğe bağlı olduğunu gösterir (89).

Yenidoğan taraması ile tanı alan bebeklerde geriye dönük bakıldığında görülen semptomlar; uzamış sarılık, beslenme güçlüğü, letarji, umblikal herni, makroglossi, kabızlık, livedo retikularis, hipotermidir. Tanı anında en sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü ve kabızlıktır (90,91).

Aşık klinik semptomların yavaş gelişimi, erken tanı ve tedavinin gerekliliği ile birleştirildiğinde, DH için geniş çaplı yenidoğan taramasının önemi ortaya çıkmaktadır. (92)

Doğumsal hipotiroidi tiroid dışı konjenital anomaliler ile birlikte olabilir. Olivieri ve arkadaşlarının bir çalışmasında doğumsal hipotiroidiye eşlik eden konjenital anomali prevalansını %8,4 olarak saptanmıştır (93). En sık kardiyak anomalilerin sıklığı artmakla beraber nörolojik, genitouriner, dikensi saş, yarı damak malformasyonların da sıklığı artmaktadır (92,94).

Geç tanı alan veya tedavi uyumsuzluğu olan olgularda, yürüme, konuşma, oturma, diş çıkarma, fontanel kapanması gecikir, erken puberte, makroorşidizm, galaktore, anemi, büyüme geriliği görülebilir (95).

2.4.2. Doğumsal Hipotiroidi Taraması

Doğumsal hipotiroidi; önlenemez mental retardasyonun en sık nedeni olması, tedavisinin ucuz,kolay ve etkili olması ve de hasta bebeklerin %95'ten fazlasında

yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması nedeni ile taramanın gerekli ve önemli olduğu bir hastalıktır (2).

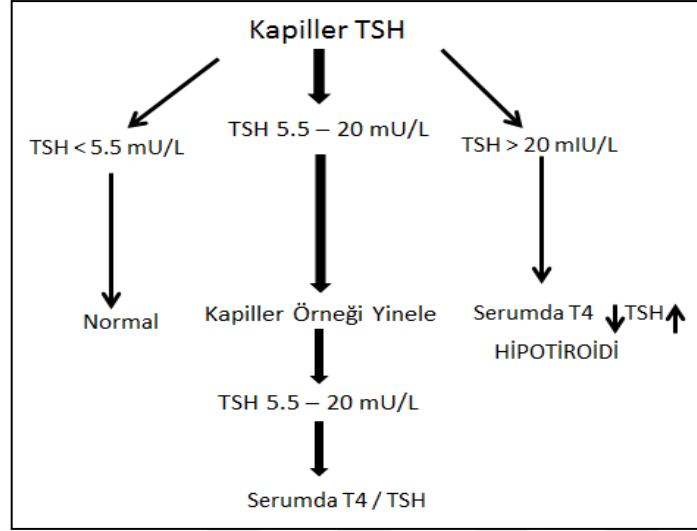
DH için yenidoğan taraması ilk kez 1972 yılında Kanadanın Quebec şehrinde başlatılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi ise DH için yenidoğan taraması önerisini ilk olarak 1993'de yayınlamıştır (25). Ülkemizde 1980'lerden başlayarak çeşitli yerel tarama programları yürütülmüş, 2006 yılı Aralık ayında Sağlık Bakanlığının girişimi ile rutin ulusal tarama programı başlatılmıştır.

Yenidoğan tarama testi için özel filtre kâğıdına emdirilmiş topuk kanı veya direkt olarak uygun test tüpüne alınmış kan kullanılır. Filtre kâğıdına alınan örnekler oda ısısında kurutulmalı, aşırı sıcaktan korunmalı ve yabancı maddeler ile temas ettirilmemelidir. Konjenital hipotiroidide 3 tarama stratejisi bulunmaktadır; primer olarak T4'e dayalı, primer olarak TSH'ya dayalı ve kombine olarak hem T4 hem TSH'nın kullanıldığı yöntem şeklindedir.

Dünyada en yaygın olarak kullanılan yöntem, ülkemizde de olduğu gibi yaşamın ilk haftasında (3-5. günler arası) topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçümü yapılmasıdır (25,37). TSH'ya dayalı tarama programlarında tiroid bağlayıcı globulin eksikliği, santral hipotiroidi, gecikmiş TSH yüksekliği ile ilişkili hipotiroidi tablolarında 3.- 5. günlerde TSH yüksekliği olmayacağı için tanı atlanabilir (34). Ülkemizde erken taburculuk nedeni ile ilk alınan topuk kanı 24-48 saat içinde alınmış olmasından dolayı TSH çalışılmamakta ve 1. haftanın sonunda topuk kanı tekrarlanmakta, bu 2.topuk kanında bakılan TSH değeri baz alınmaktadır.

Postnatal 3. Günden sonra alınan topuk kanında TSH 5,5 mU/L altında ise normal kabul edilir. 5,5-20 mU/L aralığında saptanırsa ikinci topuk kanı örneği alınır. İkinci örnekte kapiller TSH değeri 5,5-20 mU/L arasında gelirse hasta venöz sT4, TSH bakılması için üst merkeze sevk edilir. TSH değeri 20 mU/L üzerinde olanlar hipotiroidi araştırmasına alınır (96).

Tablo 2.2. Topuk kanında kapiller TSH değerlendirilmesi



TSH eşik değerinin düşürülmesi, taramalarda geri çağırılma oranını artırır. Daha önceden gözden kaçan olguların tanı alması ile konjenital hipotiroidi artış gösterir. Zaman içerisinde farklı ülkelerde konjenital hipotiroidi insidansının 1,3 – 2,2 kat arttığı, bu artışın %42-78’inin TSH eşik değerinin düşürülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97-99). Artan konjenital hipotiroidili hasta popülasyonu değerlendirildiğinde; tiroid disgenezisine bağlı olgu sayısında belirgin bir artış görülmezken, ötopik konjenital hipotiroidili olgu sayısının arttığı gösterilmiştir.

2.4.3. Doğumsal Hipotiroidide Tanı Basamakları

2.4.3.1. Tanı Testleri

Tarama testi anormal olan olgulara hızlıca ayrıntılı hormonal inceleme yapılmalıdır. Tiroid hormon değerleri gebelik haftası, postnatal yaş dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Total ve serbest T3, T4, TSH ölçümleri yapılır. Serbest T3 değerinin tanıdaki yeri sınırlıdır.

TSH düzeyleri doğumdan hemen sonra otuz dakika içinde 60 mIU/L’ye kadar yükselir, 24 saat içinde hızlı bir düşüşe geçerek hayatın ilk günlerinde 39 mIU/L civarında olabilir, daha sonra yavaşça azalarak ikinci haftadan itibaren TSH üst sınırı

yaklaşık 10mIU/L'ye iner. TSH'nın hızlı yükselişi ile ilişkili olarak serum total T4 düzeyi de dört saat içinde 16µg/dL (205 nmol/L)'ye kadar yükselir (100).

İlk hafta içinde alınan kan örneklerinde santral hipotiroidi olsa dahi TSH hafif yüksek, T4 normal/normal düşük bulunabilir (101,102). Aynı dönemde T4 düzeyi de TSH'ya bağlı olarak yüksektir. Bu nedenle yenidoğan bebekler T3, T4 ve TSH değerlendirildiğinde ötiroid hipertiroksinemi tablosundadır. İyot eksikliği olan bölgelerde TSH yüksekliği daha belirgindir ve daha geç düşer. Total T4 düzeyi düşük, ST4 düzeyi normal olan bebeklerde TBG eksikliği düşünülmelidir (103,104). Düşük T4 ve düşük/normal TSH düzeyleri santral hipotiroidi, TBG düşüklüğü ve prematüritede görülebilir. Santral hipotiroidi düşünülen olgularda TRH'a TSH yanıtı bakılmalı ve bozursa diğer hipofiz fonksiyonları denetlenmelidir (105,106).

2.4.3.2. Nedeni Belirlemeye Yönelik Tetkikler

2.4.3.2.1. Serum Tiroglobulin Konsantrasyonu

Serum tiroglobulin düzeyi tiroid dokusunun miktarını yansıtır ve genel olarak TSH yükseldiğinde artmış tiroid aktivitesine bağlı yükselir. Tiroglobulin düzeyi tiroid agenezisi olgularında ölçülemez düzeydedir. Tiroglobulin düzeyinin tanı için değer taşıdığı diğer önemli durum da tiroglobulin sentez ve sekresyon bozukluğudur. Guatra eşlik eden çok düşük miktarda Tg düzeyi ile karakterizedir. İyot eksikliğine bağlı hipotiroidide ise yüksek Tg düzeyi tanıya gidilmesinde yardımcı olmaktadır. Bunların dışında Tg düzeyinin etyoloji ayırıcı tanısı yapmada kullanımı önerilmez (107).

2.4.3.2.2. Anti-tiroid Antikorlar

Maternal TSHR Blokan Antikor pozitifliği oldukça nadirdir ve yenidoğanda yaklaşık 1/100.000 sıklıkla geçici DH'ye neden olur (108). Bu nedenle bilinen otoimmün hastalığı olan, önceki çocuğunda geçici DH bulunan annelere TRB-ab bakılmalıdır.

2.4.3.2.3. İdrar İyot Konsantrasyonu

Anne ve bebekte iyot ölçümü doğum sonrası 5. günden itibaren yapılabilir. Gebelikte idrar iyotu 150 µg/L'nin, doğumdan sonra bebek idrarında iyot düzeyi 100 µg/L'nin üzerinde olmalıdır (109). Bu düzeyler 50-100 µg/L arasında ise hafif, 20-50 µg/L arasında orta, 20 µg/L'nin altında ise ağır iyot eksikliğini gösterir. Anne sütü iyot düzeyinin 200 µg/L'nin üzerinde saptanması iyot yüklenmesini gösterir (68).

2.4.3.2.4. Tiroid Ultrasonografi

Kullanışlı, noninvaziv ve pratik bir yöntemdir. Tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için Tiroid USG gereklidir. Ektopik bezlerin gösterilmesinde USG genellikle radyonuklid tarama kadar iyi sonuç vermez. Yakın tarihli çalışmalar, radyonuklid görüntülemeye ektopik tiroid tespit edilen bebeklerin %90'ında renki akım doppler ultrasonografi ile ektopik tiroid dokusunun saptanabildiği rapor edilmiştir (110). Tiroid USG ile dishormonogenezi düşündüren büyümüş bir tiroid bezi gösterilebilir. Klinik pratikte DH'li her bebeğe öncelikle USG yapılmalıdır.

2.4.3.2.5. Tiroid Sintigrafi

Tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir (107). Tiroid radyonuklid tutulum ölçümü ve görüntüleme her bebekte rutin testler olarak önerilmez; çünkü tetkik sonucu tedaviyi değiştirmez. Bununla birlikte bazı bebeklerde faydalı bilgiler sağlamaktadır. Özellikle; tiroid fonksiyonlarında hafif bozukluk olan bebeklerde ektopik yerleşimli tiroid bezinin gösterilmesinde guatrli bebeklerde T4 sentezinde enzimatik bozukluğu göstermede, geçici hipotiroididen şüphelenilen bebeklerin ayırıcı tanısında yardımcıdır (Normal yerleşimli tiroide azalmış radyonuklid alımı maternal TRB-Ab veya antitiroid ilaç kullanımına bağlı olabilecek geçici hipotiroidi tanısını destekler), (111).

2.4.3.2.6. Kemik Matürasyonu

Kemik matürasyonunda gecikme olguların %40-73'ünde, erkek olgularda kızlara göre 2 kat fazla ve genellikle agenezi olgularında görülmektedir. İntrauterin

başlangıcı gösterir ve kötü prognoz işaretidir. Yenidoğanlarda kemik olgunlaşması diz grafisi ile değerlendirilir. Kemik yaşı geri, distal femur epifiz alanı 0,05 cm²'den küçük ise olumsuz bir gösterge olarak kabul edilir (112,113). Distal femur ve proksimal tibia epifizleri eşit ve düzgün gelişmişse 40 hafta, proksimal tibia epifiz yeni çıkmışsa 37-38 hafta, sadece distal femur epifiz çekirdeği varsa 36 hafta, distal femur epifiz küçükse 31-33 gebelik haftasını gösterir (114).

2.4.3.2.7. Perklorat Deşarj Testi

Organifikasyon bozukluklarını göstermek amacıyla uygulanır. Dishormonogenez düşündürülen bir olguda, eğer iyotun oksidasyon ve organifikasyonunda bir bozukluk varsa iyot tiroglobulin üzerindeki tirozine bağlanamaz ve dolayısı ile yüksek dozda perklorat verildiğinde tiroid bezinden hızlı bir şekilde boşaltılır.

2.5. DOĞUMSAL HIPOTİROİDİDE TEDAVİ VE İZLEM

2.5.1. Doğumsal Hipotiroidi Tedavisi

Tedavide temel amaç tiroid hormon düzeylerini en kısa zamanda normal sınırlara yükselterek, klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturmak, böylece hastanın normal nörolojik gelişimini ve büyümesini sağlamaktır.

Oral levotiroksin (L-T4) tedavide ilk seçenektir. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) başlangıçta 10-15 µg/kg/gün (max 50 µg/g) L-tiroksin dozu ile mümkün olan en kısa zamanda serum T4 düzeyini normale getirmeyi önermektedir.

Başlangıçtaki yenidoğan tarama sonuçlarında kapiller TSH ≥ 40 mU/L olan bebeklerde, doğrulayıcı test tekrarı ya da tiroid görüntülemesini beklemeden tedavi başlanmalıdır (115). Özellikle agenezi, düşük T4 ve/veya yüksek TSH düzeyi bulunan ve kemik olgunlaşması geri olan bebeklerde tedaviye doğum sonrası ilk 14 günde ve yüksek dozda başlanması önemlidir. Kapiller TSH taramasında TSH ≤ 40 mU/L geldiğinde, venöz kan tetkiki yapılması için hastanın tedavi kararı 1 gün ertelenebilir.

Venöz TSH sonucunda sT4 yaşa ve doğum haftasına göre düşük gelirse hızlıca tedavi başlanmalıdır. Öte yandan TSH>20 mIU/L, sT4 normal sonuçlanırsa yine LT4 tedavisi hızlıca başlanmalıdır.

Tedavide amaç TT4 ve ST4 düzeylerini yaşa göre normal aralık değerlerin üst yarısında tutmak ve TSH' yı baskılamaktır. Serum T4 ve sT4 düzeyi ile ilgili önerilen düzeyler ölçüm metoduna göre değişir. İlk bir yaş için serum T4 düzeyi 10-16 mcg/dl (130-206 nmol/L), sT4 1,4-2,3 ng/dl (18-30 pmol/L) aralığında olmalıdır. TSH düzeyinin normal sınırlar içine gerilemesi ve <5 mIU/L (ideali 0,5-2 mIU/L) tutulması amaçlanır (34).

Tabletler ezilip (birkaç mililitre anne sütü veya su ile karıştırılabilir), aç karnına hergün aynı saatte aynı yöntem ile verilmelidir. Bazı besin ve ilaçlar (demir, soya proteini, kalsiyum, sükralfat) ilacın emilimini bozduğu için aileye mutlaka sorulmalıdır.

Aile uyumu, en az uygun dozda ve erken tedavi başlanması kadar önemlidir. Bu nedenle ebeveynler hastalığın nedenleri, tedaviye ve klinik takiplere uyumun önemi konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

2.5.2. Doğumsal Hipotiroidi İzlemi

Erken tanı konulsa bile hayatın ilk iki-üç yılında tedavi optimize edilmezse nörolojik gelişim negatif etkilenebilir. İzlemlerde sT4 ve TSH, tiroglobulin (gerekirse) düzeyleri, fizik muayene ve belirli aralıklarla kemik yaşı değerlendirilir. İlk laboratuvar incelemesi tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra yapılmalıdır. TSH normal aralığa gelinceye kadar yakın inceleme devam etmeli daha sonra 12.aya kadar 1-3 ayda bir tetkik ve fizik inceleme yapılmalıdır. Düzenli kontroller büyüme tamamlanıncaya kadar sürmelidir.

Tedavi sırasında tek, yüksek, sT4 düzeyi ile karşılaşıldığında doz değiştirilmemeli, izlemde TSH yaşa göre normal aralık içinde tutulmalı ve sT4 normal referans aralığının üst yarısında tutulmaya çalışılmalıdır. Doz ayarlamaları yapılırken tiroit hormonları, bebeğin kalp atım sayısı, ağırlık kazanımı, baş çevresi,

fontanel açıklığı, kemik yaşı birlikte değerlendirilmeli, özellikle uykusuzluk, huzursuzluk, aşırı terleme gibi belirtiler sorgulanmalıdır.

İlacın aç karna verilip verilmediği, düzenli kullanım, emilimi etkileyecek başka ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Ayrıca hipotiroidi tanısı ile izlenen hastaların konuşma gecikmesi varsa okul çağı öncesi işitme değerlendirilmesi tekrarlanmalı ve hasta ayrıntılı incelenmelidir.

Tanı açısından engel bir durum yoksa; hastanın izlem süresince LT4 dozu yükselmediyse, kalıcı doğumsal hipotiroidi açısından net bir etiyoloji gösterilemediyse, tiroid aksı 3 yaşında tekrar değerlendirilmelidir.

Şöyle ki; doğumsal kalıcı hipotiroidi varlığını kanıtlamak için, hastanın levotiroksin dozu 2-3 hafta süresince %30 düzeyinde azaltılmalı, ardından sT4 ve TSH test edilmeli ve eğer daha önce yapılmadıysa görüntüleme planlanmalıdır. Tiroid stimulan hormon düzeyinde >10mU/L olacak şekilde yükselme saptanması hastanın kalıcı hipotiroidi tanısını kesinleştirir (116).

2.5.3. Doğumsal Hipotiroidide Prognoz

Tedavinin başlama zamanı nörolojik prognoz açısından kritiktir. Tedavi başlama zamanı ile IQ arasında negatif ilişki vardır (86,117). Tarama programları sayesinde bu bebeklere erken tedavi başlanabilmektedir (hayatın 2-6. haftaları arasında) (118,85). Serum T4 düzeyinin de erken dönemde normalleşmesi gerekmektedir, özellikle ağır hipotiroidili bebeklerde T4 düzeyinin normalleşme süresi bir haftadan fazla sürdüğünde zeka puanlarında düşme olduğu rapor edilmiştir (119). İlk 3 yılda uygun tedavi verilirse global IQ'ları normal bebeklerle benzer olmaktadır. Yüksek doz (10-15 mcg/kg/g) LT4 başlanan ve tiroid fonksiyonları hızlı düzeltilen hastaların toplam IQ skorlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (120).

Yenidoğan taraması ile tanı alan çocukların uzun dönem izlemi bu çocukların normal büyüme grafiklerinin olduğunu ve normal erişkin boya ulaştıklarını göstermektedir (136,122).

2.6. SINIRDA HİPOTİROİDİ

2.6.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sınırdaki yüksek TSH ile normal total /serbest T4 ve T3 düzeyi olarak tanımlanır. Tedavinin gerekliliği, tedavi verilecekse hangi sınır değer baz alınacağı tam aydınlatılmış değildir. Bazı yayınlarda primer hipertirotropinemi/ hafif tiroid disfonksiyonu/ subklinik hipotiroidi olarak da tanımlanır.

Yenidoğan tarama programları sonrasında TSH eşik değerinin giderek aşağı çekilmesiyle prevalansı artmaktadır. Ülkemizde 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nin yürüttüğü tarama programında tedavi başlanan doğumsal hipotiroidi insidansı 1/739 iken, kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 olarak saptanmıştır (26). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nın yürüttüğü tarama programında ise tedavi başlanan doğumsal hipotiroidi insidansı 1/840 iken, kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2354 olarak saptanmıştır (36). Kalıcı doğumsal hipotiroidiye göre daha yüksek olan tedavi başlanma oranları bize hangi TSH eşik değerine tedavi başlanması gerektiğinin net bilinmediğini göstermektedir.

2.6.2. Etiyoloji

Etiyoloji kalıcı, geçici hipotiroidi veya gecikmiş hipotalamus hipofiz aks maturasyonu lehine olabilir (34).

Postnatal 6. haftaya kadar TT4 ve ST4 değerleri normal iken TSH'nın 10 mIU/L altında olması normal kabul edilir. Altıncı haftadan sonra TSH'nın 6.3 mIU/L altına inmesi beklenir. İkinci aydan sonra ise TSH genellikle 5 mIU/L altında seyreder (123).

Sınırdaki hipotiroidi nedenlerine toplu şekilde bakacak olursak; hipertirotropinemide yüksek TSH'nın en önemli nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olan yenidoğanların %10'undan fazlasında sınırdaki doğumsal hipotiroidi gelişebilmektedir. Ayrıca sınırdaki iyot eksikliği olan olgularda akut iyot yüklenmesi (Wolf-Chaikoff etkisi) de hipotiroidiye neden olabilmektedir (124). Gebelerde veya yenidoğan bebeklerde amiodaron (iyottan zengin anti-aritmik ilaç) kullanımını da bu

hastalarda hipotiroidi nedeni olabilir. İyot alımı normal olan toplumlarda ise en sık neden iyot yüklenmesidir (101,125,126).

Sınırdaki hipotiroidi olgularında etyoloji açısından görüntüleme yapıldığında büyük ektoptik tiroid bezi, guatr, tiroid hemigenezi saptanabilir.

Bazı hastalarda TSH reseptöründe heterojen inaktive edici mutasyonlar saptanmıştır (127). Homozigot DUOX2 (THOX2) mutasyonları ile heterozigot DUOXA1 mutasyonları da nadir nedenlerdendir (80,81).

2.6.3. Tedavi

Yenidoğan kapiller TSH taraması sonrasında TSH 5.5-20 mU/L olarak sonuçlandıysa hastanın tekrar topuk kanı alınır. TSH yine 5.5-20 mU/L olarak gelirse venöz sT4 ve TSH düzeylerine bakılır. Venöz sT4 düzeyi normal, TSH 6-20 mU/L olarak gelirse hasta tedavi açısından değerlendirilmelidir. Öncelikle postnatal 2. Hafta civarında olan yenidoğanın tedavi kararı 2 hafta ertelenmeli ve 2 hafta sonra venöz sT4 ve TSH planlanmalıdır. Eğer izlemde hastanın klinik bulgusu varsa, TSH 6-20 mU/L arasında sebat ediyorsa, sT4 referans eşik değerinin ortalamasının altına düşüyorsa veya TSH giderek yükseliyorsa düşük dozda levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. (116) Ayrıca hastada iyot eksikliği, iyot yüklenmesi varsa; hikayede annede hipotiroidi, antitiroid ilaç kullanım öyküsü eşlik ediyorsa ve beraberinde TSH kendiliğinden normal aralığa gerilemiyorsa tedavi başlanması planlanabilir.

2.6.4. İzlem

Doğumsal hipotiroidi tedavisinin izleminde anlatıldığı gibi kontrollerde sT4 ve TSH, tiroglobulin (gerekirse) düzeyleri, fizik muayene değerlendirilir. İlk laboratuvar incelemesi tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra yapılır. TSH normal aralığa gelinceye kadar yakın inceleme devam eder daha sonra 12.aya kadar 1-3 ayda bir, 1-3 yaş döneminde 3-4 ayda bir, 3 yaşından sonra ise büyüme tamamlanıncaya kadar 6-12 ayda bir düzenli kontroller sürmelidir (34).

Sınırdaki hipotiroidi tanısı ile izlenen hastalar 3 yaşına geldiğinde tiroid aksı laboratuvar ile tekrar değerlendirilmelidir. Hastanın ilaç tedavisi 4-6 hafta süresince

kesilmeli ve sT4,TSH düzeyleri süre sonunda kontrol edilmelidir. Eğer TSH>10 mU/L olarak sonuçlanırsa hastanın kalıcı hipotiroidi tanısını kesinleşmektedir. O yaşa kadar tiroid USG yapılmadıysa mutlaka bu süreçte planlanmalıdır (116).

2.6.5. Prognoz

Tedavi verilen olguların %25 kadarının ileri dönemde kalıcı hipotiroidi olarak izlendiği bilinmektedir. Ayrıca tedavisi kesilen olguların da ileri dönemde aşıkâr veya subklinik hipotiroidi tanılarını alabileceği göz önünde bulundurularak; hastaların adolesan çağında ve gebelik sırasında belli aralıklarla tetkik edilmesi önerilmektedir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Haziran 2005 - Ocak 2016 yılları arasında tanı alan, Aralık 2016 ' ya kadar takip edilen ve sınırda hipotiroidi tanısı ile izlenen hastalar dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı 10/11/2014 tarihinde alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak incelendi.

Postnatal ilk 1 yılda sınırda hipotiroidi tanısı alan, tedavili veya tedavisiz olarak ilk 3 yaşını doldurmuş veya ilk 3 yaşını içerisinde izlenen hastaların, başvuru verilerine ve yaşlarına göre izlemlerinin değerlendirilip durumun seyrini ortaya koymanın ve ilaç endikasyonu oluşturmak için standart oluşturmaya yönelik ipuçları aramanın esas amaç alındığını bu çalışmada; tüm olguların başvuruda tanı yaşı, cinsiyeti, doğum şekli, gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, başvuru şekli, antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy,baş çevresi, boy standart deviasyon skoru, %vücut kitle indeksi, baş çevresi standart deviasyon skoru), tanıya yönelik muayene bulguları, sT4, TSH, tiroglobulin, TRAB, idrar iyot düzeyleri ve tiroid ultrasonografi, aile öyküsü, hastalığa ait klinik bulguların varlığı, tedaviye başlanma zamanları, kilo başına tedavi başlangıç dozları hasta takip formuna not edildi.

Ayrıca 3,6,9,12,15,18,24 ve 36. aylarda kontrol antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy,baş çevresi, boy standart deviasyon skoru, %vücut kitle indeksi, baş çevresi standart deviasyon skoru), tanıya yönelik muayene bulguları, büyüme ve gelişim parametreleri ile sT4, TSH düzeyleri ve tedavi izlem süreci (kilogram başına aldıkları tedavi dozları, tedavi kesim değerlendirmeleri) retrospektif olarak kaydedildi.

