



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MERKEZİMİZE BAŞVURAN HİPOTİROİDİLİ
ÇOCUKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eman BULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MERKEZİMİZE BAŞVURAN HİPOTİROİDİLİ
ÇOCUKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eman BULUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm basamaklarında tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve örnek olan değerli hocalarıma, gece gündüz omuz omuza beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, desteğini, sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum canım babam Eisa Bashir'e ve canım annem Fathiye Yusuf ile eşim ve çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Eman Bulut

KONYA 2020



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Doğumsal Hipotiroidi	2
2.1.1. Tiroid disgenezi.....	2
2.1.2. Yenidoğan geçici hipotroidisi	2
2.1.2.1. Anneden Geçen TSH Reseptör Blokan Antikorlar	3
2.1.2.2. Annede Antitiroid İlaç Kullanımı	3
2.1.2.3. Annenin veya Bebeğin İyoda Maruziyeti	3
2.1.3. Tiroid hormon sentezi kusurları	3
2.1.3.1. İyon transport defekti.....	4
2.1.3.2. Tiroid peroksidaz defekti.....	4
2.1.3.3. Tiroglobulin sentez defekti.....	4
2.1.3.4. Tirotropin eksikliği	4
2.1.3.5. Tirotropine yanıtızsızlık	4
2.1.4. TRH Anomalisi	4
2.1.5. Tiroid Hormonuna yanıtızsızlık	5
2.1.6. İyot eksikliği.....	5
2.1.7. Klinik Bulgular.....	6
2.1.8.Tanı	7
2.1.8.1. Düşük T4 ve yüksek TSH değerleri	7
2.1.8.2. Normal T4 ve yüksek TSH değerleri.....	7
2.1.8.3.Düşük T4 ve normal TSH değerleri	7

2.1.8.4. Düşük T4 ve gecikmiş TSH artışı.....	8
2.1.8.5. Radyografik çalışmalar.....	8
2.1.8.6. Tiroid antikor çalışmaları	8
2.1.8.7. İnce iğne aspirasyon biyopsisi.....	8
2.1.9. Tedavi ve izleme.....	8
2.1.10. Prognoz ve Sonuç.....	9
2.2. Edinsel Hipotiroidi.....	10
2.2.1. Akut süperatif tiroidit.....	10
2.2.2. Subakut nonsüperatif tiroidit (de Quarvain hastalığı).....	10
2.2.3. Edinsel hipotalamik-hipofizer hipotiroidi	10
2.2.4. Non-tiroid hastalık (Düşük T3 Sendromu)	11
2.2.5. Nodüler Guatr.....	11
2.2.6. Subklinik Hipotiroidi	11
2.2.6.1. Etiyoloji	11
2.2.6.2. Klinik.....	12
2.2.6.7. İzlem ve Tedavisi.....	12
2.2.7. Hashimoto tiroiditi	12
2.2.7.1. Epidemiyoloji	13
2.2.7.2. Etiyoloji	13
2.2.7.3. Patofizyoloji	13
2.2.7.4. Klinik özellikler.....	14
2.2.7.5. Tanı.....	15
2.2.7.6. Tedavi	15
2.2.7.7. Prognoz ve Sonuç	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İstatiksel Analiz	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMA	: Antimikrozomal Antikor
DUOX2	: Dual oksidaz 2
HT	: Hashimoto tiroiditi
KH	: Konjenital Hipotiroidi
SH	: Sublinik Hipotiroidi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TPO	: Antiperoksidaz antikorları
TRH	: Tirotropin Salgılayan Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Dogumsal Hipotiroidi sınıflandırılması	6
Tablo 2.2: Amerikan Pediatrik Akademisi hipotiroidi izlem tablosu (Counts veVarma, 2009; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Wassner, 2017; Desai, 2011).	9
Tablo 2.3: Hashimoto tiroiditinde klinik semptomlar	15
Tablo 4.1: Hastaların hemogram, sodyum, potasyum, ALT, AST, üre ve kreatinin değerleri	23
Tablo 4.2: Olguların dermografik verileri	24
Tablo 4.3: Hipotiroidi çeşidine ve cinsiyete göre anti-tpo ve anti-tg dağılımı.....	24
Tablo 4.4: Hipotiroidi çeşidine göre TSH ve tiroid volum değerlendirilmesi (Kruskal wallis testi).....	25
Tablo 4.5: Hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet, kromozomal anomalisi, doğum yöntemi, doğum zamanı ve doğum ağırlığı karşılaştırılması (Ki-kare testi)	26
Tablo 4.6: Hipotiroidi çeşidine göre doğum ağırlığı ve doğum haftası değerlendirilmesi (Ki-kare testi).....	27
Tablo 4.7: Hipotiroidi çeşidine göre tiroglobulin cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık ...	31
Tablo 4.8: Hipotiroidi çeşidine göre ilk TSH cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık	32
Tablo 4.9: Hipotiroidi çeşidine göre ilk sT4 cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı.....	21
Şekil 4.2: Tiroid anatomik yapısına göre dağılımı.....	22
Şekil 4.3: Hipotiroidi fonksiyonel yapısına göre dağılımı.....	22
Şekil 4.4: Cinsiyete göre fonksiyonel hipotiroidi dağılımı.....	23
Şekil 4.5: Zamana (ay) göre TSH, sT4 ve ilaç dozu dağılımı.....	28
Şekil 4.6: Vizit zamanına göre olguların ortalama boy grafisi.....	29
Şekil 4.7: Tiroglobulin ve Geçici hipotiroidinin Roc analizi.....	29
Şekil 4.8: Tiroglobulin ve Kalıcı hipotiroidinin Roc analizi.....	30
Şekil 4.9: Tiroglobulin ve Subklinik hipotiroidinin Roc analizi.....	31

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda hipotiroidi nedeniyle takip edilen hastaların demografik, klinik laboratuvar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve kalıcı hipotiroidi olma sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya hipotiroidi tanısı olan toplam 209 hasta retrospektif olarak dahil edildi . Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, boy, doğum ağırlığı, doğum yöntemi, doğum haftası), klinik özellikleri (serum elektrolitleri, Tiroglobulin, tiroid antikorları, TSH, sT4, hemoglobin, kreatinin, potasyum, ALT, AST, üre, tiroid volümü, takip süresi, tedavi için kullanılan ilaç) kayıt edildi. Bunlara ek olarak tiroid ultrasonu ve sintigrafisi yapıldı. Bu hastalar, 3 yıllık tedavi ve izlem sürecindeki serum TSH ve sT4 seviyelerine göre üç gruba ayrıldı. Serum TSH düzeyi yüksek olanlar ve sT4 düzeyi normal sınırlarda olanlar subklinik hipotiroidi, TSH düzeyi ve sT4 normal sınırlarda olanlar geçici hipotiroidi, TSH düzeyi yüksek ve sT4 düzeyi düşük olanlara ise kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirildi. Hastaların TSH, sT4 düzeyi, tiroid volümü, tiroglobulin düzeyi, cinsiyeti, doğum yöntemi, doğum haftası ve kromozom anomalisi (Down sendromu) verilerine göre gruplar arasında kıyaslama yapıldı.

Bulgular: Hastaların %45 (94)'i kız ve %55 (115)'i ise erkekti. Hipoplazi anatomik yapısı %8,1 agenezi, %1 hipoplazi ve %90,9 normal idi. Hastaların %29,7'si geçici, %58,9'u kalıcı ve %11,5'i ise subklinik hipotiroidi idi. Erkeklerin %27'si geçici, %57,4'ü kalıcı, %15,7'si ise subklinik hipotiroidi. Kızların %33'si geçici, %60,6'sı kalıcı, %6,4'ü ise subklinik hipotiroidi idi.

Olguların ilk başvurusu en erken 3 gün, en geç ise 1485 gün olup, ortalama 98,49 gün olarak saptandı. Tedavi süresi en kısa 2 ay, en uzun 94 ay olup, ortalama ise 41,99 ay olarak saptandı. Vucut ağırlığı SDs ortalaması -0,69, boy ortalaması 57,8 ± 11,08 cm, boya göre ağırlık ortalaması 113,5 ve doğum ağırlığı ise ortalama 2933 gr idi.

Geçici hipotiroidinin %1,6 (1)'si kalıcı olurken, %14,6 (18)'si subklinik seyretti ve %12,5 (3)'i down sendromlu idi.

Hem geçici hem de kalıcı hipotiroidi olanların TSH değeri subklinik olanlardan daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0,05).

Geçici hipotiroidi olanlarda, kalıcı olanlara göre tiroid volümü daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0,05).

Down sendromlularda, geçici ve subklinik hipotiroidi oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Kalıcı hipotiroidi ise geçici ve subklinik olanlara göre daha fazla orandaydı ve bu oran istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,05$).

Subklinik hipotiroidi olanlar, geçici hipotiroidi olanlar ve kalıcı hipotiroidi olanlar arasında tiroid volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

Geçici ve kalıcı hipotiroidi olanlarda TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

Hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet, doğum yöntemi, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi, subklinik hipotiroidi olanlarda, Tiroglobulin değerleri sırasıyla cut-off 104, 34, 40,6 iken, duyarlılık %55,77, %72,12, %70, özgüllük ise, %100, %84,21, %75 olarak bulundu.

Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi, subklinik hipotiroidi olanlarda, TSH değerleri sırasıyla cut-off 10,3, 10,5, 10 iken, duyarlılık %100, %100, %100, özgüllük ise %88,4, %75,96, %25 olarak bulundu.

Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi, subklinik hipotiroidi olanlarda, sT4 değerleri sırasıyla cut-off 0,92, 0,93, 0,90 iken, duyarlılık %100, %100, %100, özgüllük ise %100, %100, %100 olarak bulundu.

Sonuç: Hipotiroidi, çocuklarda erken dönemde tanı konulmadığında ve tedavi edilmediğinde büyümeyi ve nörolojik gelişimi etkileyen önemli bir endokrin hastalıktır. Hipotiroidinin etiyolojisi ve türünün belirlenmesi, hastaların tedavi ve takiplerinde önemli rol oynar. Hipotiroidi önemli bir yer tutmaya devam etmektedir.. Hipotiroidi erken dönemde fark edildiğinde hipotiroidiye eşlik eden morbiditeler de azalacaktır. Subklinik hipotiroidi olanlar, geçici hipotiroidi olanlar ve kalıcı hipotiroidi olan hastaların kıyaslamasının yapıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bundan dolayı çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi, geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi, özgüllük, duyarlılık,

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to retrospectively analyze the demographic and clinical laboratory data of the patients who were followed up for hypothyroidism and to determine the frequency of having permanent hypothyroidism.

Material and Method: A total of 209 patients with hypothyroidism were included in this study retrospectively. Demographic data (age, sex, body mass index, height, birth weight, birth method, birth week), clinical features (serum electrolytes, Thyroglobulin, thyroid antibodies, TSH, fT4, hemoglobin, creatinine, potassium, ALT, AST in the study group urea, thyroid volume, follow-up time, medication used for treatment). In addition, thyroid ultrasound and scintigraphy were performed. These patients were divided into three groups according to serum TSH and sT4 levels during the 3-year treatment and follow-up period. Those with high serum TSH levels and those with normal sT4 levels were considered as subclinical hypothyroidism, those with normal TSH levels and fT4 were temporary hypothyroidism, and those with high TSH levels and low sT4 levels were considered permanent hypothyroidism. Comparison was made between the groups according to the TSH, fT4 level, thyroid volume, thyroglobulin level, gender, delivery method, birth week and chromosomal anomaly (Down syndrome) data.

Results: 45% (94) of the patients were female and 55% (115) were male. The anatomical structure of hypoplasia was 8.1% agenesis, 1% hypoplasia and 90.9% normal. 29.7% of the patients were temporary, 58.9% permanent and 11.5% were subclinical hypothyroidism. 27% of men are temporary, 57.4% are permanent and 15.7% are subclinical hypothyroidism. 33% of the girls were temporary, 60.6% of them were permanent and 6.4% of them were subclinical hypothyroidism.

The first admission of the cases was 3 days at the earliest and 1485 days at the latest, with an average of 98.49 days. The duration of treatment was the shortest 2 months, the longest 94 months, and the average was 41.99 months. Body weight SDs mean was -0.69, height average was 57.8 ± 11.08 cm, weight average was 113.5 and birth weight was 2933 gr.

While 1.6% (1) of the temporary hypothyroidism was permanent, 14.6% (18) was subclinical and 12.5% (3) was with down syndrome.

Those with both temporary and permanent hypothyroidism had higher TSH than subclinical ones, and this difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Those with transient hypothyroidism had higher thyroid volumes than permanent ones, and this height was statistically significant ($p < 0.05$).

There was no statistically significant difference in the rate of transient and subclinical hypothyroidism in Down syndrome patients. Permanent hypothyroidism was higher than transient and subclinical ones, and this rate was statistically significant ($p < 0.05$).

There was no statistically significant difference in terms of thyroid volume between those with subclinical hypothyroidism, those with temporary hypothyroidism and those with permanent hypothyroidism ($p > 0.05$).

In patients with temporary and permanent hypothyroidism, no statistically significant difference was observed in terms of TSH values ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference in terms of gender, delivery method, birth week and birth weight according to the type of hypothyroidism ($p > 0.05$).

In patients with transient hypothyroidism, permanent hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, thyroglobulin values were cut-off 104, 34, 40.6 respectively, while sensitivity was 55.77%, 72.12, 70%, and specificity was 100%, 84.21%. It was found as 75%.

In patients with transient hypothyroidism, persistent hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH values were cut-off 10.3, 10.5, 10, respectively, while sensitivity was 100%, 100%, 100%, specificity 88.4%, 75.96%, Found to be 25.

In patients with transient hypothyroidism, permanent hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, the cut-off values of sT4 are 0.92, 0.93, 0.90, respectively, while sensitivity is 100%, 100%, 100%, specificity is 100%, 100%, 100%. She found.