Hasta Takip Formları Ek 1'de gösterildi.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- 1-365 gün arası yaşta term doğanlar
- TSH >5 mU/ml
- sT4 normal
- İlaç öyküsü olmaması
- Sendromik ve kronik sistemik hastalığının olmaması
- Örneklemin enfeksiyonsuz dönemde alınması

DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Preterm
- 1 yaş sonrası
- TSH<5 mIU/ml olması
- Sendromik bebek
- Kronik hastalıklı bebek
- İlaç kullanımının olması (Koruyucu vitamin, elementer ilaveler dışında)
- Belirgin hipotiroidi olması (sT4 düşüklüğü)

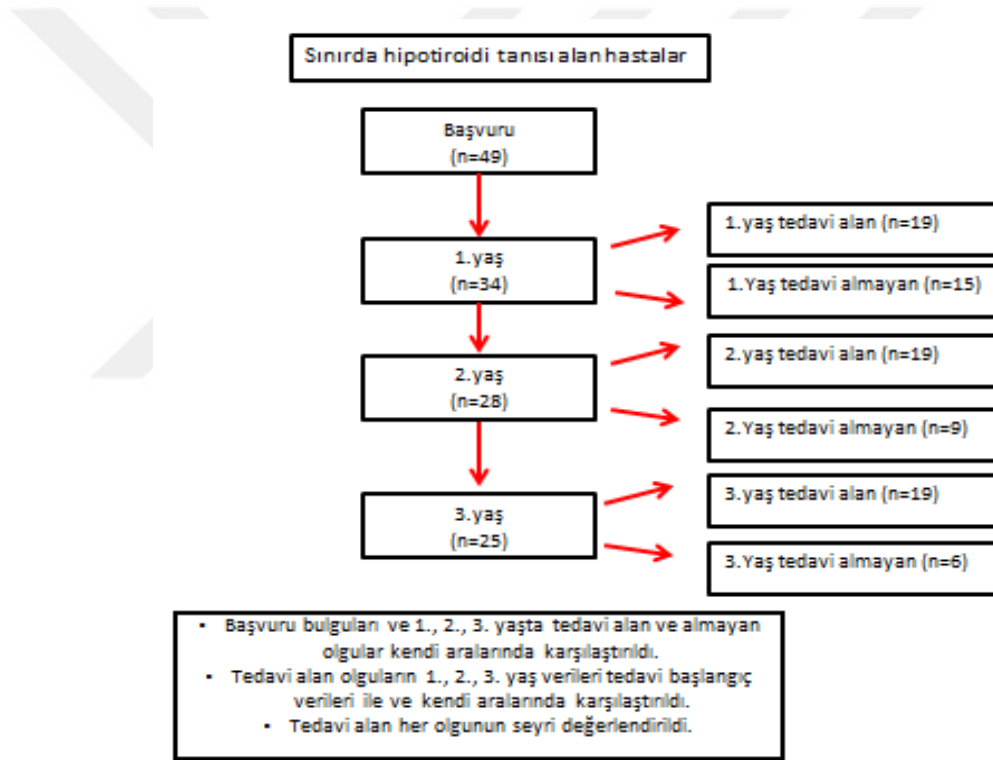
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Sınırdaki hipotiroidi tanısı ile çalışmaya dahil edilen hastaların retrospektif 3 yılı içeren takip süresinde kesitsel olarak; başvuru, 1. yaş, 2. yaş ve 3. yaş değerlendirmeleri esas alındı.

Tüm olguların (n=49) öncelikle başvuruda tanıya yönelik tanımlayıcı değerlendirmeleri yapıldı. Başvuru demografik özellikleri, tanıya yönelik klinik değerlendirme ve aile öyküsü değerlendirildi. Ardından tüm olguların başvuru tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ile ilişkili diğer tetkikleri incelendi. Başvuru muayenesinde ve izlemde tedavi başlanan olguların özellikleri tanımlanarak tedavi alan tedavi almayan olgular, fiziksel gelişim parametreleri ve tiroid fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı.

İzlemde kalan ve kontrol muayenesine gelen 1. yaş, 2. yaş ve 3. yaştaki olgular ayrı ayrı değerlendirildi. Olguların fiziksel gelişimleri, motor mental gelişim durumları, sT4, TSH düzeyleri, tedavi alıyorsa kilo başına ortalama tedavi dozları not edildi. Her yaşta tedavi alan ve almayan olgular kendi aralarında karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi alan olgular tedavi başlangıç verileri ve 1. yaş, 2. yaş ve 3. yaşa göre karşılaştırıldı. Daha sonra tedavi alan olgular tedavi kesim durumlarına göre değerlendirildi. Tedavisi kesilen ve kesilmeyen olgular sT4, TSH düzeyleri ve LT4 dozları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca çalışmanın sonunda başvuruda değerlendirilen toplam 49 olgunun izlem seyri ortaya konuldu.

Çalışmanın şematik özeti şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın şematik özeti

3.3. SINIRDA HİPOTİROİDİ BAŞVURU, TANI VE TEDAVİ İLE İLGİLİ YÖNTEMLER

Hastalığın başvuru şekli; uzamış sarılık, rutin tetkik, TSH taramasından çağrılma olarak sınıflandırıldı.

Başvuruda hastalar tiroid fonksiyon testlerine göre aşikar klinik dekompanse doğumsal hipotiroidi, kompanse veya sınırda subklinik hipotiroidi olarak ayrıldı. Bu süreçte sT4 düşük*, TSH>20 mIU/L olan hastalar klinik dekompanse hipotiroidi; sT4 normal*, TSH >20 mIU/L arasında olan hastalar kompanse subklinik hipotiroidi; sT4 normal*, TSH 5-20 mIU/L olan hastalar sınırda subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. Çalışmaya sınırda hipotiroidi tanılı hastalar dahil edildi. 2006-2016 yılları arasında sT4 çalışılan kitlerin değişmesinden dolayı sT4 referans değerleri alt ve üst eşik düzeyleri değişmişti. Olguların başvuru ve izlem süresince retrospektif sT4 düzeyi değerlendirmesi içinde bulunduğu yıla göre planlandı. sT4 düzeyi açısından bakacak olursak; 2006-04/2009 döneminde sT4: (10-22) pmol/lt, 05/2009-12/2015 döneminde sT4: (7-16) pmol/lt, 01/2016-2017 döneminde sT4: (11,5 -22,7) pmol/lt idi.

Tiroid dokusunun miktarını ve artmış TSH düzeyi ile korele olarak artmış tiroid aktivitesinin değerlendirilmesinde yardımcı bir test olan tiroglobulin düzeyi de sınırda hipotiroidi tanısı olan her hastadan başvuruda istendi. Serbest T4, TSH, hTg AÜTF İbni Sina Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Unicel Dxi 800 marka cihaz ile immünoenzimatik yöntemle çalışıldı.

Hipotiroidi etyolojisinde iyot düzeyinin değerlendirilmesi önemli bir yer tutmaktadır. Başvuruda olguların idrar iyot düzeyi istenmişti. İdrar iyot 100-200 µg/L normal, 50-100 µg/L hafif eksiklik, 20-50 µg/L orta eksiklik, <20 µg/L ağır iyot eksikliği; 200-300 µg/L hafif yükseklik, >300 µg/L ciddi iyot yüksekliği olarak değerlendirildi. İdrar iyot düzeyi İbni Sina Endokrin Laboratuvarı'nda spektrofotometrik yöntemle manuel çalışıldı.

Fetal tiroid bezinin gelişim ve fonksiyonunu inhibe eden maternal TSH reseptör antikoru (TRAB) düzeyi başvuruda her olgudan istendi. TRAB düzeyi İbni Sina Endokrin Laboratuvarı'nda Zentec marka kit ile RİA yöntemi ile manuel yöntemle çalışıldı.

Tiroid Ultrasonografisi, farklı radyologlar tarafından (Philips ultrasound 22100 Bothell, MOD IU22) 17 MHZ lineer transducer kullanılarak yapıldı. Tiroid hacimleri Brunn ve arkadaşları tarafından önerilen elipsoid model formülüne göre hesaplandı (uzunluk X genişlik X kalınlık X f) ($f=\pi/6= 0,479$) (128). Hacimlerin yorumlanmasında yenidoğan dönemi için $0,72\pm 0,24$ ml değeri kullanıldı. Bu değere

göre 97,5 persentilin üzerinde olanlar guatr, 2.5 persentilin altında olanlar hipoplazi olarak yorumlandı (129). 0-1 yaş arasında olan hastaların volüm değerlendirilmesinde, 0-2 yaş dönemi için 0.3-4.0 cm³ değeri kullanıldı (130). 1 yaş ve üzeri hastaların değerlendirilmesinde ise, A. Neu ve arkadaşları tarafından önerilen yaşa göre tiroid volüm değerlendirilmesi kullanıldı. Buna göre +2 SD üzerinde olan hastalar guatr, -2SD altında olanlar hipoplazi olarak değerlendirildi (131).

Hipotiroidi başvuru muayene bulguları geniş ön fontanel, geniş arka fontanel, guatr, umblikal herni, uzamış sarılık, kabızlık olarak belirlendi. Ön fontanel normal çapı doğumda ortalama 2.5 cm civarındadır. Ortalama 12-18. ayda kapanır. Kaynaklarda boyutlar değişmekle beraber olgularımızda 4x4 cm ve üzeri ön fontanel geniş ön fontanel olarak kabul edildi. Arka fontanel term doğan bebeklerde ortalama 8mm ve altındadır. 2-3. ayda kapanır. Hastalarımızda >1 cm arka fontanel geniş arka fontanel olarak değerlendirildi (132).

Guatr büyüklüğünün değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanıldı (133).

Tablo 3.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre guatr büyüklüğünün değerlendirilmesi

Evre 0: Görünen veya palpe edilebilen guatr yok

Evre 1: Boyun normal pozisyonda iken görünen guatr yok; ancak palpe edilebilir.

Evre 2: Boyun normal pozisyonda iken gözle görülen büyümüş tiroid bezi

Uzamış sarılık değerlendirmesinde muayenede saptanan veya hastanın öyküsünde 14 günden uzun süren ve ayrıntılı tetkik edilmeyi gerektiren sarılık hikayesi uzamış sarılık olarak kabul edildi. Tanı yaşı gün, tedavi başlangıç yaşı ay, tedavi kullanım süresi ay olarak kaydedildi.

3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Olguların başvuruda ve tüm poliklinik değerlendirmelerinde SECA marka (SECA) ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Antropometrik değerlendirmelerde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları esas alındı (152).

Boy için boy standart sapma skoru (BSDS), ağırlık için boya göre vücut tartı yüzdesi (%VKİ) hesaplandı.

Boy standart sapma skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$BSDS = \frac{\text{Hastanın boyu (cm)} - \text{Olması gereken ortalama değeri (cm)}}{\text{Aynı yaş ve cinsiyete göre standart sapma}}$$

Boya göre vücut tartı yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\%VKİ = \frac{\text{Ölçülen VKİ (kg/m}^2\text{)} \times 100}{50. \text{ persentildeki VKİ (kg/m}^2\text{)}}$$

%VKİ 90 ile 110 arası normal, 90'ın altı zayıf, 110 -120 arası fazla kilolu, 120 üzeri ise obez olarak kabul edildi.

Olguların motor ve mental gelişim değerlendirmesinde Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi (GİDR) esas alındı. (135)

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada tüm veriler AÜTF Biyoistatistik Bilim Dalı'nda SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak elde edildi. Sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Karşılaştırılan grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırıldığında dağılım normalse t testi; dağılım normal değilse Mann- Whitney U testi kullanıldı. Grup içi zaman karşılaştırılmasında dağılım normalse paired t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi, zaman sayısı 2 den fazla olduğunda ise dağılım normalse tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, dağılım normal değilse friedman testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli veriler grup içinde normal dağılım gösteriyorsa ortalama±SD, göstermiyorsa ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

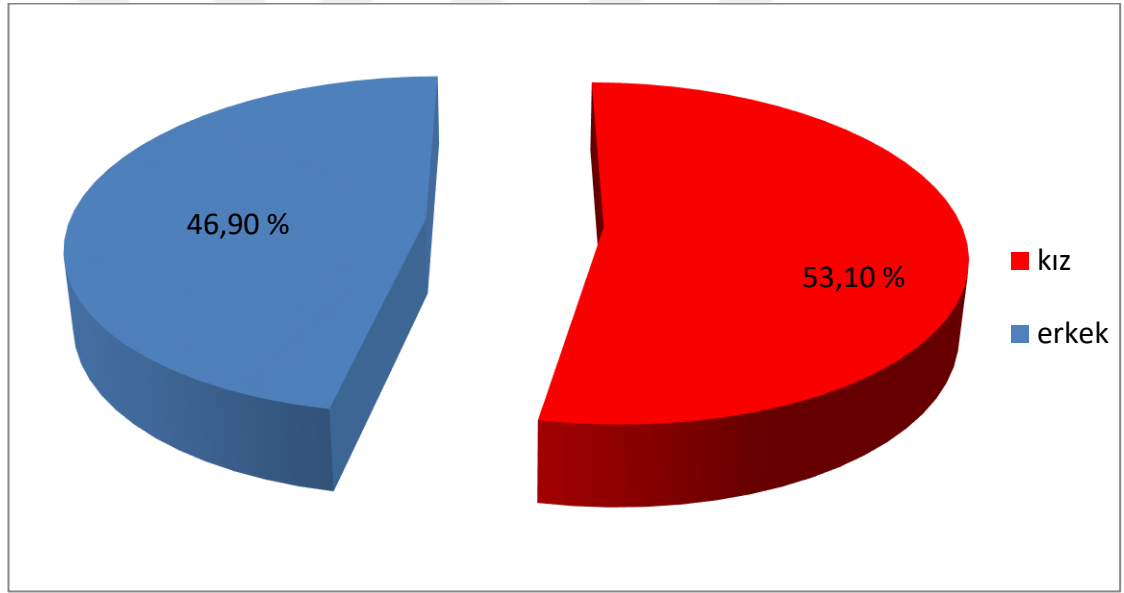
4. BULGULAR

Örneklem seçim kriterleri doğrultusunda AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen toplam 49 hasta örneklem grubunu oluşturmuştur.

4.1. TÜM OLGULARIN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

Tüm olguların tek tek başvuru dermografik verilerinin dökümü tablo 4.2’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 49 olgunun 26’sı (%53,1) kız, 23’ü (%46,9) erkekti (Grafik 4.1). Kız/erkek oranı 1,13 olarak bulundu.



Grafik 4.1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

Çalışmaya alınan 49 olgunun ortalama tanı yaşı ortalama $78,9 \pm 85,4$ gün idi. Gestasyonel yaş ortanca değeri 39 (37,5-41) hafta ile uyumlu olup tüm hastalar term doğumluydu. Olguların 27’si (%55,1) NVYD, 22’si C/S ile doğmuştu. Doğum ağırlığı ortanca değeri 3150 (2000-5300) gr idi.

Olguların başvuru muayenesinde ortalama ağırlığı $5,3\pm 1,8$ kg, ortalama %VKİ'si $100,1\pm 12,7$, ortalama boyu $57,3\pm 5,8$ cm, ortalama BSDS'i $0,09\pm 1,2$, ortalama baş çevresi $38,8\pm 2,8$ cm, ortalama baş çevresi SD'si ise $-0,2\pm 1$ idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm olguların başvuru dermografik verileri

Parametre (n=49)	Ortalama+SD Ortanca (min-max)
Başvuru yaş (gün)	43 (10-350)
Gebelik süresi (hf)	39 (37,5-41)
Doğum şekli (NVYD-C/S)	23 (%55,1) NVYD 22 (%44,9) C/S
Doğum ağırlığı (gr)	3150 (2000-5300)
Ağırlık (gr)	$5,3\pm 1,8$
VKİ SDS	$100,1\pm 12,7$
Boy (cm)	$57,3\pm 5,8$
Boy SDS	$0,09\pm 1,2$
Baş çevresi (cm)	$38,8\pm 2,8$
Baş çevresi SDS	$-0,2\pm 1$

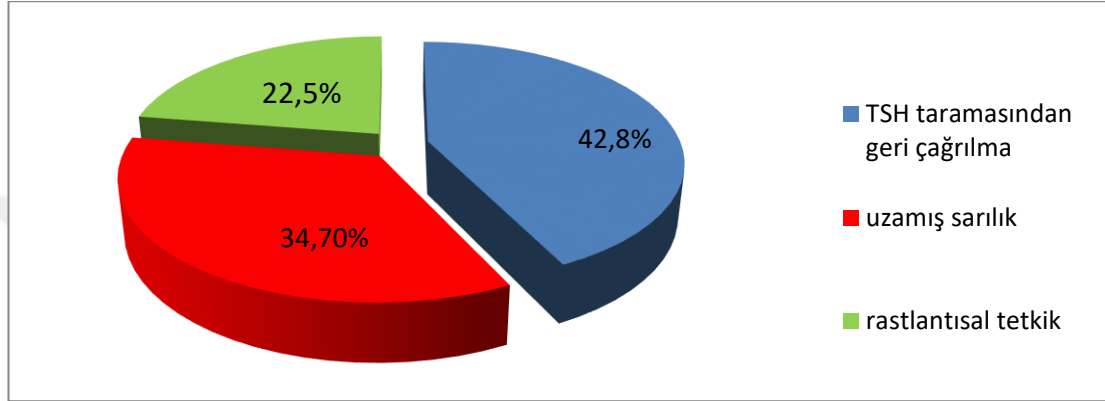
Tablo 4.2. Tüm olguların başvuru dermografik verileri

Başvuru (n=49)	Hasta Adı	Cinsiyet	Gebelik süresi	Doğum şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Başvuru yaş (gün)	Başvuru ağırlık (kg)	Başvuru %VKİ	Başvuru boy (cm)	Başvuru BSDS	Başvuru baş çevresi (cm) (n=45)	Başvuru baş çevresi SD (n=45)
1	D.G	Kız	39,0	C/S	3250	12,0	3,2	89,9	52,00	-1,35	36,00	0,00
2	A.M.E	Erkek	38,0	NVYD	3450	66,0	5,6	93,00	61,00	0,19	40,5	-0,10
3	B.B.A	Erkek	39,0	C/S	2980	32,0	4,5	99,00	53,00	0,23	36,00	-1,80
4	A.Ö	kız	40,0	NVYD	2800	65,0	5,1	96,08	58,00	0,27	38,00	-1,00
5	A.B.	kız	39,0	NVYD	3000	51,0	5,0	105,00	55,00	0,03	39,00	-0,30
6	İ.K	Erkek	38,3	C/S	3790	150,0	9,0	110,00	68,5	0,77	45,00	1,20
7	B.Y.C	Erkek	39,0	NVYD	3090	73,0	8,3	143,00	60,5	0,17	44,00	2,10
8	E.S.Ü	kız	37,5	NVYD	2650	350,0	9,2	98,00	72,00	-0,27		
9	B.E.U	Erkek	40,0	C/S	3900	40,0	5,0	110,00	58,00	0,58	39,5	0,50
10	M.K.	Erkek	41,0	C/S	3780	180,0	8,0	106,00	66,00	-0,19	44,00	0,00
11	E.A.	kız	38,0	C/S	2000	320,0	7,1	96,00	64,00	-2,20	43,00	-1,50
12	H.B.	kız	41,0	C/S	3900	21,0	4,5	112,00	53,00	-0,16	37,00	-0,70
13	A.M.V.	Erkek	38,0	NVYD	3200	40,0	4,7	110,00	53,6	0,58	37,3	-1,10
14	M.E.T.	Erkek	39,0	C/S	3140	40,0	3,9	79,00	55,00	-0,76	37,4	1,90
15	A.B.B.	Erkek	39,0	C/S	2840	60,0	5,0	95,4	57,00	0,15	40,00	-0,60
16	T.K.	Erkek	38,0	C/S	3000	32,0	4,3	87,5	57,00	0,15	42,00	1,70
17	S.E.D.	kız	39,0	C/S	3000	288,0	6,7	91,8	64,00	-0,15		
18	G.Y.	kız	38,0	C/S	3190	76,0	4,5	97,00	54,00	-1,35	37,5	-0,30
19	E.D.	kız	40,0	NVYD	3100	273,0	7,7	82,00	72,5	0,61		-0,10
20	E.E.G.	kız	40,0	NVYD	3500	65,0	5,1	96,00	58,00	1,35	38,5	-0,30
21	M.A.A.	Erkek	40,0	NVYD	3070	43,0	4,9	90,00	58,00	0,19	39,00	-0,10
22	S.S.	kız	38,0	C/S	2750	65,0	6,0	121,00	56,00	0,03	37,5	-1,96
23	A.O.	Erkek	39,0	NVYD	3400	21,0	4,4	92,00	58,00	1,74	35,00	0,70
24	F.S.	kız	39,0	NVYD	3000	10,0	3,3	87,00	49,00	-1,35	35,00	-0,50
25	F.Ç.	kız	39,0	C/S	3490	47,0	4,8	90,00	58,00	1,56	39,00	-1,70
26	G.Ö.	Erkek	38,0	NVYD	2600	94,0	4,9	90,00	58,00	-0,97	41,00	0,70
27	E.A.	Erkek	39,0	NVYD	3100	18,0	4,0	93,00	52,00	-0,19	36,00	0,20
28	M.B.	kız	38,0	NVYD	3440	30,0	4,9	94,00	57,00	2,87	39,00	-0,12
29	H.E.Ö.	Erkek	38,0	C/S	3100	51,0	4,5	95,00	57,00	0,19	39,00	0,20
30	Z.Y.	kız	38,0	NVYD	3500	21,0	4,7	96,00	53,5	0,81		
31	E.E.	Erkek	40,0	NVYD	4750	30,0	4,7	99,00	54,00	0,21	38,00	-0,10
32	M.E.K.	Erkek	39,0	NVYD	3320	32,0	4,6	105,00	52,00	-0,19	37,00	-1,30
33	H.Ç.T.	Erkek	38,0	C/S	3040	32,0	3,9	89,00	54,00	0,58	37,00	-1,30
34	M.S.A.	Erkek	38,0	NVYD	3400	54,0	5,4	114,00	54,00	-0,97	40,00	-0,40
35	D.A.K.	kız	39,0	NVYD	2430	124,0	5,7	107,00	58,00	-0,27	40,00	-1,10
36	A.K.H.	Erkek	38,0	NVYD	3200	18,0	3,3	89,00	54,00	0,58	36,00	-0,60
37	M.T.	kız	38,0	C/S	3150	14,0	3,3	93,00	49,00	-0,81	36,00	-0,10
38	M.T.	kız	40,0	NVYD	4460	40,0	5,4	105,00	58,00	1,89	39,00	1,30
39	S.G.	kız	40,0	NVYD	2790	21,0	3,6	89,00	54,00	0,27	36,00	-1,50
40	Ü.B.K.	Erkek	38,0	C/S	3180	22,0	7,3	130,00	59,00	2,90	41,00	-0,50
41	H.B.	kız	39,0	NVYD	2750	51,0	5,2	108,00	53,00	0,27	40,00	0,40
42	Z.E.D.	kız	37,7	NVYD	2520	18,0	3,8	96,5	50,00	-0,81	36,00	0,00
43	G.H.S.	Erkek	38,0	C/S	3940	248,0	12,6	125,00	75,00	1,35	47,00	1,50
44	S.E.E.	kız	40,0	NVYD	3150	36,0	4,0	89,00	55,00	1,35	36,00	-1,70
45	E.B.	kız	38,0	C/S	2830	43,0	4,3	120,00	57,00	2,43	36,00	-1,50
46	E.Ç.	kız	38,0	C/S	3300	197,0	6,5	95,00	62,00	-0,75	42,00	-1,00
47	H.T.	kız	38,0	C/S	2840	146,0	4,90	101,00	52,00	-3,20	38,00	-0,10
48	E.B.M.	Erkek	38,0	NVYD	3000	32,0	4,3	93,00	53,00	-1,74	38,00	-0,70
49	D.T.	kız	38,0	NVYD	5300	73,0	5,3	111,00	55,00	-1,89	39,00	-0,30
ortalama±st.dev.						78,9±85,4	5,3±1,8	100,1±12,7	57,3±5,8	0,09±1,2	38,8±2,8	(-0,2±1)
medyan (min-max)			39 (37,5-41,0)		3150 (2000-5300)	43 (10-350)						
		n:23 %46,9erkek n:26 %53,1 kız		n:27 %55,1 NVYD n: 22 %44,9 C/S								

4.1.1. Tüm Olguların Başvuru Klinik ve Aileye Ait Özellikleri

Tüm olguların başvuru ile ilişkili klinik bulgularının ve aileye ait özelliklerinin tek tek dökümü tablo 4.4'te verilmiştir.

Tanı anında 49 olgunun 21'i (%42,8) topuk kanı TSH taramasından geri çağırılma, 17'i (%34,7) uzamış sarılık tetkikleri sonucu, 11'i (%22,5) rastlantısal tetkikler sırasında TSH yüksekliği saptanması nedeniyle başvurdu (Grafik 4.2).



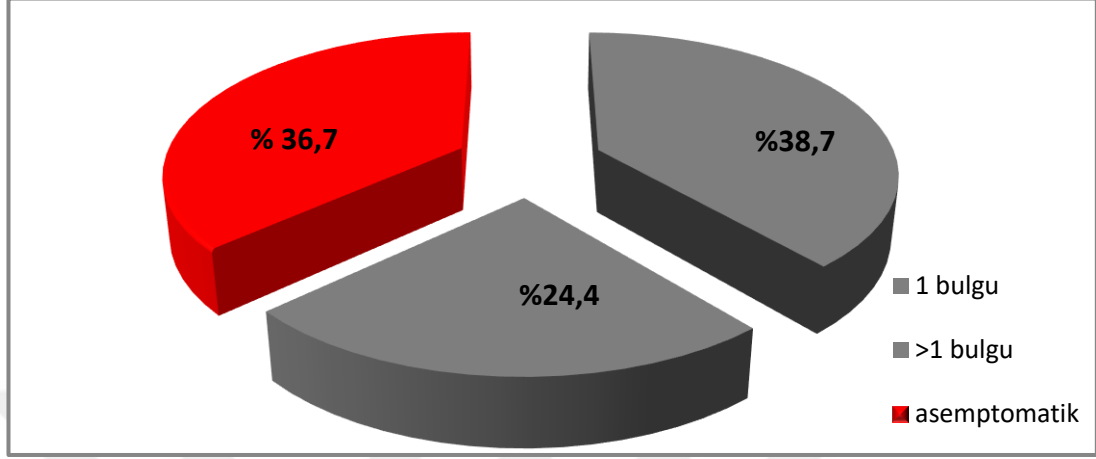
Grafik 4.2. Olguların başvuru şekilleri

Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun 3'ünde (%6,1) geniş ön fontanel, 3'ünde (%6,1) geniş arka fontanel, 4'ünde umblikal herni (%8,1) bulgusu olup guatr saptanan hasta yoktu. Olguların 27'sinde (%55,1) uzamış sarılık, 9'unda da kabızlık öyküsü vardı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bulgusu olan olguların başvuru sırasında hipotiroidi bulgularına yönelik dağılımı

Bulgusu	N	%
Geniş ön fontanel	3	5,2
Geniş arka fontanel	3	5,2
Guatr	0	0
Umblikal herni	4	8,1
Cilt kuruluğu	1	2
Uzamış sarılık	27	55,1
Kabızlık	9	18,3

Tanı anında 49 olgudan hipotiroidiye yönelik herhangi bir bulgu ve yakınması olmayan 18 (%36,7) olgu mevcuttu. Olguların 19'unda (%38,7) tek bulgu olup, 12'inde (%24,4) ise 1'den fazla bulgu vardı (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Başvurudaki 49 olgunun bulgu değerlendirilmesi

Hemanjiom (1x1cm), anal atrezi, 4. ventrikül dilatasyonu, distal penil hipospadias ve bilateral hidrosel olmak üzere olguların 5'inde (%10,2) eşlik eden bulgular mevcuttu.

Başvuruda değerlendirilen 49 olgudan 6'ında (%16,3) annede hipotiroidi, 1'inde (%2) annede hipertiroidi ve PTU kullanımı, 5'inde (%10,2) 1' derece akrabalarda hipotiroidi ve 4'ünde (%8,1) 2' ve 3' derece akrabalarda hipotiroidi öyküsü vardı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm olguların aile öyküsüne yönelik değerlendirilmesi (n=49)

		%	n=18	%
Annede tiroid hastalığı öyküsü	Annede hipotiroidi	16,3	8	18,3
	Annede hipertiroidi (PTU kullanımı)	2,0	1	
Ailede tiroid hastalığı			5	10,2
Akrabalarda tiroid hastalığı (2' ve 3'derece)			4	8,1

Tablo 4.5. Başvuru ile ilişkili klinik bulgular ve aileye ait özellikler

	Hasta Adı	Başvuru nedeni	Ön fontanel (cmxcm)	Arka fontanel (cmxcm)	Guatr evresi	Herni (umbilikal)	Uzamış sarılık	Kabızlık	Diğer bulgular	Annede hipotiroidi	Annede hipertiroidi PTU kullanımı	Ailede tiroid hastalığı
1	D.G	uzamış sarılık	2x2	K	0	-	+	-	sırtta 1x1 cm hemanjiom	-	-	-
2	A.M.E	rutin tetkik	4x4	K	0	-	+	-		-	-	-
3	B.B.A	TSH taraması	2x1	K	0	-	-	-		-	-	-
4	A.Ö	uzamış sarılık	1x1	K	0	-	+	+		-	-	-
5	A.B.	TSH taraması	2x1	K	0	-	+	-		-	-	-
6	I.K	uzamış sarılık	2x2	K	0	-	+	-		-	-	-
7	B.Y.C	uzamış sarılık	1,5x1,5	0,5x0,5	0	-	+	-		-	-	-
8	E.S.U	rutin tetkik	0,5x0,5	K	0	-	-	-		+	-	-
9	B.E.U	TSH taraması	3x2	K	0	-	-	-		-	-	-
10	M.K	TSH taraması	3x3	K	0	-	+	-		-	-	-
11	E.A.	rutin tetkik	2x1	K	0	-	-	-	4. ventrikül dilatasyonu	-	-	-
12	H.B.	TSH taraması	2x1	K	0	-	-	-		-	-	-
13	A.M.V.	uzamış sarılık	4x3	1x1	0	+	+	-		-	-	-
14	M.E.T.	TSH taraması	2x1	K	0	-	+	-	distal penis hipospadias	-	-	kardeş konjenital hipotiroidi
15	A.B.B.	uzamış sarılık	2x1	K	0	-	-	-	hidrorel bilateral	-	-	-
16	T.K.	uzamış sarılık	2x2	1x1	0	-	+	+		+	-	-
17	S.E.D.	rutin tetkik	K	K	0	-	+	+		-	-	baba hipotiroidi
18	G.Y.	TSH taraması	2x2	K	0	-	-	-		-	-	-
19	E.D.	rutin tetkik	0,5x0,5	K	0	-	+	-		-	-	-
20	E.E.G.	TSH taraması	1x1	K	0	-	-	-		-	-	anneanne hashimato
21	M.A.A.	TSH taraması	3x3	0,5x0,5	0	-	-	-		-	-	-
22	S.S.	uzamış sarılık	2x2	K	0	+	+	-		-	-	kardeş subklinik hipotiroidi
23	A.O.	TSH taraması	3x3,5	K	0	-	-	-		-	-	-
24	F.S.	TSH taraması	3x2	1x1	0	-	-	-		-	-	-
25	F.Ç.	TSH taraması	2x1	K	0	+	+	+		-	-	teyze hashimato
26	G.Ö.	uzamış sarılık	3x2	K	0	-	+	+		-	-	-
27	E.A.	uzamış sarılık	3x2	K	0	-	+	-		-	-	abla hipotiroidi
28	M.B.	uzamış sarılık	2x1	K	0	-	+	+		+	-	-
29	H.E.Ö.	uzamış sarılık	4x2	K	0	-	+	-		-	-	-
30	Z.Y.	TSH taraması	4x4	0,5x0,5	0	+	-	-		-	-	-
31	E.E.	TSH taraması	3x2	K	0	-	-	-		-	-	-
32	M.E.K.	TSH taraması	2x2	K	0	-	+	-		-	-	-
33	H.Ç.T.	rutin tetkik	3x1	K	0	-	+	-		-	-	-
34	M.S.A.	TSH taraması	2x1	K	0	-	-	-	anal atrezi nedeni ile op.	-	-	-
35	D.A.K.	rutin tetkik	4x4	K	0	-	-	+		-	-	kuzen hipotiroidi
36	A.K.H.	TSH taraması	3x2	K	0	-	-	-		+	-	-
37	M.T.	uzamış sarılık	3x2,5	K	0	-	+	-		+	-	-
38	M.T.	rutin tetkik	4x2,5	K	0	-	-	-		-	-	abla hipotiroidi
39	S.G.	TSH taraması	2x2	K	0	-	-	-		-	-	-
40	Ü.B.K.	TSH taraması	4x3	K	0	-	-	-		+	-	-
41	H.B.	uzamış sarılık	2x1	K	0	-	+	-		-	-	-
42	Z.E.D.	uzamış sarılık	2x2	K	0	-	+	-		-	-	-
43	G.H.S.	rutin tetkik	1x1	K	0	-	-	-		-	-	-
44	S.E.E.	TSH taraması	3x2	K	0	-	-	-		-	-	kuzen hipotiroidi
45	E.B.	uzamış sarılık	2x2	K	0	-	-	-		+	-	-
46	E.Ç.	rutin tetkik	2x2	K	0	-	+	+		+	-	-
47	H.T.	TSH taraması	3x2	K	0	-	-	-		-	-	-
48	E.B.M.	uzamış sarılık	4x3	K	0	-	+	-		-	-	-
49	D.T.	rutin tetkik	2x3	K	0	-	-	+		-	+	-
		n:21 %42,8 TSH taraması n:17 %34,7 uzamış sarılık n:11 %22,5 rutin tetkik	n:3 %6,1 geniş ön fontanel	n:3 %6,1 geniş arka fontanel	n:21 %42,8 TSH taraması n:17 %34,7 uzamış sarılık n:11 %22,5 rutin tetkik	n:4 %8,1 umbilikal herni	n:27 %55,1 uzamış sarılık	n:9 %18,3 kabızlık	n:5 %10,2 eşlik bulgu	n:6 %16,3 annede hipotiroidi	n:1 %2 annede hipertiroidi PTU kullanımı	n:5 %10,2 1' akrabada hipot. n:4 %8,1 2' ve 3' akrabada hipot.

4.1.2. Başvuruda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid İle İlişkili Diğer Bulgular

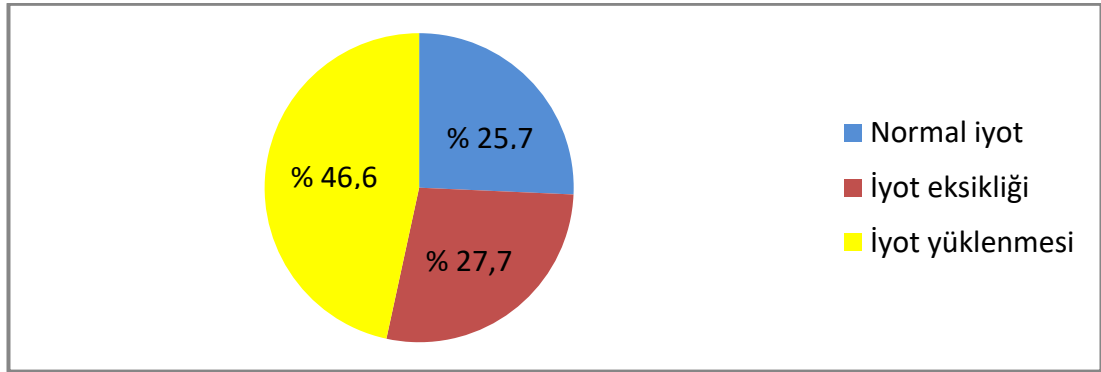
Tüm olguların başvuru tiroid fonksiyonları ve tiroid ile ilişkili diğer bulgularının tek tek dökümü tablo 4.6 da verilmiştir.

Başvurudaki tüm olguların tiroid fonksiyonları incelendiğinde, 49 olgunun ortalama sT4 $14,4 \pm 3,6$ pmol/l idi. Olguların 13'ünde (%26,5) sT4 düzeyi, referans aralıklarının ortalama değerinin altında, 36'ında (%73,5) ise ortalama değer üzerindeydi. 49 olgunun ortalama TSH düzeyi $8,7 \pm 2,1$ μ U/ml idi.

Başvuruda hipotiroidi ayırıcı tanısına yönelik yapılan testlerden 45 olguda ortalama tiroglobulin düzeyi $72,8 \pm 73,4$ ng/ml, ortanca tiroglobulin 50 (15,8-449,4) ng/ml idi. Olguların 20' sinde (%49,4) hTg>50 ng/ml idi. Tiroglobulin düzeyi 0 ng/ml olan olgu yoktu.

TRAB düzeyi bakılan 40 olgunun ortanca düzeyi 3,2 (0-30) (U/L) idi. 9 olguda TRAB bakılmamıştı. 12 (%30) olguda TRAB >9 (U/L) idi.

Olguların iyot düzeylerine yönelik bakılan testlerde; 43 olguda ortanca idrar iyot düzeyi 150 (1-450) μ g/l idi. 11 (%25,7) olgunun idrar iyot düzeyi normaldi (100-200 μ g/l). 20 (%46,6) olgunun iyot yüklenmesi (>200 μ g/l) ve 12 (%27,7) olgunun ise iyot eksikliği (<100 μ g/l) vardı (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Tüm olguların idrar iyot durumu

İyot eksikliği olan 12 (%27,9) olgu yakından incelendiğinde; 3 (%6,9) olgunun ağır iyot eksikliği, 2 (%4,6) olgunun orta derece iyot eksikliği, 7 (%16,2) olgunun da hafif iyot eksikliği vardı.

İyot fazlalığı olan 20 (%46,5) olguya yakından bakıldığında ise; 8 (%18,7) olgunun hafif iyot yüklenmesi, 12 (%27,9) olgunun ciddi iyot yüklenmesi olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm olguların başvuru idrar iyot düzeyi dağılımı (n=43)

	n	%
Ağır iyot eksikliği (<20 µg/L)	3	6,9
Orta iyot eksikliği (20-50 µg/L)	2	4,6
Hafif iyot eksikliği (50-100 µg/L)	7	16,2
Normal iyot düzeyi (100-200 µg/L)	11	25,7
Hafif iyot yüklenmesi (200-300 µg/L)	8	18,7
Ciddi iyot yüklenmesi (>300 µg/L)	12	27,9
Toplam	43	100

Ayrıca izlemdeki tüm olgulara bakıldığında idrar iyot düzeyi yüksek olan 20 olgunun 13'üne (%65), idrar iyot düzeyi normal olan 11 olgunun 2'ine (%18) ve idrar iyot düzeyi düşük olan 12 olgunun 6'sına (%50) LT4 tedavisi başlandı. Tedavi başlanan 2 olgunun idrar iyot düzeyi bakılmamıştı.

Başvuruda toplam 49 olgudan 33'üne (%65) tiroid ultrasonografi yapıldı. Ortalama görüntülenme zamanı 10,9±12,3 ay olarak saptandı. Tiroid ultrasonografilere volüm değerlendirilme açısından bakıldığında; tüm hastaların tiroid dokusu yerinde idi ve ektopik tiroid dokusuna saptanmadı. 33 olguya yapılan tiroid ultrasonografiden 2 olgunun tiroid boyutları >+2SD idi.

Tablo 4.7. Başvuruda tiroid fonksiyonları ve tiroid ile ilişkili diğer bulgular

Başvuru (n=49)	Hasta Adı	Tedavi aldı mı?	Başvuru sT4 (pmol/lt) (n=49)	Başvuru TSH (µIU/ml) (n=49)	Htg (ng/ml) (1,15-50) (n=45)	TRAB (U/L) (0-9) (n=40)	İdrar iyot (µg/L) (100-200) (n=43)	Tiroid USG (n=33)	Tiroid yoğunluk (ml) (n:23)	tiroid volüm percentil
1	D.G	+	17,6	9,8	88,7	4,9	210	tiroid bezi var	2,6	mean +2SD
2	A.M.E	+	11,6	7,0	86,6	1	210	tiroid bezi var	-	-
3	B.B.A	+	9,5	6,3	35,9			tiroid bezi var	0,9	(-)2SD+mean
4	A.Ö	+	10,9	8,6	123,5	5,2	328	tiroid bezi var	2,3	mean + 2SD
5	A.B.	+	13,1	10,7		20	>450	tiroid bezi var	0,77	-
6	I.K	+	15,3	8,0				tiroid bezi var	1,67	(-)2SD +mean
7	B.Y.C	-	11,6	10,2		9	259	USG yapılmamış		
8	E.S.U	-	16,1	8,8	54,8	<0,9	399	tiroid bezi var	3,2	mean + 2SD
9	B.E.U	+	12,8	11,1	82,00	30	285	tiroid bezi var	0,96	(-)2SD+mean
10	M.K.	+	10,9	7,5	32,2	1,1	3	tiroid bezi var	2,1	mean + 2SD
11	E.A.	+	17,2	10,4	48,2	3	>450	tiroid bezi var	2,17	mean + 2SD
12	H.B.	+	9,2	11,2	81,8	17	180	tiroid bezi var	0,8	75-90p
13	A.M.V.	+	8,2	11,5	58,4	4,5	60	tiroid bezi var	0,6	25-50p
14	M.E.T.	+	7,4	8,1	55,4	<0,9	357	tiroid bezi var	0,54	10-25p
15	A.B.B.	-	11,3	6,2	64,2		210	tiroid bezi var	1,2	(-)2SD+mean
16	T.K.	+	13,1	9,2	63,2	13	390	tiroid bezi var	-	-
17	S.E.D.	+	10,9	6,0		<0,9	279	tiroid bezi var	0,67	(-)2SD+mean
18	G.Y.	-	16,2	7,3	48,2	1,2	345	tiroid bezi var	5,6	> +2SD
19	E.D.	-	11,1	8,8	37,6	<0,9	315	tiroid bezi var	2,09	mean + 2SD
20	E.E.G.	+	14,3	6,8	42,3	<0,9	123	tiroid bezi var	0,95	-
21	M.A.A.	-	15,4	7,0	50,00		111	tiroid bezi var	-	-
22	S.S.	+	8,3	12,1	35,7	5	384	tiroid bezi var	0,81	-
23	A.O.	+	11,7	18,1	449,4	3	309	tiroid bezi var	3,88	> +2SD
24	F.S.	+	14,1	10,8	48,7	<0,9	90	tiroid bezi var	-	-
25	F.C.	+	14,0	11,5	40,00	3,7	258	tiroid bezi var	1,48	-
26	G.Ö.	+	16,2	9,20	38,4	14	261	tiroid bezi var	-	-
27	E.A.	+	13,8	7,4	276,00	<0,9	48	tiroid bezi var	3,1	mean + 2SD
28	M.B.	-	11,3	6,9	54,00	9,6	138	tiroid bezi var	1,47	-
29	H.E.Ö.	+	15,7	7,0	47,6	9	75	tiroid bezi var	-	-
30	Z.Y.	-	14,5	7,0	181,00	7,4	18	USG yapılmamış		
31	E.E.	-	12,7	9,0	82,5	4,7	66	tiroid bezi var	-	-
32	M.E.K.	-	14,1	6,9	114,00	16	21	tiroid bezi var	-	-
33	H.Ç.T.	-	14,7	8,6	88,00	14	>450	USG yapılmamış		
34	M.S.A.	-	12,8	7,0	54,00	3,5	132	USG yapılmamış		
35	D.A.K.	+	15,8	8,0	26,6	17	1	tiroid bezi var	-	-
36	A.K.H.	-	12,4	7,3	130,00	15	192	tiroid bezi var	1,09	-
37	M.T.	-	17,4	10,2	106,00	16	102	USG yapılmamış		
38	M.T.	-	18,8	8,1	36,8	6,6	84	USG yapılmamış		
39	S.G.	-	24,3	8,9	71,3	3,5	330	USG yapılmamış		
40	Ü.B.K.	-	17,1	7,2	54,00	3,2	51	USG yapılmamış		
41	H.B.	-	18,6	8,8	15,8			USG yapılmamış		
42	Z.E.D.	-	19,1	9,3	19,8	10	150	USG yapılmamış		
43	G.H.S.	-	13,8	11,0	20,00		110	USG yapılmamış		
44	S.E.E.	-	20,4	8,9	45,00		150	USG yapılmamış		
45	E.B.	-	16,2	7,3	34,00	3	187	USG yapılmamış		
46	E.Ç.	-	19,3	6,9	28,00	3,2		tiroid bezi var	-	-
47	H.T.	-	17,6	6,7	43,2	3,1	71	USG yapılmamış		
48	E.B.M.	-	18,5	7,4	46,4			USG yapılmamış		
49	D.T.	-	20,7	7,5	40,1			USG yapılmamış		
Ort.±st.dev			14,4±3,6	8,7±2,1	72,8±73,4					
Medyan (min-max)					50 (15,8-449,4)	3,2 (<0,9-30)	150 (1-450)			
			n:13 %26,5 sT4<ort sT4 n:36 %73,5 sT4>ort sT4		20 (%44,4) hTg>50	12 (%30)TRAB>9	12 (%27,9) idrar iyot <100 20 (%46,5) idrar iyot >200	n:33 %100 tiroid bezi var		2 olgu (>+2SD) guatr mevcut

4.1.3. İzlemede Tedavi Alan ve Almayan Olguların Başvuru Verilerinin Karşılaştırılması

Başvuruda ve izlemede LT4 tedavisi başlanan toplam 23 olgu vardı. Tedavi alan olguların başvuru verilerinin tek tek dökümü tablo 4.8’de verilmiştir. Tedavi alan olguların geriye dönük başvuru muayene ve laboratuvar verilerine bakıldığında, ortalama ağırlığı 5,46±2,13 kg, ortalama %VKİ 98,09±10,1, ortalama boyu 57,40±4,74 cm, ortalama boy SDS 0,00±0,92, ortalama sT4 düzeyi 12,6±2,90 pmol/lt, ortalama TSH düzeyi 9,43±2,72 µIU/ml, ortalama hTg 88,03±100,99 idi.

Tablo 4.8. Tedavi alan tüm olguların başvuru verileri (n=23)

Başvuru	Hasta adı	Başvuru ağırlık (kg)	Başvuru %VKİ	Başvuru boy (cm)	Başvuru boy SDS	Başvuru sT4 (pmol/lt)	Başvuru TSH (µIU/ml)	hTg (ng/ml) (n=20)
1	D.G	3,2	89,9	52,00	-1,35	17,6	9,8	88,7
2	A.M.E	5,6	93,00	61,00	0,19	11,6	7,0	86,6
3	B.B.A	4,5	99,00	53,00	0,23	9,5	6,3	35,9
4	A.Ö	5,1	96,08	58,00	0,27	10,9	8,6	123,5
5	A.B.	5,0	105,00	55,00	0,03	13,1	10,7	
6	İ.K	9,0	110,00	68,5	0,77	15,3	8,0	
9	B.Y.C	5,0	110,00	58,00	0,58	12,8	11,1	82,0
10	E.S.Ü	8,0	106,00	66,00	-0,19	10,9	7,5	32,2
11	B.E.U	7,1	96,00	64,00	-2,20	17,2	10,4	48,2
12	M.K.	4,5	112,00	53,00	-0,16	9,2	11,2	81,8
13	E.A.	4,7	110,00	53,6	0,58	8,2	11,5	58,4
14	H.B.	3,9	79,00	55,00	-0,76	7,4	8,1	55,4
16	A.M.V.	4,3	87,5	60,00	0,15	13,1	9,2	63,2
17	M.E.T.	6,7	91,8	64,00	-0,15	10,9	6,0	
20	A.B.B.	5,1	96,00	58,00	1,35	14,3	6,8	42,3
22	T.K.	6,0	121,00	56,00	0,03	8,3	12,1	35,7
23	S.E.D.	4,4	92,00	58,00	1,74	11,7	18,1	449,4
24	G.Y.	3,3	87,00	49,00	-1,35	14,1	10,8	48,7
25	E.D.	4,8	90,00	58,00	1,56	14,0	11,5	40,0
26	E.E.G.	4,9	90,00	58,00	-0,97	16,2	9,2	38,4
27	M.A.A.	4,0	93,00	52,00	-0,19	13,8	7,4	276,0
29	S.S.	4,5	95,00	57,00	0,19	15,7	7,0	47,6
35	A.O.	5,7	107,00	58,00	-0,27	15,8	8,0	26,6
Ort.±SD		5,18±1,40	98,09±10,18	57,61±4,17	0,00±0,92	12,6±2,95	9,40±2,66	88,03±100,99
Median (min-max)								52,05 (26,6-449)

Başvuru ve izlem süresince hiç LT4 tedavisi almayan 26 olgu vardı. LT4 almayan olguların ortalama ağırlığı $5,18\pm1,80$ kg, ortalama %VKİ $101,8\pm14,1$, ortalama boy $57,0\pm6,63$ cm, boy SDS $0,17\pm1,47$, ortalama sT4 düzeyi $14,3\pm2,53$ pmol/lt, ortalama TSH düzeyi $8,20\pm1,43$ μ IU/ml idi. Tedavi almayan olguların başvuru verileri tablo 4.9’de verilmiştir.

Tablo 4.9. Tedavi almayan olguların başvuru özellikleri (n=26)

Başvuru (n=26)	Hasta Adı	Başvuru ağırlık (kg)	Başvuru %VKİ	Başvuru boy (cm)	Başvuru BSDS	Başvuru sT4 (pmol/lt)	Başvuru TSH (μ IU/ml)	Htg (ng/ml) (n=25)
7	B.Y.C	8,3	143,00	60,5	0,17	11,6	10,2	
8	E.S.Ü	9,2	98,00	72,00	-0,27	16,1	8,8	54,8
15	A.B.B.	5,0	95,4	57,00	0,15	11,3	6,2	64,2
18	G.Y.	4,5	97,00	54,00	-1,35	16,2	7,3	48,2
19	E.D.	7,7	82,00	72,5	0,61	11,1	8,8	37,6
21	M.A.A.	4,9	90,00	58,00	0,19	15,4	7,0	50,0
28	M.B.	4,9	94,00	57,00	2,87	11,3	6,9	54,0
30	Z.Y.	4,7	96,00	53,5	0,81	14,5	7,0	181,0
31	E.E.	4,7	99,00	54,00	0,21	12,7	9,0	82,5
32	M.E.K.	4,6	105,00	52,00	-0,19	14,1	6,9	114,0
33	H.Ç.T.	3,9	89,00	54,00	0,58	14,7	8,6	88,0
34	M.S.A.	5,4	114,00	54,00	-0,97	12,8	7,0	54,0
36	A.K.H.	3,3	89,00	54,00	0,58	12,4	7,3	130,0
37	M.T.	3,3	93,00	49,00	-0,81	17,4	10,2	106,0
38	M.T.	5,4	105,00	58,00	1,89	18,8	8,1	36,8
39	S.G.	3,6	89,00	54,00	0,27	24,3	8,9	71,3
40	Ü.B.K.	7,3	130,00	59,00	2,90	17,1	7,2	54,0
41	H.B.	5,2	108,00	53,00	0,27	18,6	8,8	15,8
42	Z.E.D.	3,8	96,5	50,00	-0,81	19,1	9,3	19,8
43	G.H.S.	12,6	125,00	75,00	1,35	13,8	11,0	20,0
44	S.E.E.	4,0	89,00	55,00	1,35	20,4	8,9	45,0
45	E.B.	4,3	120,00	57,00	2,43	16,2	7,3	34,0
46	E.Ç.	6,5	95,00	62,00	-0,75	19,3	6,9	28,0
47	H.T.	4,90	101,00	52,00	-3,20	17,6	6,7	43,2
48	E.B.M.	4,3	93,00	53,00	-1,74	18,5	7,4	46,4
49	D.T.	5,3	111,00	55,00	-1,89	20,7	7,5	40,1
Ort.±st.dev		5,44±2,09	101,8±14,41	57,09±6,63	0,17±1,44	16±3,41	8,04±1,25	60,7±38,3
Median (min-max)								50,0 (15,8-181)

LT4 tedavisi alan olgular ile almayan olgular karşılaştırıldığında başvuru ağırlık, %VKİ, boy, Boy SDS açısından anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) İzlemede LT4 tedavisi almayan olguların başvuru ortalama sT4 düzeyi $14,3\pm 2,53$ pmol/lt idi. LT4 alan olguların ise $12,6\pm 2,90$ pmol/lt ile daha düşük olmasına karşın, arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. LT4 tedavisi başlanan olguların ortalama TSH düzeyi $9,43\pm 2,72$ μ IU/ml idi. LT4 tedavisi almayan olguların ise $8,20\pm 1,43$ μ IU/ml idi ve arada anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$).

Ayrıca LT4 tedavisi alan ve almayan olguların başvuru Htg düzeyi karşılaştırıldığında arada anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. LT4 alan ve LT4 almayan olguların başvuru verilerinin karşılaştırılması

Başvuru (n=49)	LT4 tedavisi alan olgular (n=23)	LT4 tedavisi almayan olgular (n=26)	P değeri
Ağırlık mean \pm SD	5,46 \pm 2,13	5,18 \pm 1,80	>0,05
%VKİ \pm SD	98,09 \pm 10,1	101,8 \pm 14,1	>0,05
Boy mean \pm SD	57,40 \pm 4,74	57,0 \pm 6,63	>0,05
BSDS mean \pm SD	0,00 \pm 0,92	0,17 \pm 1,47	>0,05
sT4 mean \pm SD	12,60 \pm 2,90	14,31 \pm 2,53	>0,05
TSH mean \pm SD	9,43 \pm 2,72	8,20 \pm 1,43	>0,05
hTg mean \pm SD	88,03 \pm 100,99	60,70 \pm 38,38	>0,05

*hTg düzeyi LT4 tedavisi alan 20 olgu ile tedavi almayan 25 olgu arasında karşılaştırılmıştır.

4.2. TEDAVİ BAŞLANAN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Başvuruda değerlendirilen 49 olgudan 23'üne (%46,9) LT4 tedavisi başlandı. 23 olgunun 12'sine (%52,1) başvuru sırasında, 11'ine (%47,9) de izlemde LT4 tedavisi başlandı. Tedavi alan tüm hastaları değerlendirdiğimizde, LT4 başlangıç ortanca yaşı 3 (1-24) ay olarak görüldü.