Conclusion: Hypothyroidism is an important endocrine disease that affects growth and neurological development when children are not diagnosed and treated early. Determining the etiology and type of hypothyroidism plays an important role in the treatment and follow-up of patients. Hypothyroidism continues to take an important place. When hypothyroidism is detected early, morbidities accompanying hypothyroidism will also decrease. Studies comparing patients with subclinical hypothyroidism, transient hypothyroidism and permanent hypothyroidism are limited and therefore we think that our study will contribute to the literature.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, transient hypothyroidism, permanent hypothyroidism, specificity, sensitivity,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, tiroid bezinin yeterli seviyede tiroid hormonlarını üretememesi durumudur. Hormon eksikliği tiroid bezinin gelişimsel veya fonksiyonel bir kusuruna bağlı ise primer hipotroidi, hipofiz bezinden kaynaklanan bir durum ise sekonder, hipotalamustan kaynaklanan bir durum ise tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır . Bu üç durum doğumsal veya edinsel olabilir . Primer edinsel hipotiroidide tiroksin (T4) ve Triiodotironin (T3)'nin sentezinin azalması , genellikle kompensatuar olarak tiroid büyümesine neden olur. Primer guatrsız hipotiroidi, tiroid dokusunun kaybı veya atrofisiyle karakterizedir. Bunun sonucu olarak tiroid stimulan hormon (TSH) artar, T4 ve T3'te azalmaya neden olur. Gelişmiş ülkelerde guatrın en sık sebebi Hashimoto tiroiditi iken, gelişmemiş ülkelerde ise iyot eksikliğidir (Lafranchi, 1999; Pankaj ve ark, 2015; Hanley ve ark, 2016).

Konjenital hipotiroidi (KH), tiroid bezinin atrezisine veya tiroid hormon sentezindeki defektine bağlı olarak sekonder olarak gelişir . Bu durum canlı doğumlarda 1:3000-4000 oranında görülür. Konjenital hipotiroidide nörogelişimsel geriliğin önlenmesi için erken dönemde hormon replasman tedavisi önemli yer tutar (Lafranchi, 1999; Pankaj ve ark, 2015; Hanley ve ark, 2016)

Hipotalamus veya hipofiz bezi hastalıklarına bağlı Tirotropin Salgılayan Hormon (TRH), TSH veya ikisinin aynı anda yetersiz üretilmesine bağlı gelişen hipotiroidi , sekonder hipotiroidi olarak adlandırılır . İzole TSH eksikliği nadir olarak görülürken , genellikle TSH eksikliği diğer hipofizer hormon eksiklikleriyle birlikte (Nuvarte, 2017).

Bu çalışmamızda, hipotiroidi nedeniyle takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve kalıcı hipotiroidi olma sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğumsal Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidizm, semptomatolojisi sınırlı olması nedeniyle hayatın ilk haftalarında tanınması zor olan, ancak hormon tetkikleriyle doğumda kolaylıkla tanı koyulabilen bir hastalıktır. Bu hastalık, erken dönemde tedaviye başlanmadığı takdirde ağır büyüme gelişme geriliği ile birlikte seyreden , mental retardasyon ve nörolojik sekellere sebep olan çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarından biridir . Konjenital hipotiroidi yeni doğanlarda 1:3000 ile 4000 oranında görünür. Bu hastalık genellikle sporadik olduğundan dolayı gebelikte yüksek riskli olanları tespit etmek zordur. Yenidoğan döneminde klinik bulgu vermediğinden dolayı fizik muayeneye sadece %5'inde tanı konulabilir. Etiyolojisine bakıldığında, %85 oranında sporadik, %15 oranında ise kalıtsal olduğu görülmektedir (Lafranchi, 1999; Pankaj ve ark, 2015; Hanley ve ark, 2016).

Doğumsal hipotiroidi etiolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler tablo 2.1'de özetlenmiştir.

2.1.1. Tiroid disgenezisi

Tiroid disgenezisi etiolojisinde aplazi, hipoplazi veya ektopik tiroid yer almaktadır ve doğumsal hipotiroidizminin en sık nedeni olup, %85 oranında görülmektedir. Ektopik tiroid ise bu vakaların 2/3 ünü oluşturur. Tiroid bezi ektopisi, sublingual, lingual ve subhiyoid yerleşimli olabilir. Patogenezi net olarak bilinmemektedir. Prevelansın etnik kökene göre farklılık göstermesi genetik predispozan faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Özellikle TTF1, TTF2 ve PAX8 genlerindeki mutasyonlar tiroid disgenezisinin etiolojisinde rol oynamaktadır. Beyaz ırkta 1:4000, siyah ırkta ise 1:32000 oranında görülmektedir. Cinsiyete göre ise kadın: erkek oranı 1,2 dir (Lafranchi, 1999).

2.1.2. Yenidoğan geçici hipotiroidisi

Yenidoğan geçici hipotiroidisi , yenidoğan döneminde serum TSH seviyesinin yüksek, T4 seviyesinin ise düşük olduğu , ilerleyen hafta veya aylarda tiroid fonksiyonlarının normale geldiği durumdur (Desai, 2011).

2.1.2.1. Anneden Geçen TSH Reseptör Blokan Antikorlar

Tirotropin reseptörlerini bloke eden antikorlar olarak bilinen tiroid bağlayıcı inhibitör immünooglobulinler plasenta aracılığıyla anneden fetusa geçerek TSH reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörleri bloke ederek yenidoğanın geçici hipotiroidisine neden olur. Yenidoğanın geçici hipotiroidisi sıklığı 1:50.000 ile 1:100.000 arasında değişmektedir. Annede geçirilmiş veya hala devam eden graves veya hashimoto tiroiditi varsa bu hastalık akla gelmelidir. Bu durumda anne ve çocuklarında tiroid reseptör uyarıcı antikorlar ve tiroid peroksidaz antikorları saptanabilir. Genellikle 3 ile 6 ay arasında düzelir (Lafranchi, 1999; Kanike ve ark, 2017; Desai, 2011; Bhavani, 2011; Brown et al, 1996)

2.1.2.2. Annede Antitiroid İlaç Kullanımı

Hipertiroidi nedeni ile annenin metimazol veya propiltiourasil kullanması , yenidoğanda tiroid hormon sentezinde bozukluğa sebep olabilir . Annenin kullandığı ilaçlar plasentadan geçtiği için bebekte geçici hipotiroidiye neden olabilir . Yenidoğan taramasında, TSH'nın yüksek bulunması ile tespit edilir . Fakat ilacın kan dolaşımından temizlenmesi ve sonrasında tiroid fonksiyonlarının normale dönmesi için hormon sentezindeki bozukluğun düzelmesi , genellikle birkaç gün sürer . KH tanısını doğrulamak için bakılan tiroid hormonları genellikle normal sınırlarda ölçülür (Bhavani, 2011; Rastogi ve LaFranchi, 2010).

2.1.2.3. Annenin veya Bebeğin İyoda Maruziyeti

İyot maruziyeti ve iyot eksikliği gibi nedenler geçici KH'ye yol açabilir . Aşırı miktarda iyot alınması, tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını azaltır (Wolff-Chaikoff etkisi). Bu durumda T₄ sentezi geçici olarak inhibe olur , serum TSH düzeyi yükselir . Annenin (perinatal) veya bebeğin iyot içeren antiseptiklerle teması sonucu geçici KH'y e neden olabilir. Çünkü yenidoğanların deri altı yağ dokusu incedir ve bu yüzden ciltten iyot emilimi kolay olur . İyodun renal klirensi , yenidoğan döneminde az ol duğundan tüm yenidoğanlar ve özellikle prematürelere daha fazla iyoda maruz kalır (Rastogi ve LaFranchi, 2010).

2.1.3. Tiroid hormon sentezi kusurları

Tiroid hormonlarının biyosentezi basamaklarında görülen çeşitli aksamalar, hipotiroidiye neden olabilir. Hormon sentez defekti otozomal resesif olarak aktarılır ve

sıklığı 1:30.000-50.000 arasındadır. Genellikle guart mevcuttur. Hipotroidi bulguları yıllar sonra ortaya çıkabilir (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.3.1. İyot transport defekti

Sodyum iyodürü taşıyan genin kusurundan kaynaklanan bir durumdur. Bu durumda tiroid bezinin iyotu almasında azalma vardır. Daha çok Japonlarda görülür. Yenidoğan tarama testleriyle tespit edilebilir. İlk aylarda klinik olarak belirti verir (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.3.2. Tiroid peroksidaz defekti

En sık görülen tiroid sentez defektidir. İyodun organifikasyon aşamasındaki bozukluktan kaynaklanan bir durumdur. Pendred sendromu, işitme kaybıyla seyreden bu bozukluğun özel bir formudur (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.3.3. Tiroglobulin sentez defekti

Tiroglobulin azlığı ya da yokluğu ile karakterizedir. TSH yüksek, T4 ise düşüktür. Tiroglobulin mutasyonu vardır (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.3.4. Tirotropin eksikliği

Hipofiz ya da hipotalamus bezinden kaynaklanan kusurlar, TSH eklikliğine bağlı olarak sekonder veya tersiyer hipotiroidiye neden olur. 1:30.000-50.000 oranında görülür. Multiple hormon eksikleri, orta hat anatomik defekleriyle beraber olabilir (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.3.5. Tirotropine yanıtızsızlık

Tiroid bezinde TSH'a yanıtızsızlık bulunmaktadır. Guanin nükleotid düzenleyici proteindeki mutasyondan dolayı ortaya çıkar. Serumda düşük T4 ve yüksek TSH mevcuttur. Ekzojen TSH'a yanıt yoktur (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.4. TRH duyarsızlığı

TRH reseptöründeki mutasyon, duyarsızlığa neden olur. TRH salınımına yanıt olarak oluşan, TSH ve prolaktin hormonlarının salınımında eksiklik bulunur. İnsidansı 1:50.000 ile 1:150.000 arasında değişmektedir (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017; Persani et al, 2018)

2.1.5. Tiroid Hormonuna yanıtsızlık

Endojen ve ekzojen, T3, T4 hormonlarına duyarsızlıktır. Genellikle guart bulunur. T4, T3 ve sT4, sT3 düzeyleri yüksektir. Genellikle otozomal dominant aktarılır. Tiroid reseptör geninde mutasyonlar bulunur. Yenidoğanlarda, T4 yüksek olan vakalarda bu hastalık düşünölmelidir. Bu vakalarda TRH'a TSH yanıtı vardır (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).

2.1.6. İyot eksikliği

İyot eksikliği gelismemiş ölkelerde en sık görölen doğumsal hipotroidi nedenidir. Annede ciddi iyot eksiliği varsa bebeğinde aşikar hipotroidi ortaya çıkar (Nuvarte, 2017; Kanike ve ark, 2017).



Tablo 2.1: Dogumsal Hipotiroidi sınıflandırılması

(Lafranchi, 1999; Pankaj ve ark, 2015; Hanley ve ark, 2016).

Nedenleri	Prevelansı
Disgenezis Agenezis Hipogenezis Ektopik	1:4000
Dishormonogenezis TSH cevapsızlığı İyodin taşıma defekti Organifikasyon defekti Tiroglobulin sentez defekti İdotiroksinaz defekti	1:30.000
Hipotalamik-hipofiz Hipotalamik-hipofizer anomali Pan-hipopituitarizm İzole TSH defekti Tiroid hormon rezistansı	1:100.000
Geçici hipotiroidizm İlaçlar Anne antikorları Annenin kullandığı antitiroid ilaç idiopatik	1:40.000

2.1.7. Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi belirti ve bulguları spesifik değildir. Taramada tanı konulan yenidoğanların %10'undan daha azında klinik belirtiler bulunmaktadır. Büyüme ile ilgili belirtiler doğumda görülmez. Hatta konjenital hipotiroidisi olan bebeklerin doğum ağırlıkları daha fazla olabilir. Büyüme gelişme geriliği daha sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Yenidoğan döneminde uzamış sarılık, kabızlık, beslenme güçlüğü, hareketsizlik, makroglossi, geniş fontaneler, hipotermi, uyşukluk ve kısık sesli ağlama gibi semptomlar görülmektedir. Konjenital

hipotiroidizmde obezite, iskelet anomalileri gecikmiş cinsel olgunlaşma ve kas hipertrofisi de görülebilir (LaFranchi, 2011; Jacobsen ve Brandt, 1981; Osborn ve ark, 2017).

2.1.8.Tanı

Primer hipotiroidizmin tanısı; düşük T3, T4 konsantrasyonu ve yüksek TSH değeriyle konulur (Agrawal et al, 2015; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Desai, 2011).

2.1.8.1. Düşük T4 ve yüksek TSH değerleri

Düşük T4 ve 40 mU/L'den yüksek TSH konsantrasyondaki bir yenidoğanda primer hipotiroidi düşünümelidir. Tanıyı doğrulamak için doğrulayıcı serum testleri yapılmalıdır. TSH değeri 20-40 mU/L olmasına rağmen doğrulayıcı testlerin %10'unda konjenital hipotiroidi tanısı konulmaktadır. TSH değerlendirmesi için yaşa uygun değerler kullanılmalıdır. TSH referans aralığı 1,7 ile 9,1 mU/L'dir. En yaygın kullanılan yeniden değerlendirme süresi 2 ile 6 hafta arasındadır (Agrawal et al, 2015; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Desai, 2011).

2.1.8.2. Normal T4 ve yüksek TSH değerleri

Hipertiropinemi, normal T4 ve sT4 konsantrasyonlarına rağmen yenidoğan döneminde artmış serum TSH konsantrasyonları ile karakterizedir.

Hipertiropinemide geçici ya da kalıcı hipotiroidi olabilir. Bu durum hipotalamik-hipofizer akstaki gecikmiş olgunlaşmadan kaynaklanmış olabilir. Özellikle Down sendromlu yenidoğanlarda hem geçici hem de kalıcı hipertiropinemi ve konjenital hipotiroidi sıklığı daha fazladır. Geçici neonatal hipertiropinemi bazen 10 yaşına kadar devam edebilir (Agrawal et al, 2015; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Desai, 2011).