LT4 tedavisi başlangıcında ortalama sT4 düzeyi $12,3\pm 3,3$ pmol/lt, ortalama TSH düzeyi $10,2\pm 2,7$ μ IU/ml idi. 11 (%47,8) olgunun başlangıç sT4 düzeyi referans aralıklarına göre ortalama değer in altındaydı. Ortalama LT4 dozu $3,4\pm 1,8$ mcg/kg/g, ortanca doz ise 2,7 (1,7-8) mcg/kg/g idi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. LT4 tedavisi alan olguların başlangıç değerlendirmesi (n=23)

(n=23)	Ortalama \pm SD
LT4 başlanma zamanı (ay)	Ortanca (min-max) 3 (1-24)
LT4 başlangıç sT4 (pmol/lt)	12,3 \pm 3,3
LT4 başlangıç TSH (μ IU/ml)	10,2 \pm 2,7
LT4 başlangıç doz (mcg/kg/g)	3,4 \pm 1,8

LT4 tedavisi başlanan tüm olguların tedavi başlangıç verileri tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. İzlemede LT4 alan olguların tedavi başlangıç özellikleri

Başvuru (n=23)	Hasta Adı	Başvuruda LT4 başlanan olgular (- / +)	İzlemede LT4 başlanan olgular (- / +)	LT4 başlangıç yaşı (ay)	LT4 başlangıcında sT4 (pmol/L)	LT4 başlangıcında TSH (μIU/ml) *	LT4 başlangıcında doz (mcg/kg/g)
1	D.G	-	+	2,00	16,2	9,7	1,7
2	A.M.E	-	+	24,00	12,9	12,2	1,6
3	B.B.A	+	-	1,00	9,5	6,38	5,00
4	A.Ö	+	-	2,00	10,9	8,68	2,5
5	A.B.	-	+	6,00	12,9	9,00	2,00
6	İ.K	+	-	5,00	15,3	8,03	2,7
9	B.E.U	+	-	1,00	12,8	11,1	5,00
10	M.K.	+	-	6,00	10,9	7,5	3,1
11	E.A.	+	-	11,00	17,2	10,4	3,00
12	H.B.	+	-	1,00	9,2	11,2	4,5
13	A.M.V.	+	-	1,00	8,2	10,5	5,00
14	M.E.T.	-	+	6,00	7,48	8,16	2,00
16	T.K.	-	+	6,00	18,3	13,8	1,73
17	S.E.D.	-	+	12,00	8,06	6,2	1,78
20	E.E.G.	-	+	6,00	11,4	9,02	1,75
22	S.S.	+	-	2,00	8,28	12,1	4,00
23	A.O.	+	-	1,00	11,7	18,08	8,00
24	F.S.	-	+	3,00	11,08	11,4	2,00
25	F.Ç.	+	-	1,00	14,03	11,5	5,00
26	G.Ö.	+	-	3,00	16,2	9,24	1,8
27	E.A.	-	+	2,00	17,6	6,8	2,4
29	H.E.Ö.	-	+	2,00	10,1	13,5	3,00
35	D.A.K.	-	+	15,00	12,6	9,75	3,8
ortalama±st.dev.					12,3±3,3	10,2±2,7	3,41±1,83
medyan (min-max)				3 (1-24)			
		n:12 %52,1 başvuru LT4+	n:11 %47,9 izlemede LT4+		n:11 %47,8 sT4 ortalamasının altında		

4.3. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 1. YAŞ ÖZELLİKLERİ

1.yaşta izlemde kalan tüm olguların tek tek verileri tablo 4.12’de verilmiştir.

1.yaşta izlem amaçlı başvuran toplam 34 olgu vardı. 19 (%55,4) olgu LT4 tedavisi almakta iken 15 (%44,2) olgu almıyordu. Tüm olguların 1.yaşta izlem süresi ortalaması $9,6\pm 2,3$ ay idi.

Tüm olguların (n=34) ağırlık ortalaması $9,9\pm 1,6$ kg, %VKİ ortalaması $95,1\pm 19,4$, boy ortalaması $76,3\pm 4,1$ cm, boy SDS ortalaması $0,72\pm 1,2$ idi. Tüm olguların fiziki gelişimleri normal sınırlar içindeydi ve tüm olgular klinik olarak ötiroid idi.

1. yaş ortalama sT4 düzeyi $14,2\pm 2,4$ pmol/lt, ort. TSH düzeyi $5,3\pm 1,6$ μ IU/ml idi. 1.yaşta olguların LT4 dozu ortalama $2,3\pm 0,7$ mcg/kg/g idi.

1. yaşta LT4 tedavisi kesilen olgu yoktu. 1 olguya tedavi başlandı. LT4 tedavisi başlangıç öncesi ortalama sT4 düzeyi $9,5$ pmol/lt ve TSH düzeyi $6,1$ μ IU/ml idi.

Tablo 4.13. Birinci yaşta izlemde kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri

1.yaş izlem olguları (n=34)	Hasta adı	LT4 tedavisi	1.yaş ağırlık (kg)	1.yaş %VKI	1.yaş boy (cm)	1.yaş BDS	Ön fontanel (cmxcm)	1.yaş ort. sT4 (pmol/l)	1.yaş ort. TSH (µIU/ml) *	1.yaş ort. LT4 dozu (mcg/kg/g) (n=19)	LT4 alan olguların tedavi süresi (ay) (n=19)	1.yaş LT4 kesimi (n=19)	1.yaşta ki olguların izlem süresi (ay)
1	D.G.	+	8,50	89,00	73,50	0,13	1x1	17,10	5,20	1,10	10	LT4 devam	12
2	A.M.E.	-	11,80	97,90	82,00	2,46	2x1	12,40	5,07				10
3	B.B.A.	+	10,50	102,70	75,50	0,27	K	12,28	2,70	2,67	11	LT4 devam	11
4	A.Ö.	+	8,24	75,50	78,00	1,35	K	11,90	3,37	1,46	10	LT4 devam	10
5	A.B.	+	12,00	101,00	81,00	2,16	K	14,08	6,70	1,75	6	LT4 devam	10
6	İ.K.	+	10,60	95,00	82,00	2,46	2x2	15,60	3,80	2,37	7	LT4 devam	7
7	B.E.U.	+	10,70	101,00	77,00	0,77	K	14,10	3,77	2,48	11	LT4 devam	11
10	M.K.	+	10,70	91,00	81,00	2,12	K	13,70	4,00	2,80	6	LT4 devam	6
12	H.B.	+	10,90	96,00	75,00	0,34	K	15,70	3,90	2,30	11	LT4 devam	11
13	A.M.V.	+	10,00	96,00	78,00	1,11	1x1	12,90	2,90	2,60	11	LT4 devam	11
14	M.E.T.	+	14,30	110,00	85,00	3,40	-	9,80	5,90	1,88	6	LT4 devam	11
15	A.B.B.	-	10,50	113,00	72,00	-0,91	1x1	13,80	5,37				10
16	T.K.	+	8,50	91,00	72,00	-0,91	1x1	17,70	8,40	1,59	6	LT4 devam	11
17	S.E.D.	-	7,17	94,00	66,00	-1,89	1,5x1,5	9,50	6,10				3
18	G.Y.	-	8,50	86,00	74,00	0,27	K	16,40	5,60				10
19	E.D.	-	10,00	82,50	82,00	2,43	K	11,30	9,40				3
20	E.E.G.	+	8,70	94,20	71,50	-0,27	K	12,40	5,40	1,62	6	LT4 devam	10
21	M.A.A.	-	10,10	92,60	78,00	1,11	K	15,20	6,40				10
22	S.S.	+	8,84	94,00	72,00	-0,31	1x1	10,60	3,48	3,16	10	LT4 devam	10
23	A.O.	+	12,50	120,00	76,00	0,44	K	17,10	4,92	4,11	11	LT4 devam	11
24	F.S.	+	10,10	89,00	79,00	1,62	K	13,60	6,80	3,40	9	LT4 devam	11
25	F.Ç.	+	10,70	100,00	77,00	1,08	K	13,00	3,66	2,86	11	LT4 devam	10
26	G.Ö.	+	8,80	85,00	76,00	0,44	1x1	16,90	6,70	2,10	9	LT4 devam	9
27	E.A.	+	9,90	95,60	76,00	0,44	K	18,60	4,06	1,75	10	LT4 devam	11
28	M.B.	-	9,50	86,60	78,00	1,35	K	10,30	4,70				11
29	H.E.Ö.	+	8,90	89,00	75,00	0,10	1x1	15,10	4,30	1,71	10	LT4 devam	10
30	Z.Y.	-	9,50	93,70	75,00	0,54	K	16,10	4,72				11
31	E.E.	-	9,60	88,00	78,00	1,11	K	12,40	4,50				11
32	M.E.K	-	9,90	100,80	74,00	-0,24	K	15,60	4,90				11
33	H.Ç.T.	-	10,00	98,20	75,00	0,10	K	16,90	7,30				11
35	D.A.K.	-	7,40	79,20	72,00	-0,31	K	14,30	6,90				8
36	A.K.H.	-	9,10	97,90	72,00	-0,91	K	14,40	5,49				11
38	M.T.	-	8,90	95,30	72,00	-0,31	1,5x1,5	15,05	5,20				11
43	G.H.S.	-	14,20	112,00	84,00	3,13	K	18,20	7,60				4
ortalama±st.dev.			9,9±1,6	95,1±19,4	76,3±4,1	0,72±1,2		14,2±2,4	5,3±1,6	2,3±0,7	8±2,8		9,6±2,3
		n:19 %55,8 LT4+ olgu										LT4 kesilen olgu yok	

4.4. 1. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

1.yaşta LT4 tedavisi alan 19 olgu vardı. Ortalama ağırlık $10,10 \pm 1,56$ kg, ortalama %VKİ $95,5 \pm 9,5$, ortalama boy $76,80 \pm 3,59$, ortalama boy SDS $0,88 \pm 1,08$ idi. LT4 tedavisi almayan 15 olgu vardı. Ortalama ağırlık $9,74 \pm 1,78$ kg, ortalama %VKİ $94,5 \pm 4,5$, ortalama boy $75,66 \pm 4,77$, ortalama boy SDS $0,52 \pm 1,4$ idi. LT4 tedavisi alan 19 olgu ile LT4 almayan 15 olgunun ortalama ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). LT4 tedavisi alan olgularda ortalama sT4 $14,18 \pm 2,36$ pmol/lt, tedavi almayan olgularda ortalama $14,12 \pm 2,50$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Ortalama TSH düzeyi LT4 tedavisi almayan olgularda $5,95 \pm 1,35$ μ U/ml idi. LT4 alan olgularda ise ortalama $4,73 \pm 1,59$ μ U/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,023$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Birinci yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması

1.yaş	Tüm olgular (n=34)	LT4 alan olgular (n=19)	LT4 almayan olgular (n=15)	P değeri
Ağırlık mean \pm SD	$9,90 \pm 1,60$	$10,10 \pm 1,56$	$9,74 \pm 1,78$	$>0,05$
%VKİ \pm SD	$95,1 \pm 9,4$	$95,5 \pm 9,5$	$94,5 \pm 4,5$	$>0,05$
Boy mean \pm SD	$76,30 \pm 4,1$	$76,80 \pm 3,59$	$75,66 \pm 4,77$	$>0,05$
BSDS mean \pm SD	$0,72 \pm 1,2$	$0,88 \pm 1,08$	$0,52 \pm 1,4$	$>0,05$
sT4 mean \pm SD	$14,20 \pm 2,40$	$14,18 \pm 2,36$	$14,12 \pm 2,50$	$>0,05$
TSH mean \pm SD	$5,13 \pm 1,60$	$4,73 \pm 1,59$	$5,95 \pm 1,35$	0,023

1.yaşta LT4 tedavisi alan ve LT4 tedavisi almayan tüm olguların tek tek verileri Tablo 4.14 ve 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Birinci yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri

1.yaş tedavi alan izlem olguları (n=19)	Hasta adı	1.yaş ağırlık (kg)	1.yaş %VKI	1.yaş boy (cm)	1.yaş BSDS	Ön fontanel (cmxcm)	1.yaş ortalama sT4 (pmol/l)	1.yaş ortalama TSH (µIU/ml)*	1.yaş ortalama LT4 dozu (mcg/kg/g)	Tedavi Süresi (ay)	1.yaş LT4 kesimi	1.yaşta LT4 alan olguların izlem süresi (ay)
1	D.G.	8,50	89,00	73,50	0,13	1x1	17,10	5,20	1,10	10	LT4 devam	12
3	B.B.A.	10,50	102,70	75,50	0,27	K	12,28	2,70	2,67	11	LT4 devam	11
4	A.Ö.	8,24	75,50	78,00	1,35	K	11,90	3,37	1,46	10	LT4 devam	10
5	A.B.	12,00	101,00	81,00	2,16	K	14,08	6,70	1,75	6	LT4 devam	10
6	İ.K.	10,60	95,00	82,00	2,46	2x2	15,60	3,80	2,37	7	LT4 devam	7
7	B.E.U.	10,70	101,00	77,00	0,77	K	14,10	3,77	2,48	11	LT4 devam	11
10	M.K.	10,70	91,00	81,00	2,12	K	13,70	4,00	2,80	6	LT4 devam	6
12	H.B.	10,90	96,00	75,00	0,34	K	15,70	3,90	2,30	11	LT4 devam	11
13	A.M.V.	10,00	96,00	78,00	1,11	1x1	12,90	2,90	2,60	11	LT4 devam	11
14	M.E.T.	14,30	110,00	85,00	3,40	-	9,80	5,90	1,88	6	LT4 devam	11
16	T.K.	8,50	91,00	72,00	-0,91	1x1	17,70	8,40	1,59	6	LT4 devam	11
20	E.E.G.	8,70	94,20	71,50	-0,27	K	12,40	5,40	1,62	6	LT4 devam	10
22	S.S.	8,84	94,00	72,00	-0,31	1x1	10,60	3,48	3,16	10	LT4 devam	10
23	A.O.	12,50	120,00	76,00	0,44	K	17,10	4,92	4,11	11	LT4 devam	11
24	F.S.	10,10	89,00	79,00	1,62	K	13,60	6,80	3,40	9	LT4 devam	11
25	F.Ç.	10,70	100,00	77,00	1,08	K	13,00	3,66	2,86	11	LT4 devam	10
26	G.Ö.	8,80	85,00	76,00	0,44	1x1	16,90	6,70	2,10	9	LT4 devam	9
27	E.A.	9,90	95,60	76,00	0,44	K	18,60	4,06	1,75	10	LT4 devam	11
29	H.E.Ö.	8,90	89,00	75,00	0,10	1x1	15,10	4,30	1,71	10	LT4 devam	10
Ortalama±s t. Dev		10,10±1,57	95,5±9,5	76,80±3,59	0,88±1,08		14±2,2	4,7±1,59	2,3±0,7	9±2,02		10,1±1,46

Tablo 4.16. Birinci yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri

1.yaş tedavi almayan izlem olguları (n=15)	Hasta adı	1.yaş ağırlık (kg)	1.yaş %VKI	1.yaş boy (cm)	1.yaş BSDS	Ön fontanel (cmxcm)	1.yaş ortalama sT4 (pmol/l)	1.yaş ortalama TSH (µIU/ml)*	1.yaşta LT4 başlanan olgular	1.yaştaki olguların izlem süresi (ay)
2	A.M.E.	11,80	97,90	82,00	2,46	2x1	12,40	5,07	LT4 -	10
15	A.B.B.	10,50	113,00	72,00	-0,91	1x1	13,80	5,37	LT4 -	10
17	S.E.D.	7,17	94,00	66,00	-1,89	1.5x1.5	9,50	6,10	LT4 +	3
18	G.Y.	8,50	86,00	74,00	0,27	K	16,40	5,60	LT4 -	10
19	E.D.	10,00	82,50	82,00	2,43	K	11,30	9,40	LT4 -	3
21	M.A.A.	10,10	92,60	78,00	1,11	K	15,20	6,40	LT4 -	10
28	M.B.	9,50	86,60	78,00	1,35	K	10,30	4,70	LT4 -	11
30	Z.Y.	9,50	93,70	75,00	0,54	K	16,10	4,72	LT4 -	11
31	E.E.	9,60	88,00	78,00	1,11	K	12,40	4,50	LT4 -	11
32	M.E.K	9,90	100,80	74,00	-0,24	K	15,60	4,90	LT4 -	11
33	H.Ç.T.	10,00	98,20	75,00	0,10	K	16,90	7,30	LT4 -	11
35	D.A.K.	7,40	79,20	72,00	-0,31	K	14,30	6,90	LT4 -	8
36	A.K.H.	9,10	97,90	72,00	-0,91	K	14,40	5,49	LT4 -	11
38	M.T.	8,90	95,30	72,00	-0,31	1.5x1.5	15,05	5,20	LT4 -	11
43	G.H.S.	14,20	112,00	84,00	3,13	K	18,20	7,60	LT4 -	4
Ortalama±st. dev		9,7±1,6	94,5±4,5	75,6±4,7	0,52±1,4		14,2±2,2	5,9±1,35		9±3,04
									n:1 %2,9 LT4+ olgu	

LT4 tedavisi alan olguların tedavi başlangıcı ile 1. yaş verileri karşılaştırıldığında, 1.yaşta ortalama sT4 düzeyinin tedavi başlangıcına göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.017$). TSH düzeyi ise 1.yaşta tedavi başlangıcına göre düşüktü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Ortalama LT4 doz, %VKİ, boy SDS açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. LT4 alan olguların 1.yaş verilerininin tedavi başlangıç verileri ile karşılaştırılması

	Tedavi Başl.	1.Yaş	P değeri
	Ortalama \pm SD		
% VKI (n=19)	98,10 \pm 10,96	94,41 \pm 10,56	>0,05
BSDS (n=19)	0,13 \pm 0,87	1,35 \pm 1,79	>0,05
sT4 (n=19)	11,8 \pm 3,10	13,56 \pm 2,33	0,017
TSH (n=19)	10,1 \pm 2,79	4,88 \pm 1,56	0,000
LT4 doz (n=16)	3,41 \pm 1,83	2,36 \pm 0,77	>0,05

4.5. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 2. YAŞ ÖZELLİKLERİ

2. yaşta izlemde kalan tüm olguların tek tek verileri tablo 4.18’de verilmiştir.

2. yaşta izlem amaçlı başvuran toplam 28 olgu vardı. 19 (%63) olgu LT4 tedavisi almakta iken 9 (%37) olgu almıyordu. Tüm olguların 2. yaşta izlem süresi ortalaması 20,4 \pm 3,71 ay idi.

Tüm olguların (n=28) ağırlık ortalaması 13 \pm 1,9 kg, %VKİ ortalaması 100,7 \pm 9,9, boy ortalaması 87,3 \pm 4 cm, boy SDS ortalaması 0,36 \pm 1,09 idi.

2. yaş ortalama sT4 düzeyi 13,4 \pm 1,9 pmol/lt, ort. TSH düzeyi 4,6 \pm 1,3 μ U/ml idi.

2. yaşta tedavi alan olguların ortalama LT4 dozu 2 \pm 0,6 mcg/kg/g idi.

2. yaşta LT4 tedavisi kesilen 1 (%5,2) olgu vardı. LT4 kesim sırasında ortalama sT4 12,3 pmol/lt, ortalama TSH 3,00 μ U/ml, ortalama LT4 dozu 1,1 mcg/kg/g idi. Hastanın tedavisi düşük LT4 dozu (son 1 yıldır ort LT4 dozu 0,70 mcg/kg/g) alması nedeni ile kesildi.

Tablo 4.18. İkinci yaşta izlemde kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri

Adı soyadı (n=28)	LT4 tedavisi	2. yaş ağırlık (kg)	2. yaş %VKI	2. yaş boy (cm)	2. yaş BSDS	2.yaş ön fontanel	2. yaş ortalama sT4 (pmol/l)	2. yaş ortalama TSH (μ IU/ml)*	2. yaş ortalama LT4 doz (mcg/kg/g) (n=19)	LT4 alan olguların tedavi süresi (ay) (n=19)	2.yaş LT4 kesimi (n=19)	2.yaşta olguların izlem süresi (ay)
D.G.	+	13,00	86,00	95,00	2,80	K	17,80	4,60	1,22	22	LT4 devam	22
A.M.E.	-	15,60	111,00	91,10	1,20	K	12,50	6,88		-		22
B.B.A.	+	12,30	105,20	84,50	-0,70	K	11,80	3,37	2,37	23	LT4 devam	23
A.Ö.	+	12,00	108,00	83,50	-0,50	K	12,30	3,00	1,10	22	+	22
A.B.	+	14,50	107,00	91,00	1,60	K	14,30	5,70	1,57	18	LT4 devam	18
İ.K.	+	13,40	99,80	89,00	0,60	K	15,07	3,20	2,33	19	LT4 devam	19
B.Y.C.	-	12,10	108,00	84,00	-0,80	K	13,10	3,70		-		23
E.S.Ü.	-	12,70	100,00	87,00	0,50	K	15,90	6,67		-		12
B.E.U.	+	13,20	100,00	87,00	0,00	K	14,20	4,60	1,49	23	LT4 devam	23
M.K.	+	13,70	95,70	92,00	1,50	K	14,20	3,20	2,40	18	LT4 devam	18
E.A.	+	8,50	86,00	77,00	-2,20	K	13,33	5,60	2,60	13	LT4 devam	13
H.B.	+	12,80	100,00	86,00	-0,20	K	16,54	3,40	2,00	23	LT4 devam	23
A.M.V.	+	14,00	98,00	92,00	1,50	K	12,80	2,38	2,02	23	LT4 devam	23
M.E.T.	+	18,30	117,00	90,00	0,90	K	9,42	5,30	1,99	18	LT4 devam	18
A.B.B.	-	15,00	109,00	90,00	0,90	K	13,80	5,37		-		22
T.K.	+	13,60	118,00	85,00	-0,50	K	17,06	7,02	1,61	18	LT4 devam	23
S.E.D.	+	8,80	80,00	81,00	-1,30	K	10,70	3,80	1,39	12	LT4 devam	15
G.Y.	-	12,00	90,70	89,00	1,00	K	16,50	5,11		-		22
E.D.	-	12,50	88,00	92,00	1,90	K	10,90	8,07		-		10
E.E.G.	+	11,00	98,00	84,60	-0,20	K	12,90	4,04	1,46	18	LT4 devam	22
M.A.A.	-	13,50	107,00	86,00	0,20	K	13,80	5,40		-		22
S.S.	+	12,00	104,00	83,00	-0,70	K	10,40	4,30	2,82	22	LT4 devam	22
A.O.	+	16,00	115,00	90,00	0,90	K	15,20	4,02	2,66	23	LT4 devam	23
F.S.	+	14,40	108,00	89,00	0,37	K	13,20	5,20	3,20	21	LT4 devam	23
F.Ç.	+	14,00	100,00	86,00	0,20	K	12,40	3,20	2,35	23	LT4 devam	23
G.Ö.	+	11,80	101,00	83,00	-0,74	K	15,80	6,27	1,89	21	LT4 devam	21
M.B.	-	12,50	90,40	91,00	1,60	K	11,05	4,87		-		23
Z.Y.	-	11,20	88,60	87,00	0,36	K	15,60	4,10		-		23
Ortalama±st.dev		13±1,9	100,7±9,9	87,3±4	0,36±1,09		13,4±1,9	4,6±1,3	2±0,6	20±3,34		20,4±3,71
	n:19 %63 LT4+ olgu										n:1 %5,2 LT4 kesilen olgu	

4.6. 2. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

2.yaşta LT4 tedavisi alan 19 olgu vardı. Olguların ortalama ağırlığı 13,01±1,44 kg, ortalama %VKİ 101±10,1, ortalama boyu 78,76±4,43, ortalama boy SDS 0,16±1,18 idi. LT4 almayan 9 olgu vardı. Ortalama ağırlık 13,01±1,44, ortalama %VKİ 99,1±9,47, ortalama boy 88,56±1,70, ortalama boy SDS 0,86±0,76 idi. LT4 alan olgular ile almayan arasında ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). LT4 tedavisi alan olgularda ortalama sT4 13,51±2,07 pmol/lit ve tedavi almayanlarda ortalama sT4 13,28±1,7 pmol/lit idi. sT4 verileri açısından Lt4 tedavisi alanlar ile almayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) Ortalama TSH düzeyi LT4 almayan olgularda 5,57±1,39 μ IU/ml ve LT4 alan olgularda 4,31±1,24 μ IU/ml idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,025$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. İkinci yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması

2.yaş	Tüm olgular (n=28)	LT4 alan Olgular (n=19)	LT4 almayan Olgular (n=9)	P değeri
Ağırlık mean \pm SD	13,11±1,90	13,01±1,44	13,01 \pm 1,44	>0,05
Ort. %VKİ	100,7±9,9	101±10,1	99,1±9,47	>0,05
Boy mean \pm SD	87,3±4,1	78,76±4,43	88,56 \pm 1,70	>0,05
BSDS mean \pm SD	0,36±1,09	0,16±1,18	0,86±0,76	>0,05
sT4 mean \pm SD	13,4±1,9	13,51±2,07	13,28±1,7	>0,05
TSH mean \pm SD	4,6±1,3	4,31±1,24	5,57±1,39	0,025

2.yaşta LT4 tedavisi alan ve LT4 tedavisi almayan olguların tek tek verileri Tablo 4.20 ve Tablo 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.20. İkinci yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri

2.yaş tedavi alan izlem olguları (n=19)	Adı soyadı (n=19)	2. yaş ağırlık (kg)	2. yaş %VKI	2. yaş boy (cm)	2. yaş BSDS	2. yaş ortalama sT4 (pmol/l)	2. yaş ortalama TSH (µIU/ml)*	2. yaş ortalama LT4 doz (mcg/kg/g)	Tedavi süresi (ay)	2.yaş LT4 kesimi	2.yaşta olguların İzlem Süresi (ay)
1	D.G.	13,00	86,00	95,00	2,80	17,80	4,60	1,22	22	LT4 devam	22
3	B.B.A.	12,30	105,20	84,50	-0,70	11,80	3,37	2,37	23	LT4 devam	23
4	A.Ö.	12,00	108,00	83,50	-0,50	12,30	3,00	1,10	22	+	22
5	A.B.	14,50	107,00	91,00	1,60	14,30	5,70	1,57	18	LT4 devam	18
6	İ.K.	13,40	99,80	89,00	0,60	15,07	3,20	2,33	19	LT4 devam	19
9	B.E.U.	13,20	100,00	87,00	0,00	14,20	4,60	1,49	23	LT4 devam	23
10	M.K.	13,70	95,70	92,00	1,50	14,20	3,20	2,40	18	LT4 devam	18
11	E.A.	8,50	86,00	77,00	-2,20	13,33	5,60	2,60	13	LT4 devam	13
12	H.B.	12,80	100,00	86,00	-0,20	16,54	3,40	2,00	23	LT4 devam	23
13	A.M.V.	14,00	98,00	92,00	1,50	12,80	2,38	2,02	23	LT4 devam	23
14	M.E.T.	18,30	117,00	90,00	0,90	9,42	5,30	1,99	18	LT4 devam	18
16	T.K.	13,60	118,00	85,00	-0,50	17,06	7,02	1,61	18	LT4 devam	23
17	S.E.D.	8,80	80,00	81,00	-1,30	10,70	3,80	1,39	12	LT4 devam	15
20	E.E.G	11,00	98,00	84,60	-0,20	12,90	4,04	1,46	18	LT4 devam	22
22	S.S.	12,00	104,00	83,00	-0,70	10,40	4,30	2,82	22	LT4 devam	22
23	A.O.	16,00	115,00	90,00	0,90	15,20	4,02	2,66	23	LT4 devam	23
24	F.S.	14,40	108,00	89,00	0,22	13,20	5,20	3,20	21	LT4 devam	23
25	F.Ç.	14,00	100,00	86,00	0,20	12,40	3,20	2,35	23	LT4 devam	23
26	G.Ö.	11,80	101,00	83,00	-0,88	15,80	6,27	1,89	21	LT4 devam	21
ortalama±st.dev.		13,01±2,23	101±10,1	86,76±4,43	0,16±1,18	13,5±2,07	4,3±1,2	2,02±0,58	20±3,34		20,7±3,03

Tablo 4.21. İkinci yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri

2.yaş tedavi almayan izlem olguları (n=9)	Adı soyadı	2 yaş ağırlık (kg)	2 yaş %VKI	2 yaş boy (cm)	2 yaş BSDS	2 yaş ortalama sT4 (pmol/l)	2 yaş ortalama TSH (μ IU/ml)*	2.yaş LT4 başlanan olgular	2.yaştaki olguların izlem süresi (ay)
2	A.M.E.	15,60	111,00	91,10	1,20	12,50	6,88	LT4+	22
7	B.Y.C.	12,10	108,00	84,00	-0,80	13,10	3,70	LT4-	23
8	E.S.Ü.	12,70	100,00	87,00	0,50	15,90	6,67	LT4-	12
15	A.B.B.	15,00	109,00	90,00	0,90	13,80	5,37	LT4-	22
18	G.Y.	12,00	90,70	89,00	1,00	16,50	5,11	LT4-	22
19	E.D.	12,50	88,00	92,00	1,90	10,90	8,07	LT4-	10
21	M.A.A.	13,50	107,00	86,00	0,58	13,80	5,40	LT4-	22
28	M.B.	12,50	90,40	91,00	1,60	11,05	4,87	LT4-	23
30	Z.Y.	11,20	88,60	87,00	0,86	15,60	4,10	LT4-	23
ortalama±st.dev.		13,0±1,44	99,1±9,7	88,5±2,07	0,86±0,76	13,2±1,7	5,5±1,4		19,6±5,37
								n:1 %11 LT4 + olgu	

LT4 tedavisi alan olguların 2.yaş verileri, tedavi başlangıcı ve 1. yaş verileri ile karşılaştırıldığında, 2.yaşta ortalama sT4 düzeyinin tedavi başlangıcına göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p=0.012) 2.yaş ortalama sT4 düzeyi ile 1.yaş ortalama sT4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TSH düzeyi ise 2.yaşta tedavi başlangıcına göre düşüktü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,000) 2.yaş TSH düzeyi ile 1.yaş TSH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ortalama LT4 doz, %VKİ, boy SDS açısından LT4 başlangıcı, 1. Yaş ve 2. Yaş arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. LT4 alan olguların 2. yaş verilerinin tedavi başlangıcı ve 1.yaş verileri ile karşılaştırılması

	Ortalama±SD			P değeri	
	Tedavi Başl.	1.Yaş	2.Yaş	Tedavi Başl.-2.yaş	1.yaş-2.yaş
% VKİ (n=19)	98,10±10,96	94,41±10,56	102,71±9,58	>0,05	>0,05
BSDS (n=19)	0,13±0,87	1,35±1,79	0,32±1,06	>0,05	>0,05
sT4 (n=16)	11,8±3,10	13,56±2,33	13,47±2,09	0,030	>0,05
TSH (n=19)	10,1±2,79	4,88±1,56	4,39±1,34	0,000	>0,05
LT4 doz (n=16)	3,41±1,83	2,36±0,77	2,02±0,58	0,012	>0,05

4.7. İZLEMDE KALAN OLGULARIN 3. YAŞ ÖZELLİKLERİ

3.yaşta izlemi olan 25 olgunun verilerinin tek tek dökümü Tablo 4.22 de verilmiştir.

3.yaşta izlem amaçlı başvuran toplam 25 olgu vardı. 19 (%76) olgu LT4 tedavisi almakta iken 6 (%24) olgu LT4 almıyordu. Tüm olguların 3.yaşta ortalama izlem süresi 33,08±3,02 ay idi.

25 olgunun ağırlık ortalaması 15,01±2,02 kg, %VKİ ortalaması 95,7±5,2, boy ortalaması 102,7±8,7 cm, boy SDS ortalaması 0,19±1,12 idi. Büyüme geriliği saptanan olgu yoktu.

Motor ve mental gelişim açısından olgulara bakıldığında; olguların konuşma, yürüme, koşma, oyun oynama becerilerinin sorgulandığı görüldü. LT4 alan olguların tamamının motor ve mental gelişim sorgulamasının yapıldığı ve yaşı ile uyumlu olduğu görülürken, LT4 almayan (n=6) olgulardan 3'ünün ayrıntılı değerlendirildiği ve yaşı ile uyumlu büyüme gelişme basamaklarına sahip olduğu görüldü.

Tüm olguların (n=25) 3. yaş ortalama sT4 düzeyi $13,6 \pm 1,7$ pmol/lt, ortalama TSH düzeyi $4,3 \pm 1,1$ μ U/ml idi.



Tablo 4.23. Üçüncü yaşta izlemde kalan olguların demografik özellikleri ve tiroid fonksiyon testleri

3.yaş izlem olguları (n=25)	Hasta adı	LT4 tedavisi	3. yaş ağırlık (kg)	3. yaş %VKI	3. yaş boy (cm)	3. yaş BSDS	3. yaş ortalama sT4 (pmol/l)	3. yaş ortalama TSH (µIU/ml)*	3.yaş ortalama LT4 doz (mcg/kg/g) (n=19)	LT4 alan olguların tedavi süresi (n=19)	3. yaş LT4 kesimi (n=19)	3.yaş olguların İzlem Süresi (ay)
1	D.G.	+	15,30	98,80	100,00	1,40	17,40	4,30	1,22	34	+	36
2	A.M.E.	+	17,10	112,00	97,00	0,40	13,70	5,73	1,50	12	LT4 devam	34
3	B.B.A.	+	14,30	100,00	94,20	-0,30	12,40	3,23	2,27	35	LT4 devam	35
4	A.Ö.	-	12,50	92,00	93,50	-0,20	12,60	3,47	-	-		34
5	A.B.	+	16,90	114,00	98,00	0,90	14,30	5,16	1,49	30	+	34
6	İ.K.	+	15,20	94,20	100,00	1,20	14,60	3,03	2,19	31	LT4 devam	31
7	B.Y.C.	-	13,50	94,00	94,00	-0,30	14,20	3,32	-	-		34
8	E.S.Ü.	-	14,70	105,00	95,50	0,30	15,60	6,65	-	-		24
9	B.E.U.	+	14,50	93,00	98,00	0,70	14,10	4,80	1,51	35	LT4 devam	35
10	M.K.	+	15,50	97,50	99,40	1,00	14,40	2,56	2,20	30	LT4 devam	30
11	E.A.	+	10,50	100,00	84,50	-2,50	13,20	4,20	2,60	25	LT4 devam	25
12	H.B.	+	15,30	102,00	98,00	0,90	16,80	3,50	1,90	35	LT4 devam	35
13	A.M.V.	+	15,70	97,00	101,00	1,40	13,40	2,36	1,84	35	+	35
14	M.E.T.	+	21,00	114,00	103,00	1,90	9,60	5,50	1,88	30	+	35
15	A.B.B.	-	17,00	119,00	93,00	-0,60	13,40	5,14	-	-		34
16	T.K.	+	14,80	104,00	94,00	-0,30	16,60	6,50	1,53	30	+	35
17	S.E.D.	+	11,40	99,00	86,00	-2,10	10,80	3,45	1,31	24	LT4 devam	27
18	G.Y.	-	16,00	103,00	100,00	1,40	15,70	5,00	-	-		34
20	E.E.G.	+	13,00	97,00	90,00	-1,10	12,90	3,81	1,39	30	+	34
21	M.A.A.	-	15,40	111,00	92,70	-0,70	13,30	5,07	-	-		35
22	S.S.	+	13,50	100,00	91,00	-0,80	10,60	4,37	2,76	34	LT4 devam	34
23	A.O.	+	19,00	118,00	100,00	1,20	14,70	3,97	2,50	35	LT4 devam	35
24	F.S.	+	16,80	117,00	96,00	0,40	13,04	4,80	3,08	33	LT4 devam	35
25	F.Ç.	+	14,30	94,00	99,00	1,20	12,10	3,14	2,20	35	LT4 devam	34
26	G.Ö.	+	13,40	92,00	93,00	-0,60	15,60	6,01	1,83	33	+	33
ortalama±st. dev.			15,1±2,2	95,7±5,2	102,7±8,7	0,19±1,12	13,6±1,7	4,3±1,1	1,9±0,5	30,8±5,6		33,08±3,02
		n:19 %76 LT4 alan olgu									n:7 %36,8 LT4 kesilen olgu	

4.8. 3. YAŞTA TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

3.yaşta LT4 tedavisi almayan 6 olgu vardı. Ortalama ağırlık 14,8±1,65 kg, %VKİ 104±10,1, ortalama boy 94,7±2,73 cm ve boy SDS -0,01±0,77 idi. Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında ortalama sT4 düzeyi 14,1± 1,23 pmol/lt, ortalama TSH düzeyi 4,8±1,27 µU/ml idi. Ortalama izlem süresi 32,3±4,08 ay idi.

3.yaşta LT4 tedavisi alan 19 olgu vardı. Ortalama ağırlık 15,1±2,44 kg, %VKİ 102,2±8,4, ortalama boy 95,9±5,08 cm ve boy SDS 0,25±1,22 idi. Tiroid fonksiyon testlerine bakıldığında ortalama sT4 düzeyi 13,5±1,90 pmol/lt, ortalama TSH düzeyi 4,2±1,17 µU/ml idi. Ortalama LT4 dozu 1,9±0,5 mcg/kg/g idi. LT4 tedavisi alan ve 3 yaşına ulaşmış 19 olgunun 7'inde (%36,8) LT4 tedavisi kesildi. Ortalama izlem süresi 33,3±2,91 ay idi.

3.yaşta LT4 alan 19 olgu ile LT4 almayan 6 olgunun ortalama ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS, sT4 verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama TSH düzeyi LT4 almayan grupta LT4 alan gruba göre yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

3. yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olgu verilerinin karşılaştırılması tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi alan ve almayan olguların karşılaştırılması

3.yaş	Tüm olgular (n=25)	LT4 alan olgular (n=19)	LT4 almayan olgular (n=6)	P değeri
Ağırlık mean ± SD	15,11±2,44	13,01±1,44	13,01 ± 1,44	>0,05
Ort. %VKİ	102,2±8,4	101±10,1	99,1±9,47	>0,05
Boy mean ± SD	95,9±5,08	78,76±4,43	88,56 ± 1,70	>0,05
BSDS mean ± SD	0,25±1,22	0,16±1,18	0,86±0,76	>0,05
sT4 mean ± SD	13,5 ± 1,90	13,5 ± 1,9	14,1 ± 1,23	>0,05
TSH mean ± SD	4,2 ± 1,17	4,2 ± 1,17	4,8 ± 1,27	>0,05

3.yaşta LT4 tedavisi alan ve LT4 tedavisi almayan olguların tek tek verilerinin dökümü Tablo 4.25 ve Tablo 4.26'te verilmiştir.

Tablo 4.25. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi alan olguların özellikleri

3.yaş tedavi alan izlem olguları (n=19)	Hasta adı	3. yaş ağırlık (kg)	3. yaş %VKI	3. yaş boy (cm)	3. yaş BSDS	3. yaş ortalama sT4 (pmol/l)	3. yaş ortalama TSH (µIU/ml)*	3. yaş ortalama LT4 doz (mcg/kg/g)	3.yaş LT4 alan olguların tedavi süresi (ay)	İzlem Süresi (ay)
1	D.G.	15,30	98,80	100,00	1,40	17,40	4,30	1,22	34	36
2	A.M.E.	17,10	112,00	97,00	0,40	13,70	5,73	1,50	35	34
3	B.B.A.	14,30	100,00	94,20	-0,30	12,40	3,23	2,27	34	35
5	A.B.	16,90	114,00	98,00	0,90	14,30	5,16	1,49	30	34
6	İ.K.	15,20	94,20	100,00	1,20	14,60	3,03	2,19	31	31
9	B.E.U.	14,50	93,00	98,00	0,70	14,10	4,80	1,51	35	35
10	M.K.	15,50	97,50	99,40	1,00	14,40	2,56	2,20	30	30
11	E.A.	10,50	100,00	84,50	-2,50	13,20	4,20	2,60	25	25
12	H.B.	15,30	102,00	98,00	0,90	16,80	3,50	1,90	35	35
13	A.M.V.	15,70	97,00	101,00	1,40	13,40	2,36	1,84	35	35
14	M.E.T.	21,00	114,00	103,00	1,90	9,60	5,50	1,88	30	35
16	T.K.	14,80	104,00	94,00	-0,30	16,60	6,50	1,53	30	35
17	S.E.D.	11,40	99,00	86,00	-2,10	10,80	3,45	1,31	24	27
20	E.E.G.	13,00	97,00	90,00	-1,10	12,90	3,81	1,39	30	34
22	S.S.	13,50	100,00	91,00	-0,80	10,60	4,37	2,76	34	34
23	A.O.	19,00	118,00	100,00	1,20	14,70	3,97	2,50	35	35
24	F.S.	16,80	117,00	96,00	0,40	13,04	4,80	3,08	33	35
25	F.Ç.	14,30	94,00	99,00	1,20	12,10	3,14	2,20	35	35
26	G.Ö.	13,40	92,00	93,00	-0,60	15,60	6,01	1,83	33	33
ortalama±st. dev.		15,1±2,44	102,2±8,4	95,9±5,08	0,25±1,22	13,5±1,9	4,2±1,17	1,9±0,5	30,8±5,6	33,3±2,91

Tablo 4.26. Üçüncü yaşta LT4 tedavisi almayan olguların özellikleri

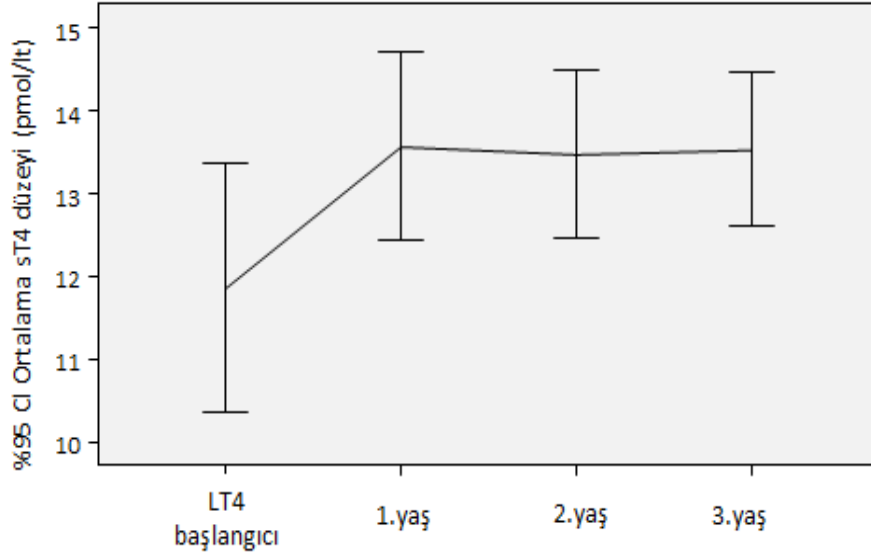
3.yaş tedavi almayan izlem olguları (n=6)	Hasta adı	3. yaş ağırlık (kg)	3. yaş %VKI	3. yaş boy (cm)	3. yaş BSDS	3.yaş ortalama sT4 (pmol/l)	3.yaş ortalama TSH (µIU/ml)	3.yaş LT4 almayan olguların izlem süresi (ay)
4	A.Ö.	12,50	92,00	93,50	-0,20	12,60	3,47	34
7	B.Y.C.	13,50	94,00	94,00	-0,30	14,20	3,32	34
8	E.S.Ü.	14,70	105,00	95,50	0,30	15,60	6,65	24
15	A.B.B.	17,00	119,00	93,00	-0,60	13,40	5,14	34
18	G.Y.	16,00	103,00	100,00	1,40	15,70	5,00	34
21	M.A.A.	15,40	111,00	92,70	-0,70	13,30	5,07	34
ortalama±st. dev.		14,8±1,65	104±10,1	94,7±2,73	-0,01±0,77	14,1±1,23	4,8±1,27	32,3±4,08

LT4 tedavisi alan olguların 3.yaş verileri tedavi başlangıcı, 1.yaş ve 2.yaş verileri ile karşılaştırıldığında, 3.yaşta ortalama sT4 düzeyinin tedavi başlangıcına göre yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.040$). 3.yaş ile 1.yaş ve 2.yaş ortalama sT4 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama TSH düzeyi ise 3.yaşta, tedavi başlangıcına göre düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak bariz anlamlı idi ($p=0,000$). 3.yaş TSH düzeyi ile 1.yaş ve 2.yaş TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). %VKİ, boy SDS açısından 3.yaş ile LT4 tedavisi başlangıcı, 1. yaş,2. yaş arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama LT4 dozu açısından bakıldığında; 3.yaş ile LT4 tedavi başlangıcı ve 1.yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark var idi ($p=0,000$, $p=0,005$), (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. LT4 tedavisi alan olguların 3. yaş verilerinin tedavi başlangıcı, 1.yaş ve 2.yaş verileri ile karşılaştırılması

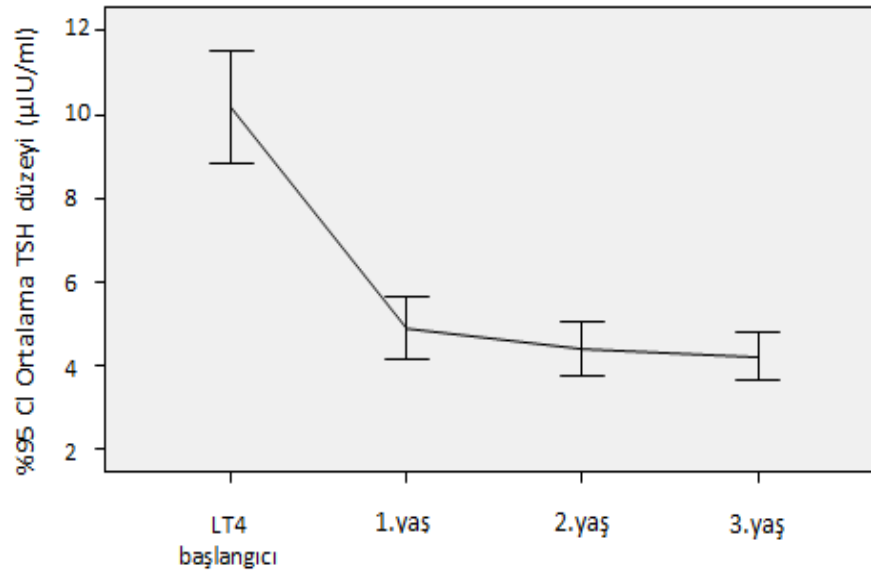
	Ortalama±SD				P değeri		
	Tedavi Başl.	1.Yaş	2.Yaş	3.yaş	Tedavi Başl.-3.yaş	1.yaş-3.yaş	2.yaş-3.yaş
%VKİ (n=19)	98,10±10,9	94,41±10,5	102,71±9,5	101,2±8,7	>0,05	>0,05	>0,05
BSDS (n=19)	0,13±0,87	1,35±1,79	0,32±1,06	0,37±1,03	>0,05	>0,05	>0,05
sT4 (n=19)	11,8±3,10	13,56±2,33	13,47±2,1	13,51±1,87	0,040	>0,05	>0,05
TSH (n=19)	10,1±2,79	4,88±1,56	4,39±1,34	4,19±1,16	0,000	>0,05	>0,05
LT4 doz (n=16)	3,41±1,83	2,36±0,77	2,02±0,58	1,98±0,53	0,000	0,005	>0,05

Sonuçlara toplu bakacak olursak; LT4 tedavisi alan olguların tedavi başlangıcı ortalama sT4 düzeyi, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaştan düşüktü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (Grafik 4.5).



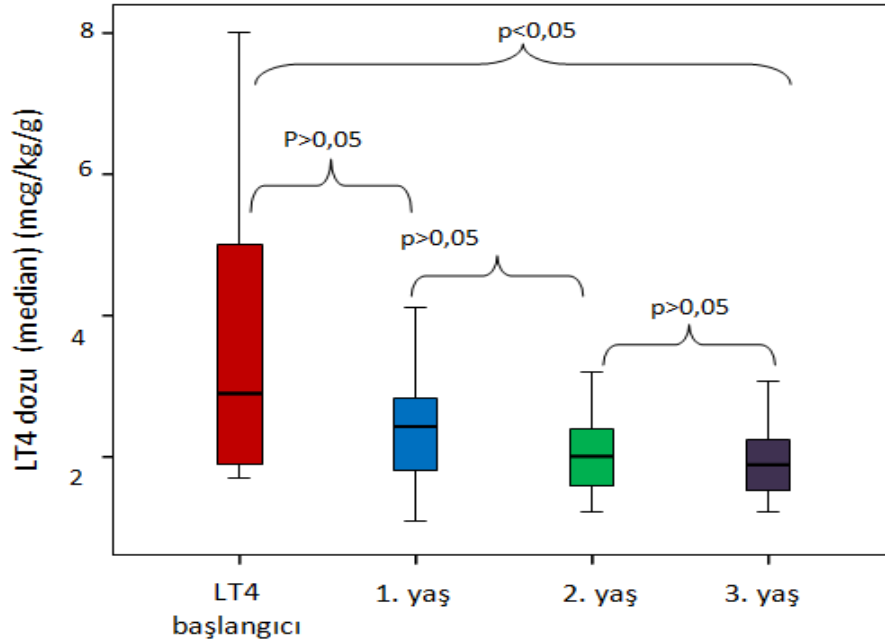
Grafik 4.5. LT4 alan olguların tedavi başlangıcı ile 1.yaş, 2.yaş, 3.yaş ortalama sT4 düzeyi değişimi (n=19)

Tedavi başlangıcında ortalama TSH düzeyi; 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaştan yüksektir ve bu fark istatistiksel açıdan bariz anlamlı idi ($p=0,000$) (Grafik 4.6).



Grafik 4.6. LT4 alan olguların tedavi başlangıcı ile 1.yaş, 2.yaş, 3.yaş ortalama TSH düzeyi değişimi (n=19)

Tedavi başlangıcında ortalama LT4 dozu, 1.yaş, 2.yaş, 3.yaşa göre bariz yüksektir ve bu fark istatistiksel açıdan bariz anlamlı idi ($p=0,000$) (Grafik 4.7).



Grafik 4.7. LT4 tedavisi alan olguların LT4 başlangıcı, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş LT4 dozu median verilerinin karşılaştırılması (n=16)

4.9. LT4 TEDAVİSİ ALAN TÜM OLGULARIN İZLEMİ

İzlemde LT4 tedavisi alan 23 olgunun genel izlemi açısından verilerinin tek tek dökümü Tablo 4.28’de verilmiştir.

İzlem sürecinde takip edilen 49 olgudan 23’ü (%46,9) LT4 tedavisi kullandı. Bu 23 olgudan izlem sırasında 8’inin (%34,7) LT4 tedavisi kesilirken, 15’inin (%65,3) tedavisi devam etti. LT4 tedavisi kesilen toplam 8 olgunun ortalama kesim yaşı $34,5 \pm 4,2$ ay, ortalama sT4 $13,6 \pm 2,17$, ortalama TSH $4,56 \pm 1,47$, ortalama LT4 dozu $1,53 \pm 0,29$ idi.

LT4 tedavisi kesilen 8 olgudan 1’inin tedavisi 24 aylıkken kesildi. Kesim sırasında ortalama sT4 düzeyi $12,3$ pmol/lt, ortalama TSH düzeyi $3,00$ μ U/ml idi. LT4 doz ortalaması $1,1$ mcg/kg/g ile düşük bir değerdı ve bununla birlikte hastanın LT4 kesim öncesi son 1 yıllık kontrollerinde TSH düzeylerinde giderek düşme

saptanmıştı. LT4 tedavisi kesilen diğer 7 olgunun ortalama kesim yaşı 36 ay idi. Ortalama sT4 $13,78 \pm 1,96$ pmol/lt, ortalama TSH $4,78 \pm 1,29$ μ U/ml idi.

LT4 tedavisi devam eden 15 olgu vardı. LT4 kullanım süresi ortanca değeri 32 (3-35) aydı. LT4 tedavisini alarak izlemi devam eden 15 olgunun 3'ü 3 yaşını tamamlamamıştı. Ortalama sT4 düzeyi $13,9 \pm 2,17$ pmol/lt, ortalama TSH düzeyi $3,89 \pm 0,91$ μ U/ml, LT4 doz ortalaması $2,20 \pm 0,56$ mcg/kg/g idi.

3 yaşını doldurmasına rağmen LT4 tedavisi devam eden 12 olgu vardı. LT4 tedavisi 3 yaşını doldurup kesilen 7 olgu ile tedavisi devam eden 12 olgu ortalama LT4 dozu, ortalama sT4 ve TSH düzeyi açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. 3 yaşında LT4 tedavisi kesilen ve 3 yaşını doldurmasına rağmen tedavisi devam eden olguların LT4 dozları açısından karşılaştırılması

LT4 tedavisi ile 3 yaşını dolduran olgular	Tüm olgular (n=19)	LT4 tedavisi devam eden olgular (n=12)	LT4 tedavisi kesilen olgular (n=7)	P değeri
sT4 mean \pm SD	$13,6 \pm 2,09$	$13,37 \pm 1,75$	$14,2 \pm 2,62$	$>0,05$
TSH mean \pm SD	$4,22 \pm 1,18$	$3,89 \pm 0,91$	$4,78 \pm 1,43$	$>0,05$
LT4 doz mean \pm SD	$1,95 \pm 0,52$	$2,16 \pm 0,53$	$1,59 \pm 0,25$	0,018

LT4 tedavisi devam eden olguların (n=12) ortalama LT4 dozu $2,16$ mcg/kg/g ve tedavisi kesilen olguların (n=7) ortalama LT4 dozu $1,59$ mcg/kg/g idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,018).

LT4 tedavisi devam eden olgular ile tedavisi kesilenler arasında ortalama sT4 ve TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 4.29. LT4 kullanan tüm hastaların izlemi

LT4 kullanan tüm hastalar (n=23)	Hasta Adı	LT4 kesimi	LT4 kesilme nedeni (n=8)	LT4 kesilme yaşı (ay) (n=8)	LT4 kesiminde ort. sT4 (pmol/lt) (n=8)	LT4 kesiminde ort. TSH (µIU/ml) (n=8)	Tedavi kesiminde ort. LT4 dozu (mcg/kg/g) (n=8)	LT4 kesilen olguların toplam kullanım süresi (ay) (n=8)	LT4 devam eden olguların ort. sT4 (pmol/lt) (n=15)	LT4 devam eden olguların ort. TSH (µIU/ml) (n=15)	LT4 devam eden olguların ort. ilaç dozu (mcg/kg/g) (n=15)	LT4 devam eden olguların toplam kullanım süresi (ay) (n=15)
1	D.G	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	17,40	4,30	1,22	34,00				
2	A.M.E	devam ediyor							13,70	5,73	1,50	12,00
3	B.B.A	devam ediyor							12,40	3,23	2,27	35,00
4	A.Ö	+	TSH baskılanması	24,00	12,30	3,00	1,10	19,00				
5	A.B.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	14,30	5,10	1,49	30,00				
6	İ.K	devam ediyor							14,60	3,03	2,19	31,00
9	B.E.U	devam ediyor							14,10	4,80	1,51	35,00
10	M.K.	devam ediyor							14,40	2,56	2,20	30,00
11	E.A.	devam ediyor							13,20	4,20	2,60	25,00
12	H.B.	devam ediyor							16,80	3,50	1,90	35,00
13	A.M.V.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	13,40	2,30	1,84	35,00				
14	M.E.T.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	9,60	5,50	1,88	30,00				
16	T.K.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	16,60	6,50	1,53	30,00				
17	S.E.D.	devam ediyor							10,80	3,45	1,31	27,00
20	E.E.G.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	12,90	3,80	1,39	30,00				
22	S.S.	devam ediyor							10,60	4,37	2,76	34,00
23	A.O.	devam ediyor							14,70	3,97	2,50	35,00
24	F.S.	devam ediyor							13,04	4,80	3,08	33,00
25	F.Ç.	devam ediyor							12,10	3,14	2,20	35,00
26	G.Ö.	+	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	36,00	15,60	6,00	1,83	33,00				
27	E.A.	devam ediyor							18,9*	3,5*	2,41*	16*
29	H.E.Ö.	devam ediyor							15,9*	4,2*	1,6*	16*
35	D.A.K.	devam ediyor							14,4*	6,9*	3,1*	3*
Ort.±st.dev.				34,5±4,2	13,6±2,17	4,56±1,47	1,53±0,29	30,1±4,9	13,9±2,17	3,89±0,91	2,20±0,56	
Med. (min-max)												32 (3-35)
		n:8 %34,7 LT4 kesilen n:15 %65,3 LT4 devam eden olgu	n:1 %12,5 TSH baskılanma n:7 %87,5 düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması						*ile işaretli olanlar 3 yaşını doldurmayıp LT4 tedavisi devam eden olgulara ait verilerdir.			