2.1.8.3.Düşük T4 ve normal TSH değerleri

Düşük T4 ve normal TSH yenidoğanların %3 ile %5'inde görülmektedir. Bu durum hipotalamik olgunlaşmanın tam olmamasından kaynaklanabilir. Bu durum özellikle prematür doğanlarda görülebilir (Agrawal et al, 2015; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Desai, 2011).

2.1.8.4.Düşük T4 ve gecikmiş TSH artışı

Düşük T4 konsantrasyonu ve daha sonra yüksek TSH değerinin tespit edildiği bu durum, çok düşük doğum ağırlıklı, düşük doğum ağırlıklı preterm ve önemli hastalığı bulunan term yenidoğanlarda görülür. Bu bebeklerde, yaşamın ilk birkaç haftasında TSH değerleri karakteristik olarak hipotiroidiyle uyumludur (Agrawal et al, 2015; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Desai, 2011).

2.1.8.5.Radyografik çalışmalar

İskelet olgunlaşmasında ve epifiz gelişiminde belirgin gecikmeler görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir. İskelet yaşı aynı zamanda hastalığın başladığı yaşı da öngörmeye yardımcı olabilir. Bunun haricinde uzun süre tanı konulmamış hipotiroidili çocuklarda toraks ve omurgayı içeren iskelet displazileri görülebilir (Agrawal et al, 2015; Desai, 2011).

2.1.8.6.Tiroid antikor çalışmaları

Hastalığın otoimmün mekanizmalardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını gösteren testlerdir. Özellikle lenfositik tiroidit veya Hashimoto tiroiditini belirlemede yardımcı olurlar. Özellikle antiperoksidaz antikor (TPO) olarak da bilinen anti-mikrozomal tiroid antikorları (AMA), geç yaşlarda etkilenenlerin yaklaşık% 90'ında pozitif olma eğilimindedir (Agrawal et al, 2015; Desai, 2011).

2.1.8.7. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tanıyı doğrulamak için yapılabilir ancak çocuklarda yapılması zorunlu değildir. Özellikle sekonder ve tersiyer TSH ve T3,T4 değerlerinin düşük olduğu durumlarda yapılabilir (Agrawal et al, 2015; Desai, 2011).

2.1.9.Tedavi ve izleme

Konjenital hipotiroidi tanısı konulduktan sonra yaşam boyu tedavi sürmelidir.

İlk 3 yılda yaklaşık 6 ile 8 ay aralıklar ile değerlendirilmelidir. Klinik özellikler ve laboratuvar sonuçlarına göre tedavi dozları yeniden ayarlanmalıdır.

Tedavinin temel amacı T4 seviyesini yükselterek, TSH değerini ise düşürerek normal aralıkta tutmaktır. Emiliminin güvenilir olması ve biyoyararlanımı yüksek olması bebeklik döneminde 10-15 µg/kg dozdan tavsiye edilir. Geç bebeklik ve erken çocuk

döneminde ise doz 6-8 µg/kg, sonraki dönemlerde ise 4-6 µg/kg'a kadar düşmektedir. Günlük yaklaşık 100 µg/m² 'dir. Ancak tedavi mutlaka bireyselleştirilmelidir. Yenidoğan döneminde tam yerine koyma tedavisi başlanabilir ya da alınacak dozun çeyreği kadar başlanıp 4-6 hafta içinde kademeli olarak tam replasman tedaviye geçebilir. İlaç günlük düzenli olarak ve tercihen sabah alınmalıdır. Her hastanın serum tiroid fonksiyon testlerine göre tedavi dozu düzenlenmelidir. İlk tedaviye başladıktan sonra 4 hafta arayla, daha sonrasında 2 ayda bir, 3 yaşına kadar 3 ayda bir, daha sonraki zamanlarda ise 4-6 ayda bir tedavi dozu gözden geçirmelidir (Counts veVarma, 2009; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Wassner, 2017; Desai, 2011).

Tablo 2.2: Amerikan Pediatrik Akademisi hipotiroidi izlem tablosu (Counts veVarma, 2009; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Wassner, 2017; Desai, 2011).

Detaylı hikâye ve fizik muayene Serum TSH, sT4 Tiroid ultrasonografisi
Tedavi:L-T4 10-15 mikrogram/kg günlük
İzlem Kontrol TSH, sT4 İlk tedavi başladığında 2-4 hafta arayla İlk 6 ay 1-2 ay arayla 6 ay -3 yaş arası 3-4 ay arayla 3 yaştan sonra 6-12 ay arayla

Hedef: TSH'ü normal değerler düşürmek, T4'ü ise normal hale getirmek

2.1.10.Prognoz ve Sonuç

Konjenital hipotiroidili hastaların sonuçları; altta yatan tiroid anomalisi, anomalinin ciddiyeti, tanı koyma yaşı, tedaviye başlama zamanı, tedavideki hasta uyumu, gerekli klinik ve laboratuvar değerlendirme durumlarıyla doğrudan ilişkilidir. Dünyada konjenital hipotiroidi için yapılan yenidoğan tarama programları sayesinde erken teşhis

konulabilmekte ve tedavi sağlanabilmektedir. Bu sayede hipotiroidili bebeklerde nörogelişimsel gerilik önlenebilmektedir(Counts veVarma, 2009; Rastogi ve LaFranchi, 2010; Wassner, 2017; Desai, 2011).

2.2. Edinsel Hipotiroidi

Yenidoğan döneminden sonra görülen ve doğumsal olmayan hipotiroidi durumlarıdır. Primer ve santral hipotiroidi olarak gruplandırılır. Primer hipotiroidi de klinik ve laboratuvar bulgularına göre subklinik ve âşikar hipotiroidi olarak sınıflandırılır. Çocuklarda edinsel hipotiroidizmin en sık sebebi kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroidit) dir. Bunlarla birlikte hipotalamik hipotalamik hipofizer yetmezlik, iyot eksikliği, akut veya subakut tiroidit, tiroglossal kistin çıkarılması, kanser tedavisi sonrası (cerrahi veya radyoaktif iyot alımı) görülebilmektedir (Buluş ve Andıran 2015).

2.2.1. Akut süpüratif tiroidit

Solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülür. Stafilokok, streptokok ve pnömokoklar en sık saptanan ajanlardır. Nadir görülür. Genellikle sistemik bulgu yoktur. Tiroid bezinde kızarıklık, hassasiyet, şişlik ve yutma güçlüğü karakteristik bulgularıdır. Tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir. Drenaj yapılmalı ve etkene yönelik antibiyotik başlatılmalıdır (Buluş ve Andıran 2015).

2.2.2. Subakut nonsüpüratif tiroidit (de Quarvain hastalığı)

Hafif ateş, tiroid bezinde hassasiyet vardır. Viral enfeksiyonları takiben oluşur. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı, T3 ve T4 düzeyin mevcuttur. İyot uptake azalmıştır. Kendiliğinden düzelir (Buluş ve Andıran 2015).

2.2.3. Edinsel hipotalamik-hipofizer hipotiroidi

Hipotalamik-hipofizer aksı etkileyen kafa travması ya da çeşitli hastalıklar sonucu oluşmaktadır. Genellikle büyüme hormonu eksikliğiyle beraber görülür. TSH, T4 ve T3 düzeyi düşüktür. Tanıda ACTH, TRH, kraniyal görüntüleme sistemleri ve görme muayenesinden yararlanır (Persani et al, 2018; Buluş ve Andıran 2015).

2.2.4. Non-tiroid hastalık (Düşük T3 Sendromu)

Bir hastalık ya da bir ilaç kullanımını takiben rastlanan bir hastalıktır. Buradaki sorun T4'ün T3'e tam olarak dönüştürülememesidir. Hipotiroidi bulguları görülmez (Buluş ve Andıran 2015).

2.2.5. Nodüler Guatr

Tiroid bezinde bir ya da daha fazla nodül oluşumudur. Nadirdir. Dışarıdan palpe edilebilir, ağrısızdır. Tiroid nodülü tespit edildiğinde tiroid kanserini ekarte etmek için mutlaka biyopsi alınmalıdır. Nodülün en sık sebebi Hashimoto tiroiditidir (Buluş ve Andıran 2015).

2.2.6. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi (SH), hipotiroidinin klinik özellikleri olmaksızın artmış TSH ve normal tiroid hormon düzeyi ile karakterize biyokimyasal bir durumdur. SH çocuklarda yaklaşık %2 ve yetişkinlerde ise %1-10 arasında görülen yaygın bir hastalıktır. Çocuk ve erişkinlerle ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. SH'de, tiroid fonksiyonu az bozulduğu ya da hiç bozulmadığından dolayı tamamen tesadüfen saptanır. SH'de çocuklarda en sık görülen; guatr, düşük okul performansı, kilo alımı, artmış kolesterol seviyeleri, büyüme hızında gerilme, anemi, aşırı uyku hali, duygu durum değişiklikleridir (Buluş ve Andıran 2015; Catli et al, 2014; Monzani et al, 2015; Shrıraam ve Srıdhar, 2014; Alpcan ve ark, 2017).

2.2.6.1. Etiyoloji

SH etiyojisinde %50-80 oranında tiroid peroksidaz antikoları ve triglobulin antikoları, nadiren de TSH reseptör antikoları pozitif kronik otoimmün tiroiditler rol oynamaktadır. Diyabet mellitus, kistik fibrozis, kronik böbrek yetmezliği, otoimmün tiroiditler, antitiroid ilaçlar, obezite gibi birçok neden etiyojide rol oynamaktadır (Buluş ve Andıran 2015; Catli et al, 2014; Monzani et al, 2015; Shrıraam ve Srıdhar, 2014; Alpcan ve ark, 2017).

TSH reseptör geninde çeşitli mutasyonlar gösterilmiştir. Bunlardan dual oksidaz 2(DUOX2), fosfodiesteraz-8B ve tiroid peroksidaz mutasyonlarının orta düzeyde TSH yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir. Down sendromluların %32'inde SH görülür.

William sendromu SH ile ilişkili olabilen bir diğer sendromdur (Buluş ve Andıran 2015; Catli et al, 2014; Monzani et al, 2015; Shrıraam ve Srıdhar, 2014; Alpcan ve ark, 2017).

2.2.6.2. Klinik

SH'li hastaların çoğunda hipotiroidizm klinik belirtileri ya çok azdır ya da belirti göstermezler. Guatr en sık olan belirtidir. Diğer belirtiler ise kilo alımı, artmış kolesterol seviyeleri, büyüme hızında azalma, uyku hali, anemi, azalmış psikomotor ve bilişsel gelişimdir (Buluş ve Andıran 2015; Catli et al, 2014; Monzani et al, 2015; Shrıraam ve Srıdhar, 2014; Alpcan ve ark, 2017).

2.2.6.7. İzlem ve Tedavisi

Çocukluk çağı SH'li olguların tedavisinde halen ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tarama testlerinin son zamanlarda yaygınlaşması sonucunda saptanan SH'li olgu sayısı, özellikle gençlerde belirgin artış göstermiştir. Çocukluk çağında SH'nin tedavi edilmediği takdirde aşikar hipotiroidiye gidebilme olasılığı oldukça yüksektir. Özellikle yaşamın ilk yılında tedavi edilmeyen olgularda aşikar hipotiroidi ve bunun sonucunda da büyüme gelişme geriliği, nörokognitif disfonksiyon gelişme olasılığı akıld a tutulmalıdır. Bu nedenle sT4 seviyesi düşük olup TSH seviyesi 10-20mIU/L arasında olan olguların tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüşler yoğunlaşmaktadır (Buluş ve Andıran 2015; Catli et al, 2014; Monzani et al, 2015; Shrıraam ve Srıdhar, 2014; Alpcan ve ark, 2017).

2.2.7. Hashimoto tiroiditi

Kronik otoimmün tiroidit ya da kronik lenfositik tiroidit olarak bilinen Hashimoto tiroiditi (HT) çocukluk ve ergenlikte en sık görülen endokrin bozuklukluğudur. Ayrıca çocuklarda edinilmiş hipotiroidizmin en sık nedenidir. İlk kez 1912 tarihinde Japonya'da Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (Hashimoto, 1912). Primer olarak izole veya diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Sekonder olarak da immünmodülatör ilaçlara bağlı ortaya çıkabilmektedir. 6 yaş ve üstü çocukluk yaş grubunda edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir. Süt çocuğu döneminde de nadir olarak görülmektedir. Genel olarak 10 ile 20 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (Buluş ve Andıran 2015; Cappa ve ark, 2011; Caturegli ve ark, 2014).

2.2.7.1.Epidemiyoloji

Dünya genelinde insidansı 0,3:1000 ile 1,5:1000 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroidektomi sonrası patolojik olarak %6 oranında bulunmuştur. Prevelansı çocukluk yaş grubunda %1,2-3 arasında değişmektedir. Kızlarda, erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Erişkinlerde ise kadınlarda (3,5:1000) erkeklere (0,8:1000) göre 7-8 kat daha fazla görülmektedir. Her iki cinste de yaşla beraber insidansı artmaktadır. Beyazlarda ve Asyalılarda daha yaygın görülmektedir (Buluş ve Andıran 2015; Caturegli ve ark, 2014; Vanderpump ve ark, 1995; Caturegli et al, 2013; Effraimidis ve Wiersinga, 2014).