4.10. TÜM OLGULARIN YAŞLARA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Başvuruda değerlendirilen 49 olgu vardı. Bu 49 olgudan 1.yaş izlemine devam eden 34, 2.yaş izlemine devam eden 28 ve 3.yaşa izlemine devam eden 25 olgu var idi.

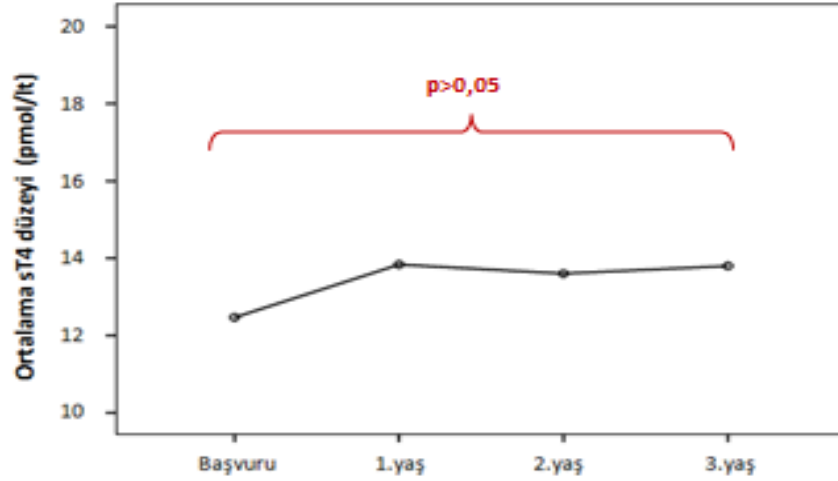
Başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaşa değerlendirilen tüm olguları ortalama %VKİ, BSDS, sT4 ve TSH düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda; tüm izlemlere devam eden 25 olgu olduğu görüldü.

%VKİ ve BDS açısından karşılaştırma yapıldığında 25 olgunun başvuru, 1.yaş, 2.yaş, 3.yaş verileri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. İzlemlerine devam eden tüm olguların başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş %VKİ, BSDS, sT4 ve TSH açısından karşılaştırılmaları

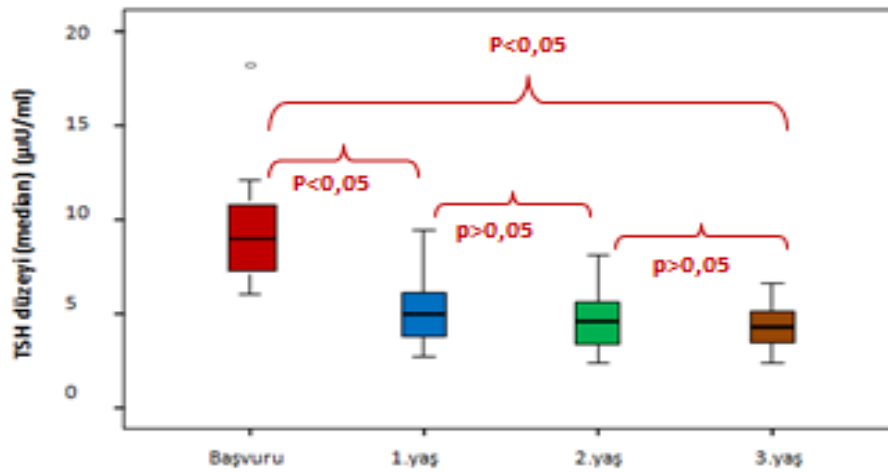
	Ortalama±SD				P değeri		
	Başvuru	1.Yaş	2.Yaş	3.yaş	Başvuru-3.yaş	1.yaş-3.yaş	2.yaş-3.yaş
% VKİ (n=25)	91,40±5,59	95,11±9,65	101,1±9,91	102,7±8,7	>0,05	>0,05	>0,05
BSDS (n=25)	0,03±0,91	0,45±1,24	0,35±1,11	0,19±1,12	>0,05	>0,05	>0,05
sT4 (n=25)	12,4±2,85	13,26±2,58	13,57±2,14	13,62±1,70	>0,05	>0,05	>0,05
TSH (n=25)	9,32±2,61	5,13±1,66	4,68±1,44	4,31±1,17	0,000	>0,05	>0,05

Olguların sT4 düzeyi açısından bakıldığında ortalama başvuru sT4 12,4±2,85 pmol/lt, 1.yaş 13,26±2,58 pmol/lt, 2.yaş 13,57±2,14 pmol/lt ve 3.yaş 13,62±1,70 pmol/lt idi ve düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Grafik 4.8) (Tablo 4.29).



Grafik 4.8. İzlemlere devam eden tüm olguların (n=25) ortalama sT4 düzeyi değişimi

İzlemlerine devam eden olguların TSH düzeyleri açısından verileri karşılaştırıldı. Ortalama TSH düzeyi; başvuru $9,32 \pm 2,61 \mu\text{U/ml}$, 1.yaş $5,13 \pm 1,66 \mu\text{U/ml}$, 2.yaş $4,68 \pm 1,44 \mu\text{U/ml}$ ve 3.yaş $4,31 \pm 1,17 \mu\text{U/ml}$ idi. Başvuru ile 1.yaş ve başvuru ile 2.yaş ve başvuru ile 3.yaş arasındaki fark istatistiksel olarak bariz anlamlı idi ($p=0,000$); fakat 1.yaş ile 3.yaş ve 2.yaş ile 3.yaş arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.29).



Grafik 4.9. İzlemlere devam eden tüm olguların (n=25) başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş TSH düzeyi median verilerinin karşılaştırılması

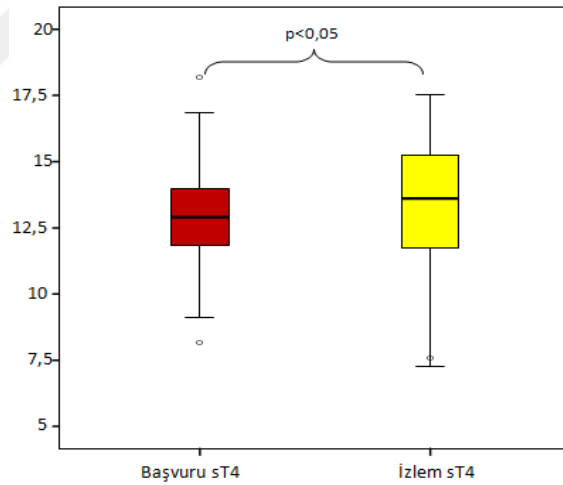
4.11. TÜM OLGULARIN GENEL İZLEMİ

Tüm olguların (n=49) başvuru ve izlem sonu verilerinin tek tek dökümü Tablo 4.29’da verilmiştir.

Başvuru sırasında değerlendirilen toplam 49 olgu vardı. Bu 49 olgunun 9’u sadece başvuruda bakılmış daha sonra kontrollerine devam etmemiştir. Tüm olguların toplam izlem süresi ortanca değeri 23 (0-35) ay idi. 49 olgunun ortalama başvuru sT4 düzeyi $14,4\pm 3,6$ pmol/lit ortalama TSH düzeyi $8,71\pm 2,72$ μ U/ml idi.

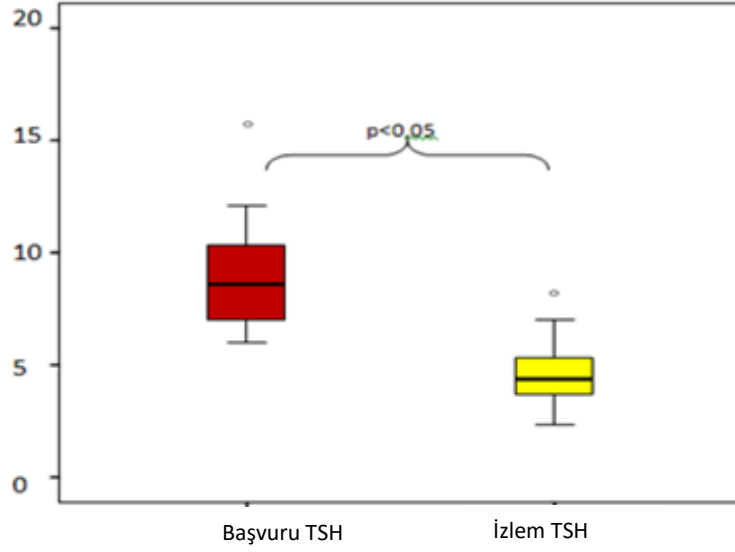
İzlemlerine devam eden 40 olgunun başvuru sırasında ortalama sT4 düzeyi $13,36 \pm 2,86$ pmol/lit iken izlem sonu ortalama sT4 düzeyi $14,3\pm 2,27$ pmol/lit idi. İzlem sonu ortalama sT4 düzeyi başvurudan yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,008)

Grafik 4.10’da izlemi olan tüm olguların (n=40) başvuru ve izlem sonu sT4 düzeyinin değişimi görülmektedir. (İzlemi olmayan 9 olgu değerlendirmeye dahil edilmemiştir.)



Grafik 4.10. Başvuru ve izlem sonu tüm olguların ortalama sT4 düzeyi değişimi (n=40) (p=0,008)

İzlemlerine devam eden 40 olgunun başvuru ortalama TSH düzeyi $8,92\pm 2,37$ μ U/ml, izlem sonu ortalama TSH düzeyi ise $4,71\pm 1,46$ μ U/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak bariz anlamlı idi (p=0,000), (İzlemi olmayan 9 olgu değerlendirmeye dahil edilmemiştir.) (Grafik 4.11).



Grafik 4.11. Başvuru ve izlem sonu olguların ortalama TSH düzeyi değişimi (n=40) (p=0,000)

Başvuru ve izlem sonu büyümenin gelişimi açısından %VKİ, BSDS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$)

İzlemde 23 olguya (%46,9) LT4 tedavisi başlandı. LT4 tedavisi kullanım süresi ortanca değeri 30 (3-35) ay idi. İzlemde 8 (%34,7) olgunun tedavisi kesildi. LT4 kesilme yaş ortalaması $34,5\pm 4,2$ ay idi. LT4 tedavisi alan olgulardan (n=23) 1 (%12,5) olgunun 24.ayında düşük LT4 dozu ile TSH baskılanması nedeni ile, diğer 7 (%87,5) olgunun ise düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması sonucu tedavileri kesildi.

İzlem süresince motor ve mental gelişimin LT4 tedavisi alan olgularda daha ayrıntılı sorgulandığı farkedildi. LT4 tedavisi alan tüm hastaların gelişimi yaşları ile uyumluydu (n=23). Tedavi almayan olgularda ise hem kontrol aralıkları daha düzensizdi hem de gelişimsel değerlendirme daha kısıtlı yapılmıştı, izlemleri düzenli olan, LT4 tedavisi almayan 6 olgunun gelişimi yaşları ile uyumlu olmakla birlikte; tüm olgular (n=49) dahilinde gelişimsel gerilik ile takipli olduğu bilinen olgu yoktu.

Tablo 4.31. Tüm olguların genel izlemi

Tüm Hastaların Genel İzlemi (n=49)	Hasta Adı	Tedavi aldı mı?	Olguların İzlem Süresi (ay)	Başvuru sT4 (pmol/lit)	Başvuru TSH (μIU/ml)*	İzlemde ort sT4 (pmol/lit)	İzlemde ort TSH (μIU/ml)	LT4 kesimi (n=23)	LT4 kesilme yaşı (ay) (n=8)	LT4 kesim sırasında ilaç dozu (mcg/kg/g) (n=8)	LT4 kesilme nedeni (n=8)	Gelişimsel gerilik ile Takip (var/yok) (n=29)
1	D.G	+	24	17,6	9,8	17,40	4,30	+	36,00	1,27	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
2	A.M.E	+	34	11,6	7,0	13,70	5,73	devam ediyor	LT4 devam			Yok
3	B.B.A	+	35	9,5	6,3	12,40	3,23	devam ediyor	LT4 devam			Yok
4	A.Ö	+	34	10,9	8,6	12,60	3,47	+	24,00	0,63	TSH baskılanması	Yok
5	A.B.	+	34	13,1	10,7	14,30	5,16	+	36,00	1,1	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
6	İ.K	+	31	15,3	8,0	14,60	3,03	devam ediyor	LT4 devam			Yok
7	B.Y.C	-	34	11,6	10,2	14,20	3,32					Yok
8	E.S.Ü	-	24	16,1	8,8	15,60	6,65					Yok
9	B.E.U	+	35	12,8	11,1	14,10	4,80	devam ediyor	LT4 devam			Yok
10	M.K.	+	30	10,9	7,5	14,40	2,56	devam ediyor	LT4 devam			Yok
11	E.A.	+	25	17,2	10,4	13,20	4,20	devam ediyor	LT4 devam			Yok
12	H.B.	+	35	9,2	11,2	16,80	3,50	devam ediyor	LT4 devam			Yok
13	A.M.V.	+	35	8,2	11,5	13,40	2,36	+	36,00	1,00	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
14	M.E.T.	+	35	7,4	8,1	9,60	5,50	+	36,00	1,18	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
15	A.B.B.	-	34	11,3	6,2	13,40	5,14					Yok
16	T.K.	+	35	13,1	9,2	16,60	6,50	+	36,00	1,03	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
17	S.E.D.	+	27	10,9	6,0	10,80	3,45	devam ediyor	LT4 devam			Yok
18	G.Y.	-	34	16,2	7,3	15,70	5,00					Yok
19	E.D.	-	21	11,1	8,8	10,90	3,81					Yok
20	E.E.G.	+	15	14,3	6,8	12,90	5,07	+	36,00	1,00	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok
21	M.A.A.	-	35	15,4	7,0	13,30	4,37					Yok
22	S.S.	+	34	8,3	12,1	10,60	3,97	devam ediyor	LT4 devam			Yok
23	A.O.	+	35	11,7	18,1	13,04	4,80	devam ediyor	LT4 devam			Yok
24	F.S.	+	35	14,1	10,8	12,10	3,14	devam ediyor	LT4 devam			Yok
25	F.Ç.	+	34	14,0	11,5	15,60	6,01	devam ediyor	LT4 devam			Yok
26	G.Ö.	+	33	16,2	9,20	15,80	6,27	+	36,00	1,39	düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	Yok

Tablo 4.31 (Devamı). Tüm olguların genel izlemi

Tüm Hastaların Genel İzlemi (n=49)	Hasta Adı	Tedavi aldı mı?	Olguların İzlem Süresi (ay)	Başvuru sT4 (pmol/lt)	Başvuru TSH (µIU/ml)*	İzlemde ort sT4 (pmol/lt)	İzlemde ort TSH (µIU/ml)	LT4 kesimi (n=23)	LT4 kesilme yaşı (ay) (n=8)	LT4 kesim sırasında ilaç dozu (mcg/kg/g) (n=8)	LT4 kesilme nedeni (n=8)	Gelişimsel gerilik ile Takip (var/yok) (n=29)
27	E.A.	+	17	13,8	7,4	18,9	3,5	devam ediyor	LT4 devam			Yok
28	M.B.	-	11	11,3	6,9	11,05	4,87					Yok
29	H.E.Ö.	+	16	15,7	7,0	15,9	4,2	devam ediyor	LT4 devam			Yok
30	Z.Y.	-	23	14,5	7,0	15,6	4,1					
31	E.E.	-	11	12,7	9,0	12,4	4,5					
32	M.E.K.	-	11	14,1	6,9	13,9	6,9					
33	H.Ç.T.	-	17	14,7	8,6	16,9	7,3					
34	M.S.A.	-	16	12,8	7,0	14,9	5,2					
35	D.A.K.	+	12	15,8	8,0	14,4	6,9	devam ediyor	LT4 devam			Yok
36	A.K.H.	-	11	12,4	7,3	14,4	5,49					
37	M.T.	-	5	17,4	10,2	15,8	6,9					
38	M.T.	-	11	18,8	8,1	15,05	5,2					
39	S.G.	-	0	24,3	8,9	İzlemi yok	İzlemi yok					
40	Ü.B.K.	-	0	17,1	7,2	İzlemi yok	İzlemi yok					
41	H.B.	-	0	18,6	8,8	İzlemi yok	İzlemi yok					
42	Z.E.D.	-	2	19,1	9,3	18,10	3,10					
43	G.H.S.	-	4	13,8	11,0	16,01	4,07					
44	S.E.E.	-	0	20,4	8,9	İzlemi yok	İzlemi yok					
45	E.B.	-	0	16,2	7,3	İzlemi yok	İzlemi yok					
46	E.Ç.	-	0	19,3	6,9	İzlemi yok	İzlemi yok					
47	H.T.	-	0	17,6	6,7	İzlemi yok	İzlemi yok					
48	E.B.M.	-	0	18,5	7,4	İzlemi yok	İzlemi yok					
49	D.T.	-	0	20,7	7,5	İzlemi yok	İzlemi yok					
Ort.+st.dev.				14,4±3,6	8,7±2,1	14,3±2,27	4,71±1,46			34,5±4,2		
mMedian (mim-max)			23 (0-35)									
		23 olguya (%46,9) LT4 başlandı		n:14 %28,5sT4<ort sT4 n:35 %71,5sT4>ort sT4		n:6 %12,2 sT4< ort sT4 n:43 %87,8 sT4>ort sT4		n:8 %34, LT4 kesilen n:15 %65,3 LT4 devam eden olgu			1 (%12,5) TSH baskılanma 7 (%87,5) düşük LT4 dozu ile 3 yaşa ulaşılması	geliş. gerilik ile takipli olgu yok

5. TARTIŞMA

Doğumsal hipotiroidi; zamanında tanı alıp tedavi edilmediği takdirde kalıcı zeka geriliğine neden olan, 1/2000 – 1/4000 oranı ile dünyadaki en yaygın doğumsal endokrin bozukluktur (136). Bu oran etnik dağılıma, yenidoğan tarama programlarının tipine, eşik değerine ve tarama yapılan ülkenin ortalama iyot düzeyine göre değişmektedir (4,126,137,138).

Doğumsal hipotiroidinin gerçek insidansı kalıcı hipotiroidi olgularının saptanması ile belirlenebilir, bu da geçici olguların dışlanması ile mümkündür. Yenidoğan tarama programlarının rutin ve düzenli bir şekilde devam etmesinden dolayı geri çağrılan hasta sayısı artmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında yayınladığı bildiri 2008'de 1/882 olan tedavi başlanma oranı yıllara göre artarak 2014 yılında 1/426'ya ulaşmıştır (139).

Hipertirotropinemi / hafif tiroid disfonksiyonu / subklinik hipotiroidi olarak da adlandırılan sınırdaki hipotiroidinin bulguları siliktir ve karşılaşımla oranı artmaktadır. Yüksek TSH düzeyleri ile tedavi başlanan olguların izlemi, ayırıcı tanısı ve standart tedavi yaklaşımları geliştirilmesi ciddi önem taşımaktadır. Bu sayede uzun süreli gereksiz LT4 kullanımından ve olası yan etkilerinden hastalar korunabileceklerdir.

Sınırdaki hipotiroidi olgularının başvuru yaşlarına bakılacak olursa, Ünüvar ve ark yaptığı çalışmada tanı yaşı ortanca 3,2 (0,9-6) ay olarak belirtilmiştir (140). Öte yandan Daliva ve ark yürüttüğü çalışmada tanı yaşı ortanca 10 (3-20) haftadır (141). Tomita ve ark 14 hipertirotropinematik bebek üzerinde yürüttüğü çalışmada başvuru yaşı 13-64 gün arasında seyretmiştir (142). Bizim çalışmamızda ise hastaların başvuru yaşı ortanca 43 (10-350) gündü. Tüm hastalar term doğumlu idi ve 23 (%55,1)'ü NVY, 22 (%44,9)'i C/S ile doğmuştu.

Çalışmamızda tanı anında 49 olgunun 21'i (%42,8) topuk kanı TSH taramasından geri çağrılma, 17'i (%34,7) uzamış sarılık tetkikleri sonucu, 11'i (%22,5) rastlantısal tetkikler sırasında TSH yüksekliği saptanması nedeniyle başvurmuştu. Hastaların üçte birinin başvuru nedenini uzamış sarılık nedeni ile

bakılan tiroid fonksiyon testlerinin sonucunun oluşturması dikkat çekici bir konuydu. Doğumsal hipotiroidili olgularda görülebilen hipotiroidi bulguları; uzamış sarılık, beslenme güçlüğü, letarji, umblikal herni, makroglossi, kabızlık, livedo retikularis ve hipotermi olarak sıralanabilir (96). Bizim olgularımızda tanı anında %55,1 oranında uzamış sarılık öyküsü, %18,3 oranında kabızlık öyküsü alınmış ve %8,1 oranında umblikal herni saptanmıştı. Hastaların ortalama üçte birinde (%36,1) hipotiroidiye yönelik herhangi bir öykü veya fizik muayene bulgusu yoktu. Literatürde sınırda hipotiroidisi olan hastalar ile ilgili benzer bilgilere rastlanmadı.

Hashemipour ve ark yürüttüğü çalışmada ise geçici hipotiroidili hastalarda aile öyküsü oranı %40,2 idi (143). Ünüvar ve ark yürüttüğü çalışmada olguların hiçbirinde ailede tiroid hastalığı öyküsü yoktu (140). Bizim çalışmamızda ise aile öyküsü oranı %36,6 ile literatürle benzerdi; ayrıca annede tiroid hastalığı öyküsü oranı %18,3 idi.

Gelişmekte olan ülkelerde tuz iyotlamasına rağmen maternal iyot eksikliği geçici doğumsal hipotiroidi etyolojisindeki önemini korumaktadır (59,60). İdrar iyot konsantrasyonu iyot alımının önemli bir göstergesidir. Tuzların iyotlandığı 1999 yılından önce ülkemizde orta ile şiddetli derecede iyot eksikliği olduğu bilinmektedir (144). Erdoğan ve ark Ankara'da okul çağı çocuklarında yaptığı çalışmada, 1997 ve 2007 yıllarındaki idrar iyot konsantrasyonları sırasıyla 25,5 µg/L ve 135 µg/L; ultrasonografik guatr prevalansı ise sırasıyla %25 ve %1,3 olarak bulunmuştur. Zorunlu sofr tuzu uygulaması ile iyot düzeylerindeki düzelme ve guatr prevalasındaki düşme görülmektedir (145). Öte yandan Kutlu AO ve ark'nın 2008 'de Ankara'da yaptığı bir çalışmada 162 gebede idrar iyot konsantrasyonuna bakılmış %72,8'inde idrar iyot konsantrasyonunun yetersiz olduğu saptanmıştır (64). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İran gibi iyot yetersizliği bulunmayan ülkeleri de içeren çalışmaların sonucunda, iyot durumu ülkede normal olsa bile gebelerde iyot eksikliği saptanmıştır (146-150). Bu çalışmaların sonucu sofr tuzu uygulaması, okul çağı çocuklarında idrar iyot düzeyini normal sınırlara getirmesine rağmen; gebelerde iyot durumunu yeterince düzeltmemekte ve yenidoğan taramasından geri çağırılma oranında yeterli düşüşü sağlamamaktadır. İyot eksikliğinin neonatal TSH yüksekliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. DSÖ'nün son yıllardaki önerilerine göre 5mIU/L üzerindeki TSH değerinin sıklığının %3'ten az olması iyot alımının yeterli olduğunu

göstermektedir (151). Yaman AK. ve ark 2013 yılında yaptığı çalışmada geri çağırılma oranı %9,3 ile beklenen oranın üzerinde olduğu görülmüştür (152). Halil Sağlam ve ark 1995-2004 yılları arasında yaptığı çalışmada 1/840 olarak bulunan DH sıklığının geçici olgular dışlandığında 1/2354 olduğu görülmüş, iyotlu tuz kullanımının orta düzeyde iyot eksikliği olan bölgelerde iyot durumunu düzeltmek için yeterli olmadığı vurgulanmıştır (36). F. Demirel ve ark 2006 yılında 36 hipertirotropinamik bebek üzerinde yaptığı çalışmada ortalama iyot düzeyi $6,7 \pm 2,2$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ (5,2-9,6), iyot eksikliği oranı %22,2 olarak bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda ise ortanca idrar iyot düzeyi 150 $\mu\text{g}/\text{L}$ (normal sınırlarda) olmasına rağmen; iyot eksikliğinin %27,7 ile hala yüksek bir oranda görüldüğü saptandı.

İyot eksikliğinin yenidoğan dönemi göstergelerinden biri TSH yüksekliği, diğeri ise tiroglobulin yüksekliğidir. Serum tiroglobulin düzeyi farklılaşmış tiroid dokusunun kitlesini ve TSH tarafından uyarılma derecesini gösterir. Özellikle iyot eksikliğine bağlı doğumsal hipotiroidi olgularının tanısında iyi bir belirteç olarak önerilmektedir (153). Tiroglobulin düzeyi; tiroid agenezisi olgularında ölçülemez düzeyde, ektopik tiroid bezi olan bebeklerde orta derecede iken, tiroglobulin sentez ve sekresyon defekti dışındaki dishormonogenez olgularında yüksek, iyot eksikliğinde ise çok daha yüksek bulunabilir (154). Çalışmamızda hTg düzeyi bakılan 45 olgudan 20'sinin (%44,9) hTg düzeyini yüksek (>50 ng/dl) bulduk. Bu anlamda çalışma grubumuzdaki yüksek hTg düzeyleri iyot eksikliği lehine bir veri olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda olguların iyot durumları ile ilgili bir diğer dikkat çeken konu iyot fazlalığı oranının yüksek (%46,7) olmasıydı. Kutlu Yaman A. ve ark 2013 yılında 400 yenidoğan ve anneleri üzerinde yürüttükleri bir çalışmada yenidoğanların %61,2'sinde idrar iyot düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (64). Tipik olarak iyot fazlalığının Wolf-Chaikoff fenomeni oluşturarak kompanse veya aşikar hipotiroidiye neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yenidoğanlarda povidon iyotlu solusyonlar ile göbek bakımı ve doğum salonu göz bakımının önceki yıllara göre çok daha az oranda yapılmasına rağmen; iyot yüklenmesinin yüksek oranda görülmesi, annelerde doğum öncesi cilt temizliğinde antiseptik amaçlı kullanılan povidon iyotlu solusyonun deri yolu ile emilerek plasenta ve anne sütü ile bebeğe geçişini desteklemektedir (155-158). Ayrıca çalışmamızda hipertirotropinemi nedeni ile

takibe alınan olgularda iyot yüklenmesi olan hastalara %65 oranında tedavi başlandığı saptandı. Taramadan geri çağırılma ve tedavi başlanma oranını büyük oranda etkileyen iyot eksikliği kadar iyot yüklenmesi de doğum salonu önleyici yaklaşımsal tedbirler alınması ve hipertirotropinemili olguların etyolojik etkilenimi konularında önemini korumalıdır.

Sınırdaki hipotiroidi nedeni ile takip edilen hastalarda ileri dönemde geçici veya kalıcı doğumsal hipotiroidi ayırımını yapmada tiroid ultrasonografi önemli bir yer tutmaktadır. Türk çocuklarında yapılan bir araştırmada geçici konjenital hipotiroidili hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi normal bulunmuştur (159). Fransa’da yapılan bir başka çalışmada ise normal lokalizasyonda tiroid bezi bulunan konjenital hipotiroidili yenidoğanların %38’inde geçici konjenital hipotiroidi saptanmıştır (160). Tanı sırasında veya tedavi başlangıcında yapılan tiroid ultrasonografiler etyolojiye yardımcı olmaktadır. Bizim olgularımızda zamanında ultrasonografi yapılma oranının düşük olduğu görüldü. Ultrasonografi yapılan hastaların ise görüntüleme yaşı ortalama $10,9 \pm 12,3$ ay idi. Toplam 49 hastanın 33 (%67,3)’üne ultrasonografi yapılmıştı. Tüm ultrasonografilerde tiroid bezi var idi. Ektopik tiroid dokusuna rastlanmadı. Volüm değerlendirmesi not edilmiş olan 17 hastanın 2’sinde ise tiroid volümü $>+2SD$ idi. Guatr saptanan hastaların ikisinde de iyot yüklenmesi vardı.

Literatürde bebeklerde sınırdaki hipotiroidi konusunda tanı, tedavi ve klinik izlem konusunda henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda 2015’te yayınlanan Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu’nun önerilerine bakılacak olursa; bebekte TSH 6-20 mIU/ml ve sT4 normal ise tedavi başlanmadan önce aileye bilgi verilerek 2 hafta beklenmeli ve ardından TFT tekrar edilmeli, izlemde TSH yükselmeyi sürdürürse veya ek klinik bulgular ortaya çıkarsa tedavi başlanması düşünülmelidir, şeklindedir (116). Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi yenidoğanlarda 2-4 hafta içinde tekrarlayan ölçümlerde ısrarlı bir şekilde TSH >10 mIU/L seyreden olguları doğumsal hipotiroidi kabul etmekte ve tedavi başlanmasını önermektedir (140). Ünüvar ve ark yürüttüğü çalışmada başvuruda değerlendirilen toplam 37 olgunun tümüne (%100) tedavi başlanmış. Olguların LT4 başlangıcında ortalama TSH düzeyi ile ilgili çalışmada ayrıntılı bilgi bulunmamakla beraber ilk 3 haftada izleme alınan 37 olgunun tümünde TSH 10-20 mIU/L, sT4 düzeyi normal

sınırlarda bulunmuştur (0,8-1,9 ng/dl) (alt ve üst sınır değerleri belirtilmemiş). Demirel ve ark yaptığı çalışmada da sınırdaki hipotiroidi tanısı ile izlenen 36 olgunun tümüne LT4 tedavisi başlanmıştır (125). Olguların taramadan geri çağırılma sonrası ilk bakılan ortalama venöz TSH $10,6\pm 3,6$ mIU/L bulunmuş ve izlemde postnatal 2.ayda tedavi öncesi bakılan ortalama TSH düzeyi $8,5\pm 1,7$ mIU/L saptanmıştır. Daliva ve ark yürüttüğü çalışmada da hipertirotropinemi ile izlenen 14 olgunun tümüne tedavi başlanmıştır (141). Olguların TSH alt ve üst sınırı sırasıyla 5,3 ve 18,8 μ IU/ml olarak saptanmıştır. Ayrıca 14 hastanın 9'unda sT4 düzeyi bakılmış ve tüm hastalarda sT4 referans alt ve üst eşik değerlerinin ortalamasının altında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda sınırdaki hipotiroidi ile takip edilen 49 hastanın 23'üne (%46,9) LT4 tedavisi başlandı. LT4 öncesi ortalama TSH düzeyi $10,2\pm 2,7$ (6,02-18,08) μ IU/ml idi. Ayrıca tedavi başlanan 23 hastanın 11'inde (%47,8) sT4 referans aralıklarına göre ortalama değerin altındaydı.

Hipertirotropinemide başlanması gereken LT4 dozu ile ilgili henüz net bilgi olmamakla birlikte sınırdaki hipotiroidi ile izlenen ve tedavi başlanması planlanan hastalara düşük dozda LT4 tedavisi önerilmektedir (141,143). Bu anlamda Demirel ve ark 5 mcg/kg/g dozunda LT4 tedavisi başlarken, Chen ve ark hipertirotropinematik tedavi başlanan 60 hastaya 3-5 mcg/kg/g, Daliva ve ark 14 hastaya ortalama 6,6 mcg/kg/g, Tomita ve ark 14 hipertirotropinemi ile izlenen hastaya 3-9 mcg/kg/g dozunda LT4 tedavisi başlamışlardı (125,141,142,161). Çalışmamızda tedavi alan olguların ise LT4 başlangıç dozu $3,4\pm 1,8$ mcg/kg/g ile literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastaların 1.yaş kontrolüne %69'unun (34 hasta) devam ettiği görüldü. 34 hastanın 19'unu LT4 tedavisi alan hastalar oluşturmaktaydı. LT4 tedavisi alan hastalardan 1.yaşında tedavisi kesilen olgu yoktu. 1.yaşta LT4 tedavi dozu ortalama $2,3\pm 0,7$ mcg/kg/g idi. Tedavi başlangıcına göre anlamlı düşüş yoktu ($p>0,05$). 1.yaşta tedavi alan ve almayan olgular arasında ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS açısından fark görülmedi, sadece ortalama TSH düzeyi tedavi almayan hastalarda hala 5 μ IU/ml'ten ($5,95\pm 1,35$ μ IU/ml) yüksekti ve LT4 tedavisi alanlara (ort TSH $4,73\pm 1,59$ μ IU/ml) göre farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023$).

Çalışmamızda 2.yaş kontrolüne baktığımızda hastaların %57'inin (28 hasta) izleme devam ettiği görüldü. LT4 tedavisi almakta olan hastaların tümü (19 hasta)

izleme devam ederken, tedavisiz izlenen olguların sadece 9'u kontrol amaçlı başvurmuştu. Tedavisiz izlenen olguların kontrollerine düzenli aralıklarla devam etmediği saptandı. 2.yaş kontrolünde bir hastanın tedavisi çok düşük dozda LT4 tedavisi alması (son 1 yılda ortalama 0,70 mcg/kg/g) ve TSH düzeyinin düşük sınırdaki seyretmesi (son kontrolde 0,93 µIU/ml) nedeni ile kesildi. Demirel ve ark yaptığı çalışmada LT4 tedavisi alan ve 3 yaşından önce tedavisi kesilen 3 olgu vardı, bu 3 olgunun sT4 düzeyleri sırasıyla 32.2, 33.5 ve 36.0 pmol/l ve TSH düzeyleri 0.2, 0.05, 0.04 mIU/L ile biyokimyasal hipertiroidi tablosu ile uyumluydu (125). Buna karşın bizim hastamızın 2.yaş kontrol sT4 düzeyi 11,10 pmol/L ile normal sınırlar içindeydi (referans aralığı 7-16 pmol/L). Tedavi alan hastalar ile tedavisiz izlenenlerin 2.yaş ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS ortalamaları benzerdi. Tedavi almayan olguların ortalama TSH düzeyi 5 µIU/ml'den yüksekti (5,57±1,39 µIU/ml). Tedavi alan olguların ortalama TSH düzeyinin (4,31±1,24 µIU/ml) almayanlara göre düşük olduğu görüldü (p=0,025).

Olguların 3.yaş kontrolünde takip amaçlı başvuran toplam 25 olgu vardı. Tedavili izlenen 19 olgunun tümünün izleme devam ettiği; buna karşın tedavisiz izlenen hastalardan sadece 6'sının kontrol muayenesine geldiği görüldü. Tedavisiz takip edilen olgular 3.yaşta da düşük oranda izleme devam etmişti. Tedavi alan ve tedavisiz izlenen olguların ağırlık, %VKİ, boy ve boy SDS 'leri 3. yaşta da benzer düzeydeydi. Tedavi alan olguların ortalama TSH düzeyi 4,2±1,17 µIU/ml ile normal sınırlar içindeydi. Üçüncü yaşta, başvuru ve diğer yaşlardan farklı olarak tedavi almayan olguların da ortalama TSH düzeyinin 5'in altına düştüğü (4,8±1,7 µIU/ml) görüldü. Tedavi alan ve tedavisiz izlenen olguların ortalama TSH düzeyleri arasında fark yoktu. Ortalama sT4 düzeyleri de tedavi alan ve almayan grupta normal sınırlar içindeydi ve benzerdi.

Demirel ve ark 36 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmada LT4 tedavisi ile 3 yaşına ulaşan 33 olgunun ortalama LT4 dozu 2,8±0,8 mcg/kg/g olarak raporlanmıştır. Bu 33 olgudan 9'unun LT4 dozu takipte düşmeden devam ederken (5mcg/kg/g) diğer 24 olgunun ortalama LT4 dozunda düşme saptanmış ve 2-3 mcg/kg/g 'ün sT4 ve TSH 'i normal sınırlarda tutacak yeterli doz olduğu görülmüştür (125). Daliva ve ark hipertirotropinemik 14 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada 3.yaşta LT4 dozunun ortanca 3,8 (1,41-5,88) mcg/kg/g seyrettiği

saptanmıştır (141).Tomita ve ark hipertirotropinemik hastalar üzerinde yürüttüğü çalışmada 3.yaşta LT4 dozunun 2-3 mcg/kg/g civarında seyrettiği saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda ise 3.yaşta LT4 tedavisi alan olguların sT4 düzeylerini normal sınırlar içinde ve TSH düzeylerini 5'in altında tutan ortalama LT4 dozunun $2\pm 0,5$ mcg/kg/g olduğu görüldü. Literatürdeki verilere göre bizim hastalarımızın izlem dozlarının oldukça düşük olması dikkat çekiciydi.

Literatürde hipertirotropinemi ile takip edilen ve izlem süresince kalıcı hipotiroidi lehine biyokimyasal veya görüntüleme açısından kanıtı olmayan tüm hastaların tedavisi 3 yaşına ulaşınca kesilmiş (125,140,141,142). Bizim çalışmamızda ise; izlem süresince kalıcı hipotiroidi lehine herhangi bir biyokimyasal ve ultrasonografik bulgu saptanmamasına rağmen 3 yaşına ulaşan ve LT4 tedavisi devam eden 19 hastanın, 3.yaş kontrolünde 7'inin (%36) tedavisinin kesildiği görüldü. Tüm takipte izlenen 23 olgunun ise (3.yaşta tedavisi kesilen 7 olgu ile 2.yaşta tedavisi kesilen 1 olgu) 8'inin (%35) tedavisi kesilmişti. Tedavisi kesilen toplam 8 olgunun ortalama LT4 dozu $1,59\pm 0,25$ mcg/kg/g idi.

Ünüvar ve ark hipertirotropinemi nedeni ile tedavi başlanan bebek üzerinde yürüttüğü çalışmada, hastaların tedavi kesimi sonrası kalıcı ve geçici hipotiroidi tanılarının belirlenmesinin ardından Denver ve WISC-R ile nörogelişimsel durumları test edilmiş ve arada anlamlı fark görülmemiştir (140). Yang ve ark yaptığı çalışmada 2-3 yaş arası tedavisi kesilen ve 1 yıllık izlemin ardından hastaların fiziksel ve mental gelişim düzeyleri değerlendirilmiş, normal çocuklar ile arada fark olmadığı gösterilmiştir (162). Demirel ve ark da hipertirotropinemi ile izlenen ve tedavisi kesilen çocuklara uygulanan Denver gelişimsel tarama testinde yaşları ile uyumlu normal sonuçlar elde etmişlerdir (125). Tomita ve ark yürüttüğü çalışmada da tedavi alan ve 3 yaşında tedavisi kesilen hastalardan hiçbirinin izlemde fiziksel veya gelişimsel geriliği gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise; her ne kadar her hastanın gelişimsel ayrıntılı değerlendirmesi olmasa da hem tedavi alan hem de tedavisiz izlenen olgularda anamnez bilgilerinden edinildiği kadarıyla gelişimsel gerilik öyküsü olan hasta yoktu.

Potansiyel entellektüel kapasitesinin korunması açısından, yenidoğan taraması ile doğumsal hipotiroidinin erken dönemde tanınması büyük önem taşır.

Bebeklerde hafif tiroid disfonksiyonu olgularında tedavi gerekliliği konusunda net bir bilgi yoktur. Erişkin hastalara bakıldığında sınırdaki hipertirotropineminin kardiyovasküler fonksiyon ve lipid profili üzerine zararlı etkileri olduğu bilinmesine rağmen hala tedavi verilmesi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (163,164). Yenidoğanlarda sınırdaki tiroid disfonksiyonunda tedavi verilmemesinin entellektüel kapasitede geri dönüşümü olmayan kayba neden olma riskinden dolayı bu konu gün geçtikçe önem kazanmaktadır. TSH düzeyindeki küçük değişikliklerin bile gözden kaçmaması için ayrıca özen gösterilmektedir. Yenidoğan taramasından geri çağrılan hastalarda hipertirotropinemi saptandığında tedavi başlanmasa bile hastalar sık sık tetkik edilmektedir. Bu da hem ailelerde hem de doktorlarda ek anksiyeteye neden olmaktadır. Çalışmalar subklinik hipotiroidili hastaların 4-8.yaşlar arasında %20-50 oranında hipotiroidi tablosu ile karşılaştıklarını göstermiştir (165). Tomita ve ark 2003 yılında yürüttüğü bir çalışmada hipertirotropinemi nedeni ile düşük doz LT4 tedavisi başlanan 14 hastadan 1'inde, hasta 1,5 yaşında iken TSH 75 mIU/L'e yükselmiş. Ayrıca bakılan tiroid USG'de de ektopik tiroid dokusu saptanmış ve hasta kalıcı doğumsal hipotiroidi tanısı almıştır (142). Bu tür hastalar düşünüldüğünde hipertirotropineminin yakın izleminin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Hunter ve ark yürüttüğü büyük bir çalışmada da 'gecikmiş TSH yükselmesi' nin bu hastalarda görülebilen bir tablo olduğu vurgulanmıştır (166). Çocuklarda kompanse hipotiroidi tablosu varlığında minimal uç-organ hasarı olabileceği düşünülmektedir. Bu anlamda hasarın derecesini ölçebilen henüz TSH benzeri işlevi olan hassas periferik bir belirteç bulunmamaktadır. Subklinik hipotiroidide miyokardiyal fonksiyon, lipid metabolizması, büyüme ve kognitif fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir (166,167). Alemzadeh ve ark TSH >7 mIU/l olan hipertirotropinemik süt çocuklarında anormal bazal metabolizma hızı olduğunu ve bunun tiroksin tedavisi ile normal düzeye ulaştığı gösterilmiştir (137). Japonların hipertirotropinemik 16 süt çocuğu üzerinde yürüttükleri bir kohort çalışmasında ise 2 ve 7. yaş izlemlerinde tüm hastaların normal bazal metabolizma hızına sahip olduğu belirlenmiştir (138). Tedavi alan ve tedavisiz izlenen hipertirotropinemik hastaların uzun dönem izlendiği ve aralarındaki olası farkların karşılaştırılabileceği henüz bir kontrollü prospektif çalışma olmadığından bu konu hakkında doğru yargılara varılamamaktadır. Bizim hastalarımızda izlem süresince tedavi verilen ve tedavisiz izlenen hastalar arasındaki

tek fark TSH düzeyi idi. Tedavi almayan hastaların TSH düzeyi başvuru, 1.yaş ve 2.yaşta tedavi alan hastalardan anlamlı düzeyde yüksekti; fakat 3.yaşta tedavi alan ve almayan olgular arasında TSH düzeyi açısından fark kalmamıştı. Ayrıca bizim hastalarımızda büyüme ve gelişim açısından da her iki grup arasında fark yoktu.

Çalışmanın zayıf yanı geriye dönük verilerin değerlendirilmesi ve gelişimin izlenememiş olmasıydı. Güçlü yanı ise aynı olguların izleminin olması ve 1., 2., ve 3.yaşta aynı olgulara ait veri ortalamalarının değerlendirilebilmesiydi.

Sonuç olarak çalışmamızda; hafif tiroid disfonksiyonu, sınırda hipotiroidi, hipertirotropinemi gibi aynı anlama gelen tanıların yer aldığı bu grup hastalarda LT4 tedavisi gereksiniminin güçlü kanıt bulgusu saptanmamıştır. Ancak bu ve buna benzer çalışmalar ileriye yönelik yapılması gerekenlere esas teşkil edecektir. Bu konuda son sözler söylenemediğinden dolayı gereksiz tedaviden kaçınarak klinik izlem sürdürülmelidir.

SONUÇLAR

1. Hastaların başvuru zamanı ortanca 43 gündür.
2. Hastaların doğum şekli benzerdir.
3. Hastaların yaklaşık 1/3'ü taramadan geri çağırılma, 1/4'ü rastlantısal tetkikler neticesinde, 1/3'ü de uzamış sarılık nedeniyle yapılan tetkikler sonucu başvurmuşlardır.
4. Hafif tiroid disfonksiyonu tanısı ile başvuran bebeklerin %36'sında herhangi bir bulgu mevcut değildir. Başvuru sırasında bulgusu olan bebeklerde en sık uzamış sarılık, ikinci sıklıkla da kabızlık saptanmıştır.
5. Öyküde maternal nedenler %18.3 ile düşük orandadır.
6. Olguların %27.9'u iyot eksikliği, %46.6'sı idrarda yüklenmeyi işaret ederek iyot ile ilgili durumlar hastalarda etiyolojik en belirgin etkilenmeyi göstermektedir.
7. Hastaların tiroid ultrasonografisi geç dönemde yapıldığından hem başvuruda ilaç başlanma kararında hem de izlemde yardımcı olmamıştır.
8. Olguların yaklaşık yarısında izlemde tedavi başlanmış ve tedavi başlangıç sT4 değeri referans ortalamasından düşüktür. TSH başlangıç ortalaması 10.2 μ U/ml'dir. LT4 başlangıç dozu 3.2 mcg/kg/g ile düşük dozdadır.
9. 1.yaşta olguların %55'i izlem ve tedavisini sürdürmüştür ve 1. yaşta ilaç kesimi olmamıştır. Tedavi alan ve almayan olgularda tek farklılık TSH düzeyinde olup, tedavi almayan olgularda TSH>5 μ U/ml bulunmuştur.
10. 1.yaşta tedavi alan ve almayanların antropometrik farklılığı bulunmamıştır. TSH tedavi alanlarda 5 μ U/ml'nin altındadır.
11. 2.yaşta tedavi alanların tümü kontrole gelmişken, tedavisiz grupta izlemi süren sadece 9 olgu bulunmaktadır. Tedavili olgularda ötiroidiyi sağlayan doz 1.yaştan hafif düşük seviyede özellik göstermiştir. Tedavi alan ve

almayanların tek farkı, yine TSH düzeyinde olup, tedavili grupta TSH 5 μ U/ml'nin altında seyretmiştir.

12. 3.yaşta izlemi süren olgulardan tedavisiz olup kontrole gelen sadece 6 olgu vardır. Tedavili grupta ötiroidiyi sağlayan doz 2 mcg/kg/gün'ün altındadır. Tedavi alan ve almayanların antropometrik özellikleri ve tiroid fonksiyonları açısından farklılıkları yoktur.
13. İzlemede 2 mcg/kg/gün LT+ dozu, sT4+'ü ortalama değer üzerinde ve TSH'ı 5 μ U/ml'nin altında tutmaya yeterli olmuştur.
14. Olguların yaklaşık yarısında hTg başvuru yüksektir; ancak tedavi alan ve almayan olguların hTg düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur.
15. 3 yaşından önce yaklaşık %35 olgunun tedavisi değişik nedenlerle kesilmiştir.
16. 3.yaşta tedavi alan ve almayan olgular arasında sT4 ve TSH düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. Aradaki tek fark benzer sT4, TSH düzeylerine daha düşük LT4 dozları ile ulaşılmasıydı.
17. Anamnez bilgisi olarak, izlemede gelişimsel gerilik öyküsü hiçbir olguda yoktu.
18. Sonuç olarak; hafif tiroid disfonksiyonu, sınırda hipotiroidi, hipertirotropinemi gibi aynı anlama gelen tanıların yer aldığı bu grupta LT4 tedavisi gereksiniminin güçlü kanıt bulgusu saptanmamıştır. Gereksiz tedaviden kaçınılarak klinik izlem sürdürülmelidir.

ÖZET

Sınırdaki Hipotiroidi Özelliği Gösteren Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Başvurudaki Klinik Özellikler: 1.Yaş 2.Yaş ve 3.Yaş İzlem Sonuçları

Amaç: Sınırdaki hipotiroidi tanısı ile izleme alınan hastaların ilk 3 yaşını içeren dönemlerinde, klinik özelliklerinin belirlenerek mevcut durumlarının seyrinin ortaya konması, geçici ve kalıcı hipotiroidizmin öngörülmesinde yardımcı olabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerinin saptanması; ayrıca ilaç endikasyonu için standart oluşturmaya yönelik ipuçları aranması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Haziran 2005 - Ocak 2016 yılları arasında sınırdaki hipotiroidi tanısı alan 49 olgunun dosyaları çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak incelendi. Postnatal ilk 1 yılda sınırdaki hipotiroidi olarak yorumlanan tedavili veya tedavisiz, 3 yaşını doldurmuş veya ilk 3 yaşını içerisinde izlenen hastaların öncelikle başvuru verileri değerlendirildi. 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş kontrol izlemlerinde hastalar kesitsel olarak ayrı ayrı incelendi. Her yaş grubunda tedavi alan ve almayan olgular olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Ayrıca 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş muayenelerinde tedavi alan hastaların verileri başvuru ve diğer yaşlardaki veriler ile karşılaştırıldı. Ardından tüm izlemde tedavisi kesilen ve kesilmeyen hastalar tedavi dozu açısından karşılaştırıldı. Son olarak da tedavi alan ve almayan her olgunun seyri değerlendirildi.

Bulgular: Başvuru değerlendirmesine dahil edilen 49 olgu vardı. Olguların 26'sı (%53,1) kız, 23'ü (%46,9) erkekti. Başvuruda ortanca yaş 43 gündü. Tüm hastaların ağırlık, VKİ SDS, boy, boy SDS ve baş çevresi normal sınırlar içerisindeydi. Tanı anında 49 olgunun 21'i (%42,8) topuk kanı TSH taramasından geri çağırılma, 17'si (%34,7) uzamış sarılık tetkikleri sonucu, 11'i (%22,5) rastlantısal tetkikler sonucunda TSH yüksekliği saptanması nedeni ile başvurmuştu. Tanı anında hipotiroidiye ait herhangi bir bulgu ve yakınması olmayan 18 (%36,7) olgu mevcuttu. Öyküde anneye ait tiroid hastalığı öyküsü %18,3'tü. Tanıda hipotiroidi

ayırıcı tanısına yönelik yapılan testlerden ortalama tiroglobulin düzeyi $72,8 \pm 73,4$ ng/ml ($n=45$) idi. Olguların 20'sinde $hTg > 50$ ng/ml idi ve tiroglobulin düzeyi 0 ng/ml olan olgu yoktu. Ortanca idrar iyot düzeyi 150 (1-450) $\mu\text{g/l}$ idi. 11 (%25,7) olgunun iyot düzeyi normal sınırlarda iken; 20 (%46,6) olguda iyot yüklenmesi, 12 (%27,7) olguda iyot eksikliği vardı. Tiroid USG yapılan tüm hastaların ($n=33$) tiroid dokusu yerinde idi, ektopik tiroid dokusu olan olgu yoktu, 2 olguda guatr saptandı.

İzlemde tedavi alan ve tedavisiz izlenen olguların başvuru verileri karşılaştırıldığında; ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS, sT4, TSH ve hTg açısından anlamlı fark yoktu.

İzlemde 23 olguya tedavi başlandı. Tedavi başlangıcı ortanca 3 (1-24) aydı. Ortalama sT4 $12,3 \pm 3,3$ pmol/lt, ort. TSH $10,2 \pm 2,7$ $\mu\text{U/ml}$, ort. LT4 dozu $3,4 \pm 1,8$ mcg/kg/g idi.

Birinci yaşta izlemde kalan 34 olgu, 2.yaşta 28 olgu ve 3.yaşta 25 olgu vardı. Tedavi alan ve almayan olguların değerlendirilmesinde tüm yaşlarda ağırlık, %VKİ, boy, boy SDS, sT4 açısından tedavi alan ve almayanlar arasında anlamlı fark yoktu. TSH düzeyi açısından bakıldığında ise 1. ve 2. yaşta tedavi almayanların TSH düzeyi alanlara göre anlamlı yüksek iken (sırasıyla 0.023, 0.025) 3. yaş değerlendirmesinde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$)

LT4 tedavisi alan olguların tedavi başlangıcında ort. sT4 düzeyi $11,8 \pm 3,10$ pmol/lt iken yaşlara göre artarak 3.yaşta $13,5 \pm 1,87$ pmol/lt düzeyine ulaşmıştı ve aradaki fark anlamlı yüksek idi. Ortalama TSH düzeyi tedavi başlangıcında $10,1 \pm 2,79$ $\mu\text{U/ml}$ idi ve tedavi ile kademeli olarak düşerek 3.yaşta $4,1 \pm 1,16$ $\mu\text{U/ml}$ düzeyine gerilemişti, aradaki fark bariz anlamlı idi ($p=0,000$). Tedavi başlangıcında $3,4 \pm 1,83$ mcg/kg/g olan LT4 dozu kademeli düşerek 3.yaşta $1,9 \pm 0,5$ mcg/kg/g'e geriledi ve aradaki fark bariz anlamlı idi ($p=0,000$).

LT4 tedavisi alan 23 olgunun izlemi değerlendirildiğinde 1 olgunun 24. ayında ve 7 olgunun da 36.ayında olmak üzere toplam 8 olgunun tedavisinin ilk 3 yaş içerisinde kesildiği görüldü. Tedavi kesiminde ort. LT4 dozu $1,5 \pm 0,29$ mcg/kg/g idi.

Tüm olgular yaşlara göre değerlendirildiğinde izlemlerine devam eden ve 3.yaşını tamamlayan 25 olgu var idi. Başvuru, 1.yaş, 2.yaş ve 3.yaş karşılaştırıldığında %VKİ, BSDS, sT4 açısından anlamlı fark yoktu. Sadece ortalama

TSH düzeyi 3.yaşta $4,3\pm 1,17$ $\mu\text{U/ml}$ idi ve başvuruya göre (ort TSH $9,32\pm 2,61$ $\mu\text{U/ml}$) bariz anlamlı düşük idi ($p=0,000$).