2.2.7.2.Etiyoloji

Etiyolojik olarak , genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle , tiroid antijenlerine karşı anti-tiroid peroksidaz, anti-tiroglobulin ve tiroid stimulan hormon reseptör bloke edici antikorlar nedeniyle oluşmaktadır . Bu hastaların birinci derece akrabalarında antikor pozitifliği daha fazla tespit edildiğinden dolayı genetik geçişin rol oynadığı düşünülmektedir. Monozigotik ikizlerde %30 ile %60 arasında görülmektedir. İyot, sigara, stres, alfa interferon, kadın cinsiyet hormonları ve amiodaron gibi genetik olmayan faktörler de rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak enfeksiyonlar, doku hasarı nedeniyle veya moleküler benzerlikten dolayı otoimmüniteye neden olmaktadır (Buluş ve Andıran 2015; Cappa ve ark, 2011; Effraimidis ve Wiersinga, 2014; Lee et al, 2015; Pyzik et al, 2015; Teng et al, 2011; Weetman, 2013)

2.2.7.3. Patofizyoloji

Histopatolojik olarak tiroid dokusunda; lenfosit infiltrasyonu , lenfoid germinal hücreler ve foliküller hücrelerde yıkım mevcuttur. Patolojik değerlendirmede farklı formlar bildirilmiştir. Bunlardan klasik form ; büyümüş bir tiroid dokusunun , lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan mononükleer hücreler tarafından interstisyum infiltrasyonu ile karakterizedir . Fibröz form ; büyümüş tiroid ve fibrozis nedeniyle sert tiroid glandı ile karakterizedir . IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi varyantında ise ağırlıklı olarak IgG4 üreten lenfo-plazmositer hücre infiltrasyonu gözlenir . Burada da interstisyel fibrozis bulunmaktadır (Buluş ve Andıran 2015; Caturegli ve ark, 2014; Marinkovic et al, 2006).

2.2.7.4. Klinik özellikler

Hastalar genellikle klinik semptomlar ya da asemptomatik guatr nedeniyle başvururlar. Bazen tiroid fonksiyon testlerinde bozukluklar da saptanabilir. Hastalar ötiroididen aşikâr hipertiroidiye kadar farklı formlarda bildirilmiştir. Klinik bulgular tablo 2.3'de gösterilmiştir (Buluş ve Andıran 2015; Lee et al, 2015). Fizik muayene bulguları, hastalığın derecesine ve yaşa göre değişmektedir. Tiroid bezi nonpalpable olabileceği gibi, yumuşak ve diffüz ya da boyutu artmış olabilir. Kuru ve soğuk cilt, periorbital ödem, eller ve ayaklarda ödem, dilde büyüme, saçlarda ve tırnaklarda incelme ve dökülme, kalpte bradikardi, derin tendon refleksinde azalma, konuşmada yavaşlama ve periferik nöropati görülebilir. Kan basıncı normal olmakla beraber bazen diastolik hipertansiyonda gözlenebilir (Buluş ve Andıran 2015; McLachlan et al,1987; Chiovato et al, 1993; Erol, 2011).

Tablo 2.3: Hashimoto tiroiditinde klinik semptomlar

(Buluş ve Andıran 2015; Lee et al, 2015)

Erken dönemde saptanan nonspesifik bulgular
Halsizlik
Yorgunluk
Konstipasyon
Kilo alma
Kuru cilt
Soğuk intoleransı
Saç dökülmesi
Daha ileri aşamada saptanan bulgular
Boy kısalığı
Tiroid bezinin büyüklüğüne bağlı gelişen boyunda baskı hissi
Terlemede azalma
İlımlı sinirsel sağırlık
Periferik nöropati
Galaktore (artmış prolaktine bağlı)
Eklem ağrısı, kas krampları,
Mensturiyel Düzensizlik (artmış prolaktin seviyesinin FSH ve LH Seviyesini azaltması, GnRH'a azalmış yanıt)
Obstruktif uyku apnesi (üst solunum yolu kaslarında ve diyafragmada zayıflık)

2.2.7.5.Tanı

Hipotiroidinin tanısı için TSH düzeyi ölçümü oldukça duyarlıdır . Ancak subklinik veya primer hipotiroidide sT4 düzeyinin de ölçülmesi gerekir.

Subklinik hipotiroidi, artmış TSH düzeyi ve normal sT4 ile karakterizedir. sT3 seviyesi ise geç dönemlerde bile normal sınırlarda olduğundan dolayı sT3 ölçümü sınırlıdır (Pankaj ve ark, 2015; Hanley ve ark, 2016). Hashimoto tiroiditi tanısı, anti-tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobulin antikorların varlığıyla konulur. Hastaların sadece %10-15 inde bu antikorlar negatif olabilir. Bu durumda antikor düzeyleri ölçülmelidir (Nuvarte, 2017; Buluş ve Andıran 2015; Chiovato et al, 1993; Fava et al, 2009; Erol, 2011).

2.2.7.6. Tedavi

Tüm hipotiroidi bozukluklarda olduğu gibi Hashimoto hipotiroiditinde de levotiroksin sodyum tedavisi verilir. Tedavinin amacı hem klinik hem de labaratuvar olarak ötiroidi seviyesine getirerek, nörogelişimsel ve fiziksel sorunların düzeltilmesidir.

Çocuklar gelişim aşamasında olduğundan daha fazla levotiroksin sodyum ihtiyacı olabilir. Klinik ve laboratuvar düzelme genellikle 6-8 haftada sağlanır (Buluş ve Andıran 2015; Wiersinga, 2001).

2.2.7.7. Prognoz ve Sonuç

Hashimoto tiroiditi multifaktoriyel olarak ortaya çıkmaktadır . Etiyolojisinde kuvvetli bir genetik geçiş olsada çevresel faktörlerin etkisi de bilinmektedir . Çoğunlukla hastalar asemptomatik guatr nedeniyle kliniğe başvurur . Hipotiroidisi olan hastalarda , büyüme hızının azalması , boy kısalığı , letarji, okul performansında azalma , kilo alma , soğuk intoleransı , cilt kuruluğu ve konstipasyon sık görülen semptomlardır . Tiroid antikorlarının varlığı HT tanısını koydurmaktadır . Hastaların % 85-90'ında antikorlar pozitifdir. HT tanısı konulan çocuklarda belirli aralıklarla ultrasonografi yapılmalı , nodül gelişimi açısından izlenmelidir . Şüpheli tiroid nodüllerinde malignensiye ya da lenfomayı ekarte etmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır . İzlemde HT'ne eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar değerlendirilmelidir . Levotiroksin tedavisi ile klinik ve laboratuvar olarak ötiroidi sağlanmaktadır (Buluş ve Andıran 2015).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk endokrinoloji kliniğinde Ocak 2011 ile Aralık 2018 tarihleri arasında hipotiroidi tanısı alan, tedavi başlangıcı ve izlemi yapılan, yaşları 3 gün-4 yıl arasında değişen, 94'ü kız ve 115'i erkek olmak üzere toplam 209 hasta dahil edildi. Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından karar sayısı 2019/1716 etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma Grubu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk endokrinoloji kliniğinde Ocak 2011 ile Aralık 2018 tarihleri arasında, yenidoğan döneminde ve çocukluk döneminde hipotiroidi tanısı almış hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya kabul edilen hastaların hastane kayıtları , arşiv dosyalarından ve Meram Tıp Fakültesi hastane enformasyon sisteminden incelendi. 209 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri (cinsiyet, hipotiroidi çeşidi, tiroid ultrason bulgusu, başvuru günü, yaş, tedavi süresi, beden kitle indeksi, boyu, doğum ağırlığı, doğum haftası, doğum şekli, takip zamanı, tedavi dozu, tiroglobulin düzeyi, tiroid antikorları, TSH, sT4, hemogram, kreatinin, potasyum, ALT, AST, üre) dosya kayıtlarından tespit edildi ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anında veya takiplerinde hipotiroidi semptomlarının olup olmadığı kayıtlardan incelendi.

Hipotiroidi tanısı alan hastalara başlanan Na-L tiroksin dozu, tiroid hormon düzeylerine etkisi , hedef hormon düzeylerine ulaşana dek geçen süre incelendi . Na-L tiroksin dozu , kalıcı ve geçici hipotiroidi tanılı hastalara günde tek doz tablet olarak önerilmişti ve çalışmamızda da mcg /kg/gün olarak değerlendirme ye alındı. Tedavi hedefi, serum T4 düzeylerinin normal aralığın üst yarısına yükselmesi ve serum TSH düzeylerinin normale gelmesi idi. Subklinik hipotiroidi hastalarına ise medikal tedavi başlanmamıştı.

Tanı anında serum sT 4 düzeyi (normal aralık; 1-7. günlerde 11-22 µg/dL, 1-4. haftalarda 8,2-17 µg/dL, 1-12 ay arası 5,9-16 µg/dL, 1-5 yaş arası 7,3-15 µg/dL) yaşa göre normal aralığın altında , TSH düzeyi (normal aralık; 1-7. günlerde 1-39 µU/mL, 1-4. haftalarda 0,5-6,5 µU/mL, 1-12 ay arası 0,5-6,5 µU/mL, 1-5 yaş arası 0,6-8,0 µU/mL) yaşa

göre normal aralığın üzerinde ölçülmüş olan hastalar hipotiroidi tanısı almıştı . Ayrıca serum sT4 düzeyi normal aralıktaki fakat TSH düzeyi ısrarlı olarak yüksek seyreden hastalar da subklinik hipotiroidi tanısı almıştı (Sperling pediatric endocrinology, 2014).

Hastalar 2,5-3 yıl tedavi ve izlem süresindeki serum TSH ve sT 4 seviyelerine göre üç gruba ayrıldı . Serum TSH düzeyi yüksek olanlar ve sT 4 düzeyi normal sınırlarda olanlara subklinik hipotiroidi, TSH düzeyi ve sT4 normal sınırlarda olanlar geçici hipotiroidi, TSH düzeyi yüksek ve sT4 düzeyi düşük olanlar ise kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirildi.(Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. Adis 2017;1-11)

Tiroid Bezi Görüntüleme

Serum tiroid hormon düzeyleri ölçümü ile hipotiroidi tanısı almış hastalarda , altta yatan etyolojiyi aydınlatmak için görüntüleme yöntemleri kullanılmıştı . Tiroid dokusunun varlığı, büyüklüğü, şekli, yeri ve fonksiyonunun değerlendirilmesi için tiroid sintigrafisi , tiroid bezinin lokalizasyonu ve boyutları hakkında bilgi edinmek için tiroid ultrasonu istenmişti. Tiroid dokusu Helx marka ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi. Tiroid hacmi ultrasonografide ölçülen tiroid bezi boyutları kullanılarak; Tiroid hacmi (her lob için): yükseklik x genişlik x derinlik x 0,529 formülü ile hesaplandı. Bezin total hacminin tespitinde ise her iki lobun hacminin aritmetik toplamı alındı. Tiroid bezi hacmi Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş ve cinse göre belirlediği tiroid hacimleri referans değerlerine göre evrelendirilerek kaydedilmiştir . Tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrason sonuçları kayıtlardan incelendi (Semiz et al, 2000; Kurtoğlu et al, 1995).

Laboratuvar İnceleme

Hipotiroidi tanısı alan hastaların, ilk başvuru anında ve takiplerinde bakılan serum elektrolitleri tiroglobulin düzeyleri, tiroid antikorları, TSH, sT4, hemogram, kreatinin, potasyum, ALT, AST ve üre düzeyleri kaydedildi. Biyokimyasal parametreler rutin metodlarla Beckman Coulter DxC-800 otoanalizörü ile çalışıldı. Tiroid fonksiyonları değerlendirmesinde ve biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesinde Siemens Advia XPT centaur marka cihaz kullanıldı.

Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya alınan çocukların vücut ağırlıkları, NAN marka mekanik tartı (100 grama duyarlı) cihazında ölçülerek kilogram cinsinden, boyları standart tipte stabil Holtain Limited boy ölçüm cihazı (1milimetreye duyarlı) ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m²)) formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut ağırlıkları, boyları ve vücut kitle endeksleri Standart deviasyon Skoru (SDS) ile değerlendirildi (Neyzi et al, 2008). Fizik muayenede guatr açısından yapılan değerlendirmeler kaydedildi.

Hastaların Gruplandırılması

Hastalar 2,5-3 yıl tedavi ve izlem süresindeki serum TSH ve sT 4 seviyelerine göre, kalıcı KH, geçici KH ve subklinik hipo tiroidili hastalar olarak üç gruba ayrıldı . Üç yıllık izlem sonrası tedavisine ara verildikten 6 ay sonra, serum tiroid hormon düzeyleri normal ölçülmüş ve tekrar tedavi başlanmamış hastalar geçici hipotiroidi olarak sınıflandırıldı . Üç yıllık izlem sonrası serum sT 4 düzeyleri normal ancak serum TSH düzeyleri yüksek ölçülmüş hastalar , subklinik hipotiroidi olarak sınıflandırıldı . Üç yıllık izlem sonrası tedavisine ara verildikten 6 ay sonra serum TSH düzeyleri yüksek, ST4 düzeyi düşük ölçülmüş ve tekrar tedavi başlamış hastalar kalıcı hipotiroidi olarak sınıflandırıldı (Neyzi et al, 2008; Setian, 2007).

Kalıcı hipotiroidili , geçici hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalar kendi aralarında başvuru anındaki TSH düzeyi, tiroid volümü, tiroglobulin düzeyi, cinsiyet, doğum yöntemi, doğum haftası ve kromozomal anomali (Down Sendromu) verilerine göre karşılaştırıldı.

3.1.İstatiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) mac version 21(SPSS Inc . Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı . Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler , sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Homojenite Levene testine göre yapıldı ve $p > 0,05$ homojen olarak değerlendirildi . Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı, KolmogorovSmirnov normalite testi ile değerlendirildi ve $p > 0,05$ normal dağılım olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler için üçlü bağımsız grup

karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda One Way Anova , sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis Testi kullanıldı . Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare (χ^2) veya Fisher'in Ki-kare testi ile incelendi. Roc analiziyle cut-off değerler ve duyarlılık özgüllük değerleri hesaplandı . İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

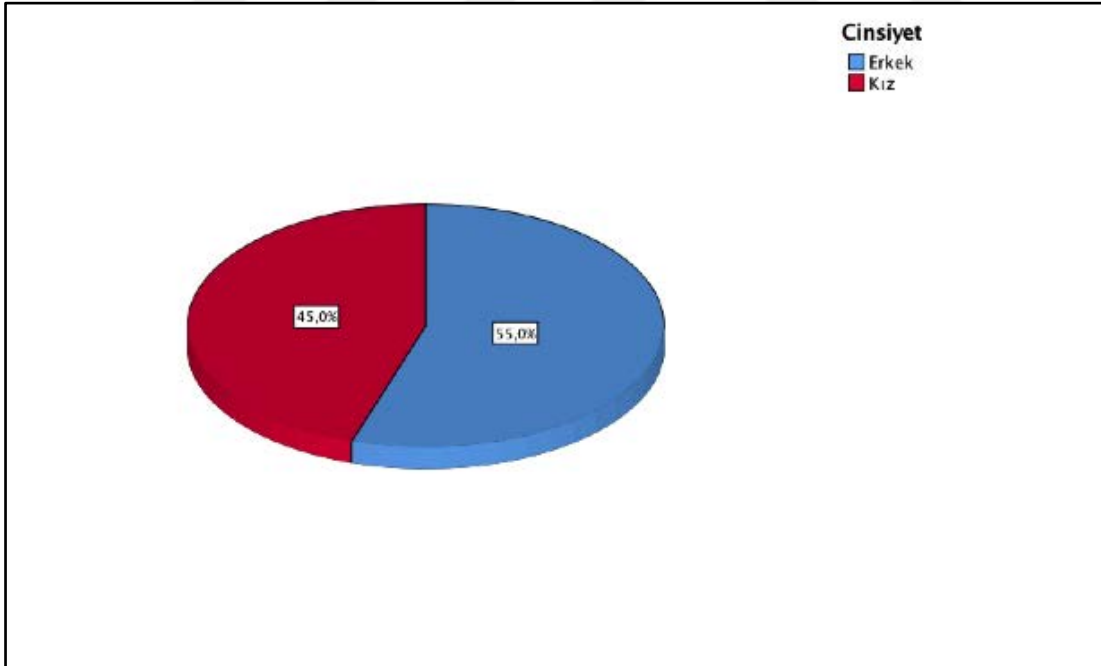


4.BULGULAR

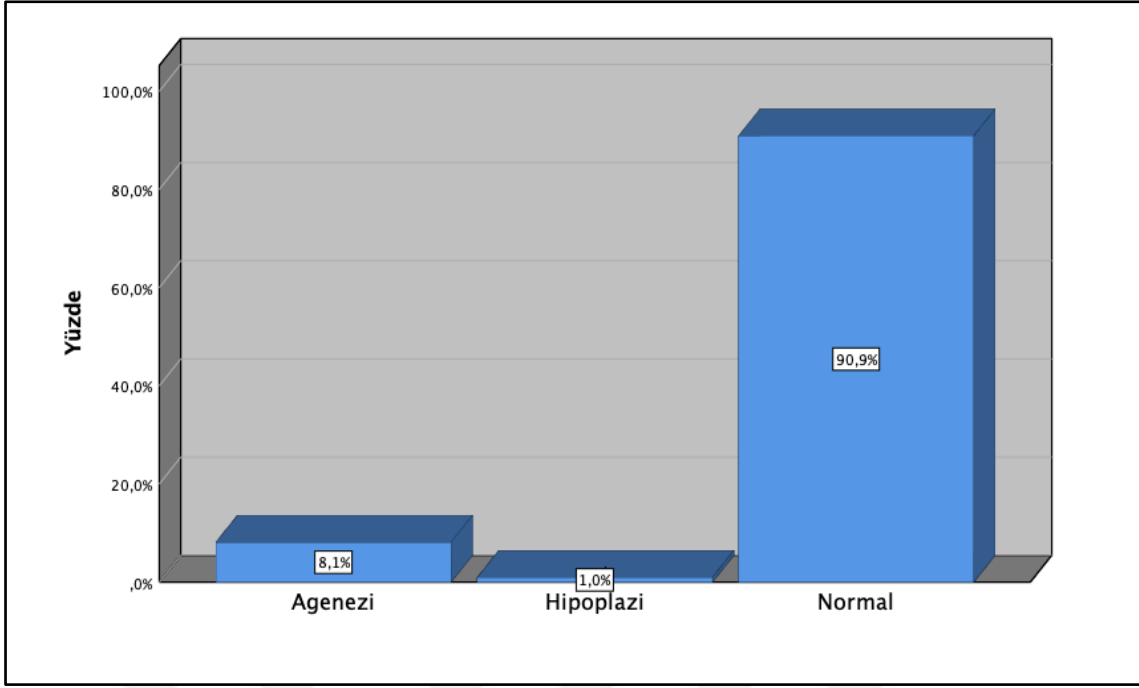
Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen, 1–7 yaş arasındaki 62 geçici hipotiroidi, 123 kalıcı hipotiroidi ve 24 subklinik hipotiroidi olmak üzere toplam 209 hipotiroidili hasta değerlendirildi. Olguların cinsiyet dağılımını değerlendirdiğimizde %45 (94)'i kız ve %55 (115)'i ise erkekti (Şekil 4.1).

Olguların cinsiyete göre hipotiroidi çeşidi değerlendirildiğinde erkeklerin %27'si geçici hipotiroidi, %57,4 kalıcı hipotiroidi, %15,7 ise subklinik hipotiroidi idi. Kızların %33'si geçici hipotiroidi, %60,6'sı kalıcı hipotiroidi, %6,4'ü ise subklinik hipotiroidi idi (Şekil 4.4).

Olguların başvuru anındaki yaşı, tedavi süresi, beden kitle indeksi, doğum ağırlığı, boy ve kilo SDS durumları değerlendirildi. Başvuru günü en erken 3 gün, en geç 1485 gün idi ve ortanca 21, ortalama ise 98,49 gündü. Tedavi süresi en kısa 2 ay, en uzun 94 ay, ortanca 40 ortalama ise 41,99 aydı. Beden kitle indeksi ortalama 14,59 ve doğum ağırlığı ortalaması 2933 gr, boy ortalaması 57 cm ve boy sds ortalaması ise 1,04 cm idi (Tablo 4.2).

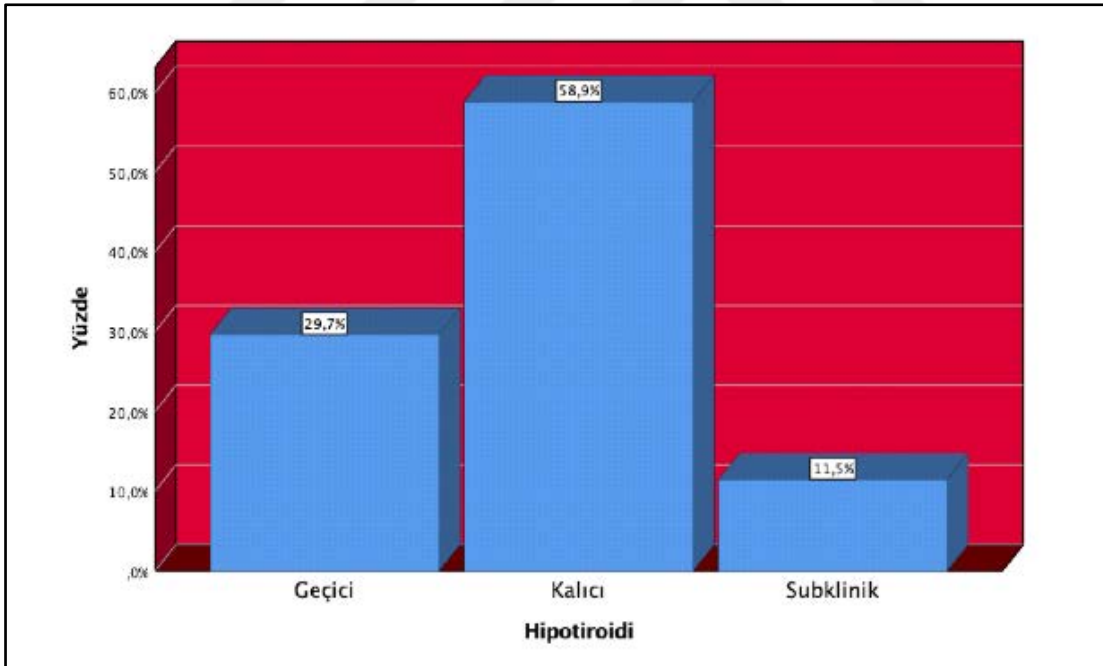


Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı



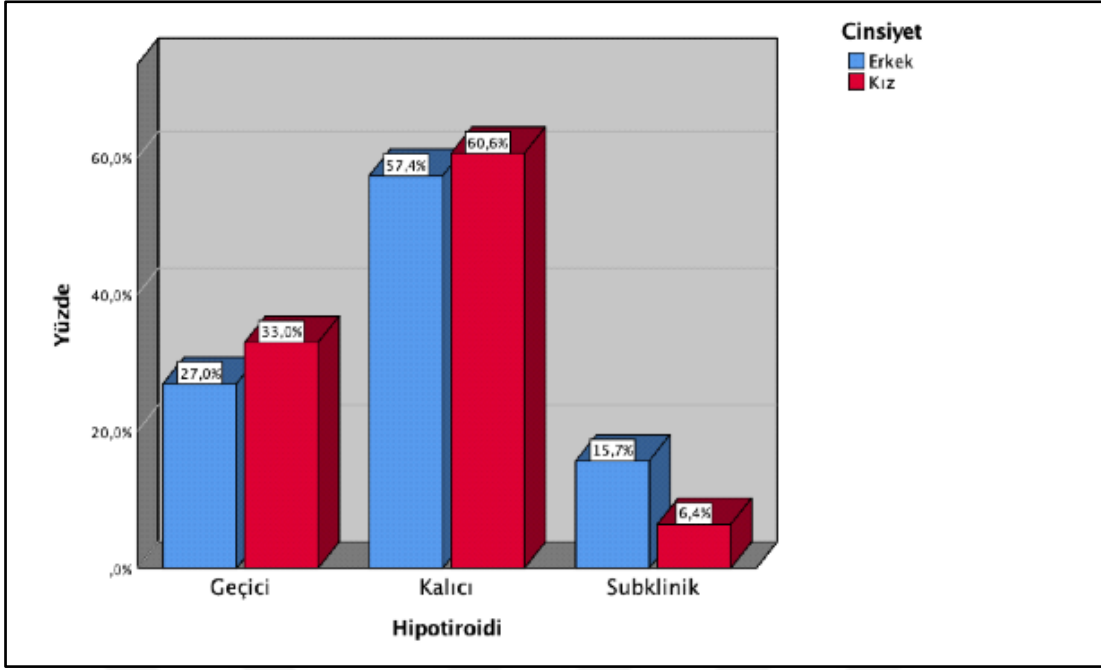
Şekil 4.2: Tiroid anatomik yapısına göre dağılımı

Olguların %8,1 agenezi, %1 hipoplazi ve %90,9 normal idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.3: Hipotiroidi fonksiyonel yapısına göre dağılımı

Olguların hipotiroidi çeşidi değerlendirildiğinde %29,7(62) Geçici hipotiroidi, %58,9(123) kalıcı hipotiroidi ve %11,5(24) subklinik hipotiroidi idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.4: Cinsiyete göre fonksiyonel hipotiroidi dağılımı

Olguların cinsiyete göre hipotiroidi çeşidi değerlendirdiğinde erkeklerin %27'si geçici hipotiroidi, %57,4 kalıcı hipotiroidi, %15,7 ise subklinik hipotiroidi idi. Kızların %33'si geçici hipotiroidi, %60,6'sı kalıcı hipotiroidi, %6,4'ü ise subklinik hipotiroidi idi (Şekil 4.4).

Tablo 4.1: Hastaların hemogram, sodyum, potasyum, ALT, AST, üre ve kreatinin değerleri

Parametreler	ortalama+-Sd
Hemoglobin	12,358 ± 2,4258
Sodyum	137,72 ± 2,337
Potasyum	4,899 ± 0,5601
ALT	23,402 ± 21,463
AST	34,875 ± 23,1677
Üre	17,779 ± 9,4535
Kreatinin	0,369 ± 0,14739

Hastaların ilk başvuru anındaki hemogram, sodyum, potasyum, ALT, AST, üre ve kreatinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Olguların demografik verileri

Parametreler	ortalama+Sd	median(Min-maks)
Başvuru yaşı (gün)	98,49 ± 219,52	21(3-1485)
Tedavi Süresi(ay)	41,99 ± 23,21	40(2-94)
Başvuru anındaki ağırlığı SDs	-0,69±1,50	-0,01(-6,4-2,5)
Başvuru anındaki doğum ağırlığı(gram)	2933 ± 570	-
Başvuru anındaki Boy(cm)	57,8 ± 11,08	
Başvuru anındaki Boy sds(cm)	1,04 ±0,89	
Başvuru anındaki boya göre ağırlık	113,5±13,2	102,4(71,-158,6)

Tablo 4.3: Hipotiroidi çeşidine ve cinsiyete göre anti-tpo ve anti-tg dağılımı

Anti-tpo		Yüzde(sayı)
Hipotiroidi	Geçici	%0(0)
	Kalıcı	%3,3(4)
	Subklinik	%0(0)
Cinsiyet	Erkek	%1,7(2)
	Kız	%1,7(2)
Anti-tg		
Hipotiroidi	Geçici	%0(0)
	Kalıcı	%0,8(1)
	Subklinik	%0(0)
Cinsiyet	Erkek	%0(0)
	Kız	%1,1(1)

Anti-TPO pozitifliği değerlendirildiğinde geçici ve subklinik hipotiroidi olanlarda %0, kalıcı hipotiroidi olanlarda %3,3, erkeklerde %1,7 ve kızlarda ise %1,7 oranında pozitiflik mevcuttu. (Tablo 4.3)

Anti-TG pozitifliği değerlendirildiğinde geçici ve subklinik hipotiroidi olanlarda %0, kalıcı hipotiroidi olanlarda %0,8, erkeklerde %0 ve kızlarda ise %1,1 oranında pozitiflik mevcuttu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.4: Hipotiroidi çeşidine göre TSH ve tiroid volum değerlendirilmesi (Kruskal wallis testi)

	Geçici	Kalıcı	Subklinik	P Değeri
	Median(Min-Maks)	Median(Min-Maks)	Median(Min-Maks)	
TSH	39(0,08-100)	23,5(0,01-133,9)	7(0,67-42,2)	P2:0,001* P3:0,001* P1:0,635
Tiroid Volümü	0,69(0,11-2,44)	0,5(0-2,7)	0,65(0,11-3,1)	P2:1, P3:0,062, P1:0,001*

P1:geçici, kalıcı hipotiroidi. P2:geçici subklinik hipotiroidi P3:kalıcı subklinik hipotiroidi

TSH değeri hipotiroidi çeşitlerine göre değerlendirildiğinde geçici hipotiroidi olanlarda en düşük TSH düzeyi 0,08 mlu/l en yüksek 100 ortanca 39, kalıcı hipotiroidi olanlarda en düşük TSH düzeyi 0,01 en yüksek 133,9 ortanca 23,5, subklinik hipotiroidi olanlarda en düşük TSH düzeyi 0,67 en yüksek 42,2 ortanca 7 idi (Tablo 4.4).

Tiroid volümü hipotiroidi çeşitlerine göre değerlendirildiğinde, geçici hipotiroidi olanlarda en düşük tiroid volümü 0,11 mm³ en yüksek 2,44, ortanca 0,69, kalıcı hipotiroidi olanlarda en düşük tiroid volümü 0, en yüksek 2,7 ortanca 0,5, subklinik hipotiroidi olanların en düşük tiroid volümü 0,11, en yüksek 3,1 ortanca 0,65 idi (Tablo 4.4).

Geçici ve kalıcı hipotiroidi olanlarda, TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.4).

Geçici hipotiroidi olanlarda TSH değeri, subklinik hipotiroidi olanlardan daha yüksekti ve bu TSH yüksekliği istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. Kalıcı hipotiroidi olanlarda TSH değeri, subklinik hipotiroidi olanlardan daha yüksekti ve bu TSH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$)(Tablo 4.4).

Subklinik hipotiroidi olanlar ile geçici ve kalıcı hipotiroidi olanlar, tiroid volümü açısından kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 4.4).

Geçici hipotiroidi olanlarda tiroid volümü, kalıcı hipotiroidi olanlardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlı fark saptandı ($p<0,05$)(Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet, kromozomal anomalisi, doğum yöntemi, doğum zamanı ve doğum ağırlığı karşılaştırılması (Ki-kare testi)

		Geçici	Kalıcı	Subklinik	P değeri
Cinsiyet	Erkek	%50(31)	%53,7(66)	%75(18)	0,101
	Kız	%50(31)	%46,3(57)	%25(6)	
	Toplam	62	123	24	
Doğum Yöntemi	Sezaryen	%38,7(24)	%57,7(71)	%50(12)	0,051
	Vajinal Doğum	%61,3(38)	%42,3(52)	%50(12)	
	Toplam	62	123	24	
Doğum Zamanı	Prematüre	%12,9(8)	%20,3(25)	%20,8(5)	0,437
	Matür	%87,1(54)	%79,7(98)	%79,2(19)	
	Toplam	62	123	24	
Doğum Ağırlığı	Düşük Doğum ağırlıklı	%9,7(6)	%15,4(19)	%25(6)	0,442
	Normal Doğum ağırlıklı	%90,3(56)	%84,6(104)	%75(18)	
	Toplam	62	123	24	
Kromozomal Anomali	Down Sendromu	%1,6(1)	%14,6(18)	%12,5(3)	0,023*
	Yok	%98,4(61)	%85,4(105)	%87,5(21)	
	Toplam	62	123	24	

Hipotirodi çeşidine göre cinsiyet dağılımını değerlendirdiğimizde geçici hipotiroidililerin %50 (31)'si kız, %50(31) erkek, kalıcı hipotiroidililerin %53,7 (66)'si erkek, %46,3 (57) kız, subklinik hipotiroidililerin %75 (18)'si erkek, %25 (6) kız idi.

Hipotirodi çeşidine göre doğum yöntemi dağılımını değerlendirildiğinde geçici hipotiroidililerin %38,7 (24)'si sezaryen, %61,3 (38) vajinal doğum, kalıcı hipotiroidililerin %57,7 (71)'si sezaryen, %42,3(52)vajinal doğum, subklinik hipotiroidililerin %50 (12)'si sezaryen, %50 (12) vajinal doğum idi. Hipotirodi çeşidine göre doğum zamanı dağılımını değerlendirdiğimizde geçici hipotiroidililerin %12,9 (8)'si prematüre, %87,1(54) matür, kalıcı hipotiroidililerin %20,3 (25)'si prematüre, %79,7 (98) matür, subklinik hipotiroidililerin %20,8 (5)'si prematüre, %79,2(19) matür idi. Hipotirodi çeşidine göre doğum ağırlığı dağılımını değerlendirdiğimizde geçici hipotiroidililerin %9,7 (6)'si düşük doğum ağırlıklı, %90,3 (56) normal doğum ağırlıklı, kalıcı hipotiroidililerin %15,4(19)'si düşük doğum ağırlıklı, %84,6(104) normal doğum ağırlıklı,

subklinik %25(6)'si düşük doğum ağırlıklı, %75(18) normal doğum ağırlıklı idi (Tablo 4.5).

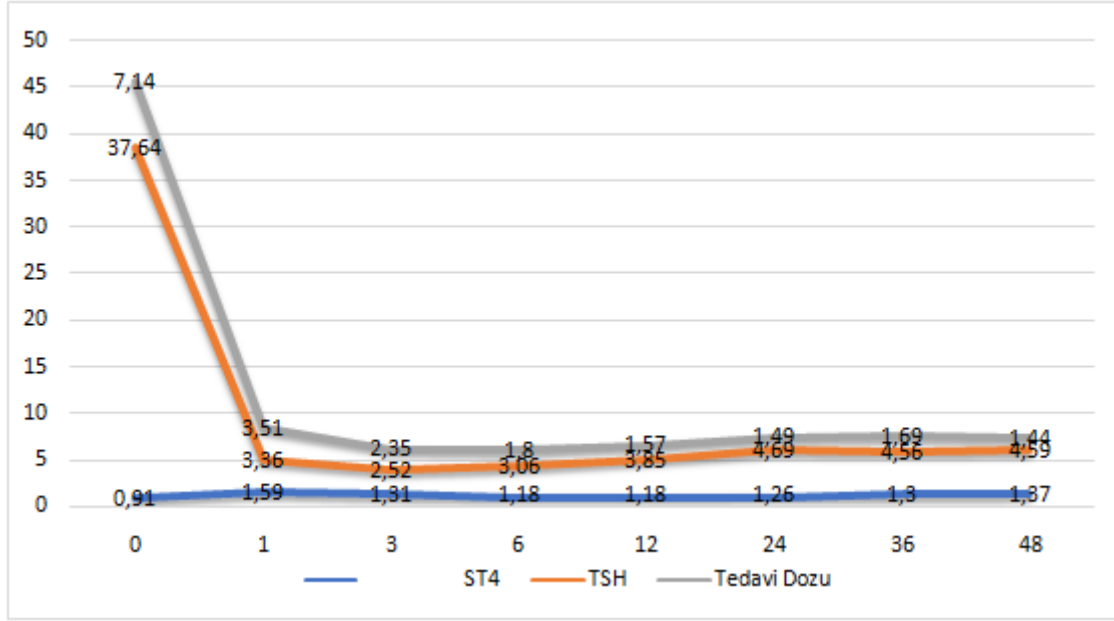
Hipotiroidi çeşidine göre Kromozomal anomalisi olan hastaların oranı değerlendirildiğinde, geçici hipotiroidililerin %1,6 (1)'sı, kalıcı hipotiroidililerin %14,6 (18)'sı, subklinik hipotiroidililerin %12,5(3)'i Down sendromlu idi. Geçici ve subklinik hipotiroidililer arasında Down sendromlu olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kalıcı hipotiroidi olanlarda ise geçici ve subklinik olanlara göre daha fazla oranda Down sendromlu vardı. Bu oran istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$)(Tablo 4.5). Kalıcı hipotiroidi olanlarda; kromozomal anomalili olanlar (down sendromlular haricinde) 0.8% (1) Baller Gerold sendromlu,% 0,8 (1) 21 Hidroksilaz enzim eksikliği hastalığı olan , % 0,8 (1) Fin tipi nefrotik sendromu olan, %0,8 (1) korpus kallozum genezisi olan hasta saptandı. Bu hastalar sayıları fazla olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet, doğum yöntemi, doğum zamanı ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.5)

Tablo 4.6: Hipotiroidi çeşidine göre doğum ağırlığı ve doğum haftası değerlendirilmesi (Ki-kare testi)

Hipotiroidi	Doğum Ağırlığımean \pm sd	P Değeri	Doğum Haftasımean \pm sd	P Değeri
geçici	2991,47 \pm 524,93	0,40	38,76 \pm 2,32	0,45
kalıcı	2926,98 \pm 570,79		38,21 \pm 2,78	
Subklinik	2820 \pm 678,79		38,29 \pm 2,61	

Doğum ağırlığının ortalamasının hipotiroidi türlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde geçici hipotiroidi olanlarda 2991 gr, kalıcı hipotiroidi olanlarda 2926 gr, subklinik hipotiroidi olanlarda ise 2820 gr idi. Doğum haftasının ortalamasının hipotiroidi türlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde, geçici hipotiroidi olanlarda 38,76 hafta, kalıcı hipotiroidi olanlarda 38,21 hafta, subklinik hipotiroidi olanlarda ise 38,29 hafta idi. Hipotiroidi çeşitlerinde doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$)(Tablo 4.6).

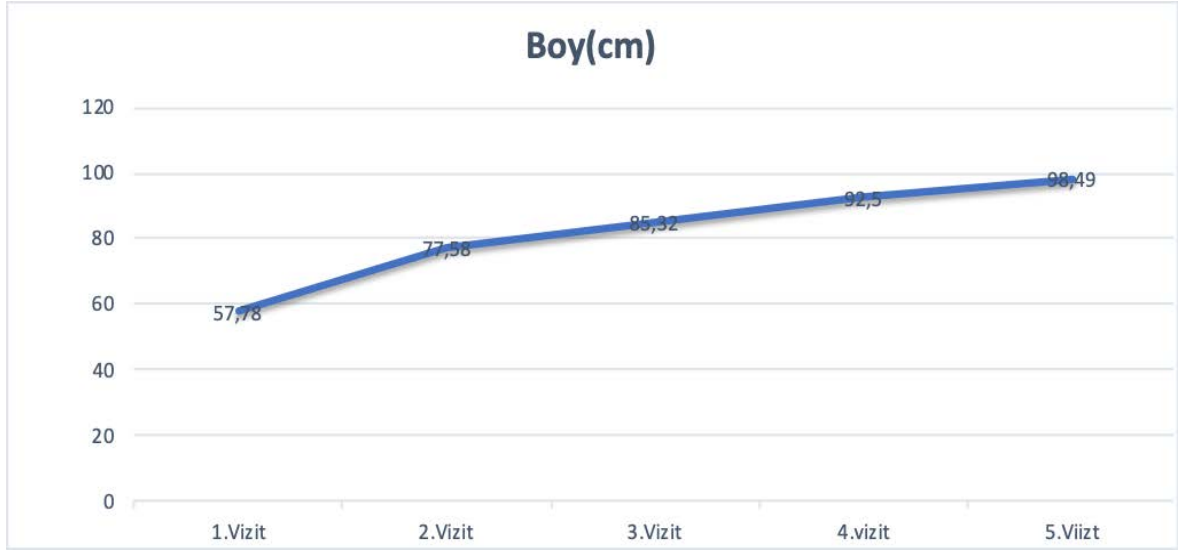


Şekil 4.5: Zamana (ay) göre TSH, sT4 ve ilaç dozu dağılımı

Zamana göre olguların TSH değeri değerlendirildiğinde, olguların ilk başvuru TSH ortalaması 37,64, birinci ay TSH ortalaması 3,36, üçüncü ay TSH ortalaması 2,52, altıncı ay TSH ortalaması 3,06, on ikinci ay TSH ortalaması 3,85, yirmi dördüncü ay TSH ortalaması 4,69, otuz altıncı ay TSH ortalaması 4,56 ve beşinci başvuruda ise TSH ortalaması 4,59 idi (Şekil 5)

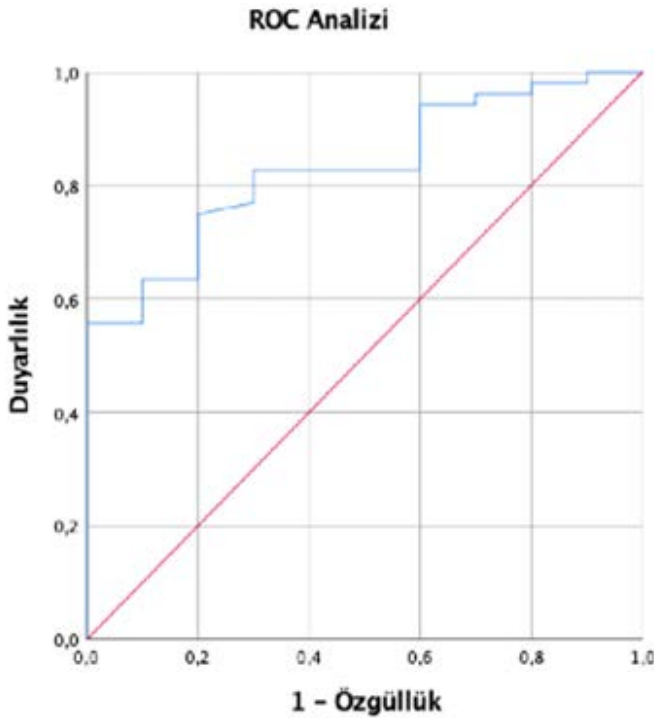
Zamana göre olguların sT4 değeri değerlendirildiğimizde olguların ilk başvuru sT4 ortalaması 0,91, birinci ay sT4 ortalaması 1,59, üçüncü ay sT4 ortalaması 1,31, altıncı ay sT4 ortalaması 1,18, on ikinci ay sT4 ortalaması 1,18, yirmi dördüncü ay sT4 ortalaması 1,26, otuzaltıncı ay sT4 ortalaması 1,3 ve beşinci başvuru sT4 ortalaması ise 1,37 idi (Şekil 4.5)

Zamana göre olguların tedavi dozu değerlendirildiğimizde olguların ilk başvuru doz ortalaması 7,14 mcg/kg/gün, birinci ay doz ortalaması 3,51 mcg/kg/gün, üçüncü ay doz ortalaması 2,35 mcg/kg/gün, altıncı ay doz ortalaması 1,8 mcg/kg/gün, on ikinci ay doz ortalaması 1,57 mcg/kg/gün, yirmi dördüncü ay doz ortalaması 1,49 mcg/kg/gün, otuzaltıncı ay doz ortalaması 1,69 mcg/kg/gün ve beşinci başvuruda ise doz ortalaması 1,44 mcg/kg/gün idi (Şekil 5)

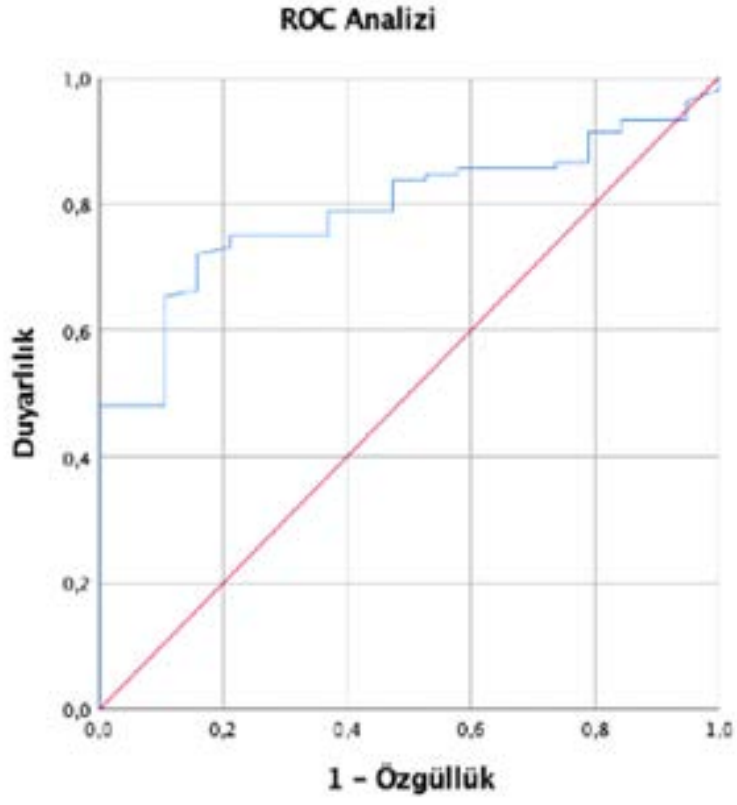


Şekil 4.6: Vizit zamanına göre olguların ortalama boy grafisi

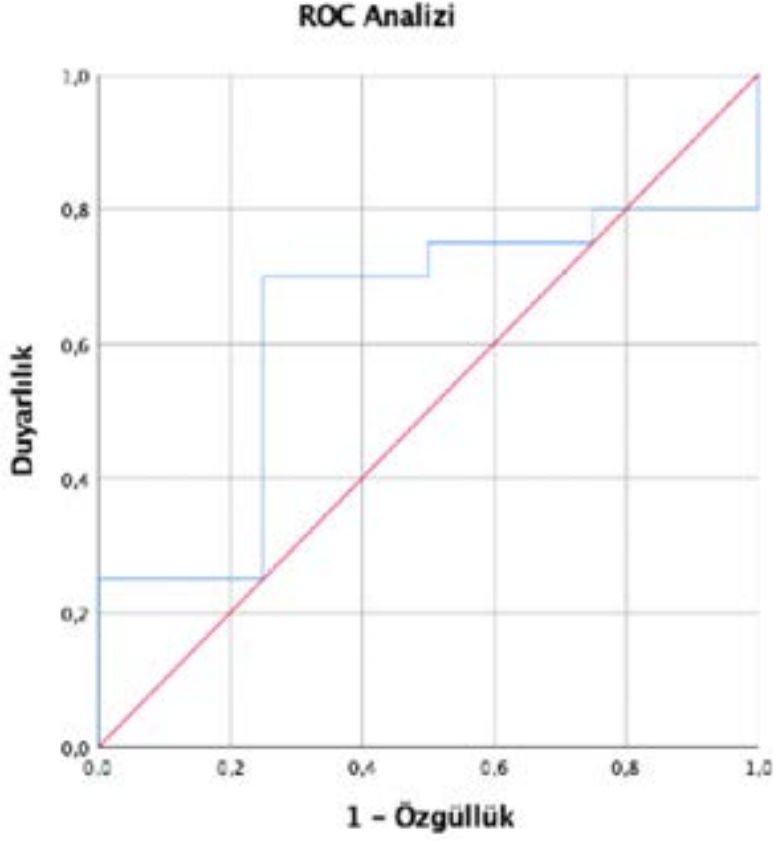
Vizit zamanına göre çocukların ortalama boy uzunluğu değerlendirildiğinde çocukların ilk başvurusunda boy ortalaması 57,78 cm, ikinci başvuruda boy ortalaması 77,58 cm, üçüncü başvuruda boy ortalaması 85,32 cm, dördüncü başvuruda boy ortalaması 92,5 cm ve beşinci başvuruda ise boy ortalaması 98,49 cm idi(Şekil 4.6)



Şekil 4.7: Tiroglobulin ve Geçici hipotiroidinin Roc analizi



Şekil 4.8: Tiroglobulin ve Kalıcı hipotiroidinin Roc analizi



Şekil 4.9: Tiroglobulin ve Subklinik hipotiroidinin Roc analizi

Tablo 4.7: Hipotiroidi çeşidine göre tiroglobulin cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık

Hipotiroidi	Cut -off	Eğri altı alan	%95 Güvencenaralığı	Duyarlılık	Özgüllük	P Değeri
Geçici	>104	0,832+0,057	0,719-0,944	%55,77	%100	0,001*
Kalıcı	>34	0,791+0,043	0,707-0,876	%72,12	%84,21	0,001*
Subklinik	>40,6	0,625+0,138	0,354-0,896	%70	%75	0,439

Geçici hipotiroidililerde ölçülen tiroglobulin değerlerinin %95 güven aralığında, cut-off 104 aldığımızda duyarlılığı %55,77, özgüllüğü %100 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Şekil 4.7,Tablo 4.7).

Kalıcı hipotiroidililerde ölçülen tiroglobulin değerlerinin %95 güven aralığında, cut-off 34 aldığımızda duyarlılığı %72,12, özgüllüğü %84,21 olarak bulundu ($p < 0,05^*$) (Sekil 8,Tablo 4.7).

Subklinik hipotiroidililerde ölçülen tiroglobulin değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 40,6 aldığımızda duyarlılığı %70, özgüllüğü %75 olarak bulundu ($p > 0,05$)(Şekil 4.9,Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Hipotiroidi çeşidine göre ilk TSH cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık

Hipotiroidi İlk TSH	Cut -off	%95 Güven aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	P Değeri
Geçici	>10,3	0,942-1	%100	%88,4	0,001*
Kalıcı	>10,5	0,970-1	%100	%75,96	0,001*
Subklinik	>10	0,858-1	%100	%25	0,001*

Geçici hipotiroidililerde ilk ölçülen TSH değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 10,3 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %88,4 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.8).

Kalıcı hipotiroidililerde ilk ölçülen TSH değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 10,5 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %75,96 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.8).

Subklinik hipotiroidililerde ilk ölçülen TSH değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 10 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %25 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Hipotiroidi çeşidine göre ilk sT4 cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık

Hipotiroidi İlk sT4	Cut -off	%95 Güven aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	P Değeri
Geçici	<0,92	0,942-1	%100	%100	0,001*
Kalıcı	<0,93	0,970-1	%100	%100	0,001*
Subklinik	<0,90	0,858-1	%100	%100	0,001*

Geçici hipotiroidililerde ilk ölçülen sT4 değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 0,92 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.9).

Kalıcı hipotiroidililerde ilk ölçülen sT4 değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 0,93 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.9).

Subklinik hipotiroidililerde ilk ölçülen sT4 değerlerinin %95 güven aralığında cut-off 0,90 aldığımızda duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 olarak bulundu ($p < 0,05^*$)(Tablo 4.9).

5.TARTIŞMA

Hipotiroidi, çocukluk döneminde en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir . Tiroid hormonları merkezi sinir ve kas iskelet sisteminin sağlıklı gelişimi için önemli olduğundan hastalığın tanısının bir an önce konulması ve tedavinin en kısa zamanda başlanması çok önemlidir.

Yenidoğan döneminde genellikle hipotiroidi belirtileri aşikar olmadığından bu dönemde sadece klinik bulgularla tanı koymak zordur. Bu durum tanı ve tedavide aksamaya yol açarak, nörogelişimsel gecikmeye neden olmaktadır. Bundan dolayı yenidoğan döneminde hipotiroidi tarama programları yürütülmektedir. Hastalara erken tanı konulması ve erken tedavisinin başlanması durumunda bu gecikmeler engellenebilmektedir.

Bu çalışmada prematüre ve miadında doğan ve ortalama ilk 98 gün içerisinde hipotiroidi tanısı almış hastalar incelenmiş ve hipotiroidi alt tipleri olan subklinik, geçici ve kalıcı hipotiroidi oranları belirlenmiş, klinik, tedavi zamanı, dozu ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Bekhit ve arkadaşlarının 208 hipotiroidili hasta ile yaptığı çalışmada vakaların %43,6 kız, %56,4 erkek olarak saptanmıştı (Bekhit ve Yousef, 2013). Ravazi ve arkadaşlarının 164 hipotiroidili hasta ile yaptığı benzer bir çalışmada cinsiyet dağılımına bakıldığında %49,4 kız, %50,6 erkek olarak saptanmıştı (Razavi ve Mohammadi, 2016). Çalışmamıza dâhil edilen 209 hastanın %55'i erkek, %45'si kızdı. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı Bekhit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla benzer özellik gösterirken, Ravazi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan oldukça farklıydı. Bu durum hasta sayılarımızdaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet dağılımı değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda erkeklerin %27'si geçici hipotiroidi, %57,4 kalıcı hipotiroidi, %15,7 ise subklinik hipotiroidi saptanırken, kızların %33'si geçici hipotiroidi, %60,6'sı kalıcı hipotiroidi, %6,4'ü ise subklinik hipotiroidi olarak tespit edildi.

Scavone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, geçici ve kalıcı hipotiroidili hastarda prematürite ve düşük doğum ağırlığı oranı değerlendirilmiş ve geçici veya kalıcı hipotiroidi ile prematürite ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Scavone et al, 2018). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kalıcı hipotiroidi,

geçici hipotiroidi ve subklinik hipotiroidinin prematürite ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Çalışmamız Scavone ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer özellikler gösterse de farklı olarak subklinik hipotiroidilerde çalışmamıza dâhil edilmişti. Fu ve arkadaşları geçici ve kalıcı hipotiroidili hastalarda doğum haftası ve cinsiyet dağılımı değerlendirmişler ve geçici veya kalıcı hipotiroidi ile doğum haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet arasında ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardı (Fu, 2017). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kalıcı, geçici ve subklinik hipotiroidi ile doğum ağırlığı, doğum haftası ve cinsiyet arasında ilişkili olmadığı tespit edildi.

Literatürde Down sendromlu (DS) hastalarda hipotiroidi %1,5-6 oranında tespit edilmiştir ve bunların %25,3-%60 arasında değişen oranda subklinik hipotiroidi görülmektedir (King ve Gorman , 2014). Ford ve arkadaşları hipotiroidi nedeniyle takip edilen DS hastalarda kalıcı primer hipotiroidi oranını %72,7 ve geçici hipotiroidi oranını %27,3 olarak saptanmıştır. Hastalarımızın %10,5'i Down Sendromlu idi ve bunların %1,6 (1)'sında geçici hipotiroidi , %14,6(18)'sında kalıcı hipotiroidi , %12,5(3)'ünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır . Bu farklılığın nedeni tarama programının yapılaş şekli , tarama programlarındaki kesim değeri farklılığı ve taramanın yapıldığı gün ve etnik yapının farklılığı olabilir.

Bekhit ve arkadaşlarının yaptığı ve 208 hipotiroidili hastanın dâhil edildiği bir çalışmada hastaların %82,3'ünde kalıcı hipotiroidi ve %17,7 geçici hipotiroidi saptanmıştır (Bekhit ve Yousef, 2013). Benzer bir çalışmada Razavi ve arkadaşlarının yaptığı ve 164 hipotiroidili hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların %64'ünde kalıcı hipotiroidi ve %36'sında geçici hipotiroidi saptanmıştır (Razavi ve Mohammadi, 2016). Scavone ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise hastaların %65,5'inde kalıcı hipotiroidi ve %34,5'inde ise geçici hipotiroidi saptanmıştır (Scavone et al, 2018). Bizim çalışmamızdaki hipotiroidili hastaların %29,7'sinde geçici hipotiroidi, %58,9'unda kalıcı hipotiroidi ve %11,5'inde subklinik hipotiroidi saptanmış olup, çalışmamızdaki oranlar ile Bekhit, Razavi, Scavone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardaki oranlar farklıydı. Bunun nedeni muhtemelen coğrafi özelliklerin ve etnik kökenlerin farklı olduğu çalışma gruplarından kaynaklanmaktadır.

Razavi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortama tanı günü 41 gün ve tedavi süresi 36 ay olarak tespit edilmiştir (Razavi ve Mohammadi, 2016). Kang ve arkadaşlarının yaptıkları bir benzer bir çalışmada ortalama tanı günü 23 gün ve tedavi süresi 36 ay olarak tespit edilmiştir (Kang et al, 2017). Chung ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada

hastalar, 36 ay takip edilmiş, ilk başvuru günü ortalama 98 gün ve tedavi süresi 41 ay idi (Chung, 2017). Bizim çalışmamızda ortalama tanı günü ve tedavi süresi olarak Ravazi ve Kang'ın çalışmalarına göre daha uzundu.

Bekhit ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kalıcı hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 58, geçici hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 28,5'di ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Ravazi ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada kalıcı hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 37,19 geçici hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri ise 22,93'dü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (Bekhit ve Yousef, 2013). Scavone ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kalıcı hipotiroidi olanlarda tanı anındaki TSH değeri 73,3 geçici hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri ise 24,2 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Bizim çalışmamızda kalıcı hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 39, geçici hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 23,5 ve subklinik hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değeri 7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda geçici ve kalıcı hipotiroidililerde tanı anındaki TSH değerleri benzerdi. Hem geçici hem de kalıcı hipotiroidililerde, subklinik hipotiroidililere göre tanı anındaki TSH değeri daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bizim çalışmamızdaki kalıcı ve geçici hipotiroidililerin ilk tanı anındaki TSH değerleri, Bekhit, Ravazi ve Scavone'nin yaptıkları çalışmalardan farklıydı. Sonucun farklı olmasının nedeni çalışmamızda bazı geçici hipotiroidi hastalarının ilk Tsh değerlerinin 100mlu/l'den üzerinde olması ve subklinik hipotiroidili hastaların da çalışmaya dâhil edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastaların ilk Tsh değerlerinin hipotiroidi prognozunu tahmin etmek için uygun bir ölçüt olmadığı saptanmıştır.

Scavone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk başvuruda ölçülen TSH için cut off değeri 90 ve bu cut off değerine göre duyarlılık %47,37 ve %85 özgüllük saptanmıştır (Scavone et al, 2018). Fu ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ilk başvuruda ölçülen TSH için cut off değeri 97,1, duyarlılık %84,56, özgüllük %52,94 saptanmıştır. Aynı çalışmada tanı anındaki sT4 için cut off değeri 4,6, duyarlılık %60,29, özgüllük %69,85 saptanmıştır (Fu, 2017). Kang ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada tanı anındaki TSH için cut off değeri 31, %72,2 duyarlılık, %83,3 saptanmıştır (Kang et al, 2017). Bizim çalışmamızda geçici hipotiroidililerde tanı anında ölçülen TSH için cut off değeri 10,3, duyarlılık %100, özgüllük %88,4 olarak saptandı. Kalıcı hipotiroidililerde tanı anında ölçülen TSH için cut off değeri 10,5, duyarlılık %100, özgüllük %75,96 olarak

saptanmıştır. Subklinik hipotioidililerde tanı anında ölçülen TSH için cut off değeri 10, duyarlılık %100, özgüllük %25 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda geçici hipotioidililerde tanı anında ölçülen sT4 için cut off değeri 0,92, duyarlılık %100, özgüllük %100 olarak saptanmıştır. Kalıcı hipotioidililerde tanı anında ölçülen sT4 için cut off değeri 0,93, duyarlılık %100, özgüllük %100 olarak saptanmıştır. Subklinik hipotioidililerde, tanı anında ölçülen sT4 için cut off değeri 0,90, duyarlılık %100, özgüllük %100 olarak saptandı.

Bu çalışmada geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında tanı anındaki Tiroglobulin cut-off değeri 104, 34, 40,6, duyarlılık %55,77, %72,12, %70, özgüllük %100,%84,21, %75 olarak saptandı. Bu alanda yapılan çalışmalar Tiroglobulin değerlerini kapsamadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Hipotiroidi görülme sıklığı toplumdan topluma değişmektedir. Bu çalışma ile merkezimizde takip edilen hipotiroidili hastaların kalıcı, subklinik ve geçici olma sıklık değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız %29,7 geçici hipotiroidi, % 58,9 kalıcı hipotiroidi ve % 11,5 subklinik hipotiroidi hasta olarak sonuçlandı.

Sonuç olarak literatüre göre çocukluk çağında hipotiroidi ile takip edilen vakaların çoğunluğunu geçici hipotiroidili vakalar oluşturur (Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat review. *Transl Pediatr* 2017;17;6(4):349-358), Bu çalışmada 2011-2019 yılları arasında hipotiroidi ile takip edilen hastalarımızın çoğu kalıcı hipotiroidi idi. Bu çalışmada sınırlı bir süredeki başvuran hastalar, çalışmaya kabul edilmiştir ve vakalar ayrıca subklinik hipotiroidi olarak sınıflamaya dâhil edilmiştir. Ek olarak hastanemiz bölge hastanesi olduğu için özellikli vakaların toplandığı merkez hastanedir. Bu nedenlerle çalışmamızın sonuçları etkilenmiş olabilir. Daha geniş kapsamlı çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen, 3 gün–4 yaş arasındaki 62 geçici hipotiroidi, 123 kalıcı hipotiroidi ve 24 subklinik hipotiroidi hastası olmak üzere toplam 209 hipotiroidili hasta değerlendirildi.

1-Hem geçici hem de kalıcı hipotiroidi olanların TSH değerleri kıyaslandığında, kalıcı hipotiroidi olanlarda TSH, subklinik hipotiroidi olanlardan daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

2- Geçici hipotiroidi olanların ilk TSH değerleri kalıcı hipotiroidi olanlarla kıyaslandığında, geçici hipotiroidi olanlarda TSH, kalıcı hipotiroidi olanlardan daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$).

3-Geçici hipotiroidi olanlarda tiroid volümü kalıcı hipotiroidi olanlardan olarak daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

4-Down sendromu olanlarda geçici ve subklinik hipotiroidi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kalıcı hipotiroidi olan Down sendromlular ise geçici ve subklinik olanlara göre daha fazla orana sahipti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

5-Subklinik hipotiroidisi olanlarda tiroid volümü açısından geçici ve kalıcı hipotiroidi olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

6-Hipotiroidi çeşidine göre cinsiyet, doğum yöntemi, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

7-Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında tiroglobulin değerleri açısından cut-off 104, 34, 40,6, duyarlılık %55,77, %72,12, %70, özgüllük %100,%84,21, %75 olarak saptandı.

8- Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında ilk TSH cut-off değerleri 10,3, 10,5, 10 duyarlılık %100, %100, %100, özgüllük %88,4, %75,96, %25 olarak saptandı,

9- Geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında ilk sT4 cut-off değerleri sırasıyla 0,92, 0,93, 0,90; duyarlılık %100, %100, %100, özgüllük %100, %100, %100 olarak saptandı.

Sonuç olarak;

— Hipotiroidi, çocuklarda erken dönemde tanı konulmadığında ve tedavi edilmediğinde büyümeyi ve nöronal gelişimi etkileyen önemli bir endokrin hastalıktır.

— Hipotiroidi etiyolojisinin ve çeşidinin belirlenmesi, hastaların tedavi ve takiplerinde önemli rol oynar.

— Hipotiroidi hastaların çoğunda kalıcı hipotiroidi önemli bir yer tutmaya devam etmektedir.

— Büyüme gelişme geriliği ve mental geriliği olan her hastada hipotiroidi göz önünde bulundurulmalıdır.

— Hipotiroidi erken dönemde fark edildiğinde, hipotiroidinin neden olabileceği sorunlar da engellenebileceğinden, toplumun daha fazla bilinçlendirilmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

— Subklinik, geçici ve kalıcı hipotiroidili hastaların kıyaslandığı çalışmalar sınırlı ve bundan dolayı hipotiroidili hastalarla ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

- Lafranchi S. Congenital Hypothyroidism: Etiologies, Diagnosis, and Management. *Thyroid* 1999;9(7):735-740.
- Pankaj Agrawal, Rajeev Philip¹, Sanjay Saran², Manish Gutch², Mohd Sayed Razi², Puspalata Agroiya³, Keshavkumar Gupta. Congenital hypothyroidism review article. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015;19(2):221-228.
- Patrick Hanley, MD; Katherine Lord, MD; Andrew J. Bauer, MD. Thyroid Disorders In Children And Adolescents A Review. *Jama Pediatrics* 2016;E1-E12
- Nuvarte Setian. Hypothyroidism In Children: Diagnosis And Treatment Review Article. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S209-216:
- Counts D, Varma SK. Hypothyroidism in Children. An official Journal of the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics in Review* 2009;30;251
- Agrawal P, Philip R, Saran S, Gutch M, Razi MS, Agroiya P, Gupta K. Congenital hypothyroidism Review. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015;19(2):221-227.
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism review. *RASTogi and LaFranchi Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:17.
- Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Adis* 2017;1-11.
- LaFranchi, S.H. (2011) Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (10) , 2959-2967.
- Jacobsen, B.B. Brandt, N.J. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child* 1981;56 (2) , 134-136.
- Osborn M. Lucy, D.G.T. First R. Lewis Zenel A. Joseph. *Pediatrici. Güneş Kitapevi* 2017
- Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat review. *Transl Pediatr* 2017;17;6(4):349-358
- Desai MP. Thyroid Function In Children. Supplement To *Japı* 2011;59:35-42.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Rasmussen UF, Fliers E. et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;1-13.
- Buluş AD, Andıran N. Çocuk ve Adolesanlarda Tiroid Hastalıkları Derleme. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2015;6(5):48-53.

- Bhavani, N. (2011) Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(2):117-120.
- Brown, R.S., Bellisario, R.L., Botero, D., Fournier, L., Abrams, C.A., Cowger, M.L. et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996;81 (3): 1147-1151.
- Rastogi, M.V., LaFranchi, S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5-17.
- Parks, J.S., Lin, M., Grosse, S.D., Hinton, C.F., Drummond-Borg, M., Borgfeld, L. et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*, 2010;125(2):54-63.
- Catli G , Abaci A ,Büyükgebiz, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27(11-12): 1049–1057.
- Monzani A, Prodam F, Bellone S, Bona G. Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid Diseases in Childhood: Recent Advances from Basic Science to Clinical Practice*, 2015;195-202.
- Shriraam M, Sridhar M. Subclinical Hypothyroidism in Children Review. *Indian Pediatrics* 2014;51:889-895.
- Alpcan A, Ergür AT, Tursun S. Çocukluk Çağının Gizli Tehlikesi ; Subklinik Hipotiroidi Derleme. *Ortadoğu Medical Journal* 2017;9 (1): 34-38.
- Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 1912;97:219– 248.
- Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 2014; 13 (4-5), 391-397.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43 (1), 55-68.
- Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23(2):142-50.
- Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*;2014;170 (6), R241- 252.
- Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64:82-90.

- Pyzik A , Grywalska E , Matyjaszek-Matuszek B , Roliński J . Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res* 2015; 979167.
- Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L. et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164 (6):943-950.
- Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J* 2013;1(4):243-250.
- Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest.* 2006;116 (10):2622-2632.
- McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K. et al . IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26 (3):335-346.
- Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1700-1705.
- Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. (2009). Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 19 (4),361- 367
- Erol I, Saygi S, Alehan F. (2011). Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*, 45 (6), 420-422.
- Wiersinga WM. (2001). Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res*, 56 Suppl. 1, 74–81
- Chung ML. Incidence and Risk Factor of Permanent Hypothyroidism in Preterm Infants. *Chung, J Neonatal Biol* 2017;6(2):1-4
- Bekhit OEM, Yousef RM. Permanent and transient congenital hypothyroidism in faypum: A descriptive retrospective study. *PLoS One* 2013;8(6):1-5.
- Razavi Z, Mohammadi L. Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Hamadan West Province of Iran. *Int J Endocrinol Metab.* 2016; 14(4):e38256.
- M, Carboni E, Stefanelli E, Romano G, Vero A, Giancotti L. Et Al. Prediction Of Transient Or Permanent Congenital Hypothyroidism From Initial Thyroid Stimulating Hormone Levels. *Indian Pediatrics* 2018;55(15):1059-1061.
- Fu C, Luo S, Li Y, Li O, Hu X, Li M. Et Al. The Incidence Of Congenital Hypothyroidism (CH) In Guangxi, China And The Predictors Of Permanent And Transient CH. *Endocrine Connections* 2017;6:926-934

- Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. *Pediatrics and Neonatology* 2017;1e7
- King K, Gorman CO, Gallaghe S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* (2014) 183:1–6
- Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisinde normaller ve referanslar. *Çocuk Endokrinolojisi Nobel Tıp Kitapevi* 31:932
- Semiz S, Şenol U, Bircan O, Gümüşlü S, Akçürin S, Bircan İ. Thyroid gland volume and urinary iodine excretion in children 6-11 years old in a endemic area. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:245-251
- Kurtoğlu S, Covut İE, Kendirci M, Uzum K, Durak AC, Kırıs A. Normal thyroid volume of children in Turkey: Pilot study in Kayseri province. *IDD Newsletter* 1995;11:41-42
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler E, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
- Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *Jornalde Pediatria* 2007;83(5):209-215.