İzlemde kabaca motor ve mental gelişim sorgulaması açısından anamnez bilgilerinden edinildiği kadarıyla gelişimsel gerilik öyküsü olan olgu yoktu.

Sonuç: Sınırdaki hipotiroidi olarak yorumlanan yenidoğan ve süt çocuğu olgularının ilk 3 yaş takip sonuçlarını değerlendirdiğimiz tez çalışmamızda; iyot ile ilgili durumların bu grup hastalarda en belirgin etyolojik etkilenmeyi gösterdiği saptandı. İzlemde 2 mcg/kg/g LT4 dozu ötiroidiyi sağlamada yeterli oldu. Ayrıca hafif tiroid disfonksiyonu, sınırdaki hipotiroidi, hipertirotropinemi gibi aynı anlama gelen tanıların yer aldığı bu hasta grubunda LT4 tedavisi gereksiniminin güçlü kanıt bulgusu saptanmadı. Bu olgularda gereksiz tedaviden kaçınılarak klinik izlemin sürdürülmesi gereklidir.

Anahtar Sözcükler: sınırdaki hipotiroidi, doğumsal hipotiroidi, iyot eksikliği, iyot yüklenmesi

SUMMARY

Clinical features of Newborns and Infants with borderline hypothyroidism at admission; 1st year, 2nd year and 3rd year follow up results

Objective : In this study we aimed to identify clinical properties of patients with borderline hypothyroidism in first 3 years of life; to investigate their follow up ; to identify clinical and laboratory parameters that may be helpful in prediction of transient or permanent hypothyroidism progression and finally to find out clues for establishing standards for treatment/medication indication.

Material and Method: 49 cases with diagnosis of borderline hypothyroidism in pediatric endocrinology department of our clinic between June 2005 and January 2016 were enrolled in this study. Their medical files were retrospectively investigated. Clinical features on admission of patients considered as borderline hypothyroidism (with or without treatment) in 1st postnatal year, and who were 3 years and less than 3 years were investigated. Cases were cross sectionally re-evaluated at 1st year, 2nd year and 3rd year follow up. In each age group, cases were subdivided into two groups according to receipt of treatment. Admission data of cases receiving treatment on 1st, 2nd and 3rd year examination was also compared. Patients who stopped receiving drugs and continued treatment in whole follow up process were compared for drug dosage. Patients were observed for disease course/progress during follow up.

Results: 49 cases were included on admission assessment. 26 (%53,1) cases were female and 23 (%46,9) were male. Median was 43 days on admission. Weight, body mass index (BMI)SDS and head circumference of patients were in normal standards. 21 (%42.8) patients recalled from heel lance TSH surveillance, 17 (%34.7) patients were diagnosed with prolonged jaundice and in 11 (%22.5) of cases TSH levels detected high incidentally. 18 (%36,7) of patients had no complaint or symptoms of hypothyroidism on admission. Maternal thyroidal disease history was obtained from %18.3 of cases. On admission mean thyroglobulin level was $72,8 \pm 73,4$ ng/ml (n=45), hTg>50 ng/ml in 20 patients, no cases' thyroglobulin level

was 0 ng/ml. Median urine iodine level was 150 (1-450) $\mu\text{g/l}$. 11 (%25,7) of patients had normal iodine levels, 20 (%46,6) had iodine overload and 12 (%27,7) of cases had iodine deficiency. Thyroid usg was performed in 33 of patients, none of them had ectopic thyroid tissue, only 2 of them had goiter. No statistically significance difference was found in weight, %BMI, height, height SDS, fT4, TSH and hTg levels between patients receiving treatment and with no treatment on admittance.

The wasn't any statistically significant difference in weight, %BMI, height, height SDS, fT4, TSH and hTg between treatment receiving patients and treatment nonreceiving group on admission.

23 of cases received treatment. Starting time of medical treatment median was 3 (1-24) months. Mean fT4 level was $12,3 \pm 3,3$ pmol/l, mean TSH was $10,2 \pm 2,7$ $\mu\text{U/ml}$ and mean LT4 dose was $3,4 \pm 1,8$ mcg/kg/g.

34 cases were followed for 1 year, 28 of cases were followed for 2 years and 25 cases were followed for 3 years. There wasn't any significant difference in %BMI, height, height SDS, fT4 between treatment receiving patients and patients with no treatment in all age groups. On 1st and 2nd years, TSH levels of treatment nonreceiving patients were higher than treatment receiving patients (0.023, 0.025 respectively) and in 3rd year follow up there wasn't any difference between two groups regarding the TSH levels ($p > 0,05$).

On admission, mean fT4 level was $11,8 \pm 3,10$ pmol/l in LT4 treatment receiving patients, but we found out that fT4 levels gradually increased to $13,5 \pm 1,87$ pmol/l levels at age of 3 ($p < 0,05$). On admission, mean TSH level was $10,1 \pm 2,79$ $\mu\text{U/ml}$, with LT4 treatment TSH levels gradually decreased to $4,1 \pm 1,16$ $\mu\text{U/ml}$ levels at age of 3 ($p = 0,000$). At the beginning of treatment, LT4 was given at dose of $3,4 \pm 1,83$ mcg/kg/g and treatment dosage gradually decreased to $1,9 \pm 0,5$ mcg/kg/g at age of 3 ($p = 0,000$).

During follow up of 23 cases receiving LT4, treatment was ceased at 24th month in 1 case and at 36th month in 7 cases in first 3 years of life. LT4 dose was $1,5 \pm 0,29$ mcg/kg/g at cessation.

Only 25 cases completed 3 year follow up. No significant difference in %BMI, height SDS and fT4 between admission, 1st, 2nd and 3rd year evaluation was

detected. Mean TSH level at 3 years of age was $4,3\pm 1,17 \mu\text{U/ml}$ and significantly lower than admission ($9,32\pm 2,61 \mu\text{U/ml}$) ($p=0,000$).

On follow up, no mental or motor retardation was detected in patients according to developmental history.

Conclusion: In this study; we found out that iodine status of newborns and infants with borderline hypothyroidism was the most relevant influenced etiologic factor. On follow up, 2 mcg/kg/g was detected as the LT4 dose required for maintaining euthyroidism. There wasn't any strong evidence for LT4 treatment requirement in patients with mild thyroid dysfunction, borderline hypothyroidism or hyperthyrotropinism. Clinicians should avoid unnecessary treatment during follow up of these cases.

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

KAYNAKLAR

1. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331:847.
2. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21:193.
3. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:166.
4. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3209-3214.
5. Benvenga, S. Thyroid hormone transport proteins and phy-siology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*,9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. P.97.
6. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11:47.
7. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health physics.* 1985;49 (6):1097-103.
8. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin.* 1990;37 (3):249-63.
9. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public health nutrition.* 2007;10 (12a):1571-80; discussion 81-3.

10. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI. Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (11):4444-7.
11. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid.* 2000;10 (4):321-30.
12. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine reviews.* 1984;5 (2):151-84.
13. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95 (12):5180-8.
14. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid.* 2000;10 (3):229-34.
15. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocrine reviews.* 1990;11 (2):354-85.
16. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocrine reviews.* 1989;10 (4):459-75.
17. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal – fetal thyroid function. *N Eng J Med* 1994;331:1072-1078.
18. Vulsma T, Gons MH, De Vijder, Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-16.
19. De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, Macchia PE, Mattei MG, Mariano A, Scholer H, Macchia V, Of Lauro R. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 1998;19:395-398.

20. Clifton· Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp M, John R, Lazarus JH, Ludgate M, Chatterjee VKK. Mutation of the gene encoding human TTF·2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19:399-401.
21. Castanet M, Park SM, Smith A, Bost M, Leger J, Lyonnet 5, Pelet A, Czernichow P, Charrerjee K, Polak M. A novel loss-of·function mutation in TIF·2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis, and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002;11:2051-2059.
22. Felice MD, Lauro RD. The development of the thyroid gland: what we know and what we would like to know. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2005;12 (1):4-9.
23. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev*. 2007;10:86-98
24. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91:268-277.
25. LaFranchi S. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 20 10;33 (Suppl 2):S 225-233.
26. Yordam N, Özön A, Alikasıfoğlu A, Gönç N, Kandemir N. Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey.Hacettepe experience. *Horm Res* 2003;60 (Suppl 2):100.
27. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89 (7):3117-28.
28. Calvo R., Obregon, M. J., Ruiz De Ona, C., et al. (1990). Congenital hypothyroidism, as studied in rats: crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in protection of the fetal brain. *F-Clin Invest*, 8,889-899.

29. Heinrichs, C., Parma, J., Scherberg, N.H.et al. (2000). Congenital central isolated hypothyroidism caused by a homozygous mutation in the TSH-beta-subunit gene. *thyroid*, 10,387-391.
30. Bianco. A.C. (2001). minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology*, 152,3306-3311.
31. Djemli A., Van Vliet, G., Belgoudi, J.,et al., (2004) Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem*, 37,328-330.
32. Szinnai, G., Lacroix., L., Carre., A., et al, (2007) Sodium iodide symporter (NIS) Gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *Clin endocrinol Metab.*,92,70-76.
33. Brown, R., S., Bellisario, R., L., Botero, D.et al. (1996) Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor blocking antibodies in over one million babies. *F Clin Endocrinol Metab.*,81,1147-1151.
34. American Academy of Pediatrics; Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T., Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S., Varma SK: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism, *Pediatrics* 117:2290-2303,2006.
35. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91:268-277.
36. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan İ, Tarım Ö. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. *Pediatr Int* 2007; 49:76-9.
37. Rastogi MV., La Franchi SH. Congenital hypothyroidism. *Ophanet J of rare diseases*,2010;5:17.

38. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Total Cardiovascular Risk. World Health Organization, Geneva. 2007.
39. Djemli, A., Fillion, M., Belgoudi, J., et al. (2004) Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin biochem*, 37,818-822.
40. Stanley, E.L., Hume R.,Visser,T.J.,Coughtrie,M. W. (2001). Differential expression of sulfotransferase enzymes involved in thyroid hormone metabolism during hormone placental development *Clin Endocrinol Metab*,86,5944-5955.
41. Castanet, M., Sura-Trueba, S., Chauty, A., et al. Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate. *Eur f Hum Genet*, 13,232-239.
42. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, Onigata K Fugazzola L, Refetoff S, Persani L, et al: Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (2) 605-610.
43. Pohlenz J, Refetoff S: Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie* 1999, 81 (5):469-476.
44. Gutnisky VJ, Moya CM, Rivolta CM, Domene S, Varela V, Toniolo JV, Medeiros-Neto G, Targovnik HM: Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS35-1G>C and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene in affected individuals of Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthe. *JClinEndocrinolMetab* 2004, 89 (2):646-657.
45. Weiss, R. E., Balzano, S., Scherberg, N. H., & Refetoff, S. (1990) Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone, *JAMA*, 264, 2245-2250

46. Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., et al. (2012). A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*, 366, 243-249.
47. Van Mullem, A., van Heerebeek, R., Chrysis, D., et al. (2012). Clinical phenotype and mutant TR α . *N Engl Med*, 366, 1451-1453.
48. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. *Pediatric Endocrinology*. In: Sperling MA, ed. WB Saunders; 2002; 161-85.
49. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117 (6):2290-303.
50. Heinrichs, C., Parma, J., Scherberg, N. H., et al. (2000). Congenital central isolated hypothyroidism caused by a homozygous mutation in the TSH-beta subunit gene. *Thyroid*, 10, 387-391.
51. Schweizer, R., Blumenstock, G., Mangelsdorf, K., et al. (2010). Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr*, 222, 67-72.
52. Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 2002;3:1-14. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown 53. RS, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Publishing; 2005; 218- 253
54. Zegher F, Pernaseti F, Vanhole C et al. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3127- 3130.
55. Hatipoğlu N, Büyükkayhan D, Kurtoğlu S. Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Pediatrik Endokrinoloji Özel Sayısı* 2006;10:63-82
56. Oletaju TO, Vanderpump MP: Thyroid hormone resistance, *Ann Clin biochem* 2006;43:431 -440,Pt 6.

57. Joergensen, J. V., Oerbeck, B., Jebsen, P., et al. (2005). Severe hypothyroidism due to atrophic thyroiditis from second year of life influenced developmental outcome. *Acta Paediatr*, 94,1049—1054.
58. Thilly, C. H., Delange, F., Lagasse, R., et al. (2002) Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *F-Clin Endocrinol Metab*,47,354-360.
59. DeLange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid*. 2002;12:915–924.
60. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*. 2000;62:36-41
61. Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N, Saad A, Torresani T, Hurrell RF. Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan school children. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:425-432
62. Hassanien MH, Hussein LA, Robinson EN, Preston Mercer L. Human iodine requirements determined by the saturation kinetics model. *J Nutr Biochem*. 2003;14:280-287
63. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve cözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 1997;32:4-13
64. Kutlu AO and Kara C. Iodine deficiency in pregnant women in the apparently iodine-sufficient capital city of Turkey *Clinical Endocrinology* 2012;77: 615–620.
65. Kurtoğlu S. Sağlıklı yenidoğan bebeklerde idrar iyot düzeyleri. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Denizli, 1998.
66. De wolf, D., De Schepper, J., Verhaaren, H., et al. (1988). Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. *Acta Paediatr Scand*, 77, 616-618.

67. Trudel, K., Sanatani, S., & Panagiotopoulos, C. (2011). Severe amiodarone-induced hypothyroidism in an infant. *Pediatr Crit Care Med*, 12, E43-E45.
68. Kurtoğlu S, Akın L, Akın MA, Çoban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:275-277.
69. Emden PJ, Jack MM. Iodine induced neonatal hypothyroidism secondary to maternal seaweed consumption: a common practice in some Asian cultures to promote breast milk supply. *J Pediatr Child Health* 2011 Jan 31. Doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01972.x. (Epub ahead of print)
70. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol* 2008;32:407-412.
71. Lombart F, Dalla-Vale F, Veyrac C, et al. Severe hypothyroidism after contrast enema in premature infants. *Eur J Pediatr* 2009;168:499-500.
72. Perry, R., Heinrichs, C., Bourdoux, P., et al. (2002). Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4072-4077.
73. Delange, F. (1993). Biochemistry and physiology. In J. Bertrand, R. Rappaport, & P. C. Sizonenko (Eds.), *Pediatric endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical aspects*, (2nd ed.) (pp.242—251). Baltimore: Williams & Wilkins.
74. Matsuura N, Koni shi J. Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis - a nationwide study of twenty-three cases. The Transient Hypothyroidism Study Group. *Endocrinol Jpn* 1990;37:369-379.
75. Cosman BC, Schullinger JN, Bell JJ, Regan JA. Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele. *J Pediatr Surg* 1988; 23:356.

76. Rodesch F, Camus M, Ermans AM, et al. Adverse effect of amniocentesis on fetal thyroid function. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:723.
77. Thomas Jde V, Collett-Solberg PF. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm Res* 2009;72:344-347.
78. Bostancı I, Sarioğlu A, Ergin E, Akşit A, Cinbiş M, Akalın N. Neonatal goiter caused by expectorant usage. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1161-1162.
79. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-913.
80. Maruo Y., Takahashi H, Soeda I, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4261.
81. Huler I, Hermans P, Nestoris C, et al. A Single Copy of the Recently Identified Dual Oxidase Maturation Factor (DUOXA) 1 Gene Produces Only Mild Transient Hypothyroidism in a Patient with a Novel Biallelic DUOXA2 Mutation and Monoallelic DU-OXA1 Deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
82. Neonatal hypothyroidism screening: status of patients at 6 years of age. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. *J Pediatr* 1985; 107:915.
83. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136:292.
84. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996; 39:561.
85. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992; 17:187.

86. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1171.
87. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:33-51.
88. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (OXO)* 1998; 48:201.
89. Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. Reprinted from www.thyroidmanager.org, 2009: chapter 158.
90. 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 (1):87.
91. Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983, 102 (5):653-654.
92. Olivieri A. Stazi MA. Mastroiacovo P. Fazzini C. Medda E. et al. A population- based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557-62.
93. Demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol OXO* 1998; 48:201.
94. Kumar J, Gordillo R, Kaskel Fj, et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009;154:263.

95. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Voon of thyrotropin Endocrinol binding Metab inhibitory 1993, activity in neonatal blood hyroidism gazianos M, in Argyriou the Greek Cypriot population: results of congenital screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005,18 (5):453-461.
96. Sağlık Bakanlığı 2014, Neonatal tarama programı genelgesi 2014/7 www.saglik.gov.tr.
97. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, Italian Study Group for Congenital H. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr.* 2015;83 (2):86-93.
98. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97 (9):3155-60.
99. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruneiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80 (3):185-92.
100. Brown RS, Huang SA, Fisher DA: The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood. Lippincott Williams and Wilkins,2005, pp 1013-1028.
101. Fisher DA, Grueters A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: *Pediatric Endocrinology* (3th ed). Sperling MA (ed), Saunders Elsevier, Philadelphia,2008:198-226.
102. Di Vall SA, Wondisford FE. TRH testin in its infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93 (2):378-379.
103. Rose SR. Improved diagnosis of mild hypothyroidism using timeof-day normal ranges for thyrotropin. *J Pediatr* 2010; 157:662.

104. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1678.
105. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4187.
106. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992;29:32-39.
107. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142:214.
108. Brown RS, Bellisario RL, Botero D.: Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77 (4):1005-1008.
109. Belforte, F.S., Miras, M.C., et al (2012) Congenital goitrous hypothyroidism: mutation analysis in the thyroid peroxidase gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76,568-576.
110. Ohnishi H., Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N: Color Doppler Ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis.
111. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004; 114:e683.
112. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dysmorphogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Pediatr* 2004; 93: 1301-1306.

113. Newland CJ, Swift PGF, Lamont AC. Congenital hypothyroidism — correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J* 1999; 67: 553-556.
114. Kurtoğlu S, Atabek ME. Yenidoğanın endokrin sorunları. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediatric Endocrinology* 2003;653-697.
115. Léger J¹, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism, 2014;81 (2):80-103.
116. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline, Hannah Jacob, Catherine Peters, March 16, 2015.
117. LaFranchi SH, Austin J: How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *JPediatrEndocrinol* 2007, 20 (5): 559-578.
118. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on treatment in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114:63.
119. Ramos, H.,E, Morandini,M.,Carre,A.,et al. (2011) Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations :risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care. *Eur J Endocrinol*, 164,309-314.
120. Selva KA, Harper A, Downs A, et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147:775.
121. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116:33.

122. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:693.
123. Van Vliet G, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology*. New York: Informa Healthcare USA Inc, 2007; 391-404.
124. Delange, F., Dalhem., A., Bourdoux, (1984) Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatrics*, 105, 462-469.
125. Demirel F, Bideci A, Camurdan MO, Cinaz P. L-thyroxine treatment in infants with hyperthyrotropinemia. 4-year experience. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1333-1336.
126. Kung AW, Lao TT, Low LC, Pang RW, Robinson JD. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinemia in Hong Kong. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 315-9.
127. Calebio, D., Gelmini, G., (2012) Frequent TSH receptor genetic alterations with variable signaling impairment in a large series of children with nonautoimmune isolated hyperthyrotropinemia.
128. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's translation)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338-1340.
129. Mutlu M, Karagüzel G, Aliyazicioğlu Y, Eyüpoğlu I, Okten A, Aslan Y, Reference Intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011. DOI: 10.3109/14767058.2011.561894.
130. Taş F, Bulut S, Eğilmez H, Oztoprak I, Ergür AT, Candan F. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22 (4): 375-9.
131. A.Neu, D. Grunert, B.Blank, and H.Chavez Meyer, unpublished data, 1990.

132. S Demirsoy. Propedötik Çocuk Hastalıklarında Fizik Muayene ve Ayırıcı Tanı. Çizgi yayınevi: Ankara 2004.
133. World Health Organization & International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders: Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. Bull World Health Organ. 1997;75 (2):95-7.
134. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. Child: care, health and development. 2008;34:454-463.
135. Ertem İÖ, Gümüş Doğan D, Gül Gök C ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Gelişimsel Pediatri Ünitesi.
136. Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun S, et al. A pilot project for screening congenital hypothyroidism in newborns. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.1994;37:227– 35.
137. Alemzadeh R, Friedman S, Fort P, Recker B, Lifshitz F. Is there compensated hypothyroidism in infancy? Pediatrics 1992; 90: 207– 11.
138. Miki K, Nose O, Miyai K, Yabuuchi H, Harada T. Transient infantile hyperthyrotropinaemia. Arc Dis Child 1989; 64: 1177–82.
139. Basılmamış Sağlık Bakanlığı, Doğumsal Hipotiroidi tarama verisi, 2016.
140. Ünüvar T, Korcan D, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The Role of Initial Clinical and Laboratory Findings in Infants With Hyperthyrotropinemia to Predict Transient or Permanent Hypothyroidism.
141. Daliva T Agnes L. Daliva, MD, Barbara Linder, MD, PhD, Joan DiMartino-Nardi, MD, and Paul Saenger, MD Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism.

142. Tomita Y, Ishiguro H, Shinagawa T, Kubota C, Shinohara O. Persistence of mild hyperthyrotropinemia after discontinuation of three-year course of low dose L-Thyroxine therapy in infants with borderline hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50: 379–84.
143. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghghi S. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009;16:1116.
144. Erdogan G, Erdogan MF, Emral R *et al.* Iodine status and goitre prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002;25:224-228.
145. Erdoğan M.F, Demir Ö, Emral R, Kamel A.N, and Erdoğan G. More than a decade of iodine prophylaxis is needed to eradicate goiter among school age children in a moderately iodine-deficient region. *Thyroid* 2009; Vol 19 (3):265-268.
146. Burgess JR, Seal JA, Stilwell GM *et al.* A case for universal salt iodization to correct iodine deficiency in pregnancy: another salutary lesson from Tasmania. *Med J of Australia* 2007; 186:574-576.
147. Ategbo EA, Sankar R, Schultink W. *et al.* An assessment of progress toward universal salt iodization in Rajasthan, India, using iodine nutrition indicators in school aged children and pregnant women from the same household. *Asia Pacific J of Clinical Nutrition* 2008;17:56-62.
148. Ainy E, Ordookhani A, Hedayati M *et al.* Assessment of intertrimester and seasonal variations of urinary iodine concentration during pregnancy in an iodine- replete area. *Clinical Endocrinology*, 2007;67: 577-581.
149. Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, *et al.* Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition*, 2008; 24: 458-461.
150. Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L. *et al.* Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school- aged children. *Journal of Nutrition*, 2009;139: 1169-1172.

151. Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E et al. Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 and 2007–2008. *Thyroid* 2011; 21:419-27.
152. Yaman AK, Demirel F, Ermiş B, Pişkin IE. Maternal and neonatal urinary iodine status and its effect on neonatal TSH levels in a mildly iodine-deficient area.
153. Creswell J. Screening for thyroid disease and iodine deficiency *Eastman pathology* 2012; 44 (2),153-159.
154. Gagne N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1771-1775.
155. Oliver Llinares F, Azpeitia Palomo A, Alfonso Sánchez L, González Landa G, Gutiérrez Villamayor C, Rodríguez Alarcón J, Yáñez Angulo JM. Neonatal hypothyroidism secondary to the use of povidone-iodine. *Cir Pediatr* 1989;2:168-171.
156. Chan SS, Hams G, Wiley V, Wilcken B, McElduff A. Postpartum maternal iodine status and the relationship to neonatal thyroid function. *Thyroid* 2003;13:873-876.
157. Zahidi A, Draoui M, Mestassi M. Iodine status and the used of iodized antiseptics in the mother-newborn pair. *Therapie* 1999;54:545-548.
158. Tahirovic H, Toromanovic A, Grbic S, Bogdanovic G, Fatusic Z, Gnat D. Maternal and neonatal urinary iodine excretion and neonatal TSH in relation to use of antiseptic during caesarean section in an iodine sufficient area. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:1145-1149.
159. Tamam M, Adalet I, Bakır B, Türkmen C, Darendeliler F, Bas F, Sanlı Y, Kuyumcu S. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children *Pediatrics International* 2009; 51:464-468.

160. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:444-448.
161. Xiao-Xiao Chen, Yu-Feng Qin, Xue-Lian Zhou, Ru-Lai Yang, Yu-Hua Shi, Hua-Qing Mao, Yi-Ping Qu, Xu Wang, Zheng-Yan Zhao Diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism detected by neonatal screening / *World J Pediatr* 2011;7 (4):350-354.
162. Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, Zhao ZY. Treatment and followup of children with transient congenital hypothyroidism. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6:1206-1209.
163. Kahaly, G.J. (2000) Cardiovascular and Atherogenic Aspects of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 10, 665-679.,10,11.
164. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR.
165. Surks MI, Ocampo E1996Subclinical thyroid disease. *AmJMed*100:217–223.
166. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, LaFranchi SH.
167. Hack AE, Pols HA, Visser IJ, Drexhage HA, Hofman A, Witterman JC 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *AnnIntern Med* 132:270–280.

EKLER

Ek 1. AUTF Pediatrik Endokrinoloji Sınırdaki Hipotiroidi Başvuru Formu

Ad soyad:		
Doğum tarihi:	TY:	Va:
Başvuru tarihi:	KY:	Vb:
Protokol no:	VKİ:	Bç:
Geldiği şehir:	BSDS:	Fontanel (Ön/arka):
Doğum şekli:	HSDS:	
Doğumda iyot kullanımı:	Genetiğe uyum:	
Geliş yaklaşması:		
Prenatal/natal/postnatal öykü:		
Beslenme:		Kullandığı ilaç:
Annede tiroid hastalığı/tanısı:	Gebelikte tiroidhast: Tedavi:	Ailede tiroidhast: Tanısı:
FİZİK MUAYENE:		
Gebelik süresi: Doğum ağırlığı: Boy kısalığı: Kaba yüz: Büyük Dil: Guatr: Geniş arka fontanel: Hipotoni: Cilt kuruluğu: Herni (inguinal/umbilikal): Uzamış Sarılık: Kabızlık: İşitme değerlendirmesi:	Motor Gelişim: Baş Çevirme : Ekstremitelerde eşit hareket : Baş tutma : Ellerini açık tutma : Destekli oturma: Desteksiz oturma: Yüzüstü/sırtüstü dönme : Ayakta durma: Sıralama: Yürüme: Merdiven çıkma: Nesneleri üst üste koyma, yere çizgi çizme,topa tekme vurma :	Mental Gelişim: Sese tepki: Göz teması: Gülümseme : Ağulama : Tek kelimeli sözcük kurma : Konuşma : İsteklerini anlatabilme : Oyun oynama :
LABORATUAR:	YD tarama TSH (1/2):	
sT3:	Htg:	
sT4:	Trab:	
TSH:	İdrar iyotu:	
Tiroid USG:		
Tiroid Sintigrafisi:		
Tedavi		
İlaç:		
Doz:		

Ek 2. Sınırdaki Hipotiroidi Kontrol Formu

Ad soyad: Tarih: Protokol no: İzlem süresi: TY: Boy: Va: KY: BSDS: %VKİ:
Aldığı tedavi: LT4 dozu: mg/kg/g Tedavi alım süresi: *Tedavi kesilmiş ise kesim nedeni:
Yakınması:
Fizik Muayene: TA/KTA: Tiroid muayenesi:
*Motor gelişim kontrolü:
*Mental gelişim kontrolü:
TFT sT3: sT4: TSH:
İzlemde T4 ortalaması: İzlemde TSH ortalaması: