



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ ÇOCUKLARDA
EPIKARD YAĞ DOKU KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gaye AŞIK

KIRIKKALE-2016



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ ÇOCUKLARDA
EPİKARD YAĞ DOKU KALINLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gaye AŞIK

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ayça TÖREL ERGÜR

KIRIKKALE-2016

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/11/2016

İmza

Prof.Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

İmza

Prof.Dr. Ayça TÖREL ERGÜR
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye

İmza

Prof.Dr. Mehmet Cüneyt ENSARİ
Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı AD
Üye

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, yoğun iş temposu arasında çok değerli vakitlerini ayırarak destek ve yardımlarını esirgemeyen, tezimi en az benim kadar sahiplenen ve önemseyen, akademik kariyerime başladığım günden beri tecrübeleriyle bana ışık tutan, her zaman pozitif enerjisi ile bana renk katan, tez canlılığı ile çalışmalarımı hızlandıran, cana yakınlığı ile bana güven veren, duygusallığı ile zaman zaman beni utandıran, sosyal yaşantısına ve başarılarına hayran olduğum, her zaman örnek alacağım Tez Danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayça Törel Ergür'e teşekkür ederim.

Çalışma grubundaki olguların ekokardiyografik incelemelerini yaparak görüş ve deneyimlerini benimle paylaşan, pozitif bakış açısı ile beni rahatlatan, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cihat Şanlı'ya teşekkür ederim.

Tecrübe ve bilgi birikimleriyle kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Didem Aliefendioğlu, Prof. Dr. Selda Bülbül Hıznel, Prof. Dr. Yahya Kemal Yavuz Gürer, Prof. Dr. Cüneyt Ensari, Prof. Dr. Hacer Fulya Gülerman, Prof. Dr. Banu Çelikel Acar ve Doç. Dr. Meryem Albayrak'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen, akademik kariyerime devam etmemde sağladıkları destekle en zor günlerimde yanımda olan kıymetlilerim anne ve babama teşekkür ederim.

Kırıkkale'deki çalışma sürecim boyunca yanımda olan uzman doktorlarımıza, yan dal asistanlarımıza, asistan doktor arkadaşlarıma ve hemşirelerimize teşekkür ederim.

Kardeşim Sultan Aşık'a ithafen...

Dr. Gaye AŞIK

Kırıkkale 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
KISALTMA VE SİMGELER.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	xiv
RESİMLER LİSTESİ.....	xv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tiroid bezi ve Fonksiyonları.....	3
2.1.1.Anatomi ve Embriyoloji.....	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	5
2.1.3.Fetus ve Yenidoğanda Tiroid Fizyolojisi.....	10
2.1.4.Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	11
2.1.5.Tiroid Muayenesi.....	16
2.1.6.Tiroid Fonksiyon Testleri.....	17
2.1.7.Tiroid Ve Ultrasonografi.....	22
2.2.Tiroid Hastalıkları.....	23
2.2.1. Hipertiroidizm.....	25
2.2.1.1. Subklinik Hipertiroidi.....	26
2.2.2. Aşık Hipotiroidizm.....	26
2.2.2.1.Subklinik Hipotiroidi Tanımı.....	35
2.2.2.2. Subklinik hipotiroidi prevalansı.....	36
2.2.2.3. Subklinik hipotiroidi nedenleri.....	37

2.2.2.4. Subklinik hipotiroidi ve klinik bulgular	38
2.2.2.5. Subklinik hipotiroidinin diğ er sistemler üzerine etkileri	39
2.2.2.5.1. Subklinik hipotiroidi ve dislipidemi	39
2.2.2.5.2. Subklinik hipotiroidi ve karbonhidrat metabolizması.....	43
2.2.2.5.3. Subklinik hipotiroidi ve kognitif fonksiyonlar	43
2.2.2.5.4. Subklinik hipotiroidi ve nöromusküler fonksiyonlar.....	45
2.2.2.5.5. Subklinik hipotiroidi ve kardiyak fonksiyonlar	45
2.2.2.5.6. Subklinik hipotiroidi ve büyüme gelişme.....	46
2.2.2.6. Subklinik hipotiroidi ve klinik seyir	47
2.2.2.7. Subklinik hipotiroidi ve tedavi	48
2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu	53
2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Anatomisi ve Fizyolojisi.....	53
2.3.2. Patofizyoloji	56
2.3.3. Epikardiyal Yağ Dokusu ve klinik bulgular	57
3. MATERYAL VE METOT	61
3.1. Grupların Özellikleri Ve Değerlendirilen Parametreler.....	61
3.2. İstatistiksel Yöntem	65
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ.....	91
7. KAYNAKLAR.....	93
8. EKLER	111
1. Türk erkek çocukların VKİ persentil eğrileri	
2. Türk kız çocukların VKİ persentil eğrileri	
3. Türk kız çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri	
4. Türk erkek çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri	
5. Olgu Rapor Formu	

ÖZET

AŞIK G., Subklinik Hipotiroidi Saptanan Çocuklarda Epikard Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Amaç: Çocukluk çağı aşikar hipotiroidi bir çok sistemi olumsuz etkileyen ve tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Ancak subklinik hipotiroidi (SH) olarak tanımlanan aşikarlaşmamış olgularda diğer sistemler üzerine olan etkiler net olarak bilinmemekte ve tedavi verilmesi konusunda ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır. Üstelik SH aşikar hipotiroidiye dönüşmeden uzun yıllar devam edebilmektedir. Kardiyovasküler sistem aşikar hipotiroidide olumsuz etkilenen ana sistemlerden biridir. Epikardiyal yağ doku kalınlığının (EYD) ise kardiyovasküler riskler açısından önemli bir marker olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda SH'nin çocuklarda EYD kalınlığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrin Polikliniğinde 1-18 yaş arası 50 SH tanısı olan (SH grubu) ve 50 tiroid disfonksiyonu olmayan sağlıklı çocuk (kontrol grubu) olmak üzere toplam 100 olgu dahil edildi. SH tanısı üst limitten hafif yüksek TSH (4.2mIU/L) ve normal serbest T4-T3 düzeyleri ile konuldu. Hastaların klinik bulguları ve TSH, sT3, sT4 yaşa göre değerlendirilerek medikal tedavi (LT4) kararı verildi. SH tanısı alan tüm olguların detaylı anamnezi alındıktan sonra antropometri (takvim yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ), fizik muayene ve tiroid muayeneleri (WHO UNICEF) değerlendirildi. Tiroid disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH), tiroid antikorları, spot idrar iyot miktarı, hemogram, ferritin, çinko, D vitamini (25OHD), B12 vitamini, folik asit bakıldı. Serum lipid ve homosistein düzeyleri koroner arter hastalığını ekarte etmek için bakıldı. SH ve kontrol grubundaki tüm olgulara EYD kalınlığını değerlendirmek amacıyla çocuk kardiyoloji polikliniğinde transtorasik ekokardiyografi ile milimetre cinsinden ölçümler yapıldı. Medikal tedavi alan (SH1) ve almayan (SH2) tüm SH grubundaki hastaların EYD kalınlığı 0. (EYD0) ve 6. ayda (EYD6) değerlendirildi. Çalışmada toplanan veriler, SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada yer alan SH grubu hastaların yaş ortalaması $8,9\pm 4,2$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $8,7\pm 4,4$ yıl idi. SH'li çocuklarda cinsiyet dağılımı %52 (n=26) kız,

%48 (n=24) erkek idi. Kontrol grubunun %52'sini (n=26) kız cinsiyet oluştururken, %48'i (n=24) erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. SH'li olguların %58'i prepubertal, %42'si pubertal; kontrol grubundaki olguların %56'i prepubertal, %44'ü pubertaldi. SH ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde; VA, boy, VKİ ve puberte parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. SH ve kontrol grubu hastalara ait tiroid fonksiyonları incelendiğinde; her iki grup arasında TSH ve sT3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varken, sT4 düzeyinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Kontrol grubunda yer alan çocuklara ait EYD ölçüsü ortalama $2,11 \pm 0,52$ mm olarak saptandı. SH1 grubuna ait EYD0 kalınlığı ortalama $4,08 \pm 1,41$ mm; SH2 grubuna ait EYD0 kalınlığı ortalama $4,31 \pm 1,09$ mm olarak saptandı. Bunun yanı sıra SH1 grubunda ortalama EYD6 kalınlığı $3,65 \pm 1,27$ mm olarak tespit edilirken SH2 grubunda EYD6 kalınlığı $4,16 \pm 1,10$ mm olarak tespit edildi. SH1 grubunda daha belirgin olmakla birlikte, SH1 ve SH2 grubunda EYD6'da EYD0'a göre azalma olduğu tespit edildi. SH ve kontrol grubunda yaş arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı. SH ve kontrol grubu olguların pubertal dönemdeki EYD kalınlığının prepubertal döneme göre arttığı tespit edildi. SH grubunda VKİ persentili arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı. SH grubundaki EYD değerleri ile Anti TPO, Anti TG otoantikoları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Özellikle Anti TPO'nun pozitif değer almasıyla EYD kalınlığı artmaktaydı. SH grubundaki EYD değerleri ile spot idrar iyot düzeyi arasında ilişki saptanmadı. SH grubundaki EYD değerleri ile tiroid boyutu arasında ilişki saptanmadı. SH grubundaki çocuklarda tiroid parankim ölçüsünün heterojenitesi arttıkça EYD kalınlığının da arttığı saptandı.

Sonuç: SH'li çocuklarda, epikard yağ dokusu kalınlığı tiroid disfonksiyonu olmayan çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu araştırma SH'li çocuklarda henüz aşikar hipotiroidi gelişmeden KVS üzerine olumsuz etkilerinin başladığını düşündürmektedir. Belki de ileride EYD, SH'li çocuklarda tedavi başlama kriteri olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Subklinik Hipotiroidi, Epikard Yağ Dokusu

ABSTRACT

AŞIK G., Evaluation of Epicardial Adipose Tissue Thickness in Children Detected Subclinical Hypothyroidism. Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Dissertation, Kırıkkale, 2016

Objective: Childhood overt hypothyroidism is a chronic disease that affects various components of body adversely and which requires treatment. However, the effects of other systems are not clarified in cases that had diagnosed with subclinical but not overt hypothyroidism (SH), there is no consensus in terms of the approaches of patients being treated. Moreover, SH may continue for many years, even they have converted to overt hypothyroidism. Cardiovascular system (CVS) is one of the common systems, which hypothyroidism adversely affects. It is already known that Epicardial adipose tissue thickness (EAT) is an important marker in terms of the cardiovascular risks. The aim of this study was to evaluate the effect of SH on the EAT thickness in children.

Material and method The study included were 100 cases which are 1-18 years had categorized in two groups; control group (50 children), who had no signs of thyroidal dysfunction and case group (50 children) who had diagnosed with SH in Pediatric Endocrinology in Kırıkkale University, Faculty of Medicine are recruited in the study. SH was diagnosed according to the slightly higher TSH than the upper limit (4.2mU/L), normal free T4 and T3 levels. Medical treatment (LT4) was decided according to the levels of TSH, sT3, sT4 and clinical status. After the detailed history of all cases were acquired, anthropometric evaluation (chronological age, bone age, body weight, height, BMI), physical examination and thyroid examinations (WHO UNICEF) were evaluated. Thyroid function tests (sT3, sT4, TSH), thyroid antibodies, spot urine iodine amount, hemogram, ferritin, zinc, vitamin D (25OHD), vitamin B12, folic acid were performed to evaluate thyroid dysfunction. Serum lipid and homocysteine levels were measured to exclude coronary artery disease. EAT was assessed in all cases, with transthoracic echocardiographic measurements in pediatric cardiology clinic. The SH cases were classified into two groups in terms of medical treatment. EAT thickness was measured in patients with treated group (SH1) and non-treated group (SH2) at 0. (EAT0) and at 6 months (EAT 6).

SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) program was used in the statistical analysis. The level of significance was determined as $p < 0,05$

Results In this study, mean age of SH group was 8.9 ± 4.2 years and mean age of control group was 8.7 ± 4.4 years. 52% (n = 26) of the SH group were girls and 48% (n = 24) were boys; 52% (n = 26) of the control group were girls and 48% (n = 24) were boys. 58% of the SH group were prepubertal, 42% were pubertal; 56% of the control group were prepubertal and 44% were pubertal. There were no difference in anthropometric (body weight, height, BMI, and puberty) features between SH and control groups. There were statistically significant differences in TSH and sT3 values between SH and control groups, while no significant difference was found between sT4 levels. The mean value of the EAT in control group was $2,11 \pm 0,52$ mm. Mean of EAT0 was $4,08 \pm 1,41$ in group SH1 and mean of EAT0 was $4,31 \pm 1,09$ mm in group SH2. In addition, mean of EAT6 was $3.65 \pm 1,27$ mm in group SH1 and mean of EAT6 was $4,16 \pm 1,10$ in group SH2. Although there were a decrease in both group SH1 and SH2, at EAT6 compared to the EAT0, and this decrease was more significant in group SH1. The EAT thickness was higher in older ages in both SH and control groups and EAT thickness were also higher at pubertal period than prepubertal period. EAT thickness were also increased as the BMI percentile increased. Statistically significant correlations were found between EAT thickness and the anti-TPO, anti-Tg antibodies. EAT thickness measurement was especially increased in cases whose had positive Anti TPO. There was no relationship between EAT values and spot urine iodine level. There was no relationship between EAT values and thyroid size. EAT thickness was higher in the cases whom had thyroid parenchyma heterogeneity.

Conclusion: In our study, children with subclinical hypothyroidism had significantly higher Epicardial adipose tissue thickness than children without thyroid dysfunction This study suggests that subclinical hypothyroidism effects adversely the cardiovascular system in children before hypothyroidism become overt. In future this data may be used as a marker at the begining of LT4 treatment in SH with children.

Keywords: Subclinical Hypothyroidism, Epicardial Adipose Tissue

KISALTMA VE SİMGELER**ACTH: Adrenokortiko Tropik Hormon****Anti-TG: Anti-tiroglobulin****Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz****CETP: Kolesterol ester transfer protein****DİT: Diiyodotirozin****DM: Diabetes Mellitus****DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü****EF: Ejeksiyon Fraksiyonu****EKG: Elektrokardiyografi****EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu****FSH: Folikül Uyarıcı Hormon****GH: Büyüme (GH) Hormonu****hCG: İnsan Koryonik Gonadotropini****HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol****HL: Hepatik Lipaz****HMG CoA: Hidroksimetilglutaril Koenzim A****HOMA-IR: Homeostasis model assesment index****HPT: hipotalamik-pitüiter-tiroid****İTA: İnferior Tiroid Arter****TK: Total kolesterol****LATS Long acting thyroid stimulator****LCAT: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz****LDL: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol****LH: Luteizan Hormon****LV: Sol ventrikül****L-T4: Levotiroksin**

MİT: Monoiyodotirozin
MCP-1: Monosit Kemoreaktan Protein-1
MPI: Myokardiyal Performans İndeksi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA Mesajcı Ribonükleik Asit
NGF: Nöronal Büyüme Faktörü
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
RDK: Rölatif Duvar Kalınlığı
RT3: Revers Triiyodotriyonin
S: Doku Doppler ekokardiyografi ventrikül sistol dalgası
SDS: Standart Deviasyon Skoru
SH: Subklinik Hipotiroidi
sT3: Serbest Triiyotironin
sT4: Serbest Tiroksin
STA: Süperior Tiroid Arter
SYA: Serbest Yağ Asitleri
TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
TG: Trigliserid
TR: Tiroid hormon reseptörleri
TRAb: TSH reseptör antikorları TRAb
TRH: tirotropin salgılatıcı hormon
TSH: Tiroid Stimule edici (uyarıcı) Hormon
USG: Ultrasonografi
VKI: Vücut kitle indeksi
VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) evrelemesine göre Guatr boyutlarının derecelendirilmesi

Tablo 2. ICDD VE DSÖ tarafından önerilen yaşa göre önerilen günlük iyot alım miktarları

Tablo 3. İyot beslenmesi göstergesi olarak idrar iyot atılımı

Tablo 4. Aşık ar Hipotiroidi semptomları ve bulguları

Tablo 5. İyot eksikliğine neden olabilen faktörler

Tablo 6. Yaşa göre normal tiroid hormonları değerleri

Tablo 7. Subklinik Hipotiroidi Nedenleri

Tablo 8. Subklinik Hipotiroidi Semptom ve Bulgular

Tablo 9. Subklinik hipotiroidi ve aşık ar hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi

Tablo 10. Tiroid hastalıklarında kardiyovasküler fonksiyonlardaki değişimler

Tablo 11. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom kriterleri

Tablo 12. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Cinsiyet Verileri

Tablo 13. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Yaş Verileri

Tablo 14. SH ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 15. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Laboratuvar Değerleri

Tablo 16. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Tiroid Fonksiyon Testleri ve EYD0 Değerleri

Tablo 17. SH Grubu Hastalara Ait EYD Değerleri ile Yaş, VKİ, Anti TPO, Anti Tg, Spot İdrarda İyot Tiroid Parankim ve Tiroid Boyutu Parametreleri Arasındaki İlişki

Tablo 18. SH ve Kontrol Grubu Hastaların Prepubertal ve Pubertal EYD0 Değerlerini Karılaştırılması

Tablo 19. Tedavi Alan ve Almayan SH Grubu Hastaların EYD0 ve EYD6 Değerlerinin Karılaştırılması

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid Bezi Damar ve Kas Yapısı

Şekil 2. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı

Şekil 3. Tiroid hormon sentezi ve salınımı

Şekil 4. Dolaşımında tiroid hormonları

Şekil 5. Hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı

Şekil 6. Tiroid hormonlarının sistemler üzerine etkileri

Şekil 7. Serum TSH'ın sirkadyan ritmi

Şekil 8: TSH ve sT4 arasında log-lineer ilişkisi

Şekil 9. Tiroid hormon bozuklukları

Şekil 10. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı

Şekil 11. Aşırı Hipotiroidi ayırıcı tanısı ve nedenleri

Şekil 12. Yenidoğan döneminde tiroid fonksiyon bozukluğu ayırıcı tanısı

Şekil 13. Hipotiroidi ve Subklinik hipotiroidi ilişkisi

Şekil 14. Lipid metabolizması

Şekil 15. Tiroid fonksiyon bozukluğunda takip ve tedavi algoritması

Şekil 16. Transtorasik ekokardiyografi ile EYD kalınlığı ölçümü

Grafik 1. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Cinsiyet Verilerini Gösteren Grafik (%)

Grafik 2. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Yaş Verilerini Gösteren Grafik (%)

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Fetus ve Fetal guatr 2D ultrason görüntüsü

Resim 2. Tiroid bezinin ultrasonografik görünümü

Resim 3. Konjenital hipotiroidi

Resim 4. Çocuklarda Subklinik Hipotiroidi ve Aşık Hipotiroidinin durumu

Resim 5. Epikardiyal Yağ Dokusunun görünümü

Resim 6. Epikardiyal Yağ Dokusunun intraoperatif görünümü

Resim 7. EKO ile Epikardiyal Yağ Dokusu ölçümü



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonları vücutta organ sistemlerinin tamamına yakınının fonksiyonunu etkileyen, bebeklerde özellikle beyin ve somatik gelişim, çocuk ve adolesanlarda metabolik aktiviteler için kritik önem taşıyan hormonlardır. Tiroid bezinden tiroid hormon üretim ve salınımı hipotalamik-pitüiter-tiroid (HPT) aksı tarafından düzenlenir. Vücutta tiroid hormonlarında yetersizlik olması hipotiroidi, serbest tiroid hormonlarının artması ise hipertiroidi olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi (SH) ise serum TSH düzeyinin artıp, serbest T4 (sT4) düzeyinin normal olduğu durum olarak tanımlanır (1). Tiroid disfonksiyonları çocukluk çağında sıkça karşımıza çıkmakta olup izlem ve tedavisi etiyojolojiye göre farklılık arz etmektedir. Hastalar kliniğe halsizlik, çok uyuma, dikkat dağınıklığı, özellikle matematik ders başarısında azalma, çarpıntı, kilo artışı veya kaybı, büyüme gelişme geriliği gibi bir çok farklı şikayetlerle başvurabilmektedirler.

Subklinik hipotiroidinin çocukluk çağındaki prevalansı %2 olarak bildirilmektedir (2), semptomlar çoğu zaman spesifik değildir ve hatta asemptomatik seyredebilmektedir. Çocukluk çağı aşikar hipotiroidi bilindiği üzere bir çok sistemi olumsuz etkileyen ve hemen her zaman tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Ancak SH olarak tanımlanan aşikarlaşmamış olgularda diğer sistemler üzerine olan etkiler net olarak bilinmemekte ve laboratuvar bulguları da çoğunlukla gözden kaçabilmektedir. Tedavi kararı ise çok büyük ölçüde değişiklik göstermektedir, tedavi verilmesi konusunda ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi başlama kriterlerinin netleşmesine ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç ise bu konuda araştırmaların artırılmasını gerektirmektedir. Kardiyovasküler sistem aşikar hipotiroidide olumsuz etkilenen ana sistemlerden biridir. Epikardiyal yağ doku (EYD) kalınlığının ise kardiyovasküler riskler açısından önemli bir marker olduğu bilinmektedir (1, 3, 4). Erişkin dönemde subklinik hipotoidi ve epikard yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışmalar mevcut olup, subklinik hipotiroidide L-T4 tedavisi ile epikard yağ dokusu kalınlığındaki değişimi inceleyen çalışmalar da literatürde yer almaktadır (5, 6,7, 8). Ancak çocukluk çağında bu konuda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, subklinik hipotiroidi saptanan çocuklarda transtorasik ekokardiyografi ile epikard yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesi ve SH'nin çocuklarda epikard yağ dokusu kalınlığı üzerine etkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

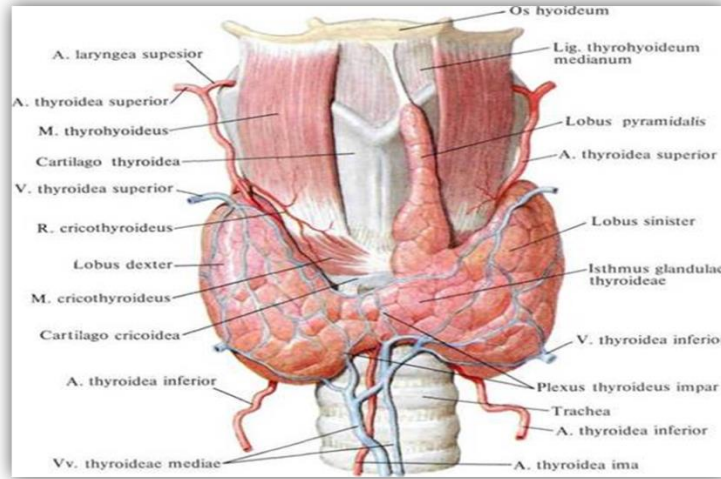
2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji

Tiroid bezi, farinksin tabanında, tuberkulum impar ve kopula arasında, daha sonra foramen çekumla belirginleşecek bir noktada, epitelyal bir proliferasyon şeklinde ortaya çıkar; daha sonra tiroid, faringeal barsağın önünden iki loblu bir yapı halinde aşağı iner. Bez göç esnasında dile dar bir kanal olan tiroglossal duktus ile bağlı kalır. Bu kanal daha sonra solid hale gelir ve en sonunda kaybolur (9).

Gelişimin daha ileri evrelerinde tiroid bezi, hyoid kemiğin ve larinks kıkırdaklarının önünden aşağı iner. Trakeanın önündeki son konumunu 7. haftada kazanır. Tiroid bezi bu sırada küçük median bir istmus ve iki adet lateral lobdan ibarettir. Tiroid bezi, kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği 3. ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar. Folliküler hücreler, tiroksin ve tri-iyodotironin kaynağı olarak görev yapan kolloidi üretir. Ultimobrankial cisimden türeyen parafollikülerden (C hücreleri) kalsitonin salgılanır (9).

Yenidoğanda ortalama 1,5 gr ağırlığında olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek erişkinde ortalama 17-20 gr ağırlığına ulaşır. Bazı kaynaklarda ağırlık 20-30 gr olarak da belirtilmektedir. Vücudun yaşı ve kütlesi arttıkça tiroidin büyüklüğü de artmaktadır. Dolayısıyla tiroid, genel olarak erkeklerde daha büyüktür ve büyüklüğü ile boy arasında da doğru orantı vardır (10).

Larinks ve üst trakeal halkaların anterolateral parçalarını saran tiroid, genellikle iki lateral lob ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Her bir lateral lobun boyu 4 cm, eni 3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm olup tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genellikle 1. ile 4. trakeal halkalar üzerine yerleşim gösteren istmusun kalınlığı ve genişliği kişiden kişiye değişir ve ortalama olarak 1-1,5 cm genişliğinde, 2-6 mm kalınlığındadır. Zayıf insanlarda krikoid kıkırdağın 1-1,5 cm altında palpe edilebilir. Tiroid, yüzeyden derine (önden arkaya) doğru: deri, superfisyal fasias, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohiyoid, sternohiyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülür. Arka medialde özefagus ve trakea, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği tarafından sınırlanmıştır (11, 12).



Şekil 1. Tiroid Bezi Damar ve Kas Yapısı (13)

Tiroidin Arterleri: Tiroidin kanlanması inferior ve superior arter çifti tarafından sağlanmaktadır. Tiroidin superior kutbuna girerek anterior ve posterior dallara ayrılırlar (14).

Süperior Tiroid Arter (STA): Sağ ve sol tarafta bulunmak üzere iki adettir. Ekstenal karotis arterin ilk dalı olarak başlar. Süperior laringeal sinirin ekstenal dalı (SLS-E) ile yakın komşuluk içerisinde (14, 15).

Inferior Tiroid Arter (ITA): Sağ ve sol taraflarda bulunmak üzere iki adettir. İTA; subklavian arterin tiroservikal trunkusundan çıkar (16).

Tiroidea İma Arteri: Olguların %1,5-12,2'sinde bulunur (14). Trakeanın önündeki pozisyonu itibariyle, trakeostomi işlemi sırasında önemi vardır (14).

Tiroidin Venleri: Tiroid dokusu içindeki kapsüler bölgeye geldiklerinde aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar ve üç çift vene drene olurlar (14, 16).

Süperior Tiroid Veni: Arterine eşlik eder (14, 15).

Orta Tiroid Veni: Eşlik eden arteri yoktur. Bu ven hiç olmayabilir ya da nadiren çift olabilir (14, 15).

Inferior Tiroid Veni: Inferior tiroid veni özellikle trakea önünde pleksus halinde ise trakeotomi sırasında kanayabilir (14, 15).

Tiroidin İnnervasyonu: Tiroid bezinin innervasyonu *N. Laringealis recurrens* ve *N. Laringeus* tarafından sağlanır (17, 18). Laringeal sinir lifleri nükleus ambiguustan çıkararak

vagusa katılırlar. Vagus superior laringeal sinir ve inferior laringeal sinir dallarını verir (17, 19).

Inferior laringeal sinir dönerek yukarı doğru rekürren sinir olarak seyreder (20). Rekürren sinir tiroid kapsülüne oldukça yakın seyreder. *Berry ligamanının* lateralinden geçtiği kabul görmektedir (19, 21). Sağ rekürren sinir subclavian arter etrafında döndükten sonra karotisi çaprazlar ve inferior tiroid artere ulaşır. Genelde arterin ana dalı ile çapraz yapar. Sol rekürren sinir ise arkus aorta etrafında dönüşünü tamamladıktan sonra trakeaya daha yakın bir seviyeden boyna girer ve arterin ana dalı ile değil daha çok dalları ile çapraz yapar (20, 21).

Süperior laringeal sinir ise iki dala ayrılır. İnternal dal tirohyoid membranı delerek larenkse girer ve rekürren sinirin duyu dalları ile *Galen anastomozunu* yapar. Eksternal dal ise aşağı dönerek krikotiroid kasa ulaşır ve bu kasın motor inervasyonunu sağlar (19, 20, 21).

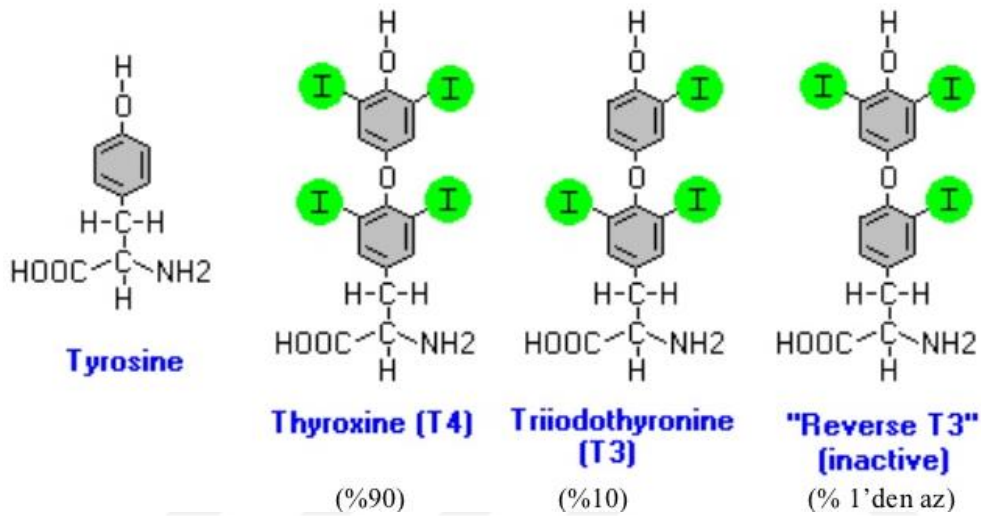
2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid tarafından salgılanan başlıca hormonlar tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'dir. T3 periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile de oluşur. T3, T4'ten daha aktiftir (22).

Tiroid hormonları hücre dışında follikül boşluğundaki kolloid içersinde meydana gelir ve her ikisi de iyot içeren aminoasitlerdir. İyot, tiroid hormonlarının sentezi için esansiyel bir hammaddedir fakat hem eksikliği hem fazlalığı bu fonksiyonu inhibe eder (23). Tiroid hormonlarının normal hızda sentezi ve sekresyonu için tiroide hergün yaklaşık 120 mg iyot girer. Bez her gün T3 ve T4 içinde 80 mg iyot salgılar; salgılanan T3 ve T4 karaciğer ve diğer dokularda metabolize edilir. Plazmada inorganik iyot (iyodid) halinde bulunur ve düzeyi 0,1-0,5 µg/dl arasındadır. Plazma iyodunun %75'i tiroid bezi tarafından tutulur; kalanı mide mukozası, uterus, meme, ince barsaklar ve plasentada bulunur. Ancak sadece tiroid bezi hormon sentez yeteneğine sahiptir. Tiroid bezinde yaklaşık 10-20 µg iyot tiroglobulin içerisinde depolanır. Bu depo, iyot eksikliğinde sentez edilemeyen hormonu kompanse etmek için önemlidir (22, 23). Yenidoğan bebeklerin tiroid bezindeki iyot içeriği 0,1 µg gibi oldukça düşüktür (23).

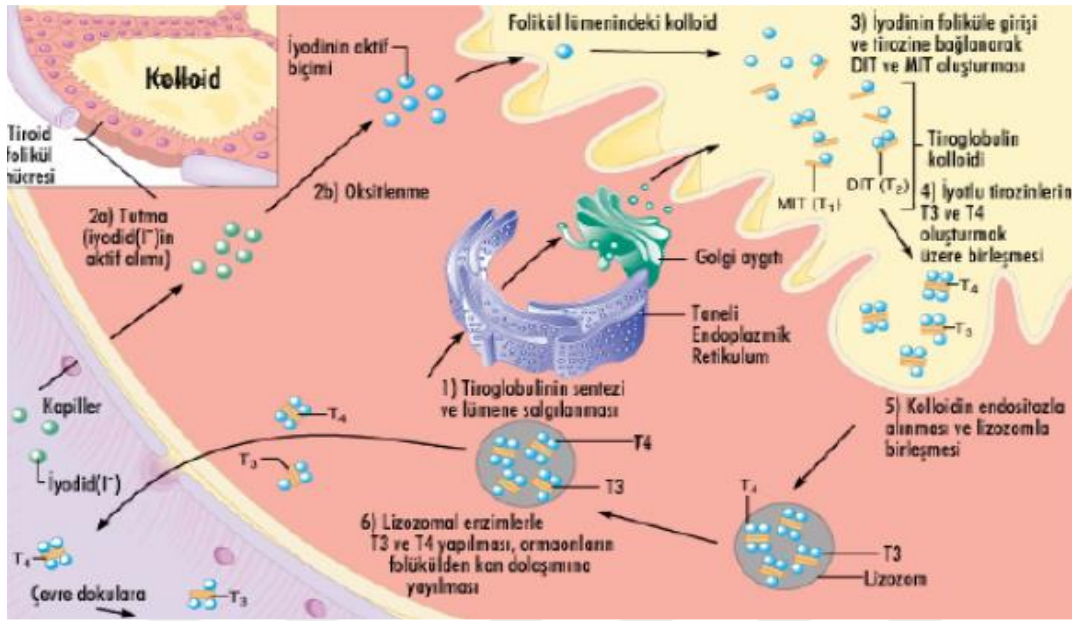
Tiroid dokusu, iyodürü dolaşımdan kolloide aktif transportla geçirerek konsantre eder. İyodürün aktif transport mekanizması Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) ile sitümüle edilir. Tiroid bezinde iyodür iyoda okside edilir ve saniyeler içinde tiroglobüline tutunmuş tirozin moleküllerinin 3. pozisyonuna bağlanır. İyodürün oksidasyonu ve bağlanmasından sorumlu

olan enzim, elektronları hidrojen peroksit aracılığıyla kabul eden tiroid peroksidaz'dır. Kolloid içerisindeki tiroglobülin molekülüne peptid bağlarıyla bağlı bulunan tirozinin benzen halkasındaki üç numaralı karbon (C) atomuna bir iyot atomunun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MİT); beş numaralı karbon atomuna bir iyot atomunun daha bağlanmasıyla da diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bir molekül MİT ve bir molekül DİT birleşmesiyle T3, iki molekül DİT birleşmesiyle T4 oluşur (24). Tiroid hormonlarının moleküler yapısı şekil 2'de gösterilmiştir.



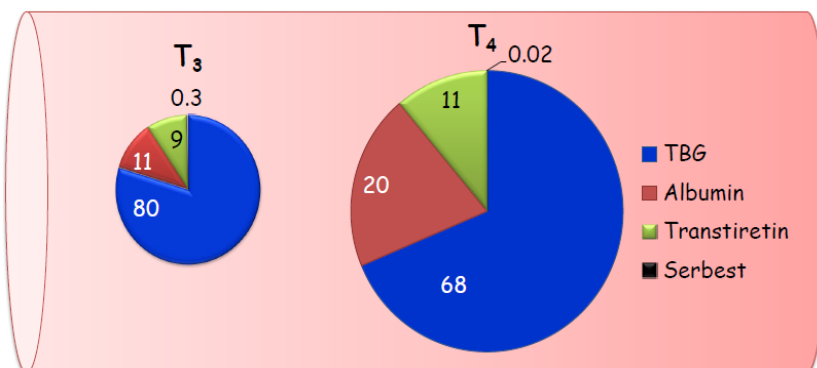
Şekil 2. Tiroid hormonlarının moleküler yapısı (24)

MİT ve DİT salgılanmaz; iyotlanmış tirozinler mikrozomal iyodinaz ile deiyodine edilir. Hormon salgılanıncaya kadar tiroglobüline bağlı kalır. Bir glikoprotein olan tiroglobulin iki alt birimden oluşmuştur. Tiroglobülin tiroid hücrelerinde sentezlenir ve tiroid peroksidaz da içeren granüllerin ekzositozu ile kolloide salgılanır. Hipofiz ön lobdan salgılanan TSH uyarısı ile T3 ve T4 salgılanacakları zaman; kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) kapillere atılır (21). Tiroid hormonlarının sentez ve salınım basamakları şekil 3'de gösterilmiştir.



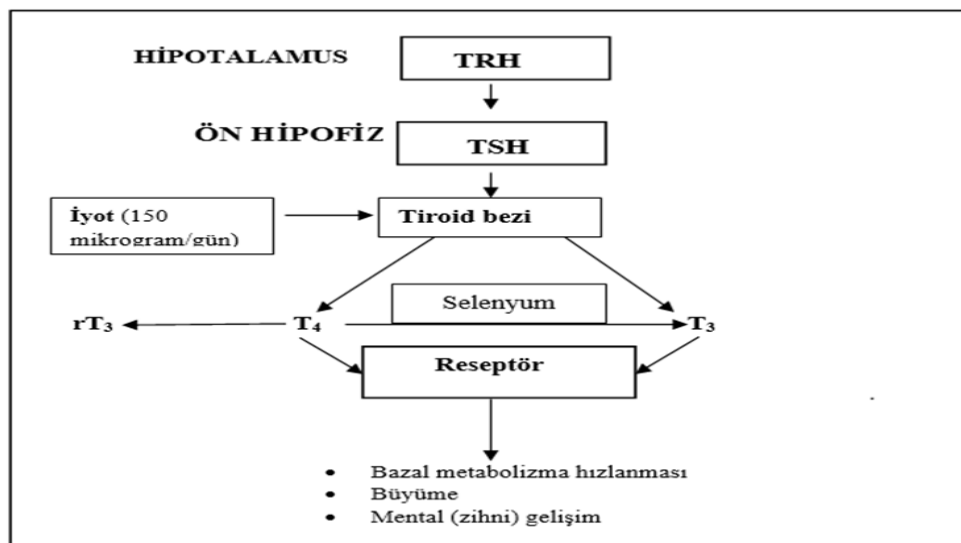
Şekil 3. Tiroid hormon sentezi ve salınımı (30)

Tiroid hormonları kan dolaşımında proteinlere bağlı olarak taşınır. Plazmada T₄'ün %99,9'u, T₃'ün ise %99,7'si proteinlere bağlanarak taşınır (21). Kanda az miktarda bulunan ve proteinlere bağlı olmayan sT₃ ve sT₄ de bulunur; bunlar proteinlere bağlı olan T₃ ve T₄ ile denge içerisindedir. Bu hormonları bağlayan proteinler: tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve albumindir (25, 26). TBG bir alfa globulindir. TBG T₄'e T₃'ten daha sıkı bağlanır. TBG'nin ancak %30'u doymuş durumdadır (26). TBG miktarının azalıp artması tiroid hormon miktarını etkiler fakat serbest hormon miktarı değişmeden kalır. Tiroid bezinin TBG miktarındaki değişmelere rağmen serbest tiroid hormon miktarını sabit tutma özelliği, '*serbest tiroid hormonu hipotezi*' olarak adlandırılır. T₄'ün %60'ı TBG'ye, %30'u TBPA'ya, %10'una yakın kısmı albumine bağlanırken sadece %0.03'ü serbest olarak kanda dolaşır. T₃'ün ise %70'i TBG'ye, %30'una yakın kısmı albumine bağlanırken %0,3'ü serbest olarak kanda dolaşır. T₃, TBPA'ya bağlanmaz (25, 26). Tiroid hormonlarının proteinlere bağlanma oranları şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Dolaşımda tiroid hormonları (33).

Hipotalamusun paraventricüler hücrelerinde yapılan titotropin salgılatıcı hormon (TRH), portal dolaşım aracılığıyla anterior hipofize ulaşarak; tirotroplarda TSH'nin yapım ve glikolizasyonunu sağlar. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani; TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yi baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4→T3 dönüşümünden, diğer yarısı ise, dolaşımdan gelir (27, 28). Tirotroplarda T3 düzeyindeki artış; TSH mesajcı ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonunu birkaç yolla inhibe eder. T3, TRH'yi etkileyerek de; TSH üzerine inhibitör etki gösterir. T3 düzeyindeki artış; TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da; tiroid hormonlarının negatif feedback kontrolü altındadır. T3'ün TRH üzerindeki diğer inhibitör etkisi; TRH'nin parçalanmasını sağlayan ve tirotrop membranı üzerinde bulunan piroglutamino peptidaz enzimini aktive ederek ortaya çıkar (27, 28). Hipotalamo-Hipofiziyer-Tiroid aksı şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hipotalamus, hipofiz ve tiroid aksı (29).

Tiroid uyarıcı hormon α ve β olmak üzere 2 alt birimden oluşan glikoproteindir. TSH'nin α -alt birimi yapısal olarak LH (luteizan hormon), FSH (folikül uyarıcı hormon), hCG (insan koryonik gonadotropini)'nin α - alt birimlerine benzer, fakat TSH'nin fonksiyonel özgülüğünü β - alt birimi sağlar. TSH'nin yapısı türden türe değişiklik göstermekle beraber diğer memeli TSH'ları da insanda biyolojik olarak aktiftir. İnsan TSH'nin biyolojik yarı ömrü yaklaşık 60 dakikadır ve kanda taşınırken herhangi bir proteine bağlanmaz. TSH büyük oranda böbreklerde, daha az oranda karaciğerde yıkılır (21).



2.1.3.Fetus ve Yenidoğanda Tiroid Fizyolojisi



Resim 1. Fetus ve fetal guatr 2D ultrason görüntüsü (38)

İnsanda fetal tiroid bezi (resim 1), hipofizin TSH sentezlemeye başladığı zamanda; gebeliğin 8-10. haftalarında iyodini konsantre etme ve hormon sentezleme kapasitesini geliştirir (30). Hipofiz bezi yokluğunda bir miktar tiroid gelişimi ve hormon sentezi mümkündür ancak optimal fonksiyon için TSH'a ihtiyaç vardır. *Hipofiz-tiroid sisteminin gelişimi 12-14. haftada tamamlanır.* Fetal TSH'da 20. haftada ani bir artış olana kadar fonksiyon minimaldir. Gonadotropinler ve diğer hipofiz hormonları için söz konusu olduğu gibi tiroidin fonksiyonu da, serbestleştirici hormonun hipofize ulaşmasını sağlayan hipotalamus maturasyonu ve hipofiz portal vasküler sisteminin gelişimi ile koreledir. Fetal TSH artar ve 28. haftada bir platoya ulaşır ve terme kadar rölatif olarak yüksek düzeylerde kalır. ST4 konsantrasyonu progresif olarak artar. Termde fetal T4 düzeyleri maternal düzeylerin üzerine çıkar. Böylece terme yakın, fetal tiroidde bir hiperaktivite durumu meydana gelir (31).

Fetus tarafından salgılanan ana tiroid hormonu T4'tür ancak total triiyodotriyonin (TT3) ve sT3 düzeyleri gebelik boyunca düşük seyreden revers triiyodotriyonin (RT3) düzeyleri de T4'teki artışa paralel olarak artmıştır. T3 gibi bu bileşik de ağırlıklı olarak T4'ün periferik dokularda dönüşümünden elde edilir. Fetal hayatta T4 üretiminin artması fetusun yakıt kaynaklarını muhafaza etmesini sağlayacak şekilde inaktif RT3'e hızlı dönüşüm ile kompanze edilir (31).

Doğumun gerçekleşmesi ile yenidoğan, rölatif bir T3 eksikliği durumundan T3 tirotoksikozu konumuna geçer. Doğumdan kısa bir süre sonra serum TSH konsantrasyonları hızlı bir şekilde 30 dakikada en üst düzeye ulaşır. Bu düzeyler 48-72 saat içinde bazal değerlere düşer. TSH'daki bu artışa yanıt olarak total tiroksin (TT4) ve sT4 düzeyleri doğumdan sonra 24-48 saat içinde en üst düzeylerine ulaşırlar. T3 düzeyleri daha fazla bir

biçimde artar ve 24 saat içinde zirve yapar. Tiroidin hiperaktivitesi 3-4 hafta içinde yok olur (31). Postnatal TSH artışına prolaktin artışı eşlik eder; bu da her iki artışın TRH'a yanıt olarak gerçekleştiğini gösterir. TRH'ın ani artışının ise yenidoğanın hızlı bir biçimde solumasına yanıt olduğu düşünülmektedir (32).

Kordonun kesilmesini geciktirmek T3'deki artışı da geciktirir ancak TSH düzeyleri yine 30 dakikada en üst düzeylerine ulaşır. Kordonun kesilmesi bir şekilde T4'ün T3'e periferik dönüşümünü (büyük oranda karaciğerde) arttırır. T3 ve T4'te daha sonra meydana gelen artışlar (2 saat sonra) artmış tiroid bezi aktivitesine bağlıdır. *Doğumdan sonra meydana gelen bu tiroid değişiklikleri muhtemelen soğuk dünyaya ani girişe karşı oluşan savunma mekanizmalarını yansıtmaktadır (33).*

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları protein yapısındadır ve birçok dokuların büyüme ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (34).

Tiroid hormonlarının başlıca iki fizyolojik etkisi vardır:

1- Vücuttaki hemen bütün dokularda protein sentezini attırır; T3 ve T4 hücrelere girer; burada dolaşımdan ve hücre içinde T4'ün T3'e dönüştürülmesinden elde edilen T3 belirli çekirdek reseptörlerine bağlanır ve mRNA (mesajcı ribonükleik asit) oluşumunu etkiler (35).

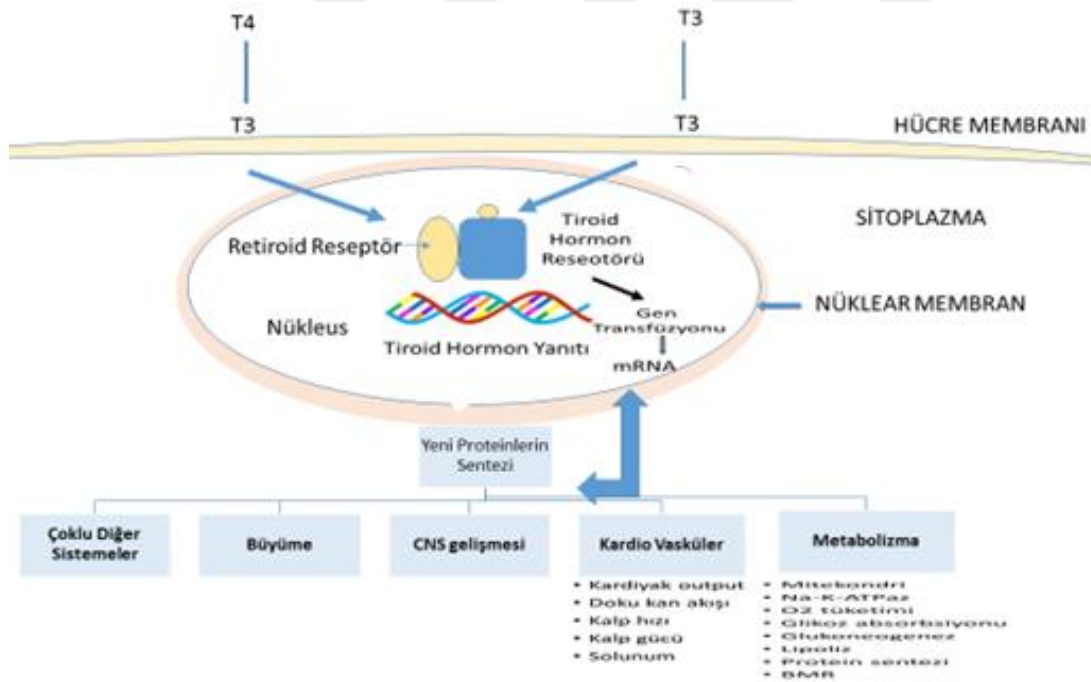
2- T3 öncelikle bazal oksijentüketiminden sorumlu dokularda (karaciğer, böbrek, kalp kası ve iskelet kası) Na,K-ATPaz'ın (Na pompası) aktivitesini arttırarak oksijentüketimini arttırır (15). Na,K-ATPaz aktivitesinin artışı bu enzimin sentezinin artışına bağlıdır. Bu nedenle oksijen tüketiminin artışı muhtemelen tiroid hormonlarının çekirdeğe bağlanmasıyla da ilişkilidir. Ancak T3'ün mitokondri üzerindeki doğrudan etkisi dışlanmamıştır. T3'ün aktif tiroid hormonu olduğu düşünülürse de T4'ün kendisi biyolojik olarak aktif olabilmektedir (35). Hedef hücreye gelen tiroid hormonları genellikle pasif diffüzyonla membrandan geçer ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. TR steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden bunlara *steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi* adı verilir (36).

Bu ailedeki reseptörler:

-Tiroid hormon reseptörleri (TR)

- Vitamin D reseptörleri (VDR)*
- Retinoik asit reseptörleri (RAR)*
- Östrojen reseptörleri (ER)*
- Progesteron reseptörleri (PR)*
- Glikokortikoid reseptörleri (GR)*
- Mineralokortikoid reseptörleri (MR)*
- Androjen reseptörleridir (AR).*

Tiroid hormonları, TR'e bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman ribozomal endoplazmik retikulum ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (36). Tiroid hormonlarının sistemler üzerine etki basamakları şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Tiroid hormonlarının sistemler üzerine etkileri (37)

Bazal Metabolik Hız (BMH)

Bazal Metabolik Hız (BMH), oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı, ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belirli sayıda ATP yapılır. Tiroid hormon fazlalığında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar. Ayrıca üretilen ATP'lerin %25-40'ını kullanan membran Na-K pompası da aktif hale gelir (36). Sonuçta oksijen ve ATP harcanmasında belirgin artış olur. Hipotiroidizmde membran Na-K pompasının az çalışması ile BMR'de azalma, yağ dokusu ve kas kitlesinde artma meydana gelir. Deneysel tiroksikozda, bu etkiler dalak, testis ve beyin hariç tüm dokularda gösterilmiştir. Hipertiroidizmde ise tam tersi olaylar meydana gelir (38, 39, 40, 41).

Karbonhidrat Metabolizması: T3, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırarak karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olmaktadır. Diğer yandan glikozun absorpsiyonunu, kullanılmasını ve yapımını arttırır. Bilindiği gibi hipertiroidizm, latent diyabeti ortaya çıkarabildiği gibi hipertiroidizmi olan diyabetlilerde insülin gereksinimi artabilmektedir (9, 38).

Yağ Metabolizması: Tiroid hormonları, lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Lipidleri yağ dokudan mobilize ederek plazmada serbest yağ asidi (SYA) miktarını yükseltirken hücrelerde oksidasyonu arttırır. Plazmada kolesterol, fosfolipid ve trigliserid miktarlarını azaltırken, kolesterolün safra salgısı içerisinde atılımını indüklerler. Hipotiroidizmde vücut lipid depoları artar ve serum lipidlerinde anlamlı artışlar görülür. Özellikle plazma fosfolipidleri ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) artar. Kolesterol yapımının azalmasına karşın kullanımı ve safra ile atılımı azaldığından serum değerleri yüksek bulunur. Tiroid hormonları, yağ dokularında katekolamine bağlı lipolizi azaltır. Tiroid hormonlarının neden olduğu serumdaki lipoliz sonucu ise serum SYA azalır (38, 42).

Protein Metabolizması: Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Hipertiroidili insanlarda yıkım yapımdan az olduğundan azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Albüminlerin yapım ve yıkımı tiroid hormonları tarafından arttırılmaktadır. Tiroksikozda yıkım biraz arttığından hafif hipoalbüminemi görülebilir (38, 42). Tiroid hormonu yetersizliğinde protein oluşumu yavaşlar ve hücreler arasında proteinden zengin bir sıvı birikir. Bu sıvı hiyaluronik asit içerir ve mükoprotein yapısında bir sıvıdır. Su tutucu özellikte olan bu sıvı hücreye su ve elektrolitlerin girmesine engel olur. Bundan dolayı hücreler arasında aşırı sıvı birikir ve bu duruma *miksödem* denir (38, 43).

Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması: Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Hipotiroidizm durumunda kandaki proteine bağlı kalsiyum azalır ve serbest iyon halindeki kalsiyum artar. Tiroid dokusu, tiroksinle bozulan kalsiyum metabolizmasını düzenleyici kalsitonin adı verilen bir hormon salar. Kanda kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman bu hormon salınır. Kalsitonin, kalsiyumun kemiklerde yerleşmesini hızlandırarak kandaki yüksek kalsiyum düzeyini normale dönüştürmekte ve tiroksinin istenmeyen etkilerini gidermektedir (43).

Bunun yanında hipertiroidizmlili hastalarda kemik rezorpsiyonunda artışla kemik formasyonun birleşimi, gelişimi ve kalsifikasyonunda bir artış vardır (44). Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi arttırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Ancak; osteoblastik aktivite, rezorpsiyon hızını geçemez. Bu nedenle; uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişir (45). Bu etkiler osteoporosise neden olur ve kırıklar artar (48). Hipotiroidi tedavisi sırasında tiroksin replasmanına rağmen levotiroksin (L-T4) ile birlikte kolestiramin, demir, alüminyum hidroksit, kalsiyum alınması sonucunda TSH yüksekliği gelişir (49).

Su ve Elektrolit Metabolizması: Tiroid hormonları böbreklerden potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırır, böbrek işlevini kolaylaştırır ve idrarla fazla su çıkarılmasına neden olur. Tiroid hormonun yetersizliğinde böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su kaybı azalır. Hipotiroidizmde, özellikle hücreler arasında müköz bir sıvı birikir ve miksödem oluşur (43).

Sinir Sistemi Üzerine Etkisi: Tiroid hormonları, merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminin gelişimini ve etkinliğini artırır. Genellikle beyindeki işlemleri hızlandırır ve buradaki merkezler aracılığıyla yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon süresini kısıtlar (45).

Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi: Tiroid hormonları kemik büyümesi ve gelişimi için de önemlidir. Gelişim döneminde bir organizmada hipofiz daha çok büyüme, tiroid ise gelişme olgunlaşma için gereklidir. Tiroid hormonlarının büyüme etkisi gelişim çağında görülür ve bu etkileri protein oluşumunun artmasına bağlıdır. Bu dönemde büyüme, asıl büyüme hormonu (GH) etkisiyle gerçekleşmesine karşın, GH etkisini gösterebilmesi için tiroid hormonları gereklidir. Söz konusu hormonların hedef hücrelerde GH reseptörünün oluşumunu artırdığı ve böylece GH'un dokular üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Tirotoksikozlu çocuklarda büyüme hızı artmış, hipotiroidili çocuklarda azalmıştır. Tirotoksikozlu insanlarda GH yapımı ve salınması normal insanlardan fazladır. Ancak serum GH konsantrasyonu büyük olasılıkla artmış metabolik hız nedeniyle düşüktür. Çocuklarda hipotiroidizm kısa boyluluğa neden olur ve epifizlerin kapanmasını, birleşmesini

geciktirir (46). Hipotiroidili çocuklarda T4 verildiğinde noktürinal GH salınması ve serum GH konsantrasyonu artar (47). Doğuştan tiroid yetersizliği olan çocuklarda hipofiz gelişemez ve büyüme hormonu yetersizdir, bu çocuklar çok yavaş büyür, zekaları gelişemez ve cüce kalır –*kretinizm* (48).

Kaslara Etkisi: Tiroid hormonlarının salınımındaki hafif artış enzimleri artırarak genellikle hem kalp hem de iskelet kaslarının kasılmasını güçlendirir. Fakat bu hormonlar aşırı salındığında ise kasta protein yıkımı artar ve bu nedenle kaslar zayıflar. Bu yüzden iskelet ve kalp kasının kasılma gücü azalır. Tiroid hormonlarının yetersizliği kasların aşırı tembelliğine neden olduğundan kasılımdan sonra gevşeme yavaş olmaktadır (43).

2.1.5. Tiroid Muayenesi

Guatr, etiyolojik nedene bakılmaksızın tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanır. Çocukluk yaş gurubunda, özellikle ergenlerde görülen yaygın bir endokrinolojik hastalıktır. Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesi; beze yönelik stimülasyon, infiltrasyon veya inflamasyonla olabilir. Büyüme simetrik veya asimetriktir. *Guatr*; parankim tutulumuna göre difuz veya nodüler; salgı fonksiyonuna göre hipotiroid, hipertroid veya ötiroid; yaygınlık derecesine göre sporadik veya endemik ve ortaya çıkış zamanına göre konjenital veya edinsel şeklinde sınıflandırılabilir. *Guatr* boyutlarının derecelendirilmesi tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: DSÖ evrelemesine göre *Guatr* boyutlarının derecelendirilmesi (49).

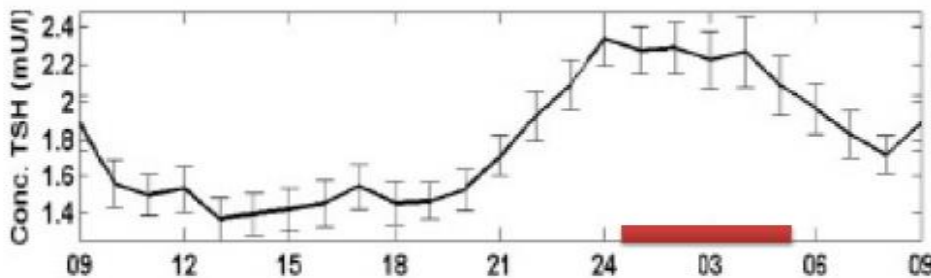
<i>Tiroid Bezi</i>	<i>Derece</i>
<i>Palpabl değil</i>	<i>0</i>
<i>Palpabl, görülüyor</i>	<i>Ia</i>
<i>Palpabl, baş ekstansiyonda görülüyor</i>	<i>Ib</i>
<i>Baş normal pozisyonda görülüyor</i>	<i>II</i>
<i>Uzaktan görülüyor</i>	<i>III</i>

2.1.6. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan testler TSH, sT4 ve sT3 ve otoimmün tiroid hastalığını gösteren anti-TPO (antimikrozomal antikor, tiroid peroksidaz antikor) ve Anti Tg (antitiroglobulin antikor)'dir.

TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Klinik uygulamada TSH ölçümleri ilk olarak RIA (Radioimmunoassay) teknikleri ile yapılmıştır. Ancak bu birinci jenerasyon yöntemlerin sensitivitesi az idi ve normal ile azalmış seviyeleri ayırmada değerli değildi. Bu metodlarla ilgili diğer bir sorun da gonadotropinler (FSH, LH ve hCG) gibi ortak alfa-subunit taşıyan diğer hormonlarla çapraz reaksiyondur. Son yıllarda birden fazla antikorun kullanıldığı "Sandviç" tip metodlar geliştirilmiştir. *Bu tip yöntemler "IRMA (Immunoradiometric assay)" veya "IEMA (Immunoenzymometric assay)" veya "ICMA (Immuno-Chemiluminescent assay)" yöntemler şeklinde sıralanabilir.* Günümüzde kullanılan bu modern ölçüm yöntemleriyle düşük miktardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir. Serum TSH konsantrasyonlarının normal değerleri, kullanılan yöntemler arasında hafif farklılıklar gösterse de birçok laboratuvar 0,5-5,0 mIU/L veya 0,3-4,0 mIU/L referans aralığını kullanır. Birçok çalışmada TSH'nin üst sınırı 4.2mUI/L alınmaktadır (50).

Fetal kord kanından alınan örneklerde TSH yüksek olarak bulunur. Hayatın ilk yarım saatinde bu yükseklik bazen erişkinlerin normal üst sınırının birkaç katı olabilmektedir. TSH seviyesi hayatın üçüncü gününde normal erişkin düzeyine iner. Adölesan dönemde hafif değişimler olabilmektedir. Gebelik haricinde cinsiyetler arasında seviye farkı gözlenmez (51). Serum TSH düzeyi gün içerisinde dalgalanmalar gösterir. Pikini şekil 7'de gösterildiği gibi 24.00-06.00 saatleri arasında yapan sirkadyan ritme sahiptir (52).



Şekil 7. Serum TSH'nin sirkadyan ritmi (52).

Serum total tiroid hormon seviyelerinin ve bunların bazı metabolik ürünlerinin ölçülebilmesi için sensitif ve spesifik RIA'lar mevcuttur. Ölçümler için iki-basamaklı işaretli hormon metodları tek-basamaklı işaretli hormon metodlarına göre daha değerlidir. Bunlar otomatize Chemiluminescent yöntemlerdir. Tiroid hormon statusunu göstermede serbest tiroid hormon düzeyleri totallere göre daha önemli olduğu için serbest düzeyleri de ölçülmelidir. Bu işlem ya direkt ölçümle yapılır ya da indirekt olarak 'serbest hormon indeksi' ölçümü ya da TBG ölçümü ile yapılmaktadır. Eğer hastalarda bağlayıcı proteinler aynı seviyede olsaydı total tiroid hormon seviyelerinin ölçümü, serbest hormon ölçümlerinin (durumu yansıtması açısından) değerine eşit olurdu. Ancak anormal TT4 ve TT3 seviyelerine sıklıkla gerçek tiroid disfonksiyonunda değil bağlayıcı protein anormalliklerinde rastlanmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarına karşı gelişmiş otoantikolar da total hormon ölçümlerini güvenilmez kılmaktadır. T4'ün % 0,02'si ve T3'ün % 0,3'ü serbest halde bulunmaktadır. Bu fraksiyonların normal değerleri kullanılan metoda göre değişkenlik göstermektedir. T4 tiroid bezinin ana ürünü olduğu ve TSH seviyeleri ile belirgin korelasyon gösterdiği için bir çok koşulda sadece sT4 ölçümü yeterli olmaktadır (53).

Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid otoantikolarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. Tiroid bezinin kendi antijenine vücudun otoantikolar oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditi ile tanımlanmıştır. En sık kullanılanları antitiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO/TPOAb), antitiroglobulin antikoları (Anti Tg/ATA) ve TSH reseptör antikoları (anti-TRAb)'dır. Anti-TPO ve Anti Tg ise otoimmün tiroid hastalığını varlığını gösteren testlerdir. Tiroid hasarına sekonder gelişirler ve kendileri hastalığa neden olmazlar. Poliklonal olmaları hastalık gelişiminde primer rolleri olmadığına bir göstergesidir, ancak bu antikolar hedef organ etkilerini ve kronikliği göstermeleri açısından önemlidir. Her iki antikor da hastalığın başlamasında rol oynamadıkları halde kompleman-fikse eden sitotoksik aktivite gösterebilirler ve özellikle de anti-TPO tiroid hasarı ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon gösterir. Bu antikolar immünfloresan, hemaglutinasyon, RIA, ELISA ve ICA yöntemleriyle ölçülebilir. Ölçülebilir anti-TPO düzeylerinin patolojik olduğunu bildiren görüşlerin yanı sıra, düşük seviyede antikor bulunmasının normal fizyoloji ile uyumlu olduğunu ileri süren görüşler de mevcuttur. Otoantikor düzeylerindeki değişiklik hastalık aktivitesindeki bir değişikliği yansıtırsa da, otoimmün tiroid hastalıklarının takibinde seri otoantikolar ölçümleri önerilmemektedir (51).

Anti tiroid peroksidaz antikoru: Anormal anti-TPO düzeyleri sağlıklı populasyonda % 12-14 oranında görülmektedir. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında

TPOAb'u pozitifdir, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Amiodaron, interferon-alfa, interlökin-2 ve lityum tedavisi başlananlarda anti-TPO varlığı tiroid disfonksiyonunun gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM (diyabetes mellitus), pernisiyöz anemi, yaşlılık durumlarında anti-TPO' da artış olmakta ve bu durum subklinik veya aşikar hipotiroidi prevalansını artırmaktadır (51).

Anti tiroglobulin antikoru: TgAb otoimmün tiroiditlerde %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPOAb ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olmasenedeniyle klinik değeri sınırlıdır (44). Anti Tg antikolar otoimmün tiroid hastalıklarında genellikle anti-TPO ile birlikte bulunmaktadır. Anti Tg pozitif olan bireylerde TSH anormalliği ile bir ilişki saptanamadığından izole Anti Tg yüksekliğinin klinik önemi belli değildir. Anti Tg ölçümü özellikle tiroglobulin ölçümü gereken bazı hastalarda önemlidir (51).

Anti-TSH reseptör antikoları(Anti-TRAb): TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikolar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (Long acting thyroid stimulator-LATS) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nun iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimulan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır (35).

Spot İdrarda İyot Ölçümü:

İyot gıdalarla alınır ve gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilir. Emilim mide ve barsaklarda oluşur. İyot eksikliği halen gelişmekte olan ülkeler için çok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günlük iyot alımı yaşa, fizyolojik ihtiyaçlara ve bazı hastalıklara bağlı olarak değişebilir. Erişkinlerde en az 1 µg/kg/gün iyot alınması gerektiği gösterilmiştir. Yenidoğanda ve hayatın ilk aylarında vücut ağırlığına göre iyot ihtiyacı daha yüksektir. Yenidoğan bebeklerde süte 5 µg/dl veya diyetle 7 µg/100 kcal iyot bulunması önerilmektedir (54). Yaşa, fizyolojik ihtiyaçlara göre günlük iyot alımı tablo 2'de gösterilmiştir

Tablo 2. DSÖ tarafından önerilen yaşa göre önerilen günlük iyot alım miktarları (55)

<i>Grup</i>	<i>Önerilen miktar (mcg/gün)</i>
-------------	----------------------------------

<i>Prematürite</i>	-
<i>İnfant-5 yaş</i>	<i>90 mcg</i>
<i>6-12 yaş</i>	<i>120 mcg</i>
<i>≥12 yaş ve erişkin</i>	<i>150 mcg</i>
<i>Gebelik ve emzirme dönemi</i>	<i>250 mcg</i>

İyot büyük oranda idrarla, çok az miktarda da gayta ve ter ile atılır. Günlük alınan iyodun yaklaşık %85-90'ı idrar ile atılmaktadır. Bu nedenle idrar iyot düzeyi o bölgedeki iyot durumunu yansıtan önemli bir kriterdir. Okul çocuklarında spot idrarda iyot ölçümünde; 10µg/dl'nin altındaki değerler iyot alımında yetersizliğin göstergesidir. İyot eksikliğinin prevalansı ve ağırlığını saptamada en uygun ve güvenilir yöntem idrar iyot düzeyi ölçümüdür (56). Besinlerle iyot alımı ve idrarda iyot atılımı arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. İyot beslenmesi göstergesi olarak idrar iyot atılımı (56).

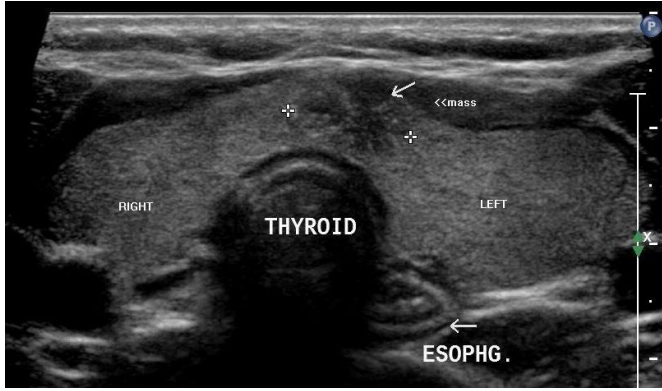
Median idrar iyodu (µg/L)	İyot alımı	İyot Beslenmesi
<20	<i>Yetersiz</i>	<i>Ağır iyot eksikliği</i>
20-49	<i>Yetersiz</i>	<i>Orta iyot eksikliği</i>
50-99	<i>Yetersiz</i>	<i>Hafif iyot eksikliği</i>
100-199	<i>Yeterli</i>	<i>Optimal</i>
200-299	<i>Yeterliden fazla</i>	<i>İyotla-indüklenmiş hipertiroidizm riski</i>
>300	<i>Aşırı</i>	<i>Yan etki riski</i>

İyot fazlalığında idrar iyodu >200 (gen >1000µg/L)

Yenidoğan bebeklerde 5. günden itibaren idrar iyodu ölçülebilir ve 5µg/dl'nin üzerindeki değerler normaldir (57). Yenidoğanlar iyot eksikliğine erişkinlerden daha duyarlı olduğundan, yenidoğan TSH düzeyleri popülasyonun iyot alımını değerlendirmekte çok iyi bir göstergedir. Kordon kanı TSH değerlerinin 5µÜ/ml'den fazla olma oranı, iyot alımı yeterli olan popülasyonda %3'ün altında olmalıdır (57).

2.1.7. Tiroid Ve Ultrasonografi

Tiroid bezinin yüzeysel yerleşimi nedeniyle ultrasonografi (USG), normal tiroid anatomisini ve patolojik durumları görüntüleyebilir (Resim 2). Bugün tiroid hastalıklarının görüntülenmesinde en hassas, çabuk ve ucuz yöntem USG'dir (58)



Resim 2. Tiroid bezinin ultrasonografik görünümü (59)

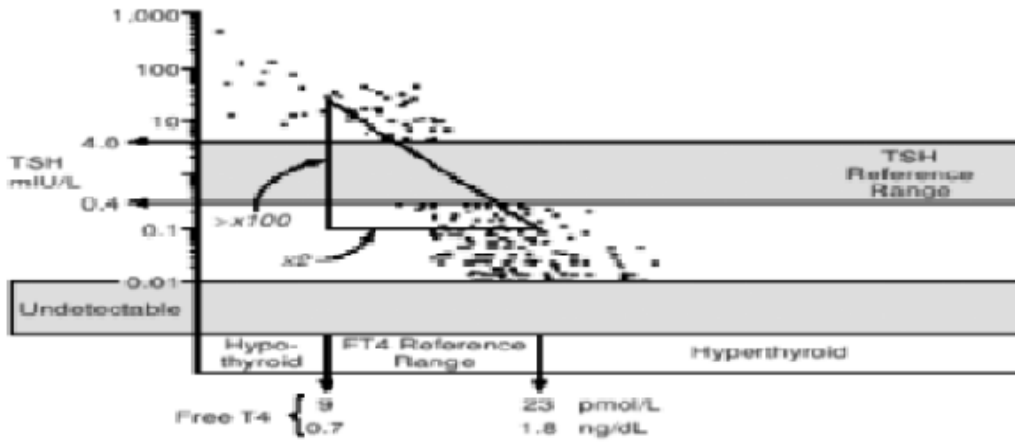
Tiroid palpasyonu, kolay, noninvaziv ve hızlı sonuç alınması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Erişkinlerde güvenilir olsa da küçük çocuklarda ve özellikle yenidoğanlarda palpasyon metodu uygun değildir. Tiroid palpasyonu erişkinlerde %90 oranında duyarlı olmasına rağmen 10 yaş altındaki çocuklarda bu oran %63,5'e düşmektedir (60). Radyasyon riski nedeniyle çocuklarda tiroid gland büyüklük, lokalizasyon ve fonksiyonunun belirlenmesi için izotop çalışma tavsiye edilmemektedir. Bundan dolayı USG çocuklarda tiroid gland büyüklüğünün belirlenmesi için en kullanışlı inceleme yöntemidir (61). USG tiroid gland büyüklüğünü saptanması yanında, tiroidin kistik veya solid lezyonları ile ekstra tiroidial veya intratiroidial lezyonların ayırımında da başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (63).

Tiroid hacmi doğrusal parametreler ya da daha doğru bir biçimde matematiksel formüllerle hesaplanabilir. Doğrusal parametrelerin arasında en hassas olan anteroposterior çaptır, çünkü iki lob arasında var olabilecek asimetriden etkilenmez. Anteroposterior çap 2 cm' nin üzerinde olunca tiroid bezinin büyüdüğü kabul edilir. Tiroid hacmini hesaplamada en sık kullanılan matematiksel metod düzeltme faktörü ile birlikte olan *ellipsoid formüldür* (uzunluk \times genişlik \times kalınlık \times 0,52 her lob için). Bu metod kullanıldığında ortalama tahmini hata yaklaşık %15' dir. En kesin olan matematiksel yöntem ise eşit aralıklarla yapılan sonografi taramalarında elde edilen tiroid bezinin kesitsel alanlarının dahil edilmesidir; bu yöntemle ortalama tahmini hata %5- 10 arasındadır. Modern üç boyutlu ultrason teknolojisi tiroid loblarının üç ortogonal düzlemlerinin aynı anda ölçülmesine olanak sağlar, böylelikle hesaplama ya otomatik ya da elle yapılır (63).

Tiroid USG ve sintigrafi geçici olmayan konjenital hipotiroidi vakalarında önerilmektedir. TSH değerinin $<5\text{mIU/L}$ olması radyoizotop alımını olumsuz etkileyeceğinden, sintigrafi sağlıklı sonuç vermeyebilir. Ancak konjenital hipotiroidi olgularında TSH değerinin $<5\text{mIU/L}$ altına düşmesi tedavi başlangıcının ilk 5 gününde beklenmez. Bu nedenle ideal zaman tedavi başlangıcından 3-5. günleridir (64).

2.2.TİROİD HASTALIKLARI

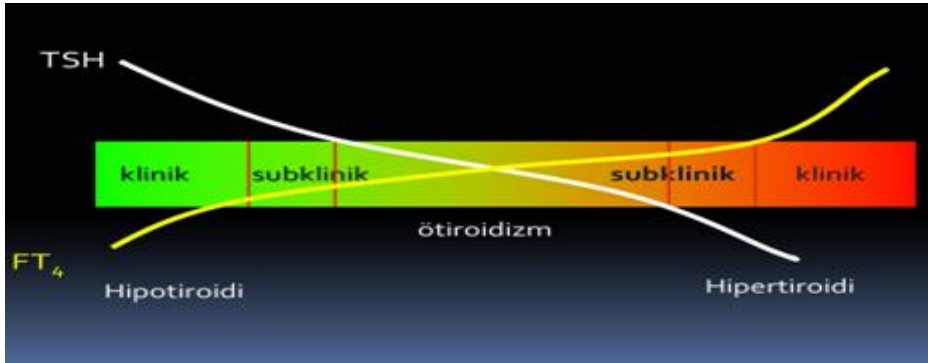
Normal fonksiyon gören hipotalamo-hipofizer sistem olduğu zaman serum sT4 ve TSH seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Serbest tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikler TSH seviyelerini logaritmik şekilde değişimi şekil 8’de gösterilmiştir. Primer hipotiroidili hastalarda serum TSH seviyeleri yükselmekte, tirotoksikoz vakalarında ise düşük veya ölçülemez düzeyde olmaktadır (65).



Şekil 8: TSH ve sT4 arasında log-lineer ilişkisi (66)

Gerçekte hipotalamo-hipofizer hastalık, ilaçlar ya da sistemik hastalıklar yok ise, serum TSH seviyesi tiroid hormon statusunun ve tiroid hormon replasman tedavisinin çok değerli bir göstergesi olmaktadır. Nedeni ne olursa olsun primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyeleri yüksektir. TSH yüksekliğinin derecesi tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda ve hastalarda hipotiroidiye ait klinik belirti ve bulguların olmadığı ancak TSH seviyelerinin

normalin üstüne çıktığı tablolar olabilir (subklinik hipotiroidizm, kompanse hipotiroidizm). Hipertiroidide ise serum serbest tiroid hormon seviyeleri yüksek, TSH baskılı bulunmaktadır. Yine serbest tiroid hormonlarının normal, TSH düzeyinin baskılı olduğu tablo da subklinik hipertiroidizm olarak tanımlanır (51, 67). Tiroid disfonksiyonunda görülen hastalık tabloları ve tiroid hormon düzeyleri şekil 9’da gösterilmiştir.

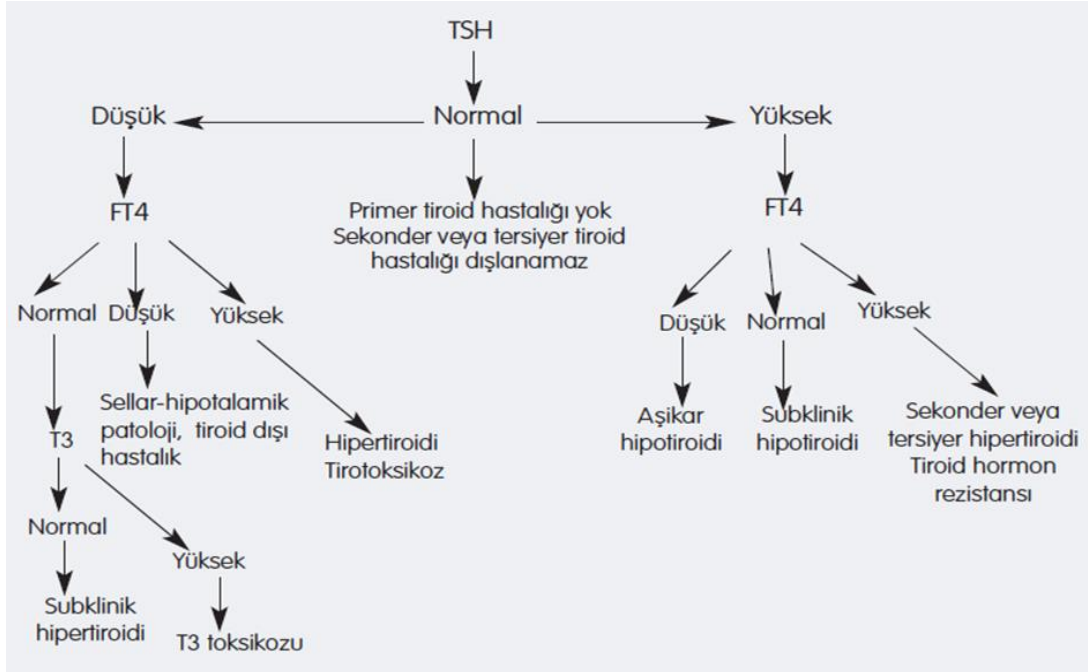


Şekil 9. Tiroid hormon bozuklukları (68).

Serum serbest tiroid hormonları düşükken serum TSH düzeyinin belirgin yükselme göstermediği durumda, özellikle de hastada hipotiroidizm klinik tablosu varsa, akla santral hipotiroidi gelmelidir. Bazı santral hipotiroidili hastalarda RIA yöntemiyle ölçüldüğünde TSH seviyesinin hafif yüksek bulunması, biyolojik aktivitesinde azalma olmasına rağmen immunoreaktif TSH varlığını düşündürmelidir (67, 69). İyotlu radyokontrast maddeler ve iyotlu ilaçlar (amiodaron, iyotlu ekspektoranlar vb.) tiroid hormon salınımının artması veya azalmasına neden olabilmektedir. Ciddi iyot eksikliği durumunda da TSH yüksek bulunur. İyodun inhibitör etkisi spontan olarak birkaç günde normale dönerken, sT4 ve TSH düzeyleri akut iyot yükünü takiben 1–2 haftada normale döner. İyoda bağlı uzun süren hipo ve hipertiroidizm nadiren oluşur (70).

Diğer bir grup patolojik durumda serbest tiroid hormonlarında belirgin yükseklik varken serum TSH seviyesinin baskılanmaması gözlenebilir ki bu durumlara ‘‘uygunsuz TSH sekresyonu’’ denmektedir. Eğer bu durum tirotoksikoz klinik ve metabolik değişiklikleriyle birlikteyse TSH salgılayan pitüiter adenom veya hipofizer tiroid hormon rezistansı düşünülmelidir. Serum serbest tiroid hormonları yüksekken normal veya nadiren yüksek TSH seviyesi, eğer klinik olarak hipo veya hipertiroidizm bulguları yoksa jeneralize tiroid hormon

rezistansını (Refetoff Sendromu) düşündürmelidir. Tiroid dışı hastalıkların iyileşme döneminde serum serbest tiroid hormonları normal iken TSH yüksek bulunabilir. Ciddi hastalıkların seyrinde de sT4ve sT3 düşük iken düşük ya da normal TSH düzeyi bulunabilir (51, 67). Tiroid disfonksiyonlarında TSH düzeyine göre ayırıcı tanı şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı (70)

2.2.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidi çocukluk çağıında az görülen bir hastalık olup, dolaşımında fazla miktarda bulunan serbest tiroid hormonlarının yol açtığı dokulardaki artmış metabolizmayla karakterizedir. Çocukların yaklaşık % 0.02'sinde (1/5000) görülür. En sık 11-15 yaş arasında görülür. Kızlarda daha sık görülür. Kız /Erkek: 3/1-5/1 dir. Hastalığın olguların %60'ında TSH özellikleri gösteren ve TSH reseptörlerini sitümüle eden ve bu reseptörlere bağlanan otoantikorlara bağlı olduğu düşünülmektedir (71).

Tirotoksikozun klasik semptomları sinirlilik, sıcak intoleransı, kilo kaybı, terleme, çarpıntı ve ishaldir. Bu semptomlar proptozis, göz kapağına düşüklük, taşikardi, tremor, nemli ve sıcak cilt ve guatr gibi tipik fizik muayene bulguları ile ilişkilidir. Guatra hemen hemen olguların yarısında rastlamaz. Sinüs taşikardisi hastaların bir kısmında gözlenir, atrial fibrilasyon ise bazı olgularda görülebilmektedir ve kardioversiyona veya sinüs ritmine

spontan dönüşe dirençli seyredabilmektedir. Hipertiroidi de amenoreden oligomenoreye ve normal sıkluslara kadar değişen beklenmeyen menstrüel değişiklikler olabilmektedir (71).

Hipertiroidi tanısı için laboratuvar testlerine gereksinim vardır. Yüksek T4 veya T3 değerlerinin eşlik ettiği baskılanmış TSH değerleri (<0.4mIU/L) tanıyı doğrular. Tanının laboratuvar testleri ile doğrulanmasından sonra hastaların çoğunun radyoaktif iyodin tiroid tutulumu (uptake) ve taraması yaptırması gereklidir. Eğer tutulum baskılanmış ise ilaç tedavisi endike olur. Aşık hipertiroidide progresyon sık görülmez. Hipertiroidinin bir nedeni olarak TSH hipersekresyonu son derece nadirdir; normal veya artmış bir TSH ile artmış tiroid hormonu bu durumu düşündürür (72).

2.2.1.1. Subklinik Hipertiroidi

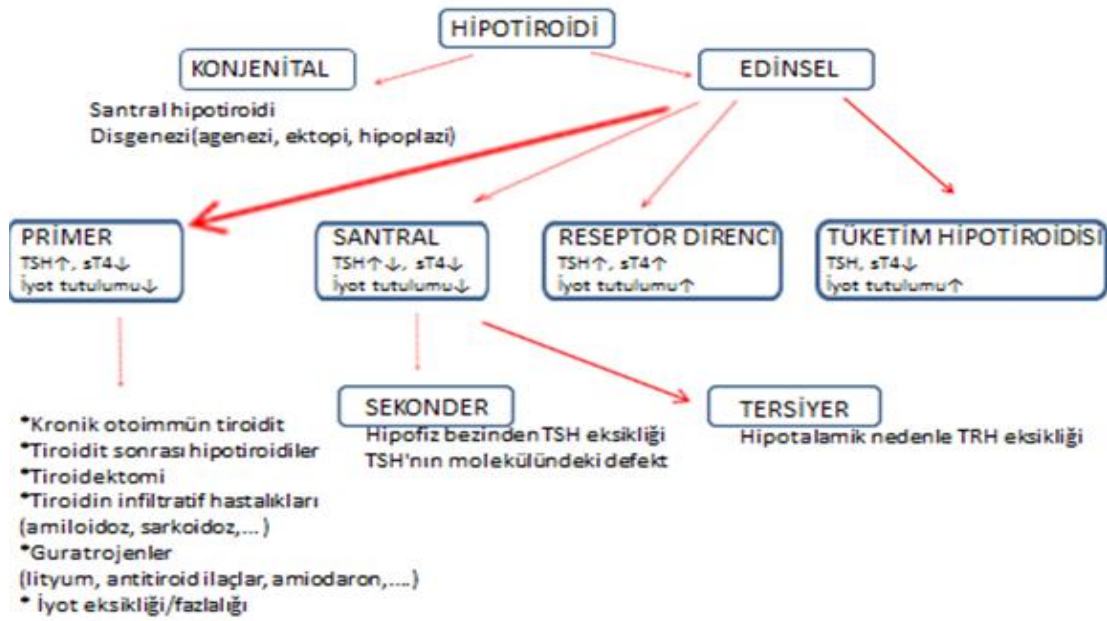
Tanımlamaya göre subklinik hipertiroidisi olan hastalarda, T4 ve T3 düzeyleri normaldir ancak TSH düzeyleri düşük konsantrasyonlardadır. Genel hastalıklar ve glikokortikoidler, dopamin ve antikonvülzan gibi ilaçlar TSH'ı 0,1-0,5 mIU/L düzeylerine kadar indirebilir ancak bu baskılanma 0,1 mIU/L'nun altına inmez. 0,1 mIU/L altındaki düzeyler ölçülemez olarak değerlendirilir ve aşık hipertiroidide bu durum söz konusudur. Düşük olan ancak ölçülemeyen düzeylerde olmayan TSH değerleri söz konusu olduğunda tedaviye gerek yoktur ancak 6 ayda bir TSH ölçümü yapılmalıdır. TSH düzeylerinin 0,1-4,5 mIU/L olduğu durumlarda tedavi sadece yaşlı hastalarda kardiyak problemlerden kaçınmak için uygundur (71).

2.2.2. Aşık Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun tiroid bezinden yetersiz salgılanması olarak tanımlanır. TRH, TSH, T4 veya T3 yapımındaki bozukluklara bağlı olabileceği gibi tiroid hormonuna periferik direnç ve tiroid hormonlarının yıkımının hızlanması sonucunda da görülebilir. Doğuştan veya kazanılmış olabilir (73).

Primer hipotiroidizm tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır. Primer hipotiroidide tiroid hormon seviyesindeki düşüş TSH salınımında artışa sebep olur ve serum TSH seviyesi artar. Tiroid hormonunun azalmış salınımı TSH'ın yetersiz salınımı sonucu da gelişebilir. Eğer tiroid hormonundaki azalma hipofiz bezini direkt etkileyen faktörler sonucu gelişirse *sekonder hipotiroidizm*, hipotalamik

TRH eksikliği sonucu gelişirse *tersiyer hipotiroidizm* olarak adlandırılır. Fakat sekonder veya tersiyer ayrımı her zaman çok kolay değildir. Bu nedenle ikisine birden santral hipotiroidizm demek daha uygundur. Nadiren tiroid hormon eksikliğine bağlı semptom ve bulgular nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonlarına cevap vermemesi sonucu gelişir ki, buna da *tiroid hormon direnci* denir (73). Aşık hipotiroidi ayırıcı tanısı ve nedenleri şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Aşık Hipotiroidi ayırıcı tanısı ve nedenleri

Hipotiroidizm çocuk ve ergenlerde bilişsel ve davranışsal değişikliklere yol açabilecek bir metabolik hastalıktır. Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa bağlı değişmektedir. Genellikle hipotiroidi sinsi ve yavaş başlangıç gösterir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifik ve oldukça iyi tolere edilebilen semptomlarla başlar. Tiroid hormonları çeşitli metabolik süreçleri etkilediği için, birçok organ ve sistemlerde eksiklik derecesine bağlı belirtilerle seyrederek (74). Aşık Hipotiroidi semptomları ve bulguları tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Aşkar Hipotiroidi semptomları ve bulguları

Yenidoğan	<i>Postmatür doğum</i>	<i>Tonus azalması</i>	<i>Makroglossi</i>	P rimer hipotiroidizm; çocuklar da genellik le doğumsa l olarak tiroid glandının olmamas ına (agenezi) , otoimmüniteye ve iyot eksikliği ne bağlı olarak gelişmek tedir.
	<i>Makrozomi</i>	<i>Letarji</i>	<i>Kalın sesle ağlama</i>	
	<i>Fontanel genişliği</i>	<i>Beslenme güçlüğü</i>	<i>Miksödem görünümü</i>	
	<i>Makrosefali</i>	<i>Hipotermi</i>	<i>Bradikardi, Dispne</i>	
	<i>Kutis marmoratus</i>	<i>Konstipasyon</i>	<i>Karında distansiyon</i>	
	<i>Ciltte Kalınlaşma</i>	<i>Uzamış sarılık</i>	<i>Umbilikal herni</i>	
İnfant	<i>Büyüme Geriliği</i>	<i>Ciltte Kalınlaşma</i>	<i>Beslenme güçlüğü</i>	
	<i>Miksödem görünümü</i>	<i>Dilde Kalınlaşma</i>	<i>Bradikardi, Dispne</i>	
	<i>Kilo Alımı,</i>	<i>Makrosefali</i>	<i>Letarji</i>	
	<i>Konstipasyon</i>	<i>Tonus azalması</i>	<i>Soğuk İntoleransı</i>	
Çocukluk çağı	<i>Büyüme Geriliği</i>	<i>Ses Kısıklığı</i>	<i>Periorbital Ödem</i>	
	<i>Kemik yaşı geriliği</i>	<i>Ciltte Kalınlaşma</i>	<i>Dilde Kalınlaşma</i>	
	<i>Halsizlik,</i>	<i>Yüzde Şişkinlik</i>	<i>Kaslarda psodohipertrofi</i>	
	<i>Kas Güçsüzlüğü, Miyalji</i>	<i>Bradikardi, Dispne</i>	<i>Perikardiyal effüzyon</i>	
	<i>Soğuk İntoleransı</i>	<i>Parestezi</i>	<i>Depresyon</i>	
	<i>Kilo Alımı</i>	<i>Derin tendon reflekslerinde gecikme</i>	<i>Anemi</i>	
	<i>Kognitif Disfonksiyon</i>	<i>Konstipasyon</i>	<i>Kuru Cilt</i>	
Pubertal	<i>Ciltte Kalınlaşma</i>	<i>Erken/geç puberte</i>	<i>Galaktore</i>	
	<i>Yüzde Şişkinlik</i>	<i>Derin tendon reflekslerinde gecikme</i>	<i>Depresyon</i>	
	<i>Periorbital Ödem</i>	<i>Kaslarda psodohipertrofi</i>	<i>Anemi</i>	
	<i>Dilde Kalınlaşma</i>	<i>Bradikardi, Dispne</i>	<i>Dismenore/amnore</i>	
	<i>Diyastolik hipertansiyon</i>		<i>Perikardiyal effüzyon</i>	
	<i>Parestezi</i>			

Ayrıca primer hipotiroidizm, poliglandüler otoimmün sendromun bir parçası olarak adrenal atrofi, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi ile birlikte de bulunabilir (75, 76).

Primer İdiyopatik Hipotiroidizm; Kazanılmış hipotiroidizmin en sık nedenidir. Çocukluk çağında en yaygın görülen otoimmün hastalık ve endokrinolojik bozukluktur. Görülme sıklığı etnik kökene, çevresel faktörlere, cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Kızlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Otoimmün tiroiditin iki tipi vardır. Tip 2A guatrda seyrederek ve klasik Hashimoto tiroiditi olarak bilinir. Tip 2B ise guatrda atrofik

tiroidittir. Her ikisinde de lenfositik infiltrasyon, tiroid epitel hucrelerinin hasarı ve yüksek antitiroid antikor düzeyi söz konusudur; tek fark guatr olup olmamasıdır. Hipotiroidizimli bir hastada antitiroid antikor düzeyinin yüksek bulunması tanısaldır. Hastaların %95'inde antikor pozitifliği saptanır ve antitiroid peroksidaz antikoru biraz daha duyarlıdır. Klinik bulgular klasik hipotiroidizm kliniğinden farklı değildir (77).

Aşık hipotiroidi tanısında ülkemiz için iyot eksikliği ilk sırada düşünölmelidir. İyot eksikliğine neden olabilen faktörler tablo 5'de gösterilmiştir. İyot eksikliğine tiroidinuyum sağlarnasında asıl düzenleyici faktör TSH'dır. TSH'nın uzun süreli uyarısı bezde guatr ile sonuçlanır. İyot eksikliğine tiroid bezinin uyum sağlama çabası mekanizmaları 2 grupta toplanabilir; birincisi bezin iyot tutmasını arttırması, ikincisi T4 yerine T3'ün sentez ve sekresyonudur. İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanların serumlarında; total T4 ve sT4 düşük, T3 normal veya artmış, TSH genellikle artmıştır (64).

Tablo 5. İyot eksikliğine neden olabilen faktörler (78).

<i>Diyette iyot eksikliği</i>	<i>Laktasyon</i>
<i>Bağırsaklardan yetersiz emilimi</i>	<i>Vücutun tiroid hormonları /iyot gereksiniminin artması</i>
<i>Protein– enerji malnütrisyonu-</i>	<i>Antitiroid ilaçlarla uzunsürelili tedavi</i>
<i>Nonabsorban bileşiklere bağlanma</i>	<i>İyot kaybının artması</i>
<i>Fekal, üriner organik iyot kaybı artması</i>	<i>Prodüktif bronşit</i>
<i>•İyodun renal klirensinde artma</i>	<i>•Aşırı terleme</i>

Tiroidektomi sonrası ve radyoterapi sonrası hipotiroidizm yine nadir görülebilen nedenler arasındadır. Hipotiroidizm, özellikle eksternal radyasyon alan Hodgkin hastalarında sıktır. Türkiye’de önemli olan çevresel guatrojenler karalahana ve şalgamdır. Guatrojen ajanlar icinde lityum, iyot, amniodaron ve aminoglutetimid ile aşırı dozda kullanılan propiltiourasil ve metimazol gibi antitiroid ilaçlar da hipotiroidizme neden olabilir. Diğer nadir nedenler arasında hemokromatozis özellikle sık kan transfuzyonu gerektiren hemoglobinopati gibi hematolojik hastalıkların varlığında düşünölmelidir (73,78). Kalıtsal tiroid hormonu sentez bozuklukları genellikle konjenital hipotiroidi nedenleri içinde sayılmakla birlikte bu kusurlar bazı hastalarda geç bulgu verebilir. Her hastada enzim eksikliğinin derecesi yanında iyot durumu gibi çevresel faktörlerin de etkisi ile fenotip değişkenlik gösterebilir. Kısmi enzim eksiklikleri daha büyük çocukluk çağında bulgu verebilir veya ötiroid guatr ile normal tiroid işlevleri korunabilir (79).

Santral Hipotiroidizm; Tiroid bezi normal olduğu halde, TSH (hipofizer hipotiroidi, sekonder hipotiroidi) veya TRH (hipotalamik hipotiroidi, tesiyer hipotiroidi) eksikliğine bağlı tiroid hormonlarının yapımının azalması durumudur. Sıklığı primer hipotiroidizmin %0,1’i kadardır. *Hipotalamik türü* yaklaşık 1/110.000 doğumda görülür. Hipotalamusun gelişim defektleri olabilir. İzole TRH eksikliği veya reseptör cevapsızlığı söz konusu olabilir. *Hipofizer türü* ise yaklaşık 1/29.000 canlı doğumda görülür. En sık nedeni hipofiz adenomu veya kraniofaringioma ya da bu tümörlerin tedavisi için uygulanan cerrahi ve radyoterapidir. Diğer nedenler germinoma, glioma, meningioma, kordoma, sarkoidoz, hemokromatozis ve Langerhans histiositozistir. Ayrıca santral hipotiroidizm konjenital hipotiroidi etyolojisinde yer alabilir (80).

Santral hipotiroidizmde sT4 düşük, TSH düzeyi ise düşük veya normaldir. Bu biyokimyasal bulgular nontiroidal hastalık (ötiroid hasta sendromu) ve dopamin ve glukokortikoid tedavisine bağlı olarak da görülebilir. Bu olasılıklar ekarte edildikten sonra santral hipotiroidizm tanısı konduğunda mutlaka hipofiz MR çekilmeli ve hasta ACTH, gonadotropin ve GH eksikliği açısından değerlendirilmelidir (79). Hipofizer tipte bebeklerde sT3 ve sT4 düşük, TRH'a karşı TSH cevapsız, tiroid teknesyum 99 alımı yetersiz bulunur. Tiroid bezi hipoplazik iken pituiter bez genişlemiştir. Prolaktin düzeyi normal bulunurken alfa-subunit düzeyinin oldukça yüksek olması tipiktir. Hipofizer TSH yetersizliği prolaktin ve GH eksikliği ile birlikte ise pituiter bezin oluşumu ve fonksiyon kazanmasında rol alan PIT-1, PROP-1 ve diğer transkripsiyon faktörlerinin mutasyonları akla gelmelidir (81). Hastalarda TSH eksikliği başlangıçta olabileceği gibi, GH tedavisi ile birlikte belirginleşebilir ve GH tedavisinin yetersiz kalmasına yol açabilir. Bunun dışında hipofiz bezinin doğuştan gelişim defektleri (anensefali, holoprozonsefali, pituiter aplazi-hipoplazi, orta hat defektleri veya fonksiyon yetersizlikleri şeklinde *panhipopituitarizm* tablosu görülebilir. Yenidoğanda ve çocuklarda geçici santral hipotiroidi kardiopulmoner bypas operasyonu ve derin hipotermi uygulaması sonucunda görülebilir ve yaklaşık 5 gün sürer. Graves hastalığı bulunan anne bebeklerinde, doğumda hipertiroidi tablosu görülebilir. Beş-yedi gün süren kısa propiltitourasil tedavisini takiben santral hipotiroidi tablosu ortaya çıkabilir. Bu bebeklerde ve çocuklarda yüksek tiroid hormon düzeyleri 2 gün içinde kaybolur (80). Santral hipotiroidi kliniği içerisinde mikropenis (<2,5 cm), inmemiş testis, yarık damak-dudak, hipoglisemi, hiponatremi, sıvı intoleransı (kortizol eksikliği), kolestaz (kortizol ve tiroksin eksikliği) varsa santral hipotiroidi olabileceği akla gelmelidir (81).

Tiroid Hormon Direnci: Dominant olarak kalıtılır. Hastaların hemen tamamı TR genindeki mutasyonlara bağlıdır, nadiren TSH ve TRH reseptörlerinde de defekt olabilir. Tiroid hormonuna periferik yanıt olmadığı için hastalar klinik olarak hipotiroiddir. Serum sT4 ve sT3 düzeyleri yüksek, TSH düzeyi ise normal veya hafif yüksektir. Hastaların çoğunda guatr vardır. Bazılarında işitme kaybı ve büyüme geriliği görülebilir (82).

Tüketim Hipotiroidizmi: Tiroid hormonlarının degradasyonu iyodotironin deiyodinaz denen selenoenzimler ailesine mensup bir grup monodeiyodinaz enzimi tarafından gerçekleştirilir ve inaktif metabolitler sentezlenmesini, sağlar ve böylece aktif metabolitlerin yapımını önler. Bu enzim bazı tümörlerde fazla miktarda bulunur. Büyük tümörleri olan hastalarda aşırı monodeiyodinaz aktivitesi nedeniyle tüketim hipotiroidizmi gelişebilir. En

yüksek aktivite gösterdiği tümörler ise infantil hemangiom ve hemangioendotelyom gibi vasküler tümörlerdir (83, 84).

Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi: Doğuştan itibaren tiroid bezinin az çalışması nedeni ile tiroid hormonlarının az salgılanmasıdır ve en önemli özelliği tedavi edilmediği takdirde kalıcı beyin hasarına yol açmasıdır. Beyin gelişiminin %95'i ilk 3 yaşda tamamlanır. Beyin gelişimini sağlayan en önemli madde ise tiroid hormonudur. Bu nedenle tiroid hormonu eksik olan bebeklerde değişik oranlarda zeka ve gelişim geriliği gözlenir. Doğumsal hipotiroidi hastalarının büyük çoğunluğu (%70) doğumda herhangi bir belirti göstermezler ve normal bebek görünümündedirler. Sık rastlanılan belirtiler ise pelte gibi az hareketli bebek, dil büyüklüğü, ses kalınlığı, uzamış yenidoğan sarılığı (bir haftadan fazla), göbek fitiği ve emme güçlüğüdür (Resim 3). Zamanla tanı konamayan ve tedavi edilmeyen bebeklerde akranlarından geri kalma gözlenir. Bu bebekler boynunu tutma, anneyi tanıma, oturma, emikleme gibi faaliyetlerde akranlarından geri kalırlar; en önemlisi de zeka gelişimlerinde gerilik gözlenir (81, 85).

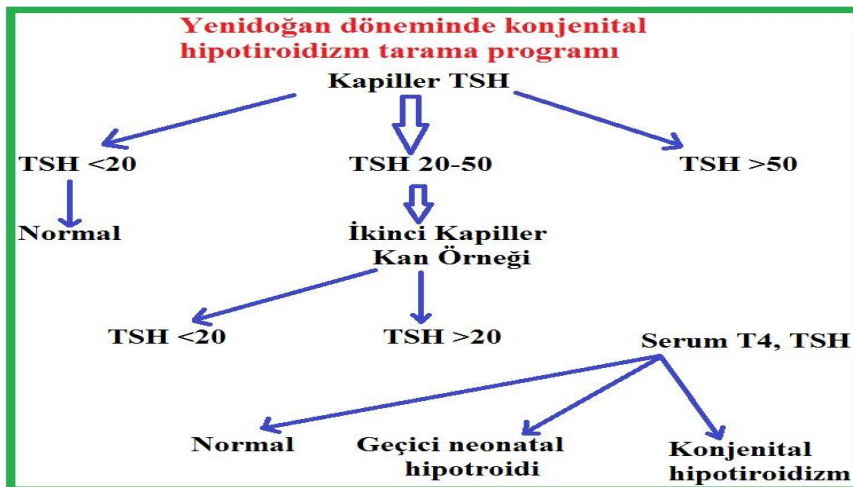


Resim 3. Konjenital hipotiroidi (81, 85, 86)

Preterm bebeklerin hastalık durumları tiroid hormon sentezini de etkilemekte ve hormon düzeyleri sağlıklı bebeklere göre farklılık göstermektedir (87). Sağlıklı term bebeklerin hastalık durumlarında da pretermlere benzer şekilde tiroid hormon düzeyleri etkilenmekle beraber, term bebeklerdeki bu değişim daha az miktarda olmaktadır. Normal preterm bebeklerde tiroid fonksiyonları kalitatif olarak miyadındaki bebeklere benzer, fakat hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı immatür olduğu için kantitatif olarak çok farklıdır. Büyüyen fetusun tiroid maturasyonunun annedeki tiroidin durumundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Burada T3, T4 ve TSH'a geçiren olmayan plasenta bariyer görevi yapmaktadır (88). Preterm

bebelerde tiroid hormon konsantrasyonları doğumda gestasyonel yaşla korrelasyon gösterir. Ayrıca tiroid hormonlarının akciğer matürasyonunu stimule ettiği bildirilmiştir.

Konjenital hipotiroidi tanısında laboratuvar incelemeleri, klinik bulgu ve semptomlardan çok daha yararlıdır (89). Özellikle yenidoğan döneminde klasik klinik tablo henüz gelişmemiş olduğundan erken tanıyı sağlamak için laboratuvar testlerine başvurmak gereklidir (87). Tarama programı ile hipotiroidi tanısı konulanların sadece %5'inde klinik belirti bulunması bu programların gerekliliğini çarpıcı şekilde vurgulamaktadır (90). Bütün gelişmiş dünya ülkelerinde doğumda topuktan alınan bir damla kanın tiroid fonksiyonları için incelenmesi, rutin sağlık hizmeti olarak yapılmaktadır. Ülkemizde Aralık 2006 tarihinde TSH ölçümüne dayalı, konjenital hipotiroidi yenidoğan taraması başlatılmıştır. Erken tanı konup tedavi edilen hastalar tamamen normal bebek olarak hayatlarını sürdürürler (91). Miyadında doğan bebeklerde serum TSH'nın ölçülmesi tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek yönünden T3, T4 ve topuk kanı kadar, hatta daha önemlidir. Serum TSH'nın ölçülmesi hipotiroidinin erken tanısında, primer hipotiroidi ile sekonder hipotiroidinin ayırıcı tanısında ve primer hipotiroidinin tedavisinin takibinde büyük önem taşır (89, 92). Fakat prematürelde doğumsal hipotiroidi tanısında hangi laboratuvar metodunun daha iyi sonuç verdiği hakkında tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavide L-tiroksin kullanılmakta olup, başlangıçta 10-15 µg/kg dozunda önerilmektedir. Etiyoloji (ektopik, atrezi...), hastalığın sonuçları kadar tanı anındaki hastalığın ciddiyeti ile de önemli oranda ilişkili görünmektedir. Tedavi ile kısa sürede TSH'nın normal düzeye inmesi amaçlanmaktadır (93). Yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tarama algoritması şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Yenidoğan döneminde tiroid fonksiyon bozukluğu ayırıcı tanısı (94)

Sporadik Hipotiroidizm (Sporadik Kretinizm); Yaklaşık her 4000 yeni doğandan birinde, tiroitte gelişim anomalileri saptanır ve bu defektler sıklıkla hipotiroidizmle sonuçlanır. Bu gelişim anomalileri tiroid dokusunun tam yokluğundan embriyolojik gelişim sırasında tiroidin aşağı inmemesine kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir (76).

Yenidoğanın geçici hipotiroidisi: Düşük T4 ve normal TSH durumunda ilk düşünülmeli gereken tanı TBG eksikliğidir. X'e bağlı geçiş gösterir ve tedavi gerektirmez; çünkü sT4 normaldir ve hastalar ötiroiddir (76).

Aşık Hipotiroidi Tedavi:

Tedavi semptomlar ve klinik bulguların yanısıra, yaşa göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ile başlanır. Levotiroksin (L-T4) 5-7 gün süren yarı ömrü nedeniyle günlük tek dozda verilebilen bir ilaçtır. Doz klinik ve biyokimyasal izlem sonuçlarına göre ayarlanır. Amaç, TSH düzeyini 0,5-3 IU/ml aralığında tutmaktır. Genellikle bu amaca paralel olarak sT4 düzeyi de normal sınırların üst yarısında seyreder. Tedaviye başlandıktan altı hafta sonra tiroid hormonları ölçülerek doz ayarlanır. Büyüme ve cinsel gelişme izlenmelidir. Hasta ötiroid olduktan sonra, büyüyen çocuk 4-6 ay aralarla, büyüme tamamlandıktan sonra da yılda bir kez izlenmelidir. sT4 düzeyi normal veya yüksek iken TSH düzeyinin yüksek bulunması öncelikle düzensiz kullanım ve hasta uyumsuzluğunu düşündürmelidir. İlaç yemekten 30 dakika önce ve başka bir ilaçla temas etmeden sadece su ile içilmelidir (95). Kolestaz bulunan olgularda L-T4 dozu emilim bozukluğu nedeniyle yetersiz kalabilir, bu durumda dozlar yükseltilir, kolestaz çözüldükten sonra normal dozlara dönülür (96).

2.2.2.1.Subklinik Hipotiroidi Tanımı

Subklinik Hipotiroidi (SH) veya kompanse hipotiroidizm normal serum serbest tiroksin (sT4) değerine karşın tiroid stimule edici hormon (TSH) değerinin yüksek olması ile karakterize bir durumdur (97). Yaşa göre tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Yaşa göre normal tiroid hormonları değerleri (98)

Yaş		TT4 µg/dl	TT3 ng/dl	T4 ng/dl	TSH ng/dl	sT3 pg/dl
Prematür	26-30 gh; 3-4 gün	2,6-14	24-132	0,4-2,8	0,8-6,9	Tüm yaşlarda
	Kord kanı;>37 gh	5,9-15	43-99	1,2-2,2	2,3-13,2	200-400
Term Yenidoğan	1-3 gün	8,2-19,9	89-405	2-4	1,3-16	
	4 gün-1 ay	6-15,9	91-300			
Süt Çocuğu	(1-12 ay)	6,1-14,9	85-250	0,9-2,6	0,9-7,7	
Prepuberte	1-3 yaş	6,8-13,5	119-218	0,8-2,2	0,6-5,5	
	3-10 yaş	5,5-12,8				
Puberte	(11-18 yaş)	4,9-13,0	80-185	0,8-2,3	0,5-48	

Subklinik hipotiroidi nedenleri hemen hemen aşikar hipotiroidizmle aynıdır ve en sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir. Aşikar hipotiroidizmin gelişiminin başlangıcında sadece TSH seviyesinde artış saptanır. Hipotiroidi ve SH ilişkisi şekil 13’de gösterilmiştir.

**Şekil 13. Hipotiroidi ve Subklinik hipotiroidi ilişkisi (101, 102,103).**

Tiroid hormon salınımındaki hafif düşüş TSH’da artışa sebep olur. ST4 düzeyi düştükçe TSH seviyesi artar ve sT3 normal sınırlar içerisinde bulunur. Bu dönemde tiroid hormon seviyesi normal sınır aralığındadır. Hatta sT3 düzeyi hafif artmış bile olabilir. Bu döneme subklinik hipotiroidi dönemi denir ve hafif hipotiroidi dönemidir. ST3’ün azalması oldukça ileri evrede olur. ST4’ün azalmasıyla birlikte artan TSH, sT4 yapımından çok, sT3

yapımını artırır, periferde de sT4'ten sT3 dönüşümünü artırır. Bu bir kompensasyon mekanizmasıdır. Klinik hipotiroidi geliştiği dönemde ise sT4 ve sT3 birlikte azalmıştır (99,100).

2.2.2.2. Subklinik hipotiroidi prevalansı

Genel toplumda SH prevalansı %1-12,4 arasında değişmektedir (2, 27, 36, 103, 104). Çocuk ve adolesanlarda ise yetersiz verilere rağmen prevalansın %2'nin altında olduğu bildirilmektedir (2).

Calaciura ve ark. yenidoğan döneminde yüksek TSH ve normal sT4 düzeyleri ile geçici neonatal hipertirotropinemi tanısı alan olguların infant ve erken çocukluk döneminde SH için aday olduklarını belirtmiştir (105).

Doğumsal hastalıklarla da birliktelik gösterilmiştir. Down sendromlu hastaların %32'sinde, Williams sendromlu hastaların üçte birinde SH tanımlanmıştır (106). Tip 1 diyabet de tiroid disfonksiyonları için predispozan faktördür. Soliman ve arkadaşları Tip 1 Diyabetli hastalarda (ortalama yaş; 10) %11.2 oranında subklinik hipotiroidi tespit etmiştir (107).

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve SH aşikar hipotiroidi öncesi dönem olup, kimi zaman spontan düzelmekte, kimi zaman aşikar hipotiroidiye ilerlemektedir. Uzun dönem çalışmaların yetersizliği nedeniyle SH çocukluk döneminde iyi tanımlanmamıştır (108). Ancak, son yıllarda rutin laboratuvar incelemelerinin bir parçası olarak yapılmaya başlanan tiroid fonksiyon taramaları, ailede tiroid hastalığı öyküsü veya guatr varlığı nedeniyle çocukluk döneminde saptanan SH sıklığının beklenenden daha yüksek olduğunu düşünülmektedir (109). Bu nedenle büyük klinik öneme sahip olup buzdağının görünmeyen kısmı olarak nitelendirilebilir (Resim 4).



Resim 4. Çocuklarda Subklinik Hipotiroidi ve Aşık Hipotiroidinin durumu

2.2.2.3. Subklinik hipotiroidi nedenleri

Çocuk ve erişkinlerde SH'nin en sık nedeni otoimmün tiroidit iken, bunu izole iyot eksikliği ve hipertirotropinemi takip etmektedir (109). Tiroid hormon reseptörü ve reseptör sonrası proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların izole hipertirotropinemi nedeni olabileceği öne sürülmektedir (108). TSH reseptör mutasyonları otozomal dominant geçişli olup, heterozigot benzer mutasyonlar aile içerisinde farklı klinik bulgular ile başvurabilirler (108). Bunun dışında, parsiyel tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve radyasyona maruziyet SH'nin diğer nedenleridir (104).

Önemli nedenlerden biri de iyot metabolizması ile ilgili olmaktadır. İyotun hem eksikliği hem de fazla alımı ile tiroid sentezi bozulmakta ve SH'ye yol açmaktadır (126,127). Aşırı maruziyete en tipik örneklerden biri yenidoğanların iyot içeren göbek bakım solüsyonları temizliği sonucunda oluşan subklinik hipotiroididir (128). Diğer bir risk faktörü olarak sigara kullanımı, siyah ırk, çevresel faktörlerden soğuk yerde yaşam da sayılabilir (129, 130). Diğer nedenler Tablo 7 'de verilmiştir.

Tablo 7. Subklinik Hipotiroidi Nedenleri (110, 111)

<i>İyot eksikliği</i>
<i>Otoimmünite (hashimato, çölyak hastalığı..)</i>
<i>Obezite</i>
<i>Genetik nedenler (TSH reseptör mutasyonu,..)</i>
<i>Sendromlar(Down sendromu, Williams Sendromu,..)</i>
<i>İlaçlar (amiodaron, lityum,sülfonamidler, antitiroid ilaçlar)</i>
<i>İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, hemakromatozis, tümör,..)</i>
<i>Laboratuvar hatası</i>

2.2.2.4. Subklinik hipotiroidi ve klinik bulgular

Klinik bulgular SH'de asemptomatikten tipik hipotiroidi bulgularına kadar değişkenlik gösterebilir (2). Klinik bulgular, aşikar hipotiroidi ile karşılaştırıldığında sıklıkla tipik değildir ve hipotiroidinin süresi ve hastaların yaşı ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Çocukluk döneminde tiroid hormonlarının büyüme, puberte ve vücut metabolizması üzerine önemli etkileri vardır. Olgularda çoğu zaman klinik ve semptom tespit edilmese de bazı olgularda guatr, okul başarısında düşüklük, gelişme geriliği, boy ve kilo persentil kaybı, refrakter demir eksikliği anemisi, kolesterol metabolizmasında bozukluk gibi ciddi bulgular gözlenebilir (112). Çocuklarda negativizm, panik atak, depresyon, dikkat dağınıklığı subklinik hipotiroidinin habercisi olabilir (113). SH'de görülen klinik semptom ve bulgular tablo 8'de verilmiştir.

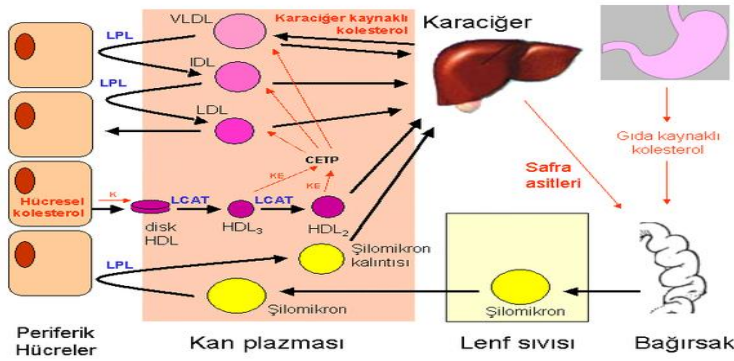
Tablo 8:Subklinik Hipotiroidi Semptom ve Bulgular

<i>Asemptomatik</i>	<i>Okul başarısında düşme</i>
<i>Halsizlik</i>	<i>Guatr,</i>
<i>Dislipidemi</i>	<i>Depresyon,</i>
<i>Kabızlık</i>	<i>Obezite</i>
<i>Büyüme gelişme geriliği</i>	<i>Anemi,</i>
<i>Kemik yaşı geriliği</i>	<i>Dismenore, amenore</i>
<i>Miyalji</i>	<i>Erken /geç puberte</i>

2.2.2.5. Subklinik hipotiroidinin diğer sistemler üzerine etkileri

2.2.2.5.1. Subklinik hipotiroidi ve dislipidemi

Tiroid hormonları lipidlerin sentezinde, salınımında ve metabolizmasında önemli rol oynamaktadır (114). Tiroid hormonları LDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptör ekspresyonunu, CETP (Kolesterol ester transfer protein) konsantrasyonunu ve karaciğerde hepatik lipaz konsantrasyonunu artırır. Tiroid hormonları aynı zamanda hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktaz aktivitesini artırırken, intestinal kolesterol absorpsiyonunu azaltır (115). Yağların oluşumu ve taşınması tiroid hastalıkları esnasında sekteye uğrar. Lipid metabolizması şekil 14'de gösterilmiştir.



HL, hepatik lipaz; LCAT, lesitin kolesterol açıl transferaz; CETP, Kolesterol ester transfer protein

Şekil 14. Lipid metabolizması (115)

Tiroid hormonları fibroblast, karaciğer ve diğer dokuların hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. LDL reseptör düzeyi hücre içi kolesterol düzeyi ile düzenlenmektedir. Buna, T3 tarafından düzenlenen "sterol düzenleyici element-bağlayıcı protein-2" aracılık etmektedir. Tiroid hormonları aynı zamanda hepatik lipazın düzenlenmesinde de rol oynar ve bu da HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) alt fraksiyonlarında değişime neden olur. İlave olarak tiroid hormonları ABCA1 transporter aracılığı ile makrofajlara kolesterol girişini sağlar. CETP kolesterolün HDL'den LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'e transferini sağlamaktadır. Hipotiroidide CETP düzeyi azalırken, hipertroidide artmaktadır. Bu da tiroid bozukluklarında HDL düzeylerinde değişime neden olmaktadır (137). LDL reseptörünün azalması LDL 'nın vücuttaki klirensini azaltır ve serum düzeylerini artırır. Hipotiroidide aynı zamanda "NiemannPick C1" benzeri protein aracılığı ile intestinal sistemden kolesterol emilimi artmaktadır (115).

Aşıkâr hipotiroidi durumunda, total kolesterol (TK), LDL, apolipoprotein ve lipoprotein düzeyleri artmıştır. Trigliserid (TG), HDL ve VLDL düzeyleri ise hafif düzeyde artmıştır veya normaldir. Aşıkâr hipotiroidisi olan olguların >%90'ında hiperlipidemi rapor edilirken, %30'unda TK ve LDL yüksekliği bildirilmektedir (115).

SH-dislipidemi ilişkisi ile ilgili bilgiler net değildir ve bu konudaki veriler tutarsızdır. Dislipidemi olan olguların da %1-11'inde SH saptanmıştır. SH ve dislipidemiye ilişkin verilerin tamamı erişkin çalışmalarından elde edilmiştir. Çocukluk yaş grubunda SH'de lipid parametrelerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (115). Subklinik hipotiroidi ve aşıkâr hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. SH ve aşikar hipotiroidinin lipid düzeylerine etkisi (115)

	<i>Aşikar Hipotiroidi</i>	<i>Subklinik Hipotiroidi</i>
<i>Total Kolesterol</i>	30% ↑	N ↑
<i>LDL-C</i>	30% ↑	N ↑
<i>HDL-C</i>	Normal -Hafif	-
<i>Trigliserid</i>	Normal -Hafif ↑	N ↑
<i>Lp(a)</i>	↑	-
<i>ApoB</i>	↑	↑
<i>ApoA-I</i>	↑	-
<i>Oxidize LDL-C</i>	↑	↑

Yapılan çapraz-kesitsel bir çalışmada, aşikar hipotiroidide TK ve LDL düzeyi artmış iken, SH grubunda serum TK, LDL, HDL ve trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmemiştir (116). National Health and Nutrition Examination Survey III çalışma grubu 40 yaş üzeri 8586 erişkinin katıldığı bir çalışmada SH'li olgularda TK, LDL, TG ve HDL düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptamamıştır (117). Populasyona dayalı bir erişkin çalışmasında, TK düzeyinin TSH ile yakın ilişkisi olduğu, TSH düzeyi 5,5 mIU/L üzerine çıktığında TK düzeyinde ortalama 9 mg/dL artış gözlemlendiği, TSH'nın baskılanması ile birlikte TK düzeyinde 19 mg/dL düşüş gözlemlendiği rapor edilmiştir (118).

Bir meta-analiz raporunda, SH'li olgularda TK yüksekliğinin ötiroid olgulara göre 2-3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (119). Başka bir meta-analiz çalışmasında, SH'li olgularda L-T4 tedavisi sonrası TK ve LDL düzeyinde belirgin düşüş saptanırken, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (120). Pearce ve ark. SH'li olgularda TK, LDL ve TG düzeylerinin arttığını, HDL düzeyinde değişiklik gözlemlemediklerini belirtmişlerdir (115). Althaus ve ark. SH'li erişkinlerde LDL'de artış, HDL'de düşüş gözlerken, TK ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamıştır (121).

Tiroid hormon patolojisi ile ilişkili lipid anormalliklerinde L-T4 tedavisi ile dislipideminin geriye dönebildiği vurgulanmıştır. Ancak, SH'li olgularda gözlenen dislipideminin L-T4 tedavisi ile geriye dönüşümlü olmadığı da vurgulanmaktadır (114). Buna

karşın, Asranna ve ark. SH'li erişkinlerde yaptıkları çalışmada ortalama TK ve LDL değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptarken, ortalama HDL ve TG düzeyleri açısından fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada, L-T4 tedavisi sonrası total kolesterol, LDL ve TG düzeyinde anlamlı düşüş gözlediklerini vurgulamışlardır (36). 1976-1995 yılları arasında yayınlanmış ve SH'de L-T4 tedavisinin lipid parametreleri üzerine etkisini inceleyen 148 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde SH'li grupta TK düzeyinin daha yüksek olduğu ve L-T4 tedavisi ile SH'li olguların TK düzeyinde başlangıç plazma düzeyinden bağımsız olarak 15 mg/dL düşüş gözlendiği rapor edilmiştir. Ancak, olguların birçoğunda plazma TK'nın yüksek seviyelerini koruduğu gözlenmiştir. 1966-1999 yıllarını kapsayan diğer bir meta-analiz raporunda, SH hasta grubunda L-T4 tedavisi ile TK düzeyinde yaklaşık 8 mg/dL, serum LDL düzeyinde yaklaşık 10mg/dL düşüş gözlenirken, HDL ve TG düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (120). Farklı iki çalışma raporunda SH'nin TK ve LDL düzeylerini artırdığı ve bu olguların tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Ineck ve ark. aşikar ve SH olan olgular üzerinde yaptıkları çalışmada lipoprotein değerleri açısından fark saptamazken, postprandiyal lipid düzeyleri SH ve aşikar hipotiroidi tanısı alan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (122). Tagami ve ark. da SH olgularında dislipidemi mevcut ise L-T4 tedavisi verilmesini önermiştir. Altta yatan bir ailesel lipid bozukluğu yok ise aşikâr hipotiroidiye bağlı dislipidemiler L-T4 tedavisi ile geriye dönebilmektedir (123).

2.2.2.5.2. Subklinik hipotiroidi ve karbonhidrat metabolizması

Hipotiroidinin insülin direnci ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (124). T3, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini artırarak, karaciğer glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. İnvivo ve in-vitro çalışmalarda hipotiroidide insülin aracılıklı glukoz kullanımının periferik dokularda (özellikle kas hücrelerinde) azaldığı gösterilmiştir. Ancak, SH'de insülinin glukoz metabolizmasına etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. İnsülin direncinin [Homeostasis model assesment index (HOMA-IR)] artığı ve normal bulunduğu çalışma raporları mevcuttur. SH'de açlık hiperinsülinizmi rapor edilmiştir (125, 126, 127). Maratou ve ark. insülin direnç indeksinin aşikar hipotiroidi ve SH'de kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir (sırasıyla $1,97\pm 0,22$ & $1,99\pm 0,13$ & $1,27\pm 0,16$, $p<0,05$). Aynı çalışmada SH ve aşikar hipotiroidi hastalarında insülin direncinin artma nedeninin monosit hücrelerinde ölçülen GLUT4 ekspresyonunun azalması olduğu öne sürülmüştür. Bu durumun, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (127). Arıkan ve ark. ise SH ve aşikar hipotiroidisi olan olgularda HOMA-IR değerini kontrol grubuyla

benzer bulmuşlardır (128). Erdoğan ve ark. erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, HOMA-IR hipotiroidi ve SH gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlardır. Aynı çalışmada, hipotiroidi grubunda metabolik sendrom prevalansı %44, SH grubunda %35, kontrol grubunda %33 oranında bildirilmiştir (129).

2.2.2.5.3. Subklinik hipotiroidi ve kognitif fonksiyonlar

Tiroid hormonlarının santral sinir sistemi olgunlaşması üzerine etkileri iyi bilinmektedir ve kritik gelişim dönemindeki eksikliği kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Dikkat, konsantrasyon, dil, hafıza, psikomotor ve yürütme fonksiyonları önemli kognitif fonksiyonlardandır (130). Aşikar hipotiroidide, kognitif fonksiyonların belirgin olarak etkilendiği kesin olarak bilinmektedir. Geç tedavi edilen, tedaviye uyumsuz, izlemde TSH düzeyi yüksek seyreden konjenital hipotiroidi olgularında yukarıda belirtilen kognitif fonksiyonların tümünün etkilendiği ve IQ düşüklüğü olduğu gösterilmiştir (131). Literatürdeki SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisi ile ilgili bilgiler sınırlı ve çelişkilidir (130). SH'nin kognitif fonksiyonlara etkilerini değerlendiren eski çalışmaların, küçük hasta popülasyonlu çalışmalar olması, heterojen hasta gruplarını içermesi ve sınırlı kognitif testlerin kullanılması nedeni ile sonuçlarının inandırıcı ve etkin olmadığı vurgulanmıştır (97). Çocukluk yaş grubunda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisini irdeleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (113, 119). Çalışmaların çoğu erişkin ve yaşlı popülasyonda yapılmıştır. A. T. Ergür ve arkadaşlarının 20 SH'li hastada uyguladığı WISC-R testin skorları bu çocuklarda dikkat eksikliğini destekler niteliktedir (113). Cerbone ve ark. da SH'li çocuklarda kontrol grubuna göre verbal, performans ve tam ölçekli zeka katsayısında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır. Aynı çalışmada IQ skoru ile SH süresi arasında da ilişki saptanmamıştır (119). Aijaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SH'li hastalarda dikkat dağınıklığını, sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğunu saptamışlardır. İlginç olarak aynı çalışmada L-T4 tedavisinin nörokognitif performans üzerinde belirgin etki yapmadığı savunulmuştur (112).

Erişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Son yıllardaki, çapraz kesitsel veya longitudinal erişkin çalışmalarında klinik izlemde SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisinin olmadığı gözlenmiştir (132, 133). SH'li 94 olguyu kapsayan plasebo kontrollü randomize bir erişkin çalışmasında 65 yaş üzeri hastalar, plasebo ve L-T4 almak üzere iki gruba ayrılarak, değerlendirilmiş ve

tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (134). Roberts ve ark. SH tanısı alan 6000 olgunun katıldığı ve yaşlı popülasyonun kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada, SH grup ile ötiroid grup arasında fark saptamamıştır (133). Başka bir çalışmada SH'li erişkinlerde (34±10 yıl) "Wechsler Memory subtest" ile L-T4 tedavisinin kognitif fonksiyonlara etkisi değerlendirilmiş ve mental kontrol, mantıksal bellek, öğrendiklerini ilişkilendirme ve hafızada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir (1). Chueire ve ark. yaptıkları çalışmada SH'nin yaşlı popülasyonda depresyon sıklığını artırdığını göstermiştir. Portekizden yapılan bir çalışmada SH'nin anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bulguları artırdığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada TSH düzeyi ile psikiyatrik semptom skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (135).

2.2.2.5.4. Subklinik hipotiroidi ve nöromusküler fonksiyonlar

Subklinik hipotiroidide nöromusküler anormallikler ve düşük egzersiz kapasitesi sık görülmektedir (136). Bir çalışmada, aşikar hipotiroidili olguların %40'ında, hipertiroidili olguların %20'sinde duyuşal ve duyuşal-motor aksonal nöropati saptanmıştır (137). SH olgularında L-T4 ile geriye dönebilen nöromusküler bozuklukların görülebileceği öne sürülmüştür. Çapraz-kesitsel bir çalışmada, SH grubunda kramp (%54,8 & %25,0; p<0,05), güçsüzlük (%45,2 & %12,6; p<0,05), myalji (%47,6 & %25,0; p=0,07) ve değişken manüel kas testleri oranı (%30,8 & %8,3; p=0,04) ötiroid gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır (136). Monzani ve ark. SH'li olgularda istirahat ve egzersiz esnasında kan laktat ve piruvat düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, egzersiz esnasında gruplar arasında piruvat düzeyinde fark saptamazken, SH grubunda kontrol grubuna göre kan laktat düzeyinde anlamlı artış ve kas enerji metabolizmasında düşüklük olduğunu vurgulamışlardır (138). Brennan ve ark. yaptıkları çalışmada SH ve aşikar hipotiroidi olgularında kontrol grubuna göre dizin fleksör ve ekstensör kas gücünün azaldığını ve tedavi ile düzeldiğini rapor etmiştir (139). Reuters ve ark. da SH grubunda myalji ve kas güçsüzlüğü sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu saptamıştır (136).

2.2.2.5.5. Subklinik hipotiroidi ve kardiyak fonksiyonlar

Tiroid hormonları kalbin gerim gücünü artırır. Fakat aşırı ve uzun süreli tiroid hormon salınımında aşırı protein yıkımına bağlı olarak kalbin atım gücü de azalır ve dolayısıyla kalp kası zarar görür. Tiroid hormonların yetersizliğinde, oksijen tüketimi, kalbin dakika hacmi,

nabız sayısı azalır, kan oluşumu azalır ve hipokrom anemi oluşur, kan basıncı düşer. Tiroid hormonları, sistemik vasküler direnci düşürür ve kan hacmini artırır. Dolaşımda ve kalpte tiroid hormonların bu etkileri kardiyak girişin artmasına neden olmaktadır (140).

Hipertiroidizmlilerde hastalarda, kalp debisi artarken hipotiroidizmlilerde hastalarda kalp debisi azalmaktadır. Hipotiroidizmlilerde hastalarda atım volümü, vasküler hacim azalır ve sistemik vasküler direnç artmaktadır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler ve protein sentezini artırır. Hipertiroidizmlilerde kalpte gevşeme daha hızlıken, hipotiroidizmlilerde kalpte ise diyastolik gevşeme daha uzun sürelidir. Serbest Ca^{+2} konsantrasyonu sistol sırasında düşer ve miyofibrillerin ince filamentine, troponin C tarafından daha az Ca^{+2} bağlanır. Bu da diyastolik gevşemeyi sağlayan önemli olaylardan biridir (141). Tiroid hastalıklarında kardiyovasküler fonksiyonlardaki değişimler tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tiroid hastalıklarında KVS fonksiyonlardaki değişimler (141).

	<i>Normal</i>	<i>Hipertiroidi</i>	<i>Hipotiroidi</i>
<i>Sistemik vasküler direnç (dyn-sn-cm⁻⁵)</i>	1500-1700	700-1200	2100-2700
<i>Kalp hızı (/dk)</i>	72-84	88-130	60-80
<i>Ejeksiyon fraksiyonu (%)</i>	50-60	>60	<60
<i>Kardiyak output (L/dk)</i>	4-6	>7	<4,5
<i>Izovolemik relaksasyon zamanı (msn)</i>	60-80	25-40	>80
<i>Kan volümü (Normalin %)</i>	100	105,5	84,5

2.2.2.5.6. Subklinik hipotiroidi ve büyüme gelişme

Tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidide tipik klinik bulguların yanısıra boy kısalığı ve kemik yaşı geriliği bilinen diğer önemli bulgulardır. Ancak çocukluk döneminde, SH'nin büyüme ve kemik maturasyonu üzerine etkisi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. SH tanısı alan 36 çocuğun tedavisiz izlendiği bir çalışmada, antropometrik parametrelerde (tanı anında boy standart deviasyon skoru, (SDS):-0,8±0,2; kemik yaşı/kronolojik yaş oranı, 0,92±0,6; vücut kitle indeksi (VKİ) SDS, -0,1±0,2), uzun dönem izlemde (2-9,3 yıl) herhangi bir bozulma (boy SDS, -0,7±0,2; kemik yaşı/kronolojik yaş 0,97±0,03, VKİ SDS -0,1±0,2)

gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, hiçbir olguda hipotiroidiye ilişkin klinik bulgu rapor edilmemiştir (119). İdiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun katıldığı çok merkezli bir İtalya çalışmasında, hastaların boylarının normal sınırlar içerisinde olduğu ve 2 yıllık izlemde de herhangi bir sapma gözlenmediği görülmüştür (50).

2.2.2.6. Subklinik hipotiroidi ve klinik seyir

Subklinik hipotiroidinin doğal seyri konusunda bilgiler net değildir ve bu konuda yapılan birçok çalışma mevcuttur. Çocukluk döneminde ise SH belirgin hipotiroidiye gidişin az görüldüğü benign bir durumdur (119). Ancak başka bir yayında çocukluk çağı SH'nin tedavi edilmediği takdirde aşikar hipotiroidiye gidebilme olasılığı oldukça yüksek olduğu ve sT4 seviyesinin düşük olup TSH seviyesi 10-20 mIU/L arasında olan olgularda tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüşler yoğunlaşmaktadır (111). Belirgin hipotiroidiye gidiş oranı <math><1\%</math> ile %20 arasında değişmektedir. Bazal TSH düzeyi yüksek olan olguların aşikar hipotiroidiye ilerleme oranları daha yüksektir (2). Tiroid otoantikor titresi yüksek ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenitesi olan olgularda aşikâr hipotiroidiye gidiş oranı daha yüksek saptanmıştır (2).

Gopalakrishnan ve ark. guatrı ve hashimato tiroiditi olan 32 çocuk ile yaptıkları çalışmada minimum 2 yıllık izlem sonunda olguların %65,6'sında SH, %12,5'inde aşikar hipotiroidi gelişmiştir (142). Scott ve ark. ise yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada otoimmün tiroidit tanısı alan 55 İtalyan çocuğun izleminde 39 çocuğun (%70) SH'sinin devam ettiğini, 16 çocuğun (%29,1) ise ötiroid duruma geldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada, SH olgularının hangilerinin aşikar hipotiroidi geliştireceklerinin öngörülemediği vurgulanmıştır. Aynı yazarlar, başvuru anında guatr varlığı ve anti Tg pozitifliğinin, izlemde anti-TPO ve TSH düzeyi artışının bu olgularda aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlayacağını ileri sürmüşlerdir(143). Moore ve ark. otoimmün tiroidit tanısıyla ortalama 47,3 ay izlenen 18 çocuk hastanın 7'sinde TSH düzeyinin normale geldiğini, 10 hastada SH durumunun devam ettiğini, bir hastada ise aşikar hipotiroidi geliştiğini gözlemlemişlerdir (145).

Wasniewska ve ark.'nın idiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun 2 yıllık izlem sonuçlarını rapor ettikleri çalışmalarında, olguların %41,3'ünde TSH düzeyi normal sınırlara gelirken, %58,7'sinde SH'nin devam ettiği gözlenmiştir. TSH ve sT4 düzeyleri ile ailede tiroid hastalığı öyküsünün aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlamayacağını öne

sürmüşlerdir (144).

Jaruratanasirkul ve ark. otoimmün tiroiditli 8 kızın 6 yıllık izleminde , %50 olguda L-T4 başlanmasını gerektirecek hipotitoidi geliştiğini, %50 olguda ise tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlara döndüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmada bu çocukların final boylarının genetik boy potansiyeli ile ve menarş yaşlarının da (12,5±1,4) normal sağlıklı çocuklar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Yazar çalışmasında ötiroid veya hipotiroid durumu gösterecek klinik ve biyokimyasal bir belirleyicinin olmadığını vurgulamıştır (146).

Lazar ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada ise 2002 yılında bazal TSH ölçümü olan 0,5-16 yaş arası 121,052 çocuğun TSH değerleri 2007 yılına kadar izlenmiştir. İzleme alınan çocukların 3,632'sinde (%3) bazal değerlere göre SH saptanmıştır. Olguların %0,03'ünde medikal tedavi gerektiren hipotiroidi gelişmiştir. Bu çalışma ile bazal TSH değeri >7,5 mIU/L olan olgular ile cinsiyeti kız olan olguların TSH değerinin izlemde yaştan bağımsız olarak 10 mIU/L'nin üzerine çıkabileceği öngörülmüştür (106).

2.2.2.7. Subklinik hipotiroidi ve tedavi

Çocukluk çağı SH'li olguların tedavisinde halen ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tarama testlerinin son zamanlarda yaygınlaşması sonucunda saptanan SH'li olgu sayısı, özellikle genç yaş grubunda belirgin artış göstermiştir (147). Fakat hastalığın tedavisi için çocuk endokrinologlar arasında halen konsensus netleşmemiştir. SH'li çocukların L-T4 tedavisinden yarar gördüklerine dair bilgiler halen yetersizdir (148). Şu an için en önemli problemlerden birisi SH'nin tedavisi için tanımlanmış ve doku hipotiroidisinden koruyacak duyarlı ve güvenilir bir TSH düzeyinin olmayışıdır (109). Çocukluk çağı SH'nin tedavi edilmediği takdirde aşikar hipotiroidiye gidebilme olasılığı oldukça yüksektir. Bu nedenle sT4 seviyesinin düşük olup TSH seviyesi 10-20mIU/L arasında olan olgularda tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüşler yoğunlaşmaktadır (111).

Subklinik hipotiroidizmlili hastalar için tedavinin daima endike veya kontrendike olduğu tek bir serum TSH düzeyi yoktur. Genel görüş, serum TSH konsantrasyonu 10 mIU/L'nin üzerine çıkmaya başladığında tedavi başlanması şeklindedir. Ancak klinik tecrübe de çok önemlidir; bu, klinik deneyim, semptomlarda iyileşme ve LDL kolesterol düzeyinde muhtemel düşüşü öngören literatür bilgisini kapsar (149,150). Serum TSH konsantrasyonu 4,5-10 mIU/L arasında olan hastaların semptomlarını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır ancak TSH düzeyleri 4,5 mIU/L'nin altında olan kişilere kıyasla yüksek olan hastalarda belirgin

hipotiroidizm progresyonu ihtimali daha yüksektir (151). Serum TSH konsantrasyonu 4,5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidizm hastalarında bazı karışık görüşlere rağmen bazı özel durumlarda tedavi başlanmasını ön görenler de vardır. Bu özel durumlar; belirgin hipotiroidi semptomları, çocukluk ve adölesan dönemi, bipolar hastalık ve depresyon, anti-TPO pozitifliği, ciddi dislipidemi, TSH değerlerinin giderek yükselmesi ve belirgin guatr olmasıdır (152).

Replasman tedavisine karşı olan klinisyenlerin en önemli gerekçesi ise, hastaların birçoğunun tedaviden fayda görmemesi ve ayrıca aşırı tedavi etmenin getireceği riskleri de hesaba katmak gerekliliğidir. Replasman dozunun dikkatle ayarlanamaması, subklinik hipertiroidiyi ve buna bağlı olarak gelişebilecek, taşikardi, atriyal fibrilasyon, osteopeni gibi yan etkileri ortaya çıkarabilir (152).

Yaşamın ilk 3 yılında santral sinir sistemi myelinizasyonunun devam etmesi nedeniyle, sebat eden hipertirotropinemi durumunda tiroksin tedavisi başlanması ve hasta üç yaşını dolduruncaya kadar devam edilmesi, üç yaşın üstündeki çocuklarda TSH 10 IU/ml üzerindeyse veya 5 IU/ml üzerinde olup guatr ya da yüksek antitiroid antikor düzeyi varsa tedavi verilmesi şeklinde görüşler mevcuttur. Daha büyük çocuklarda tedavi endikasyonu tartışmalı olmakla birlikte, kimi kaynaklar büyümenin tamamlanmasına kadar devam edilip, bundan sonra tedavinin kesilmesi ve yeniden değerlendirilmesini önermektedir (145).

Prematürelde gözlenen geçici hipotiroidizminin tedavisi tartışmalıdır. Ancak düşük T4 düzeyleri ile gelişme geriliği ve serebral palsi arasında bir ilişki de gösterilmiştir (153). Bir araştırmada 27 haftadan küçük olan prematürelere L-T4 verilmesi Bayley zihinsel gelişim skorunu kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına yol açmıştır (154).

Radetti ve ark.'nın, otoimmün tiroid hastalığıyla birlikte subklinik hipotiroidisi olan fakat klinik şikâyeti olmayan, TSH düzeyi üst sınırın 2 katı ve daha yüksek olan çocuklarda yaptığı çalışmada 55 hasta tedavi verilerek takip edilmiştir. Bu hastaların %29'unda hafif yüksek olarak devam ettiği, %29 hastada normal sınıra döndüğü, %42 hasta ise normal sınırın 2 katının ve üstünde devam ettiği görülmüştür. Tedavi ile artan TSH değerinin, aşikar hipotiroidi ile bağlantısı açıklanamamıştır. Artan tiroid volümü ve antiroid antikorların tiroid fonksiyonlarını bozduğu düşünülmüştür (109).

Wasniewska ve ark. nın SH nedeni ile tedavi edilen (n:69) ve edilmeyen (n:92) hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, 24 aylık bir tedavi döneminden sonra tedavisi kesilen grubun verileri tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırılmış ve TSH düzeyi normale

dönen hasta sayısı tedavi edilen grupta daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın, tedavi kesildikten 3 ay sonra olguların %60,9'unda TSH değerleri normal sınırdaki seyrederken, %39,1'inde TSH değerlerinin tedaviden sonraki 3 aylık izlem periyodunda 5 mIU/L'nin üzerine çıktığı görülmüştür. Yazar, SH hastalarının tedavi edilmesinin tedavi sonrası TSH yüksekliği üzerine etkisinin olmadığını, tedavi kesildikten sonra da bu hastaların TSH düzeylerinde tekrar bazal değerlere geri dönüş olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada, tedavi edilen grubun bazal TSH değeri >9 mIU/L ise, tedavi kesildikten sonra bu olguların büyük çoğunluğunun (%83) TSH değerinin 10 mIU/L'nin üzerine çıktığı görülmüştür. İzlem esnasından bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi semptomları çıkmamıştır (144). Başka bir çalışmada SH'li 30 çocuğa tiroksin tedavisi başlanmıştır. İzlem süresince tiroksin dozu aşamalı olarak azaltılmış ve hastaların hiçbirinde L-T4'ün kesiminden sonra TSH yüksekliği başlangıç TSH değerinden daha yüksek olmamıştır ve hiçbirinde hipotiroidi semptomu gelişmemiştir (155).

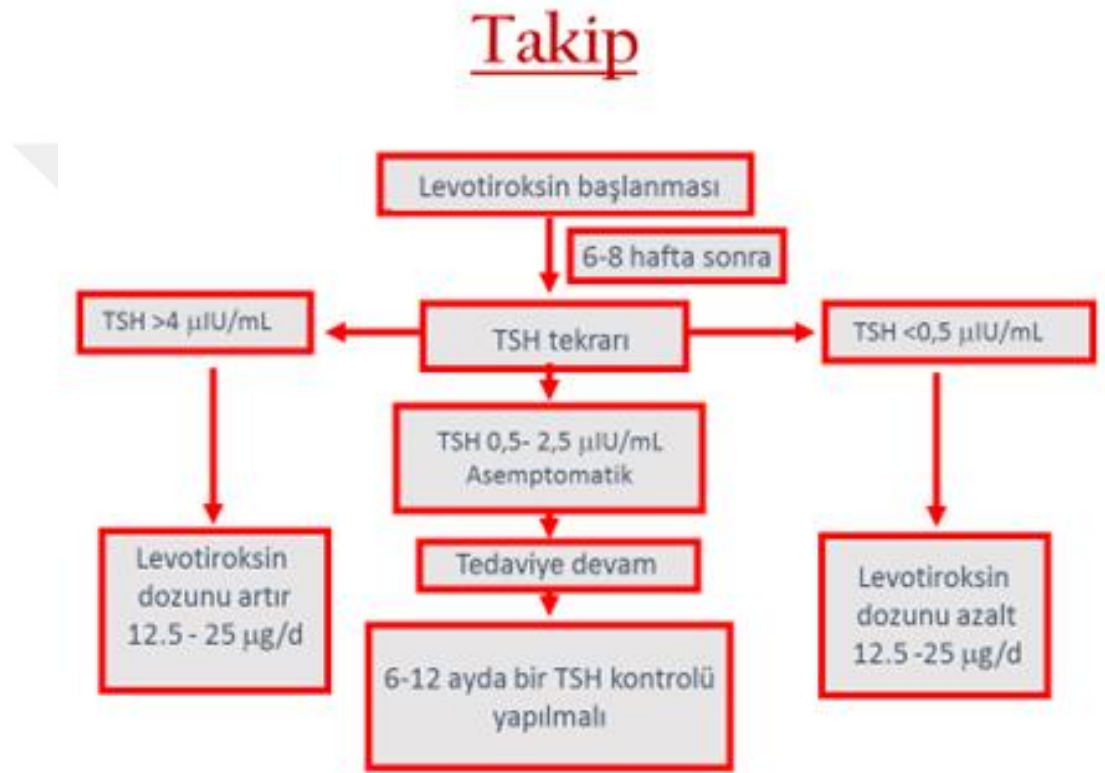
Subklinik hipotiroidizmde semptomlar tedavi ile gerileyebilir. Çift kör randomize klinik bir çalışmada, plaseboya kıyasla levotiroksin ile tedavi edilen subklinik hipotiroidizmi semptomatik hastalarda iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir (156). Kanıt düzeyi düşük bir başka çalışmada da L-T4 ile tedavi edilen hastalarda nöromusküler semptomlarda ve disfonksiyonda birtakım iyileşmeler olduğu görülmüştür (157). TSH düzeyleri yalnızca 10 mIU/L'nin altında olan hastaların katıldığı iki randomize klinik çalışmada, levotiroksin tedavisinin semptomlar üzerinde herhangi bir iyileştirici etkisine rastlanmamıştır (149, 151).

Erken levotiroksin tedavisi hastalığın karakteristiğini değiştirmemesine karşın, progrese olmayan hastalarda klinik hipotiroidinin semptomlarını ve belirtilerini önleyebilir. Mevcut veriler, semptomlar veya belirgin hipotiroidizm görüldüğünde verilen tedavi ile erken tedavi arasındaki yararları ilişkin bizlere kesin sonuçlar vermemektedir (149, 151). Bu nedenle bazı çalışmalarda TSH düzeyleri 5-10 mIU/L arasında olan hastalara rutin levotiroksin tedavisi önerilmemekle birlikte, TSH düzeyinin iyileştiğini veya kötüleştiğini takip etmek amacıyla tiroid fonksiyon testlerinin 6 -12 ayda bir tekrarlanması gerektiği önerilmektedir. Bu çalışmaya göre, bir yandan hipotiroid benzeri semptomlarda iyileşme olup olmadığı takip edilirken, diğer yandan birkaç aylık levotiroksin tedavisi denenebileceği ve ancak belirgin semptomatik yarar sağlanırsa tedaviye devam edilebileceği belirtilmiştir (152). Ancak, bazı hastaların bu tedaviden yarar sağlayabileceği ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Hekimler ve hastalar, subklinik hipotiroidi hastalığının öyküsünü bilmeli ve küçük, fakat kesin klinik hipotiroidizme doğru progresyon riskini unutmamalıdır. Serum TSH

Konsantrasyonu >10 mIU/L ile seyreden subklinik hipotiroidizm hastalarında, TSH düzeyleri daha düşük olan hastalara kıyasla bu hastalarda progresyon oranı %5'tir ve progrese olmayan bu hastalarda hipotiroidizmin belirtileri ve sonuçları tedavi ile önlenir (152). Tedavinin total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğüne ve semptomları iyileştirdiğine ilişkin kanıtlar yetersizdir. Erişkinlerde yapılan bazı çalışma sonuçları, subklinik hipotiroidizimli hastalarda tiroid hormon tedavisinin total ve LDL kolesterol düzeylerini önemli düzeyde (tedavi alanlarda total kolesterolde 7,9 mg/dl, LDL kolesterolde ortalama 10 mg/dl) düşürdüğünü göstermiştir (120). Ancak bu bulgu randomize klinik çalışmalarda henüz doğrulanmamıştır ki bu çalışmalarda total ve LDL kolesterolde bazal düzeylere göre düşme saptanırken, Lp(a) düzeyinde değişme görülmemiştir ve değişimler plasebo grubundan farklı bulunmamıştır (158, 159). Bugüne kadar tedavi ile morbidite veya mortalite oranında düşüş olduğunu gösteren herhangi bir çalışma da yoktur. Yapılan küçük ölçekli girişimsel çalışmalar replasman tedavisinin kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini; fakat bu iyileşmelerin klinik açıdan belirli bir öneme sahip olmadığını göstermiştir. 350 hasta içeren, hastaların 6 ila 14 ay takip edildiği ve 12 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada tiroid hormon replasman tedavisinin semptomlarda ve lipid parametrelerinde bazı düzelme yapıldığı, ancak kardiyovasküler morbidite de azalma veya gidişatta düzelmeye yapılmadığı saptanmıştır (26). Bazı çalışmalar levotiroksin tedavisiyle sistolik zaman intervalinde ve kardiyak kontraktibilitede düzelmeye olduğunu göstermiştir (160). Elde edilen veriler ışığında subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkabilecek sorunlar arasında kardiyak disfonksiyon veya advers kardiyak sonuçlar (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite dahil), total ve LDL kolesterol düzeyinde artış, sistemik hipotiroidi semptomları veya nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin, semptomatik hipotiroidizme doğru progresyon sayılabilir. Bu nedenle tedavinin fayda ve riskleri göz önüne alınarak subklinik hipotiroidi yönetilmelidir (161).

Levotiroksin dozu subklinik hipotiroidili hastalarda, aşırı hipotiroidilere göre daha düşük olmalıdır (1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'a karşın 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ve hastalar optimum replasman dozu elde edilene kadar izlenmelidir. Adolesan hastalar, 25 μg L-tiroksin ile başlatılıp, TSH seviyeleri 1 ile 2 mIU/L'ye ulaşana dek doz artışı yapılabilir. TSH konsantrasyonları normal seyrederse, ölçüm araları 6 il 12 aya uzatılabilir. Levotiroksin tedavisi gören hastaların % 14-21'inde subklinik hipertiroidizm görülebilir. LT-4 almasına karşın TSH düzeyleri subklinik hipotiroidizm aralığında olan çocukların ise tedaviye uyumları ve ilacın dozu değerlendirilmelidir (152).

Sonuç olarak laboratuarda SH ile uyumlu bir **çocuk olguda guatr, büyümede yavaşlama, vücut kitle indeksinde artışnegativizm, depresyon, ders başarısında düşme, obezite semptomlarının yanı sıra demir tedavisine dirençli anemi, dislipidemi, kemik yaşı geriliği mevcutsa L-T4 tedavisi başlanmalıdır (110)**. Subklinik hipotiroidi saptanan çocuk olgular 3-6 ay aralarla düzenli izlenmesi önerilmektedir. Tiroksin tedavisi esnasında, özellikle yenidoğan, infant ve küçük çocuklar daha sık aralıklarla izlenmeli, izlem sırasında büyüme gelişme ve kemik yaşı değerlendirilmeli sT3 ve sT4 takibi yapılmalıdır (162). Tiroid fonksiyon bozukluğunda takip ve tedavi algoritması şekil 15’ de verilmiştir.



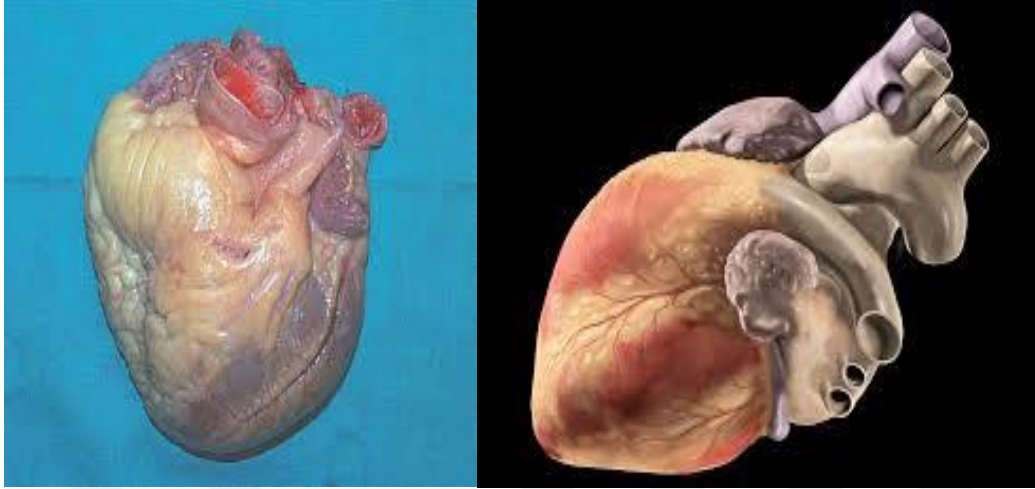
Şekil 15. Tiroid fonksiyon bozukluğunda takip ve tedavi algoritması (182)

2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU

2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusu Anatomisi ve Fizyolojisi

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende yer alıp çift katlı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (visseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Visseral perikardın diğer adı epikarddır.

Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir (163, 164) Epikardiyal yağ dokusunun görünümü Resim 5’de gösterilmiştir.



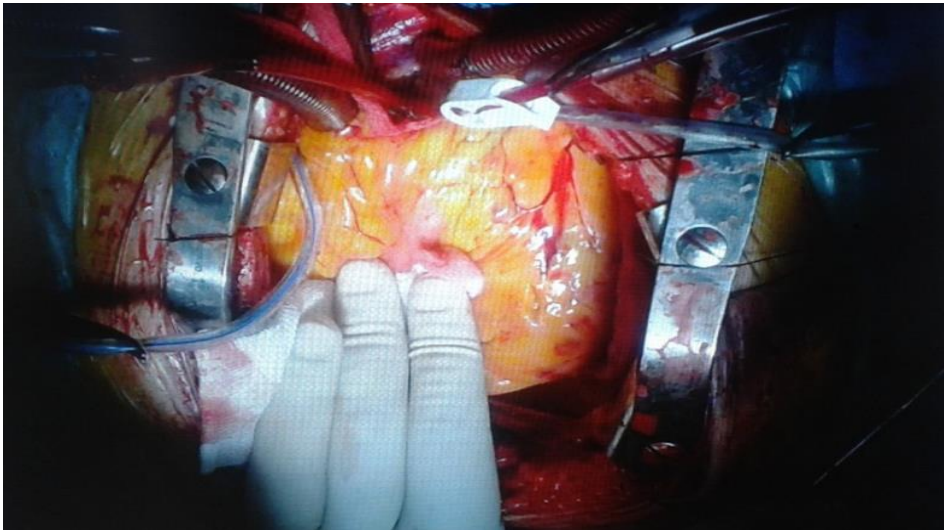
Resim 5. Epikardiyal Yağ Dokusunun görünümü (185)

Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir. Epikardiyal yağ dokusu kahverengi yağ dokudan köken alır. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepsi de splankoplörük mezoderm ile ilgili bölümden orijin almaktadır (165). Normal bireylerde epikardiyal yağ dokusu atriyovenriküler, interventriküler oluklarda ve koroner arterlerin yataklarında ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül apeksinde yer almaktadır (163). Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. Epikardiyal yağ doku ve myokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (166). Epikardiyal yağ dokusu miyokardla birlikte aynı koroner dolaşım tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir (28). Kalbin yağ ve kas içeriği arasında fonksiyonel ve anatomik bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu yağ ve kas içeriği aynı koroner kanlanmayı paylaşır ve fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokard tabakalarını birbirinden ayırmaz (163).

Sağlıklı bireylerde kalbin temel enerji deposu dolaşımdaki serbest yağ asitleridir (167). Diğer visseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen SYA depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusu; SYA’ni absorbe ederek kalbi yüksek SYA düzeylerine

maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir. Miyokard koroner arter dolaşımından sağladığı SYA'yı metabolize eder. Endojen SYA ise koroner vene, buradan da koroner sinusa salınır. Dolaşıma salınan SYA'nin EYD'den lipolizle ya da intrakardiyomiyositer trigliserit hidrolizi veya koroner dolaşımdaki VLDL hidrolizi ile oluştuğu düşünülür (167). Marchington ve ark. tarafından EYD'nin koroner arter dolaşımından fazla SYA'ni alarak depoladığı ve miyositlerde acil enerji ihtiyacı olduğunda ATP kaynağı olarak görev yaptığı belirtilmiştir (168, 169). Olgun adiposit adacıkları sağ ventrikül subepikardiyal miyokardiyal dokusu içinde sol ventrikülde olduğundan daha sık bulunur ve kardiyomiyositler için doğrudan SYA sağlar (163).

Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (7, 170, 171). Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir (166). Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (172).



Resim 6. Epikardiyal Yağ Dokusunun intraoperatif görünümü (172)

2.3.2. Patofizyoloji

Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır (7, 170, 171). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit

kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgılar (166). Ayrıca adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgılamaktadır (173). Bütün bu verilere rağmen epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir.

Epikardiyal yağ dokusu, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vazokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur. Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokudaki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyor olabilir (174). Periadventisiyal epikardiyal yağ dokudan parakrin yolla salgılanan sitokinler, koronerlere difüzyon yolu ile geçerek, koroner arterin tabakaları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuvar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vazokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir. Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflamatuvar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (173). Adiponektin insülin direncini azaltır, anti-inflamatuvar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur. Epikardiyal yağ doku adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir (7, 170, 171).

2.3.3. Epikardiyal Yağ Dokusu ve Klinik Bulgular

Epikardiyal yağ dokusunun klinik tanı koymada potansiyel kullanım alanları bulunmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, viseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (7, 170, 171).

Aynı kökenden oldukları için, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilir. Çeşitli çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu

olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır. Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (7, 170, 171). Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (175).

Günümüzde, bel çevresi uzunluğu yaygın şekilde kullanılmaya başlamış ve artışının kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olduğu kabul edilmiştir (176). Az miktarda çalışma obezite ile intraabdominal yağ arasındaki ilişkiyi ölçmüş olmasına rağmen, bel çevresi bu ilişkiyi direkt olarak göstermemiştir (177, 178). Viseral obesiteyi daha güvenilir ve kolay biçimde değerlendirecek ölçütler geliştirme isteği konuya olan ilgiyi artırmıştır (179).

İacobellis ve arkadaşları artmış epikardiyal yağ miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncıyla anlamlı ilişkiler göstermişlerdir. Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler VKİ'den bağımsız olarak en yüksek EYD kalınlığına sahiptirler. Bel çevresi ölçümlerinin viseral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldığı için viseral yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümü gerçek viseral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlayabilir. Bu metod artmış abdominal subkutan yağ kalınlığının akıl karıştırıcı etkisinden kaçınılmasını sağlayabilir (180).

Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7 mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (175). Yine kadınlarda epikardiyal yağ doku kalınlığının 4,5 mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber, erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (7, 170, 171). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3 mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin, etnik kökenden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, kararsız anginası olanlarda kararlı anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (181).

EYD'nin normal yağ dokusundan farklı özellikler barındırması, aktif endokrin bir organ gibi adipokin salgılaması birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Tüm bu çalışmalara temel oluşturan EYD'nin diğer yağ dokularından farklı özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

1. EYD'de yer alan adipositler boyut olarak vücudun diğer yerindeki (Pararenal, abdominal cilt altı, omentum ve mezenter kökü) adipositlere göre daha küçüktür.

2. Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımda iken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır.

3. EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır.

4. Yağ asiti sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır.

5. Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler (Örneğin; bazal yağ asiti alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat hızlıdır).

6. Yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı çok daha hızlıdır.

7. İnsülinle uyarılan lipogenez hızı daha yüksektir.

8. Lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır (Lipogenez hızlı olsa bile ilginç olarak lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearoyl-CoA desaturaz ve açil-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür).

9. Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır (Hegzokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer dokuların yarısıdır).

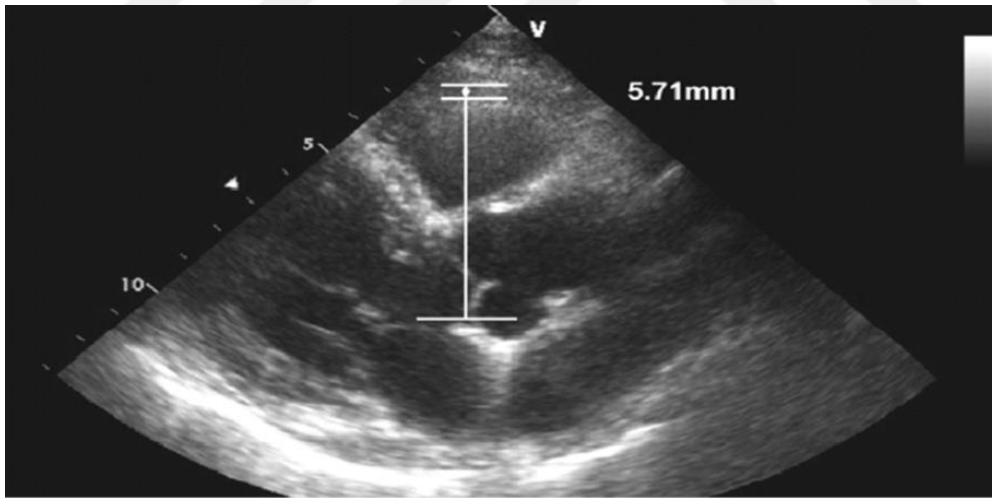
10. EYD miktarı diğer yağ dokularına göre daha yavaş küçülmektedir. Otopsi çalışmaları, çok zayıf bazı kimselerde diğer yağ dokuları erimişken EYD miktarının önemli derecede korunduğunu göstermektedir.

11. Yağ lobülüünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda bağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir.

Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır (180). EYD'nun ekokardiyografik ölçümü resim 7'de gösterilmiştir. Iacobellis ve ark. epikardiyal yağ doku kalınlığının 1 mm-23 mm arasında değiştiğini saptamışlardır (7, 170, 171). Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta epikardiyal yağ doku ortalama kalınlığı erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,3 mm olarak saptamıştır (182). Viseral yağlanmayı; epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni epikardiyal yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir.

Epikardiyal yağ kalınlığı her iki parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ölçülür. Epikardiyal yağ doku kalınlığının oblik olarak ölçülmediğini garanti etmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılır. Ölçümler uzunlamasına ışıklı gösterge (cursor beam) oryantasyonu ile tüm ‘iki boyutlu’ görüntülerden elde edilen ‘mmode strip’ lerle de yapılır (168, 169). Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçülür ve ortalama değerler dikkate alınır. Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür (7, 170, 171).

Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir. Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku ölçümlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRI ölçümleri ile de yüksek güvenilirlik göstermiştir (183).



Resim 7. EKO ile Epikardiyal Yağ Dokusu ölçümü (184)

Epikardiyal yağ dokusunun, yüksek-hızlı BT ve MRI ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların yağı görüntülemeye yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Iacobellis ve arkadaşları epikardiyal yağ dokusunun direk olarak saptanması için ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir (166, 175, 180).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Grupların Özellikleri ve Değerlendirilen Parametreler

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak planlandı. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olup çalışma protokolü Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya, Şubat 2016 - Temmuz 2016 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde 50 subklinik hipotiroidi (SH) tanısı olan ve 50 tiroid disfonksiyonu olmayan (kontrol grubu) toplam 100 olgu dahil edildi. SH tanısı 4 hafta ara ile bakılan en az iki, üst limitten hafif yüksek TSH (4.2mIU/L) ve normal serbest T4-T3 düzeyleri ile konuldu. TSH, sT3, sT4 yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilerek tedavi kararı verildi (tablo 6). Medikal tedavi başlanan grup SH1, medikal tedavi başlanmayıp konvansiyonel tedavi ile takip edilen grup SH2 olarak tanımlandı. L-T4 tedavisi 2 µg/kg/gün şeklinde başlandı ve ilaç dozu her 4 haftada bir TSH ve sT4 düzeyi ile takip edildi. Takip esnasında aşikar hipotiroidi geliştiren SH2 olguları çalışmadan çıkarıldı.

SH tanısı alan tüm olguların detaylı anamnezi alındıktan sonra antropometri, fizik muayene ve tiroid muayeneleri (WHO UNICEF) değerlendirildi. Antropometrik değerlendirmelerden (takvim yaşı, kemik yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ) sonra tiroid disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH), tiroid antikorları, spot idrar iyot miktarı, hemogram, ferritin, çinko, D vitamini (25OHD), B12 vitamini, folik asit bakıldı. Serum lipid ve homosistein düzeyleri koroner arter hastalığını ekarte etmek için değerlendirildi. Epikard yağ dokusu kalınlığını değerlendirmek amacıyla transtorasik ekokardiyografi ile milimetre cinsinden ölçümler yapıldı. SH grubundaki hastalarda epikardiyal yağ doku (EYD) kalınlığı çocuk kardiyoji polikliniğinde, aynı kardiolog tarafından transtorasik ekokardiyografik ölçümle milimetre cinsinden 0. (EYD0) ve 6. ayda (EYD6) ölçüldü (180).

Aynı şekilde Çocuk Endokrinoloji Bölümüne halsizlik, uyku bozukluğu, sinirlilik gibi çeşitli yakınmalarla başvuran ancak laboratuvar değerlendirmelerinde SH saptanmayan ve rutin laboratuvar değerlendirilmelerinde herhangi bir patoloji saptanmayan çocuklar (kontrol grubu), çocuk kardiyoji polikliniğine konsülte edilerek aynı kardiolog tarafından yapılan transtorasik ekokardiyografi ile yalnızca bir kez EYD kalınlığı bakıldı.

Antropometrik değerlendirme için boy 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip Harpender stadiometresi ile vücut ağırlığı 0,1 kg ölçme hassasiyetine sahip SECA tartısı ile ölçüldü. Hastaların vücut ağırlıkları, iç çamaşırları hariç, bütün elbiseleri çıkartıldıktan sonra değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı (kg/m^2). Türk çocuklarına göre uyarlanmış VKİ verilerine göre, yaş ve cinsiyet için VKİ >95 persentil üzerinde olan olgular obez kabul edildi (185). Kan basıncı supin pozisyonda 10 dakika dinlenme sonrasında sağ koldan en az iki ölçümle aynı manuel civalı sfingomanometre ile uygun boyuttaki manşon kullanılarak ölçüldü ve “National High Blood Pressure Education Program Working Group” kriterleri ile değerlendirildi (186). Ayrıntılı fizik muayenesi yapılan tüm olguların pubertal gelişim bulguları Tanner evresine göre değerlendirildi. Erkeklerde testis volumünün ≥ 4 mL oluşu, kızlarda meme tomurcuklanmasının oluşu puberte başlangıcı olarak değerlendirildi (187). Kemik yaşı ölçümü için olguların sol el bilek grafileri çekilerek kemik yaşları Greulich ve Pyle tarafından oluşturulan atlası göre değerlendirildi. dislipidemi ve için sağlıklı çocuklar için uluslararası tanımlanmış kriterler kullanıldı.

Venöz kan örnekleri 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına, sabah 08.00-08.30 arasında alındı. Jelli biyokimya tüpü içerisine 5 ml olarak alınan venöz kanın santrifüjden geçirilmesinden sonra elde edilen serumdan bütün testler yapıldı. Trigliserid, Total Kolesterol ve HDL enzimatik olarak DP modüler sistem (Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN) ile ölçülürken, LDL düzeyi Friedewald formülüne göre hesaplandı. Serum TSH, sT4 düzeyleri Architec I2000 cihazı ile anti Tg ve anti-TPO antikor düzeyleri yarışmalı radioimmunoassay (DYNOtest®, BRAHMS, Berlin, Germany) yöntemi ile çalışıldı. Laboratuvar referansına göre TSH düzeyinin yüksek [$>4,94$ mIU/L (97,5 persentil)] ve sT4 (N: 0,7-1,8 ng/dL) düzeylerinin normal olması SH olarak tanımlandı. TSH değeri >20 mIU/L olanlar çalışmaya dahil edilmedi. SH saptanan olgularda etiyolojik neden açısından tiroid otoantikörleri, tiroid USG ve spot idrarda iyot düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. 1 -18 yaş arasında SH saptanan olgular arasında aydınlatılmış onam formunu onaylayan olgular
2. 1- 18 yaş arasında Çocuk Endokrinoloji Bölümüne halsizlik gibi çeşitli yakınmalarla başvuran, muayene esnasında masum üfürüm saptanan sağlıklı olgular arasında aydınlatılmış onam formunu onaylayan çocuklar (kontrol grubu)

Çalışmadan çıkarılma kriterleri;

1. Aydınlatılmış onam formunu onaylamayan ebeveynler
2. Obez olgular
3. Dislipidemisi olan ve/veya dislipidemiye yatkınlığı olan çocuklar
4. Kalp hastalığı olan çocuklar
5. Sigara kullanan çocuklar
6. Malignensisi olan çocuklar
7. Metabolik sendrom ve Endokrin başka bozukluğu ve/veya hastalığı olan çocuklar
8. Takip esnasında aşikar hipotiroidi gelişen çocuklar
9. Kronik hastalığı olan yada başka nedenle kronik ilaç kullanımı olan çocuklar
10. Profesyonel spor yapan çocuklar

Tablo 11. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom kriterleri (189, 190)

<i>Anormal glukoz dengesi</i>
1. Açlık hiperinsülinizmi
2. Bozulmuş açlık glukozu
3. Bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte aşağıdakilerden en az 2'si
<i>VKI > 95 p</i>
<i>TG > 105 mg/dl (<10 yaş), 136 mg/dl (>10 yaş)</i>
<i>HDL < 35 mg/dl</i>
<i>Sistolik kan basıncı > 95 p ve ya mikroalbuminüri</i>

Epikardiyal Yağ Dokusu

Tüm olgulara, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında, 2,5-3,5 MHz transdüser ile General Electric Vivid 7 cihazında, 2-D ve M-Mode teknikleri kullanılarak, 10 dakika dinlenme sonrası, sol lateral dekübit pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi aynı kardiyolog tarafından yapılmıştır. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede epikardiyal yağ dokusunun vertikal, horizontal ve kesit alanına giren alansal ölçümleri sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğundan ventrikül bazaline

yakın 1/3 lük kesitten parasternal uzun aks diyastol sonunda ölçüm yapılmıştır ve tüm ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedilmiştir (7).



Şekil 16. Transtorasik ekokardiyografi ile EVD kalınlığı ölçümü

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için çoklu bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda ANOVA Test, Wilcoxon Testi sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi ile kategorik değişkenler için ise Ki-Kare testi ve T testi istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

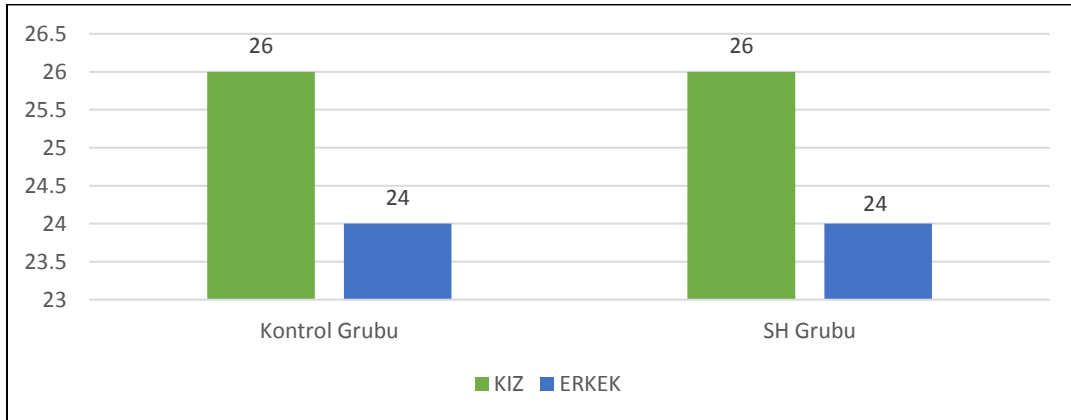
Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğinde 50 SH tanısı olan (SH grubu) ve 50 tiroid disfonksiyonu olmayan olgu (kontrol grubu) dahil edildi.

Çalışma kapsamına alınan SH grubu hastaların 26'sını (%52) kızlar oluştururken 24'ünü (%48) erkekler oluşturmaktadır. Kontrol grubunu oluşturan toplam 50 hastanın 26'sını (%52) kız hasta oluştururken, 24'ü (%48) erkeklerden oluşmaktaydı. Çalışma kapsamına alınan tüm olguların cinsiyetleri Tablo 12 ve Grafik 1'de verilmiştir. Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.286$; $p>0.05$).

Tablo 12. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Cinsiyet Verileri

	SH Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		p*
	N	%	N	%	N	%	
KIZ	26	52,0	26	52,0	52	52,0	0,286
ERKEK	24	48,0	24	48,0	48	48,0	
TOPLAM	50	100	50	100	100	100	

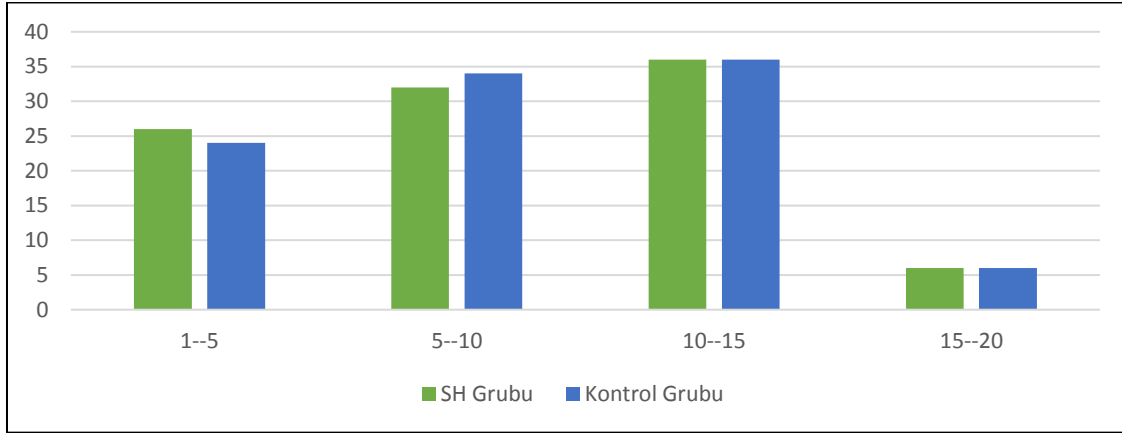
Veriler yüzde olarak verilmiştir *Ki-kare Test

Grafik 1. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Cinsiyet Verileri (%)

Çalışmaya alınan olguların yaşları Tablo 13 ve Grafik 2’de verilmiştir. Çalışma kapsamına alınan SH grubu hastaların %26’sı ve kontrol grubu hastaların %24’ü 1-5 yaş aralığında bulunurken, SH grubu hastaların %32’si ve kontrol grubu hastaların %34’ü 5-10 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra her iki grupta yer alan olguların %36’si 10-15 yaş aralığında yer alırken, %6’sı 15-18 yaş aralığında yer aldığı belirlendi. Gruplara göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.514$; $p>0.05$).

Tablo 13. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Yaş Verileri

TY	SH Grubu		Kontrol Grubu		P* Değeri
	N	%	N	%	
1-5	13	26,0	12	24,0	0,514
5-10	16	32,0	17	34,0	
10-15	18	36,0	18	36,0	
15-18	3	6,0	3	6,0	

Grafik 2. SH Ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Yaş Verileri (%)

Çalışmamıza alınan SH ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde; VA, boy, VKİ ve puberte parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. SH ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Min-Max Değer	SH Grubu		Kontrol Grubu		P* Değeri
		N	%	N	%	
VA (persentil)	3-10	5	10,0	5	10,0	0,382
	10-25	14	28,0	15	30,0	
	25-50	17	34,0	20	40,0	
	50-75	12	24,0	10	20,0	
	75-90	2	4,0	0	0,0	
BOY (persentil)	3-10	3	6,0	3	6,0	0,247
	10-25	14	28,0	17	34,0	
	25-50	19	38,0	23	46,0	
	50-75	11	22,0	6	12,0	
	75-90	2	4,0	0	0,0	
	90-97	1	2,0	1	2,0	
VKİ (persentil)	3-10	5	10,0	5	10,0	0,186
	10-25	11	22,0	14	28,0	
	25-50	22	44,0	25	50,0	
	50-75	12	24,0	5	10,0	
	75-90	0	0,0	1	2,0	
PUBERTE	Prepubertal	29	58,0	28	56,0	0,527**
	Pubertal	21	42,0	22	44,0	

Veriler yüzde olarak verilmiştir, * Student T test, **Ki-kare Test

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SH grubu ile kontrol grubunun HDL ($p>0.472$; $p>0.05$), LDL ($p>0.486$; $p>0.05$), Trigliserit ($p>0.591$; $p>0.05$), total kolesterol ($p>0.843$; $p>0.05$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 15).

SH ve kontrol grubunun hemoglobin (Hb) değerleri ($13,46\pm 1,34$ & $12,57\pm 1,03$, $p>0,747$), beyaz küre (BK), platelet (PLT) ve D vitamini (25 OHD) düzeyleri ($p>0.05$), ferritin (FE) düzeyleri ($p>0.632$; $p>0.05$), B12 vitamin düzeyleri ($p>0.354$; $p>0.05$), folik asit düzeyleri ($p>0.621$; $p>0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı

(Tablo 15). SH grubunun homosistein düzeyleri, normal aralıklarda olup, popülasyona göre anlamlı fark yoktu ($p>0.608$; $p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Laboratuvar Değerleri

	SH Grubu	Kontrol Grubu	P değeri **
	Ort ± Std	Ort ± Std	
D Vitamini	22,93±4,93	23,95±3,55	0,578
Folik Asit (ng/ml)	12,29±3,33	12,81±3,39	0,621
B 12 Vitamini	471,3±162,23	408,6±112,29	0,354
HDL(mg/dL)	55,02±10,51	53,22 ±8,99	0,472
LDL (mg/dL)	78,63±15,44	70,95±11,64	0,486
Trigliserit (mg/dL)	84,66±20,87	77,20±15,35	0,591
Total Kolesterol (mg/dL)	121,41±13,78	136,16±17,25	0,843
Hb (gr/dl)	13,46 ± 1,34	12,57±1,03	0,747
Beyaz Küre /mm³	7,71 ± 0,83	7,52±0,80	0,466
Platelet k/ mm³	315,2 ± 53,75	293,96±43,4	0,759
Ferritin	39,08 ± 22,69	34,46±10,62	0,632
Homosistein	9,54±2,10	-	0,608

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Hb: hemoglobin, BK: beyaz küre, PLT: platelet

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Veriler ortalama±SD ve yüzde olarak verilmiştir, * Student T test, **

Tablo 16’da SH ve kontrol grubu hastalara ait tiroid fonksiyonları incelendiğinde; her iki grup arasında TSH ve sT3 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık varken ($p<0,05$). ST4 düzeyinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmada kontrol grubunda yer alan çocuklara ait EYD ölçüsü ortalama $2,11 \pm 0,52$ mm olarak saptanmıştır. Tedavi alan SH 'li çocuklara (SH1) ait EYD0 kalınlığı ortalama $4,08 \pm 1,41$ mm; tedavi almayan grupta (SH2) EYD0 kalınlığı ortalama $4,31 \pm 1,09$ mm olarak saptanmıştır. SH ve kontrol grubunun EYD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 16. SH ve Kontrol Grubu Hastalara Ait Tiroid Fonksiyon Testleri ve EYD0 Değerleri

	SH Grubu EYD0		Kontrol Grubu	P
	SH1	SH2	EYD0	Değeri
TSH (mIU/mL)	$6,56 \pm 3,02$	$5,68 \pm 1,05$	$3,14 \pm 0,49$	0,001
sT4 (ng/mL)	$1,24 \pm 0,16$	$1,26 \pm 0,13$	$1,32 \pm 0,21$	0,125
sT3 (pg/mL)	$4,45 \pm 0,66$	$4,22 \pm 0,63$	$1,97 \pm 0,27$	0,003
Genel EYD0 (mm)	$4,08 \pm 1,41$	$4,31 \pm 1,09$	$2,11 \pm 0,52$	0,001

* $p < 0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda SH grubunda yer alan olguların EYD ile yaş, VKİ, ANTİ TPO, ANTİ TG, spot idrarda iyot, tiroid parankim ve tiroid boyutu parametreleri arasındaki ilişki tablo 17'de gösterilmektedir.

SH grubundaki EYD değerleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli bir ilişki tespit edildi. Yaş arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı ($P < 0,05$).

SH grubundaki EYD değerleri ile VKİ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. VKİ düzeyi arttıkça EYD kalınlığı da artmaktadır ($P < 0,05$).

SH grubundaki EYD değerleri ile anti TPO, Anti Tg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Anti TPO ve Anti Tg'nin pozitif değer almalarıyla EYD kalınlığı artmaktadır($P<0,05$).

SH grubundaki EYD değerleri ile spot idrara iyot ve tiroid boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0,05$).

SH grubundaki EYD değerleri ile tiroid parankim ölçüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Tiroid parankim ölçüsünün homojenitesi ne kadar bozulursa EYD kalınlığı da o kadar artmaktadır ($P<0,05$).



Tablo 17. SH Grubu Hastalara Ait EYD ile Yaş, VKİ, Anti TPO, Anti Tg, Spot İdrarda İyot, Tiroid Parankim Ve Tiroid Boyutu Arasındaki İlişki

SH1: L-T4 tedavisi alan SH grubu. SH2: L-T4 tedavisi almayıp takip edilen grup EYD0: 0.ayda bakılan EYD kalınlığı 1 *: Orta Derece İyot Eksikli ği/ **: Hafif Derece İyot Eksikli ği/ ***: Normal		SH1 EYD 0			SH2 EYD 0			P
		N	%	Ort ± Std	N	%	Ort ± Std	Değeri
Yaş	0-5	9	18	2,33±0,87	3	6	2,46±0,66	0,001
	5-10	9	18	4,22±0,49	8	16	3,92±0,37	
	10-15	9	18	5,35±0,41	9	18	5,08±0,64	
	15-18	2	4	5,61±0,34	1	2	5,71±0,43	
	3-10	4	8	3,85±0,64	1	2	5,20±0,47	0,022
	10-25	4	8	4,62±0,57	7	14	4,18±1,11	
	25-50	14	28	3,82±1,48	8	16	4,11±1,15	
VKİ	50-75	7	14	4,47±1,21	5	10	4,58±1,18	
	75-90	0	0	0±0	0	0	0±0	
Anti TPO	Negatif	21	42	4,09±1,21	15	30	4,14±0,98	0,005
	Pozitif	8	16	4,27±1,23	6	12	4,68±1,34	
Anti Tg	Negatif	20	40	4,03±1,32	18	36	4,07±1,02	0,032
	Pozitif	9	18	4,92±1,37	3	6	5,66±1,28	
Spot	*	1	2	4,12±0,48	0	0	0±0	0,121
	**	4	8	4,24±0,67	3	6	5,03±0,58	
	***	17	34	3,98±0,84	1	20	4,09±0,96	
	****	5	10	4,22±1,02	5	10	4,26±0,92	
İdrar	*****	2	4	3,52±0,41	3	6	4,33±0,78	
Tiroid	Homojen	21	42	4,15±0,83	14	28	4,28±0,97	0,015
	Heterojen	8	16	4,01±0,66	7	14	4,06±0,84	
Parankim	Normal	21	42	4,08±1,39	21	42	4,30±1,091	0,274
	Anormal			0±0			0±0	

İyot Alımı/

****: Normalin Üstünde İyot Alımı/ *****: Fazla İyot Alımı

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan SH ve kontrol grubu olguların prepubertal ve pubertal dönemdeki EYD0 değerlerinin yaşa göre sınıflandırılarak karşılaştırılması tablo 18'de gösterilmektedir. SH ve kontrol grubu hastaların pubertal dönemdeki EYD değerlerinin

prepubertal döneme göre istatistiksel olarak kuvvetli ve anlamlı arttığı tespit edilmiştir ($p<0,005$).

Tablo 18. SH ve Kontrol Grubu Hastaların Yaşları ile Prepubertal ve Pubertal EYD0 Değerlerini Karşılaştırılması

	YAŞ	Prepubertal EYD0			Pubertal EYD0			P değeri
		N	%	Ort \pm Std	N	%	Ort \pm Std	
SH	0-5	12	24	2,36 \pm 0,76	0	0	0 \pm 0	0,008
	5-10	16	32	4,01 \pm 0,42	1	2	3,92 \pm 0,37	
	10-15	1	2	5,02 \pm 0,64	17	34	5,08 \pm 0,64	
	15-20	0	0	0 \pm 0	3	6	2,46 \pm 0,66	
	TOPLAM	29	58	3,40 \pm 1,10	21	42	5,28 \pm 0,73	
KONTROL	0-5	5	10	1,69 \pm 0,42	1	2	2,12 \pm 0,54	0,016
	5-10	16	32	1,93 \pm 0,36	1	2	2,53 \pm 0,98	
	10-15	1	2	2,31 \pm 0,42	17	34	2,45 \pm 0,77	
	15-20	0	0	0 \pm 0	3	6	2,71 \pm 0,89	
	TOPLAM	28	56	1,81 \pm 0,42	22	44	2,51 \pm 0,36	

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan SH1 ve SH2 olguların EYD0 (0. Ay) ve EYD6 (6. Ay) değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmektedir. Buna göre SH grubu tedavi alan ve almayan hastaların 6. Ay bakılan EYD kalınlığında (EYD6) belirgin azalma olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,005$). SH1 grubunda EYD kalınlığındaki azalma SH2 grubuna göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha belirgindi (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi Alan ve Almayan SH Grubu Hastaların EYD0 ve EYD6 Değerlerinin Karşılaştırılması

		EYD 0	EYD 6	P değeri
SH1	Prepubertal	3,39±1,09	2,99±1,15	0,001
	Pubertal	5,24±0,53	4,74±0,44	
	Toplam	4,08±1,41	3,65±1,27	
SH2	Prepubertal	3,42±1,12	3,41±0,83	0,013
	Pubertal	5,33±0,93	5,01±0,65	
	Toplam	4,31±1,09	4,16±1,10	
TOPLAM TÜM	Prepubertal	3,40±1,10	3,15±1,04	0,002
SH'LER	Pubertal	5,28±0,73	4,87±0,55	

SH1: L-T4 tedavisi alan SH grubu SH2: L-T4 tedavisi almayıp takip edilen grup

EYD0: 0.ayda bakılan EYD kalınlığı EYD6: 6.ayda bakılan EYD kalınlığı

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi (SH), aşikar hipotiroidinin gelişimine neden olan tiroid hastalığının ilk basamağını oluşturmaktadır. Aşikar hipotiroidi buzdağının görünen kısmı olup, asıl görünmeyen kısım olan subklinik hipotiroidi uzun yıllar devam edebilmekte ve bu dönem de çocukluk çağı için tehlike yaratabilmektedir. Özellikle çocukluk yaş grubunda büyüme hızında yavaşlama, genetiğine uyumlu büyümememe, anksiyete bozuklukları, depresyon, kilo almada yavaşlama ya da artma, nörokognitif fonksiyonlarda gerileme, özellikle matematik ders performansı düşüklüğü, tedaviye refrakter demir eksikliği anemisi görülen en önemli semptomlardır. Bu semptomlar gelişme çağındaki çocuklar için potansiyel ve sinsi bir tehdit unsur haline alabilir. Bu nedenle bu klinik antitenin iyi tanınması, önlemlerin erken alınması ve zararların en aza indirgenmesi açısından son derece önemlidir.

Normal TSH değerini tanımlamadaki zorluk nedeni ile farklı çalışmalarda bildirilen prevalans değişebilmektedir. Ayrıca yüksek saptanan TSH düzeylerin birkaç ay içinde kendiliğinden normale dönmesi de prevalans çalışmalarını etkileyen önemli bir faktördür. SH genel toplumun yaklaşık %5-15'ini etkiler (99). Bununla beraber SH prevalansı yaşla birlikte artmakta ve yaşamın >60 yaş üstünde bu oran %15-18'lere kadar çıkmaktadır (26, 104). Kimi çalışmalarda genel toplumdaki SH prevalansı %1-12,4 arasında belirtilmiştir (2, 27, 103, 104). Genel popülasyonda SH sıklığını %3 ile 12 arasında olarak belirten çalışmalar da mevcuttur (161). Çocuklarda SH prevalansını belirlemek için geniş çaplı popülasyonlarda çalışmalara yoğunlaşılmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda SH prevalansı %2 olarak rapor edilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasının (NHANES III; National Health and Nutrition Examination Survey) 1327 adölesan ile yaptığı çalışmada %1,7 SH tespit edilmiştir (30). Hindistan'da Marwaha'nın 39961 çocuk ile yaptığı çalışmada %6,1 SH tespit edilmiştir (191). Ergür ve arkadaşlarının tiroid fonksiyon bozuklukları arasında SH'nin oranını değerlendirmek amacı ile yaptıkları 3 yıllık çalışmada, izlenen 887 tiroid disfonksiyonlu olgunun 877'si (% 88) hipotiroidi, tanısı almıştır. Hipotiroidi tanısı alan olguların 493'ü (% 49,5) aşikâr hipotiroidi, 384'ü (%38,5) SH idi. Tiroid disfonksiyonu saptanan olgular arasında SH olgularının önemli bir orana (%38,5) sahip olduğu dikkati çekmiştir. SH olgularının etiyojisinde en sık nedenin halen ülkemizde önemini koruyan iyot eksikliği olduğu görülmüştür (192).

Subklinik hipotiroidi erkeklere oranla kızlarda daha yüksek oranda görülür (193). Çalışmamızda yer alan SH grubu hastaların 26'sını (%52) kızlar oluştururken 24'ü (%48) erkekler oluşturmaktadır. Aghini-Lombardi ve ark. 1999 yılında yaşları 1-75 yıl aralığında değişen 1411 SH'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %55,1'i kız ve kadınlardan oluştuğu tespit edilmiştir (194). Wickham erişkin çalışmasında kadınlarda sıklığı %7,5 erkeklerde ise %2,8 olarak belirlenmiştir (195). Hollowell ve ark. 1988-1994 yılları arasında 16,533 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada SH'li hastaların %49,8'i kadınlardan oluşmaktadır (117). Teng ve ark. 2006 yılında erişkinlerde yaptıkları çalışmada ise SH'li hastaların %75'i kadınlardan oluşmaktadır (196). Ergür ve arkadaşlarının tiroid fonksiyon bozuklukları arasında SH'nin oranını değerlendirmek amacı ile yaptıkları 3 yıllık çalışmada, izlenen 384 SH'li olguda cinsiyet dağılımı %56,5 kız, %43,5 erkek olarak saptanmıştır (192).

Subklinik hipotiroidi etiolojisinde iyot durumu da son derece önemlidir. Mental motor geriliğe yol açabilen iyot eksikliği dünya üzerinde ve özellikle ülkemizde halen önemli bir problem olarak yerini korumaktadır. Türkiye'de iyotlu tuz profilaksisi Haziran 1999'dan beri yapılmaktadır. Toplumdaki guatr prevalansı, geçmiş dönemdeki iyot alımının yansımasıdır. Yıllar içinde iyot alımındaki bu iyileşme guatr prevalansına henüz yansımamıştır. Ergür ve ark. 204 guatrlı olguyu incelemiş otoimmün tiroiditli vakalar (%51,4) ile otoimmün olmayan tiroidit (%55) vakaları arasında iyot eksikliği açısından anlamlı fark bulmamıştır. Aynı çalışmada idrarda iyot atılımı açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma SH ve aşikar hipotiroidi etiolojisinde iyot eksikliğinin önemini göstermektedir (197). Ergür ve ark. Sivas ilinde, yaşları 7-12 yıl arasındaki 401 ilköğretim öğrencisini içeren, çalışmada idrar iyot düzeyini incelemiştir. Bu çalışmada ilköğretim çağı çocuklarında hafif derece iyot eksikliği ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Çalışmada Sivas ilindeki okul çağı çocuklarda idrarda iyot atılımı %38,9'unda hafif, %22,44'ünde orta, %12,71'inde yüksek ve %25,93'ünde normal düzeyde bulunmuştur. Ek olarak sosyo-ekonomik düzeyin idrarda iyot atılım düzeylerini etkilediği gözlenmiştir (198). Erdoğan ve ark. Türkiye 'de iyot eksikliği durumunu belirlemek amacıyla, farklı kırsal ve kentsel yerleşim merkezlerini içeren 900 okul çağındaki çocuğu iyot eksikliği açısından incelemiştir. Çalışmaya göre olguların %7,2 şiddetli iyot eksikliği, %20,6 orta derece de iyot eksikliği, %19,3 hafif derece iyot eksikliği saptamışlardır. Genel olarak iyot eksikliği oranı %27,8 olarak bulunmuştur ve bu sonuç 1997 (%58) ve 2002 (%38,9) ile karşılaştırıldığında nispeten daha iyi bulunmuştur (129). Darcan ve ark. Ege bölgesinde kırsal ve kentsel 72

yerleşim merkezini içeren, 2300 okul çağı çocuğunda isotop dilüsyon yöntemiyle idrar iyot düzeyi tayini ve tiroid volümünü incelemişlerdir. Beş yıldır iyot profilaksi yapılan Türkiye’de iyotlu tuz tüketimi %51,7, palpasyonla guatr prevalansı%12,1, ortalama idrar iyot düzeyi (2-142) µg/L saptanmış olup, Türkiye’nin Ege kıyılarında hafiften ağır dereceye değişen düzeyde iyot eksikliği olduğunu belirtmişlerdir (199). Akpınar ve ark. 1995-1997 yılları arasında iyot profilaksisi uygulaması başlamadan önce hafif-orta derecede guatr bölgesi olan İstanbul’daki okul çağı çocuklarında yaptıkları çalışmada idrar iyot düzeyini yeterli saptamışlardır (%80’inde >100 µg/L) (200). Çalışmamızın SH olgularında iyot eksikliği oranı da %16 olarak saptanmıştır.

Serum TSH konsantrasyonunun ölçülmesi, tiroid fonksiyonunu göstermede en duyarlı testtir. TSH referans aralığının alt limiti kesin olmakla birlikte üst limitinin hangi düzeyde olacağı tartışmalıdır. %95 bireyin TSH değeri 0,3-2,5 mIU/ L arasındadır ve yapılan çalışmalar, TSH değeri 2,5-3,0 mIU/ L sınırının dışındaki bireylerin tiroid bozuklukları açısından risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir (201). SH’li hastalarda serum TSH seviyesi yüksek iken sT4 ve sT3 seviyeleri normal sınırlardadır (151, 202). Ancak normal TSH değerini tanımlamadaki zorluk nedeni ile SH tanısı koymak ve tedavi kararı vermek klinisyene göre farklılık gösterebilmektedir. Birçok çalışmada TSH’in üst sınırı 4.2mUI/L alınmaktadır (119, 203). Marwaha ve arkadaşlarının Hindistanda yapılmış iki çalışmasında 5 ile 16 yaş arası çocuklarda TSH’in ortalama değeri 3,17mIU/L, 97 persentil değeri 7,5mIU/l ölçülmüştür (191, 204). Amerikan Endokrinoloji Derneği ve Amerikan tiroid derneği 2005 yılında TSH seviyelerinin 4,5-5 mUI/L arasında tutulması gerektiğini açıklamıştır (155, 162). Çalışmamızda SH grubu hastalardan tedavi alanların (SH1) ortalama TSH düzeyleri 6,56±3,02 (mIU/mL), tedavi almayan grubun (SH2) TSH düzeyi ortalaması 5,68±1,05 (mIU/mL) saptanmıştır. Aynı şekilde SH1 ortalama sT4 değeri 1,24±0,16 (ng/mL) olarak saptanırken sT3 değeri 4,45±0,66 (ng/mL) olarak saptanmıştır. Tedavi almayan grubun sT4 değeri ortalaması 1,26±0,13 (mIU/mL), sT3 değeri 4,22±0,63 (ng/mL) olarak saptanmıştır.

Subklinik hipotiroidi tanısı kadar tedavisi de tartışmalı olan klinik antitedir ve tedavi üzerine henüz kesin kriterler belirlenmemiştir. Çocuklarda TSH<10 mIU/lt olduğu, semptom ve bulgu olmayan SH olgularında L-T4 tedavisi verilmesi oldukça tartışmalı olup bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tanı anında TSH düzeyi >10 mIU/L olan olguların aşikar hipotiroidiye ilerleme oranı daha yüksek iken, TSH düzeyi <6mIU/L olan olgularda bu oran daha düşüktür (205).

Lazar ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada 2002 yılında bazal TSH ölçümü olan 0,5-16 yaş arası 121,052 çocuğun TSH değerleri 2007 yılına kadar izlenmiştir. İzleme alınan çocukların 3,632'sinde (%3) bazal değerlere göre SH saptanmıştır. TSH düzeyi 5,5-10 mIU/L arasında olan olguların %73,6'sında 5 yıllık izlem sonunda TSH düzeyi normale gelirken, %25'inde TSH 5,5-10 mIU/L arasında seyretmiştir. Olguların yaklaşık %2'sinde ise TSH düzeyi >10 mIU/L iken sT4 normal sınırlarda saptanmıştır. Olguların %0,03'ünde medikal tedavi gerektiren hipotiroidi gelişmiştir. Bu çalışma ile bazal TSH değeri >7,5 mIU/L olan olgular ile cinsiyeti kız olan olguların TSH değerinin izlemde yaştan bağımsız olarak 10 mIU/L'nin üzerine çıkabileceği öngörülmüştür (106).

Moore ve ark. otoimmün tiroidit tanısıyla ortalama 47,3 ay tedavi verilmeden izlenen 18 çocuk hastanın 7'sinde TSH düzeyinin normale geldiğini, 10 hastada SH durumunun devam ettiğini, bir hastada ise aşikar hipotiroidi geliştiğini gözlemlemişlerdir (145). Gopalakrishnan ve ark. guatrı ve hashimato tiroiditi olan 32 çocuk ile yaptıkları çalışmada minimum 2 yıllık izlem sonunda olguların %65,6'sında SH, %12,5'inde aşikar hipotiroidi gelişmiştir (142). Jaruratanasirkul ve ark. otoimmün tiroiditli 8 kızın 6 yıllık izleminde olguların 4'ünde L-T4 başlanmasını gerektirecek hipotiroidi geliştiğini, 4 olguda ise tiroid fonksiyon testlerinin normal sınırlara döndüğünü saptamışlardır (146).

Scott ve ark. ise yaptıkları çok merkezli retrospektif bir çalışmada otoimmün tiroidit tanısı alan 55 İtalyan çocuğun izleminde 39 çocuğun (%70) SH'sinin devam ettiğini, 16 olgunun (%29,1) TSH değerinde üst limite göre 1-2 katlık artış, 23 (%41,8) olgunun TSH değerinde üst limite göre 2 kattan daha fazla artış, 16 çocuğun (%29,1) ise ötiroid duruma geldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada, SH olgularının hangilerinin aşikar hipotiroidi geliştireceklerinin ön görülemeyeceği vurgulanmıştır. Aynı yazarlar, başvuru anında guatr varlığı ve Anti Tg pozitifliğinin, izlemde anti TPO ve TSH düzeyi artışının bu olgularda aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlayacağını ileri sürmüşlerdir (143).

Wasniewska ve ark.'nın İtalya'da çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri SH tanısı alan, 5 ile 15 yaş arası 92 çocuğun L-T4 tedavisi verilmeden 2 yıllık izlem sonuçlarını rapor ettikleri çalışmalarında, olguların %41,3'ünde (n=38) TSH düzeyi normal sınırlara gelirken, %58,7'sinde (n=54) SH'nin devam ettiği gözlenmiştir. SH'nin devam ettiği 54 olgunun 43'ünde (%46,7) TSH 5-10 mIU/L arasında, 11'inde (%12) TSH değeri 10,5-15 mIU/L arasında seyretmiştir. Tüm hastaların boylarının normal sınırlar içerisinde olduğu ve 2 yıllık izlemde de herhangi bir sapma gözlenmediği görülmüştür ve izlem esnasından bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi semptomları çıkmamıştır. TSH ve sT4 düzeyleri ile ailede tiroid

hastalığı öyküsünün aşikar hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlamayacağını öne sürmüşlerdir (50). Wasniewska ve ark. nin SH nedeni ile tedavi edilen (69 çocuk) ve edilmeyen (92 çocuk) hastaları değerlendirdikleri başka bir çalışmada, 24 aylık bir tedavi döneminden sonra tedavisi kesilen grubun verileri tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırılmıştır ve TSH düzeyi normale dönen hasta sayısı tedavi edilen grupta daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın, tedavi kesildikten 3 ay sonra 69 olgunun 42'sinde (%60,9) TSH değerleri normal sınırdan seyrederken, 27'sinde (%39,1) TSH değerlerinin tedaviden sonraki 3 aylık izlem periyodunda 5 mIU/L'nin üzerine (%55,6 TSH 5-10 mIU/L, %44,4 TSH>10 mIU/L) çıktığı görülmüştür. Yazar, SH hastalarının tedavi edilmesinin tedavi sonrası TSH yüksekliği üzerine etkisinin olmadığını, tedavi kesildikten sonra da bu hastaların TSH düzeylerinde tekrar bazal değerlere geri dönüş olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada, tedavi edilen grubun bazal TSH değeri >9 mIU/L ise, tedavi kesildikten sonra bu olguların büyük çoğunluğunun (%83) TSH değerinin 10 mIU/L'nin üzerine çıktığı görülmüştür. İzlem esnasında bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi semptomları çıkmamıştır (144).

Radetti ve ark'nın, otoimmün tiroid hastalığıyla birlikte SH'si olan fakat klinik şikâyeti olmayan, TSH düzeyi üst sınırın 2 katı ve daha yüksek olan çocuklarda yaptığı çalışmada 55 hasta tedavi verilerek takip edilmiştir. Bu hastaların %29'unda hafif yüksek olarak devam ettiği, %29 hastada normal sınıra döndüğü, %42 hasta ise normal sınırın 2 katının ve üstünde devam ettiği görülmüştür. Tedavi ile artan TSH değerinin, aşikar hipotiroidi ile bağlantısı açıklanamamıştır. Artan tiroid volümü ve antiroid antikorların tiroid fonksiyonlarını bozduğu düşünülmüştür (109).

Kaplowitz ve ark SH'li 30 çocuğa tiroksin tedavisi başlanmıştır, tedavi esnasında tedavi tiroksin dozu giderek azaltılmış ve izlenme hastaların 14'ünde TSH 5mIU/L altına düşmüştür, 12 hastada TSH 5-9.9 mIU/L arasında seyretmiştir, 4 hastada 10-15mIU/L arasında seyretmiştir. Bu 30 hastanın hiçbirinde tedavinin kesiminden sonra TSH yüksekliği başlangıç TSH değerinden daha yüksek olmamıştır ve hiçbirinde hipotiroidi semptomu gelişmemiştir (155).

Yenidoğan döneminde TSH yüksekliği gösteren olgular daha ileriki yaşlarda SH adayı olmaktadır. Yenidoğanlarda ortalama serum TSH değeri 7,26±7,87 (0,34-54,8) mIU/ml, TSH> 9,1 mIU/ml saptanıp geri çağırılma oranı %22,5 (n:90), konjenital hipotiroidi sıklığı ; %1,25 (5/400) saptandı. Prematürelere gözlenen geçici hipotiroidinin tedavisi tartışmalıdır. Ancak düşük L-T4 düzeyleri ile gelişme geriliği ve serebral palsi arasında bir ilişki de gösterilmiştir (153). Dilli ve arkadaşları, tiroid disfonksiyonu olan 27 haftadan küçük

prematürelere L-T4 tedavisi başlamış ve Bayley zihinsel gelişim skoru bu grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (154).

Hemen hemen tüm kronik hastalıklarda büyüme ve gelişmenin etkilendiği bilinmektedir ve tüm kronik hastalıklarda ortak mekanizma tiroid hormon fonksiyon bozukluğu olabilir. Hipotiroidizm büyüme gelişme geriliğinin bilinen en önemli nedenlerindedir ve yapılan bazı çalışmalarda tedavi ile bu çocukların hedef boylarını yakalayabildikleri gösterilmiştir (93). Çocukluk döneminde, SH'nin büyüme ve kemik maturasyonu üzerine etkisi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda SH'li çocukların boyları 3-97 persentil arasında değişmekte olup SH ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenmemiştir ($P > 0,005$). *Cerbone ve ark.* 2011 yılında SH tanısı alan 36 çocuğun tedavisiz olarak izlendikleri çalışmalarında, antropometrik parametrelerde (tanı anında boy standart deviasyon skoru, (SDS): $-0,8 \pm 0,2$; kemik yaşı/kronolojik yaş oranı, $0,92 \pm 0,6$; VKİ SDS, $-0,1 \pm 0,2$), uzun dönem izlemde (2-9,3 yıl) herhangi bir bozulma (boy SDS, $-0,7 \pm 0,2$; kemik yaşı/kronolojik yaş $0,97 \pm 0,03$, VKİ SDS $-0,1 \pm 0,2$) gözlenmemiştir. Ancak aynı çalışmada, hiçbir olguda hipotiroidiye ilişkin klinik bulgu da rapor edilmemiştir (119). İdiyopatik SH tanısı alan 92 çocuğun katıldığı wasniewskave ark 'nın çok merkezli İtalya çalışmasında, hastaların boylarının normal sınırlar içerisinde olduğu ve 2 yıllık izlemde de herhangi bir sapma gözlenmediği görülmüştür (50). *Jaruratanasirkul ve ark.*'nin otoimmün tiroiditli 8 kızın 6 yıllık izleminde olguların final boylarının genetik boy potansiyeli ile ve menarş yaşlarının da ($12,5 \pm 1,4$) normal sağlıklı çocuklar ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Ayrıca ötiroid veya hipotiroid durumu gösterecek klinik ve biyokimyasal bir belirleyicinin olmadığını vurgulamıştır (146). Tüm bu sonuçlar olguların izlem süresinin kısıtlılığına bağlı olabilir. Ancak Ergun Çetinkaya ve ark yaptığı başka bir çalışmada boy kısalığı nedeni ile takip edilen 2067 çocuktan SH tanısı alan 37 çocuğa 6-12 ay süre ile T4 tedavisi başlamıştır ve hem prepubertal hem pubertal olgularda boy uzamasında anlamlı artış saptamıştır(206). Bizim çalışmamızda da SH olgular 6 ay süreyle takip edilmiştir.

Çocukluk yaş grubunda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisini irdeleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (113, 119). Çalışmaların çoğu erişkin ve yaşlı popülasyonda yapılmıştır. SH'li hastalarda panik atak, depresyon, dikkat dağınıklığı, hafıza bozukluğu gibi nörolojik problemler de tanımlanmıştır. *A. T. Ergür ve arkadaşlarının* uyguladığı WISC-R testin skorları bu çocuklarda dikkat eksikliğini destekler niteliktedir Ergür ve ark. yaşları 7 ile 17 yaş arasında değişen 20 SH'li hastada yaptıkları çalışmada dikkat performansının (digit span WISC-R, stroop testi) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğunu

saptamıştır (113). Cerbone ve ark. da SH'li çocuklarda (ortalama yaş $9,7 \pm 0,6$ yıl) kontrol grubuna göre verbal, performans ve tam ölçekli zeka katsayısında istatistiksel anlamlı fark saptamamıştır. Aynı çalışmada IQ skoru ile SH süresi arasında da ilişki saptanmamıştır (119). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SH'li adölesanlarda kognitif fonksiyonların, subklinik hipertiroidili adölesanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (30). Aijaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SH'li hastalarda dikkat dağınıklığını, sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğunu saptamışlardır. Ancak aynı çalışmada T4 tedavisinin nörokognitif performans üzerinde belirgin etki yapmadığı savunulmuştur (112).

Erişkin ve yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Son yıllardaki, çapraz kesitsel veya longitudinal erişkin çalışmalarında klinik izlemde SH'nin kognitif fonksiyonlara etkisinin olmadığı gözlenmiştir (132, 133). SH'li 94 olguyu kapsayan plasebo kontrollü randomize bir erişkin çalışmasında 65 yaş üzeri hastalar, plasebo ve L-T4 almak üzere iki gruba ayrılarak, tedavi öncesinde, 6. ve 12. aylarda kognitif fonksiyonlardan global (Mini Mental Status Examination, Middlesex Elderly Assesment of Mental State) ve yürütme fonksiyonları (Trail Making A and B) değerlendirilmiş ve tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir (134). Roberts ve ark. SH tanısı alan 6000 olgunun katıldığı ve yaşlı popülasyonun kognitif fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmada, SH grup ile ötiroid grup arasında fark saptamamıştır (133). Alemdia ve ark. da 65 SH'li hasta ve 31 ötiroid sağlıklı olguyu performans ve nörofizyolojik testler açısından karşılaştırmış ve anlamlı fark saptamamışlardır (207). Aghili ve ark. SH'li olgularda (ortalama yaş $74,3$ yıl) kognitif fonksiyonların etkilendiğini saptamışlardır. Başka bir çalışmada SH'li erişkinlerde (34 ± 10 yıl) "Wechsler Memory subtest" ile L-tiroksin tedavisinin kognitif fonksiyonlara etkisi değerlendirilmiş ve mental kontrol, mantıksal bellek, öğrendiklerini ilişkilendirme ve hafızada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir (208). Wu ve ark. SH'li olguların bazı kognitif fonksiyonlarının (blok dizaynı ve okuma) kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu göstermişlerdir (30). Chueire ve ark. yaptıkları çalışmada SH'nin yaşlı popülasyonda depresyon sıklığını artırdığını göstermiştir (135). Portekizden yapılan bir çalışmada SH'nin anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bulguları artırdığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada TSH düzeyi ile psikiyatrik semptom skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Klinik bulguları olmayan SH'li erişkinlerde yapılan bir elektrofizyolojik çalışmada, durum ilişkili potansiyeller değerlendirilerek kognitif fonksiyonlar hakkında objektif sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, SH grubunda, P3 latensinin daha uzun olduğu (374 & 340 ms,

$p=0,01$) ve tedavi ile bu latensin normale (343 ms) geldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, tedavi ile SH olgularında görsel ve total hafıza skorlarının düzeldiği gösterilmiştir (209).

Subklinik hipotiroidide gözlenen lipid anormalliklerinin koroner arter hastalığı açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. SH'de sıklıkla klinik bulgu olmamasına karşın, yapılan birçok çalışmada SH'nin lipid metabolizmasında anormalliklere (dislipidemi) neden olduğunu ve serum kolesterol düzeylerinin serum TSH düzeyleriyle paralel arttığını göstermiştir (1). Çatlı'nın 2013 yılında SH tanısı alan 31 çocuk ve kontrol grubu 32 çocuk üzerinde yaptığı çalışmasında SH grubunda kontrol grubuna göre TK, LDL ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik saptanırken, HDL düzeyinde anlamlı olmayan bir düşüklük saptanmıştır. L-T4 tedavisi sonrası lipoproteinlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (1). Tagami ve ark. ise 2010 yılındaki çalışmasında erişkin SH olgularında dislipidemi mevcut ise L-T4 tedavisi verilmesini önermiştir (123). Pearce ve ark.'a göre altta yatan bir ailesel lipid bozukluğu yok ise erişkinde aşikar hipotiroidiye bağlı dislipidemiler L-T4 tedavisi ile geriye dönebilmektedir (115). Ancak çalışmamızda özellikle dislipidemi olan olgular çalışma dışı bırakılarak dislipidemi gelişmeden SH 'nin epikardiyal yağ doku (EYD) kalınlığı üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Erişkinlerde yapılan çapraz-kesitsel bir çalışmada, aşikar hipotiroidide TK ve LDL düzeyi artmış iken, SH grubunda serum TK, LDL, HDL ve trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmemiştir (116). National Health and Nutrition Examination Survey III çalışma grubu 40 yaş üzeri 8586 erişkinin katıldığı bir çalışmada SH'li olgularda TK, LDL, TG ve HDL düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanamamıştır (117). Populasyona dayalı bir erişkin çalışmasında, TK düzeyinin TSH ile yakın ilişkisi olduğu, TSH düzeyi 5,5 mIU/L üzerine çıktığında TK düzeyinde ortalama 9 mg/dL artış gözlemlendiği, TSH'nın baskılanması ile birlikte TK düzeyinde 19 mg/dL düşüş gözlemlendiği rapor edilmiştir (118). Bir meta-analiz raporunda, SH'li olgularda TK yüksekliğinin ötiroid olgulara göre 2-3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (119). Başka bir meta-analiz çalışmasında, SH'li olgularda L-T4 tedavisi sonrası TK ve LDL düzeyinde belirgin düşüş saptanırken (sırasıyla, -17mg/dL, -10 mg/dL), HDL ve trigliserid düzeyleri açısından fark saptanamamıştır (120). Pearce ve ark. SH'li erişkin olgularda TK, LDL ve TG düzeylerinin arttığını, HDL düzeyinde değişiklik gözlemlemediklerini belirtmişlerdir (115). Althaus ve ark. SH'li erişkinlerde LDL'de artış, HDL'de düşüş gözlerken, TK ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanamamıştır (121).

Tiroid hormon patolojisi ile ilişkili lipid anormalliklerinde L-T4 tedavisi ile dislipideminin geriye dönebildiği vurgulanmıştır. Ancak, SH'li olgularda gözlenen dislipideminin L-T4 tedavisi ile geriye dönüşümlü olmadığı da vurgulanmaktadır (114). Buna karşın, Asranna ve ark. SH'li erişkinlerde yaptıkları çalışmada ortalama TK ve LDL değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptarken, ortalama HDL ve TG düzeyleri açısından fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada, L-T4 tedavisi sonrası total kolesterol, LDL ve TG düzeyinde anlamlı düşüş gözlediklerini vurgulamışlardır (36). 1976-1995 yılları arasında yayınlanmış ve SH'de L-T4 tedavisinin lipid parametreleri üzerine etkisini inceleyen 148 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde SH'li grupta TK düzeyinin daha yüksek olduğu ve L-T4 tedavisi ile SH'li olguların TK düzeyinde başlangıç plazma düzeyinden bağımsız olarak 15 mg/dL düşüş gözlendiği rapor edilmiştir. Ancak, olguların birçoğunda plazma TK'nın yüksek seviyelerini koruduğu gözlenmiştir (210). 1966-1999 yıllarını kapsayan diğer bir meta-analiz raporunda, SH hasta grubunda L-T4 tedavisi ile TK düzeyinde yaklaşık 8 mg/dL, serum LDL düzeyinde yaklaşık 10mg/dL düşüş gözlenirken, HDL ve TG düzeyinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (120). Farklı iki çalışma raporunda da SH'nin TK ve LDL düzeylerini artırdığı ve bu olguların tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (122, 211). Ineck ve ark. aşikar ve SH olan olgular üzerinde yaptıkları çalışmada lipoprotein değerleri açısından fark saptamazken, postprandiyal lipid düzeyleri SH ve aşikar hipotiroidi tanısı alan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (122). Tagami ve ark. da SH olgularında dislipidemi mevcut ise L-T4 tedavisi verilmesini önermiştir. Altta yatan bir ailesel lipid bozukluğu yok ise aşikar hipotiroidiye bağlı dislipidemiler L-T4 tedavisi ile geriye dönebilmektedir (123).

Tiroid hastalığının en karakteristik semptom ve klinik bulgularının tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı uzun zamandan beri bilinmektedir (150). Hipertiroidi ve hipotiroidi kardiyak kontraktile, miyokardın oksijen kullanımı, kalbin atım hacmi, kan basıncı ve sistemik damar direncinde değişikliklere yol açar (141). SH vakalarında koroner kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı mortalitesindeki artış, TSH>7 mIU/L olan değerlerle korole bulunmuştur (99). Çocuklarda ve erişkinlerde L-T4 tedavisi ile aşikar hipotiroidide kardiyak fonksiyonların düzeldiği bilinmektedir (212). Erkan ve ark. erişkin SH olgularında yaptığı çalışmada L-T4 tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır (213). Literatürde çocuk yaş grubu SH olgularında kardiyak fonksiyonları gösteren yalnızca iki çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda down sendromu ve obezitesi olan olguları içermektedir. Toscano ve ark. 16 Down sendromlu SH olgusu

(ortalama yaş 65,5 ay; ortalama TSH 7,8 mIU/L), ve 25 sağlıklı ötiroid çocuk (ortalama yaş 70,3 ay; ortalama TSH 3,2 mIU/L) üzerinde sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmiş ve anlamlı fark bulmamıştır. Ancak çalışmanın bu sonucu olguların erken yaşlarına ve takip süresinin kısa olmasına bağlanmıştır (214). Obez SH olguları ve ötiroid sağlıklı çocuklar üzerinde kardiyak fonksiyonların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, obez SH grubunun sol ventrikül fonksiyonları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (215). Çatlı ve ark. 31 SH ve 32 sağlıklı çocuk üzerinde yaptığı çalışmada sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmiştir, SH olgularında sol ventrikül fonksiyonlarını anlamlı düşük bulmuştur. 6 aylık L-T4 tedavisi sonrası sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında anlamlı artış bulmuştur (1). Çocuklarda izole SH olgularında L-T4 tedavisinin kardiyak fonksiyonları üzerine etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyonları değerlendirmede kullanılan kolay bir yöntemdir (216). Yazıcı ve ark.'nın 2014 yılında erişkinlerde SH olgularını ve kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada, SH grubunda MPI kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ve L-T4 tedavisi ile MPI 'daki düşüşün geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada EYD kalınlığı SH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve 6 aylık L-T4 tedavisi ile EYD kalınlığında azalma saptanmıştır (217). Biz de çalışmamızda L-T4 tedavisi alan gruptaki EYD azalmasını daha belirgin saptadık.

Erişkinlerde karotis intima media kalınlığının (CIMT) kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede önemli markerlardan olduğu bilinmektedir ve daha önce yapılan çalışmalarda sT4 düzeyinin CIMT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(218)

Son zamanlarda subklinik kardiyovasküler hastalığı göstermek için non-invaziv görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Epikardiyal yağ doku (EYD) kalınlığının kardiyovasküler riskler açısından önemli bir marker olduğu bilinmektedir. EYD direkt olarak koroner arterleri çevrelemekte ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bir parametredir (180). **Bu dokunun kardiyovasküler sistem üzerine bazı metabolik ve mekanik koruyucu özellikleri gösterilmişse de miktarı arttıkça aksine negatif etkilerinin başladığı kanıtlanmıştır. Obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon, ateroskleroz, metabolik sendrom ve birçok hastalık ile EYD kalınlığı arasında ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle EYD nin birçok hastalıkta belirleyici olabilmesi için sağlıklı çocukların EYD kalınlığı değerlerine ihtiyaç duyulmaktadır.** Bu nedenle çalışmamızın kayda değer diğer yönü ise, daha önceden henüz tanımlanmamış sağlıklı çocuklarda EYD normogramlarını belirlemek

olmuştur. Bizim çalışmamızda çocukluk çağı SH'ni EYD kalınlığı üzerine etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır ve literatürde yapılan ilk yapılan çalışma olması yönünden önem taşımaktadır.

Iacobellis ve ark. EYD kalınlığının 1mm-23mm arasında değiştiğini saptamışlardır (170, 171, 180). Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta EYD ortalama kalınlığı erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,3 mm olarak saptamıştır (182). **Viseral yağlanmayı; epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni epikardiyal yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir (171).**

Çocuklarda aşikar hipotiroidinin VKİ'ini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Aynı şekilde erişkinde SH olgularında VKİ'nde artış olduğu lehine birçok çalışma mevcuttur. Ancak çocuklarda SH olgularında artmış TSH düzeyinin VKİ üzerine etkileri konusunda çalışma sayısı sınırlıdır. *E. torun ve arkın*, 2-18 yaş arasında obez çocuklarda SH'yi araştırdıkları çalışmada, obez grupta TSH düzeyi 5,4 IU/ml'nin üzerinde saptandı ve obez çocuklarda (85olgu) sT3 ve TSH düzeyi obez olmayanlara (47 olgu) kıyasla yüksek, sT4 ise normal bulmuşlardır. Ve bu çalışmada obez çocuklarda SH gelişme riski obez olmayanlara oranla 2,5 kat yüksek olarak belirtilmiştir (219). Hızlı ve ark. türkiye'de obez adölesan çocuklarda SH'nin antropometri ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisini incelediği çalışmaya toplam 218 obez adölesan alınmıştır. Ultrasonografide yağlı karaciğer saptanan 30 adölesan; çalışma grubu (Grup 1), diğer adölesanlar (n = 188) kontrol grubu (Grup 2). Grup 1'deki adölesanlarda SH sıklığı % 10, kontrol grubunda ise % 6,4 (P = 0,55) olarak saptanmıştır (220). Başka bir çalışmada, 2 yıl süre ile tedavi verilen SH hastaları tedavi öncesi ve sonrası klinik bulgular ve antropometrik parametreler açısından karşılaştırıldıklarında, hastaların tedavi öncesi ve sonrasında asemptomatik oldukları ve VKİ'de tedavi sonrası artış (sırasıyla, $-0,2 \pm 1,5$ & $1,4 \pm 5,2$, $p > 0,05$) olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (42).

Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile VKİ arasında daha önce yapılan erişkin çalışmalarında anlamlı korelasyon saptanmıştır (221). Ancak bizim çalışmamızda VKİ ile EYD ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum SH grubu ve kontrol grubu obez olmayan olgulardan seçilmiş olması ile ilişkilidir. VKİ ile EYD ilişkisine dair literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır. EYD' nin EKO ile vertikal ölçümlerinin viseral yağlanmanın bağımsız bir göstergesi olduğu ancak VKİ ile ölçülen obezitenin derecesini zayıf olarak gösterdiği daha önce bildirilmiştir (7). Ahn ve ark. EYD vertikal ölçümü 3 mm

üzerinde ve altında olan gruplar arasında VKİ yönünden anlamlı ilişki saptamışlardır ve erişkinlerde VKİ 27 kg/m^2 'nin altında olan hastalarda EYD'nin KAH'ı öngörmeye daha kuvvetli olduğu hipotezini ortaya sürmüşlerdir (221). Çalışmamızda ise SH ve kontrol grubundaki VKİ ile EYD kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. VKİ düzeyi arttıkça EYD kalınlığı da artmaktadır ($P < 0,05$). *Ergür ve ark.*'nin çalışmasında SH'li çocuklarda (özellikle adölesan grupta) bioelektrik impedans ile vücut kompozisyonu değerlendirildiğinde gövdesel yağ oranı (Fatmass)'nda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (74). SH'li olgularda bu sonuç EYD'deki artışın nedeni olabilir. Bu iki bulgu erken gelişen parametreler olup gelecekte tedavi kararının alınmasında etkin olabilirler.

Çalışmamızda yer alan SH grubu hastalara yapılan EYD ölçümlerinde; tedavi alan SH (SH1)'lerin ortalama EYD0 kalınlığı $4,08 \pm 1,41$ mm olarak tespit edilirken tedavi almayan SH'lerin (SH2) EYD0 kalınlığı $4,31 \pm 1,09$ mm olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra SH1 grubunda ortalama EYD6 kalınlığı $3,65 \pm 1,27$ mm olarak tespit edilirken SH2 grubunda EYD6 kalınlığı $4,16 \pm 1,10$ mm olarak tespit edilmiştir. EYD6'da EYD0'a göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş olup, SH1 grubunda EYD'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,005$). SH2 grubunun EYD kalınlığındaki azalmanın konvansiyonel tedavi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. SH1 grubunun 6. ayda bakılan EYD kalınlığındaki azalmanın SH2 grubuna daha belirgin olması ise L-T4 tedavisinin etkisi olarak düşünüldü.

Korkmaz ve ark. yeni tanı alan erişkin 61 SH vakası ve 24 kontrol grubu olgusunu yaş, cinsiyet ve VKİ'ye göre sınıflandırmış. SH olgularının (ortalama TSH $9,3 \pm 5,6$ mIU/L) ortalama EYD kalınlığını ($3,6 \pm 0,9$ mm) kontrol grubu EYD kalınlığına ($2,8 \pm 1,4$ mm) göre artmış bulmuştur. Aynı çalışmada TSH ≥ 10 mIU/L olan olgularda EYD kalınlığı ($4,1 \pm 0,8$ mm), TSH < 10 mIU/L olan SH olgularına göre daha yüksek bulunmuştur (6). Aşık M. ve ark. yine erişkinlerde 32 sağlıklı kontrol grubu, 33 SH ve 24 aşikar hipotiroidi erişkin olgusunda yaptığı çalışmada EYD kalınlığını değerlendirmiş, EYD kalınlığı aşikar hipotiroidili hastalarda ($4,56 \pm 1,61$ mm), SH olgularına ($3,53 \pm 0,92$ mm) ve kontrol grubuna ($2,89 \pm 0,38$ mm) göre anlamlı yüksek bulunmuştur (3). Aşık G. ve ark. nin 25 SH tanısı olan ve 25 tiroid disfonksiyonu olmayan olgu ile yaptığı çalışmada SH'li çocuklarda, epikard yağ dokusu kalınlığı tiroid disfonksiyonu olmayan çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde SH olgularının EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (222, 223).

Çalışmamızda SH grubundaki EYD değerleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli bir ilişki tespit edildi. Yaş arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı ($P<0,05$).bu durum yaş arttıkça visseral yağ dokusundaki artışla ilişkili olarak değerlendirilebilir.

Tiroid otoantikör titresi yüksek ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenitesi olan olgularda aşikâr hipotiroidiye gidiş oranı daha yüksek saptanmıştır (2). SH tanısı alan bir olguda anti-TPO antikoru pozitif değil ise aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı %2,6 olarak saptanırken, anti-TPO pozitif ise bu oran %4,3 olarak saptanmıştır (102). Zois ve ark. otoimmün tiroiditli 7 adolesan olgunun 5 yıllık izleminde SH'nin kalıcı olduğunu ve bu süreç içerisinde tiroid hipoekojenitesinin, tiroid peroksidaz ve tiroglobulin antikör titrelerinin arttığını göstermişlerdir (224). Scott ve ark. başvuru anında guatr varlığı ve anti Tg pozitifliğinin, izlemde anti-TPO antikoru ve TSH düzeyi artışının bu olgularda aşikâr hipotiroidi gelişimi açısından öngörü sağlayacağını ileri sürmüşlerdir (143). Radetti ve ark. artan tiroid volümü ve antiroid antikörlerin tiroid fonksiyonlarını bozduğunu bu hastalarda SH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (109). Çalışmamızda SH grubundaki EYD değerleri ile anti TPO, Anti Tg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Anti TPO ve Anti Tg'nin pozitif değer almalarıyla EYD kalınlığı artmaktadır($P<0,05$). SH grubundaki EYD değerleri ile tiroid parankim ölçüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Tiroid parankim ölçüsünün homojenitesi ne kadar bozulursa EYD kalınlığı da o kadar artmaktadır ($P<0,05$). Bu veriler ışığında tiroid antikoları ve tiroid parankiminin de EYD kalınlığındaki artışı öngörmede etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Son zamanlarda tarama testlerinin yaygınlaşması ile birlikte çocukluk çağı ve adolesan grupta SH sıklığı artmaktadır. Fakat hastalığın tedavisi için çocuk endokrinologlar arasında halen konsensus netleşmemiştir. Çocukluk çağı SH'nin tedavi edilmediği takdirde aşikâr hipotiroidiye gidebilme olasılığı oldukça yüksektir. Özellikle yaşamın ilk yılında tedavi edilmeyen olgularda aşikâr hipotiroidi ve bunun sonucunda da büyüme gelişme geriliği ve nörokognitif disfonksiyon oluşma olasılığı akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda subklinik hipotiroidili çocuklarda, epikard yağ dokusu kalınlığı tiroid disfonksiyonu olmayan çocuklara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu araştırma SH'li çocuklarda henüz aşikâr hipotiroidi gelişmeden kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerinin başladığını düşündürmektedir. Çalışmamızın kayda değer yanı özellikle çocukluk çağında son derece tartışmalı olan L-T4 tedavisi kararında EYD

ölçümlerinin net bir kriter sağlayabileceğidir. Belki de ileride EYD, SH'li çocuklarda tedavi başlama kriteri olarak literatürdeki yerini alacaktır. Olgu sayısının ve izlem süresinin daha uzun olması bu görüşün desteklenmesi için önemli olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaş ortalaması $8,9\pm 4,2$ yıl olan 50 subklinik hipotiroidili çocuktan oluşan SH grubu ve yaş ortalaması $8,7\pm 4,4$ yıl olan sağlıklı 50 çocuktan oluşan kontrol grubu olmak üzere, 100 olgudan oluşan iki grup dahil edildi. Subklinik hipotiroidili hastaların %26'sı ve kontrol grubu hastaların %24'ü 1-5 yaş aralığında bulunurken, SH grubu hastaların %32'si ve kontrol grubu hastaların %34'ü 5-10 yaş aralığındaydı. Bunun yanı sıra her iki grupta yer alan olguların %36'si 10-15 yaş aralığında iken, %6'sı 15-18 yaş aralığındaydı.

2. Subklinik hipotiroidili çocuklarda cinsiyet dağılımı %52 (n=26) kız, %48 (n=24) erkek idi. Kontrol grubunun %52'sini (n=26) kız cinsiyet oluştururken, %48'i (n=24) erkek cinsiyetten oluşmaktaydı.

3. Subklinik hipotiroidili olguların %58'i prepubertal, %42'si pubertal; kontrol grubundaki olguların %56'si prepubertal, %46'sı pubertaldi.

4. Subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde; VA, boy, VKİ ve puberte parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu hastalara ait tiroid fonksiyonları incelendiğinde; her iki grup arasında TSH ve sT3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark varken, sT4 düzeyinde ise anlamlı fark tespit edilmedi.

5. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun hemoglobin değeri ortalaması ($13,46\pm 1,34$ & $12,57\pm 1,03$), beyaz küre, platelet ve D vitamini düzeyleri, ferritin düzeyleri, B12 vitamini düzeyleri, folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

6. Subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların %58'ine medikal tedavi (L-T4) başlanırken (SH1, n:29), %42'sine medikal tedavi verilmeden (SH2, n:21) tüm olgular 6 ay süre ile takip edildi. Kontrol grubu olguların 0. ayda, SH (SH1 ve SH2) grubundaki olguların 0. (EYD0) ve 6. (EYD6) ayda epikard yağ dokusu (EYD) kalınlığı ölçüldü.

7. Kontrol grubunda yer alan çocuklara ait EYD ölçüsü ortalama $2,11\pm 0,52$ mm olarak saptandı. SH1 grubuna ait EYD0 kalınlığı ortalama $4,08\pm 1,41$ mm; SH2 grubuna ait EYD0 kalınlığı ortalama $4,31\pm 1,09$ mm olarak saptandı. SH ve kontrol grubunun EYD değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi

8. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda yaş arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı.

9. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu olguların pubertal dönemdeki EYD kalınlığının prepubertal döneme göre arttığı tespit edildi.

10. Subklinik hipotiroidi grubunda VKİ persentili arttıkça EYD kalınlığı da artmaktaydı.

11. Subklinik hipotiroidi grubundaki EYD kalınlığı ile anti TPO, Anti Tg otoantikörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Özellikle anti TPO'nun pozitif değer almasıyla EYD kalınlığı artmaktaydı.

12. Subklinik hipotiroidi grubundaki EYD kalınlığı ile spot idrar iyot düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

13. Subklinik hipotiroidi grubundaki EYD kalınlığı ile tiroid boyutu arasında ilişki saptanmadı.

14. Subklinik hipotiroidi grubundaki çocuklarda tiroid parankim ölçüsünün heterojenitesi arttıkça EYD kalınlığının da arttığı saptandı.

15. Tedavi alan Subklinik hipotiroidi (SH1) grubunda daha belirgin olmakla birlikte, SH1 ve SH2 grubunda EYD6 'da EYD0'a göre azalma olduğu tespit edildi ve EYD kalınlığındaki bu azalış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Çatlı, Gönül, et al. "The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism." *Archives of disease in childhood* (2014): archdischild-2014-306381.
2. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5 Suppl 1:23-8.
3. Asik, Mehmet, et al. "Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with Hashimoto thyroiditis." *Clinical endocrinology* 79, 4 (2013): 571-576.
4. Unubol M, et al. Epicardial adipose tissue in patients with subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinology* (2014) Jun;39(2):135-40
5. Santos, O. C. et al. "Evaluation of epicardial fat tissue thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism." *Journal of endocrinological investigation* 38.4 (2015): 421-427.
6. L. Korkmaz, S. Sahin, A.R. Akyüz, M. Ziyrek, I. Anaforoglu, M. Kose, H. Erkan, M.T. Agac, Z. Acar, Epicardial adipose tissue increased in patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism *Med. Princ. Pract.* 22, 42–46 (2013)
7. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and impaired fasting glucose. *Int J Cardiol.* 2008; 128:424-6.
8. Malavazos AE, Ermetic F, Coman C, Corsi MM, Morricooone L, Ambrossi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2007;121:132
9. Sandler T.w. Thyroid development and embriyology in Langmans medical embryology. Ankara: Palme yayıncılık; 1996; 7:312-315.
10. Meissner WA. Thyroid in ed Lauren V. Ackerman and Juan Rosal. *Surgical pathology* 5th. 1974; 24-55.
11. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck Surgical Anatomy in *The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery*. Int Ed: Paschalidis Medical Publications 2004; 1-116.
12. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy in Williams & Wilkins* 3rd Ed. Baltimore: 1992; 783-852.
13. Dere F. Glandula Thyroideave Parathyroidea. *Anatomi* 1990;497-502
14. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the Thyroid Gland. in *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag. New York.1995, 11-97
15. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999; 1661-87.

16. Thompson N W. Thyroid Gland. İn: Greenfield LJ, ed. Surgery Scientific Principles and Practise 2nd ed. New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997; 56,1283-8.
17. Özarmağan S. Tiroid Hastalıkları Ve Cerrahisinin Tarihçesi. Adnan İşgör. Tiroid, 1. Ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2013,15710-3
18. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi anatomi ve teknik. New York: Springer-Verlag, 2000: 19-54.
19. Shindo ML, Wu JC, Park EE. Surgical Anatomy Of The Recurrent Laryngeal Nerve Revisited. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Oct; 133(4): 514-9.
20. Sasou S, Nakamura S, Kurihara H. Suspensory Ligament of Berry: Its Relationship To Recurrent Laryngeal Nerve And Anatomic Examination Of 24 Autopsies. Head Neck. 1998 Dec; 20(8):695-8.
21. Ardito G, Revelli L, D'Alatri L, Lerro V, Guidi ML, Ardito F. Revisited Anatomy Of The Recurrent Laryngeal Nerves. Am J Surg. 2004 Feb; 187(2):249-53.
22. Üstdal M. Karaca L. Türköz Y. "Biyokimya". Medipress. Malatya, 2003, s. 173-174
23. Miot, F., Dupuy, C., Dumont, J., & Rousset, B. Thyroid hormone synthesis and secretion, Endotext, 2015, Chapter 2.
24. Lechan, Ronald M.; Fekete, Csaba. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. Progress in brain research, 2006, 153: 209-235.
25. Barret KE, Barman SM. Throid physiology in Ganong's Reviev Medical Physiology. 23rd Edition. İstanbul: Barış kitabevi; 1996; 23:391-410.
26. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD003419.
27. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de RN, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005;165(21):2460-6
28. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S et. al: Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2001; 157:203-209.
29. Aydın A. Değişik yönleri ile tiroid hastalıkları. 2013
30. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. BMC Pediatr. 2006; 19; 6:12.
31. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal Throid Function. Throid 1992; 2:207.

32. Sencer E, Molvalılar Ş. Tiroid Hastalıkları Tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler İstanbul: Bayark Matbaacılık; 1988; 1-31.
33. Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N Eng J Med* 1968; 278:1153-1162.
34. Maran RR. Thyroid Hormones Their Role In Testicular Steroidogenesis. Taylor & Francis Inc. *Archives of Andrology*, 2003, 49:375–388
35. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid Fonksiyon Testleri. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 2000; 3: 139-52.
36. Asranna A, Taneja RS, Kulshreshta B. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2):S347-S349.
37. Cris, Thyroid Hormone Levels and Very Low Carb (Ketogenic) Nutrition on July 23, 2014
38. Guyton & Hall, Tiroidin Metabolik Hormonları. *Tıbbi Fizyoloji*, 2001, 10. Edisyon. S. 858-868
39. İsmail-Beigi F. Haber R.S. Loab J.N. Stimulation of active Na⁺ and K⁺ transport by thyroide hormone in a rat liver cell line: role of enhanced Na entry. *Endocrinology*, 1986, 119, 2527-29.
40. Loab J.N. Metabolic Change in Hyperthyroidism: In the Thyroid 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven, 1996, 586, 865.
41. Rehnmark S. Bianco A.C. Kieffer J.D. et al. Transcriptional and posttranscriptional mechanism in uncoupling protein response to cold. *Am J Physiol*, 1992, 262, E58
42. Dumont, Jacques Emile, et al. "The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid." *Thyroid disease manager* 1, 2005: 37-42.
43. Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi 1. Baskı 43–44. Ankara, 1999.
44. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 750–8
45. Clark OH. Thyroid and parathyroid. Way LW, Dohery GM ed. *Current Surgical diagnosis and treatment*. 11th ed. New York: 2003; 298–318
46. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. *Thyroid*. 1994; 4: 319-26
47. Gökhan N. Çavuşoğlu H. Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. *Tıbbi fizyoloji*. 883. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, 1989, s. 1293-1309
48. Sakin, Ö. Kars B, Karşıdağ Y.K, Demir C, Büyükbayrak E.E. Maternal tiroid hastalığı olmayan fetüste guatr: Olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* 2015;23(1):65–69

49. DE Maeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CH. The control of endemic goitre. WHO Publ, Genava, 1995
50. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De LF. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3):417-21.
51. Güllü S. Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2005:173-199.
52. Persani L, Asteria C, Tonacchera M, Vitti P, Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. 1994 Evidence for secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:1034–1039.
53. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-624.
54. Sencer E. Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, 2001 s. 94-95
55. Assesment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, World Health Organization (WHO/NHD/01.1), 2001.
56. Delange F, Benoist B, Bürgi H. Determining median urinaryiodine concentration that indicatesadequate iodine intake at population level. *Bulletinof the WorldHealth Organization,* 2002, 80 (8):633–636.
57. Kung AWC, Lao TT, Low LCK. Iodine Insufficiency and Neonatal HyperthyrotropinemiaIn Hong Kong. *Clin Endocr* 46:315, 1997
58. Besim A. Tiroid ve Paratiroid Bezlerin Radyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences.* 2005, Cilt: 1, Sayı: 12. S: 21 – 27.
59. Mary Ann Liebert Inc, ultrasound-images.com/thyroid/thyroid 2003
60. Daisuke U. Normal volme of the thyroid gland in children. *J Clin Ultrasound* 18:455-462, 1990.
61. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorununun değerlendirilmesi ve çözüm yolları. *Türk Pediatri Arşivi* 32:4-13, 1997.
62. Gutekunst R, Smolar ek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich MJ, Wood WG. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Svveden. *Açta Endocrinology* 112:494-501, 1986
63. Solbiati L, Charboneay WJ, Osti V, James ME. The Thyroid Gland. Diagnostic Ultrasound. Associate Editor: Johnson MJ. 3th. Elsevier Mosby. St. Louis. Missouri. 2005, pp: 735 – 770.

64. DeLange F. Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism In: Research in Congenital Hypothyroidism Ed: Fisher DA, Gilnoer D, New York, Plenum Pres, pp: 173-185, 1989.
65. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1990; 19: 35–63
66. Serdar M.A. İspir M, Ozgurtas T. Gulbahar Ö. Ciraci Z. Pasaoglu H. Kurt İ. Comparison of four immunoassay analyzers for relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4). *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2015; 40(1):88–91
67. Demers LM and Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 57-67.
68. <https://goo.gl/images/exrQdv>
69. Demers LM. Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* 1999; 22: 38-41.
70. Yavuz D. G. Hipotiroidi Tanı Ve Tedavisi. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2014, 978-605-4011-15-5
71. Speroff L, Fritz MA. Tiroid Hastalıkları. Editörler Özkan S. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 7. Baskı İstanbul: Güneş Kitab evi; 2007;7:806-823
72. Lazarus JH, Hyperthyroidism, *Lancet* 1997; 259: 349-339.
73. Gonc N, Yordam N. Cocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: *Pediatric Endokrinoloji. Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 2003:331-73. 26

74. Ergür A.T, Onarlıođlu T., Marakođlu K., Sezer H., Suzen B., Öktem A. Comparison Of Body Composition Parameters In Children And Adolescents, Using Skinfold And Bioelectrical Impedance Methods. Turkish J. Pediatr. Dis. 2012; 6(3): 133-138
75. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi, 2003 Gata Basımevi: 1-15.
76. İşgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1. Baskı İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000, 253 -281
77. Foley TP Jr. Hypothyroidism. Pediatr Rev 2004; 25; 94-100.
78. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. N England J Med 1995.338: 1688-94.
79. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2549-55.
80. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363:793-803.
81. Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124h of the sodium/iodide symporter (NIS) gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(4):1199-204.
82. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Review Endocrinology Metabolic Disorders 2000;1:97-108.
83. Nauman P, Bonicki W, Michalik R, Warzecha A, Czernicki Z. The concentration of thyroid hormones and activities of iodothyronine deiodinases are altered in human brain gliomas. Folia Neuropatholgy 2004;42:67-73.
84. Huang SA, Tu HM, , Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med 2000;343:185-9.
85. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002;109(2):222-7.
86. Prof.Dr. Şukru Hatun Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı Başkanı 31 Ekim 2014
87. Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. Early Hum Dev 2006;82(12):797-802.
88. Van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. Semin Neonatolgy 2004;9(1):3-11.

89. Chen JY. Thyroid function in healthy and sick neonates. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994;54(1):51-6.
90. Arsan S. Preterm bebekte tiroid disfonksiyonları. *Perinatoloji Dergisi* 1997;5(3):62-5.
91. De Lange F. The Disorders Induced By Iodine Deficiency. *Thyroid*, 1994, 4:107
92. Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkıncı U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *JPediatr Endocrinol Metab* 2010;23(9):899-912.
93. Tarım Ö. Hipotiroidizm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa, *Güncel Pediatri* 2007;5(2):70-6
94. www.tipnotlari.files.wordpress.com/2014/01/konjenitalhipotiroidi.jpg?w=584&h=484
95. Escobar Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4946-54.
96. Vliet GV, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F ed. *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare, New York; 2007:391-404.
97. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996;100(2):217-23
98. Vliet GV, Polak M. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F ed. *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare, New York;2007:391-404.
99. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1152-9.
100. Braverman LE, et al. Werner & Ingbar's *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. 2000.
101. Canaris Gay J., et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, 2000, 160.4: 526-534.
102. Vanderpump M. P. J., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*, 1995, 43.1: 55-68.
103. Monzani F, Di B, V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1110-5.
104. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1):76-131.

105. 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(7):3209-14
106. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1678-82
107. Azam HD, Hayat Z, Fida Z, Khan I. Subclinical hypothyroidism in patients with non specific symptoms. *J Med Sci.* 2010;18:191–193
108. Cerbone M, Agretti P, De MG, Improda N, Pignata C, Santamaria F, Tonacchera M, Salerno M. Non-autoimmune subclinical hypothyroidism due to a mutation in TSH receptor: report on two brothers. *Ital J Pediatr* 2013; 39:5.
109. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, Salerno M, Cappa M, Baiocchi M, Gastaldi R, Minerba L, Loche S. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(3):394-8.
110. Shriraam M, Sridhar M. Subclinical hypothyroidism in children. *Indian Pediatr.* 2014; 51:889-895.
111. Papi G, Uberti ED, Betterle C: Subclinical hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2007; 14: 197-208.
112. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord.* 2006;6:2
113. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4 (1): 21-4.
114. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6(6):451-6.
115. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):326-33
116. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10(11):981-4.
117. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-99

118. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002;162(7):773-9
119. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De LF, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4):591-7.
120. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001.
121. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de LecheA, Oberhansli A, Stahelin HB. 1988 LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:157-163
122. Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003; 37(5):725-30.
123. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, Yoriko SU, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J* 2010; 57(3):253-8.
124. Goswami B, Singh B. Role of surrogate markers in assessment of insulin resistance in females with thyroid disorders. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6(3):163-6.
125. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, Tegos K, Challiss RA, Wegener G, Newsholme EA. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(6):475-83.
126. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):4930-7.
127. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzas D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5):785-90.
128. Arikian S, Bahceci M, Tuzcu A, Celik F, Gokalp D. Postprandial hyperlipidemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med* 2012; 23(6):e141-e145.
129. Erdogan, Mehmet, et al. "Metabolic syndrome prevalence in subclinical and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters." *Journal of endocrinological investigation* 34.7 (2011): 488-492.

130. Samuels, Mary H. "Cognitive function in subclinical hypothyroidism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95.8 (2010): 3611-3613.
131. Salerno M, Militeri R, Di MS, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(2):105-10.
132. Gussekloo J, van EE, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21):2591-9.
133. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med*; 145(8):573-81.
134. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8):3623-32.
135. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(1):21-8
136. Reuters VS, Teixeira PF, Vigario PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM, de Castro CL, Gold J, Vaisman M. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci* 2009;338(4):259-63
137. Duyff RF, Van den BJ, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(6):750-5.
138. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10):3315-8.
139. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006; 16(4):375-80.
140. Bayrakçı, Benan, Ayşin Bakkaloğlu, and Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü. "Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi." 2016, vol59, no:1
141. Klein, Irwin, and Kaie Ojamaa. "Thyroid hormone-targeting the heart." *Endocrinology* 2001-142.1: 11-12.
142. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, Ambardar VK, Sahoo M, Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics* 2008; 122(3): e670- e674.

143. Scott JE, Kyffin TW, Morris GA. Copper tetrapyrridino 'phthalocyanin' (Cuprolinic blue) differs in shape from the palladium and platinum analogues, and this affects staining of polynucleotides. *Eur J Basic Appl Histochem* 1991; 35(1): 7-14.
144. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De ML, Lombardo F, De LF, Salerno M. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(6):376-81.
145. Moore DC. Natural course of 'subclinical' hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(3):293-7.
146. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Suchat K. The natural clinical course of children with an initial diagnosis of simple goiter: a 5-year longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(8):1109-13.
147. Gawlik A, Such K, Dejner A, Zachurzok A, Antosz A, Malecka-Tendera E. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant? *Int J Endocrinol*. 2015 e pub.
148. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child* 2011; 96(3):280-4.
149. Meier C, Staub JJ, Roth CB. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a doubleblind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-4866.
150. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002 Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137: 904-914
151. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112(5):348-54.
152. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management *JAMA*. 2004; 291: 239-243.
153. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transient hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int*. 2011;53:463-467
154. Dilli D, Eras Z, Andiran N, Dilmen U, Sakrucu ED. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18-24 months. *Indian Pediatr*. 2012;49:711-715
155. Kaplowitz PB, Mehra R. Outcome of children with presumed hypothyroidism when selectively taken off thyroid hormone. In: *Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Endocrine Society*; June 2009; Washington, DC, USA.

156. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101(1):18-24.
157. Monzani F, Caraccio N, DelGuerra P. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 237-242
158. Caraccio N, Ferrarini E and Monzani F. Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(4): 1533–1538.
159. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated CRP levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
160. Fatourech V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 65-71
161. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. 2000 Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132:270–278
162. Kaplowitz, Paul B. "Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland?" *International journal of pediatric endocrinology* 2010.1 (2010):1
163. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:536-43.
164. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153(6): 907-17
165. E. Ho and Y. Shimada, Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope, *Dev Biol* 66 (1978), pp. 579–585.
166. Iacobellis G, Willens HJ, Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1311-9.
167. J.A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, *J Clin Invest* 1987; 79; 359–366
168. J.M. Marchington, C.A. Mattacks and C.M. Pond, Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties, *Comp Biochem Physiol* 1989; 94B; 225–232
169. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990; 14:1013-22.

170. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
171. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.
172. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3611.
173. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:E1443-50.
174. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:810-5.
175. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different „weight“ of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(10): 1679-84.
176. Wei M et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study. *Obes Res* 1997;5: 16–23
177. Ross R et al. Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr* 1994;59: 1277–1285
178. Kamel EG et al. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obes Res* 2000; 8: 36–42
179. Ribeiro-Filho RR et al. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003;11: 1488–1494
180. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5163-5168.
181. Sade LE, Eroglu S, Bozbasx H, Ozbic_er S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 580-5.
182. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536-9

183. Shemirani, M. Khoshavi. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 200-5
184. [J. Cardiovasc Ultrasound](#). 2009 Dec; 17(4):121-6. Doi: 10.4250/jcu. 2009.17.4.121. Epub 2009 Dec 31
185. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006; 95 (2):194-8.
186. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatric*. 2004; 114: 555-576.
187. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011; 32(7):281-92.
188. Classes. Midlandstech. Edu/carterp/Courses/bio110/chap10/img009.jpg
189. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
190. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306
191. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:369-374.
192. Serkan Tursun, Sevinç Odabaşı Güneş, Ayşegül Alpcan, Ayça Törel Ergür Çocukluk Çağı Tiroid Disfonksiyonlarının Dağılımında Subklinik Hipotiroidinin Yeri. 60. Milli Pediatri Kongresi-2016.
193. Gawlik, Aneta, et al. "Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: is it clinically relevant?" *International journal of endocrinology* 2015 (2015).
194. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:561-6.
195. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-93.
196. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, Jin Y, Yu X, Fan C, Chong W, Yang F, Dai H, Yu Y, Li J, Chen Y, Zhao D, Shi X, Hu F, Mao J, Gu X, Yang R, Tong Y, Wang

W, Gao T, Li C. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006;354:2783-93

197. Evliyaoglu, Olcay, et al. "Incidence of Iodine Deficiency in Patients Presenting with Goitre-Discrepancy Between Clinical and Ultrasonographic Evaluation of the Thyroid: Comparison of Patients With and Without Autoimmune Thyroiditis-Clinical, Hormonal and Urinary Iodine Excretion Studies." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 19.1 (2006): 39-44.

198. Ergür A.T., Murat M., Candan F., Taş F., The Evaluation Iodine Deficiency In Primary School-Age Children. *Turkish J. Pediatr. Dis.* 2011; 5(4): 214-219

199. Darcan S, Unak P, Yalman O, Lambrecht FY, Biber FZ, Göksen D, Coker M. Determination of iodine concentration in urine by isotope dilution analysis and thyroid volume of school children in the west coast of Turkey after mandatory salt iodization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 543-8.

200. Akpınar D, Tanakol R, Boztepe H, Abbasoğlu S, Toker G, Alagöl F. İyot uygulaması öncesi orta öğrenim öğrencilerinde (13-18 yaş) guatr sı kılığive idrar iyot düzeyi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 2002; 65:3

201. Çevlik, Tülay, et al. TSH Değerleri 2, 5-4, 2 mIU/L aralığında bulunan bireylerin subklinik hipotiroidi geliştirme riski, *Evolution*, 2016, 60: 65.

202. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN. FMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2923-30.

203. Rapa, A. Monzani, S. Moia et al, "Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved," *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 2009;94,2414–2420

204. Marwaha RK, Tandon N, Desai AK, Kanwar R, Aggarwal R, Sastry A, et al. Reference range of thyroid hormones in healthy school-age children: Country-wide data from India. *Clin Biochem.* 2010; 43:51-56.

205. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(5):M315-M320.

206. Cetinkaya, Ergun, et al. "Height improvement by L-thyroxinetreatment in subclinical hypothyroidism." *Pediatrics international* 45.5 -2003-: 534-537.

207. Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Teixeira LB, Araujo GR, Brasil MA. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(4):606-11.

208. Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Hadian A, Baradaran HR, Najafi L, Emami Z. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci* 2012; 8(6):1096-101.

209. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002; 36(3):115-22.
210. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6):643-9.
211. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38(5):453-9.
212. Mao S, Wang Y, Jiang G, Zhao Z. Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study. *Eur J Pediatr* 2007; 166(12):1261-5.
213. Erkan G, Erkan AF, Cemri M, Karaahmetoglu S, Cesur M, Cengel A. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study. *J Thyroid Res* 2011; 2011:654304.
214. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, Verrengia M, Di Mita O, Di Maio S, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arc Dis Child* 2003; 88:1005-8.
215. Brienza C¹, Grandone A, Di Salvo G, Corona AM, Di Sessa A, Pascotto C, Calabrò R, Toraldo R, Perrone L, del Giudice EM. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Sep; 23(9):898-902.
216. Chuwa, T., and Richard J. Rodeheffer. "New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy." *J cardiol* 26.35 (1995): 7-366.
217. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilen E, Albayrak S, Yildiz O, Uyan C. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95(2-3):135-43.
218. Dullaart RP, Borggreve SE, Hillege HL, Dallinga-Thie GM The association of HDL cholesterol concentration with the -629C>A CETP promoter polymorphism is not fully explained by its relationship with plasma cholesteryl ester transfer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68(2):99-105.
219. E. Torun et al. Subclinical hypothyroidism in obese children. *Dicle Med J Vol* 40, No 1, 5-8
220. Hızlı Ş, Arslan N, Abacı A, Büyükgebiz B. Subclinical Hypothyroidism In Obese Turkish Adolescents: The Relationship With Anthropometry And Fatty Liver. *Turk J Med Sci* 2010; 40 (2): 287-292

221. Park JS, Ahn SG, Hwang JW, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Jul 7;9:29

222. Gaye Aşık *, A.Törel Ergür**, Cihat Şanlı***, Evaluation of Epicardial Adipose Tissue Thickness in Children Detected Subclinical Hypothyroidism. ESPE 2016

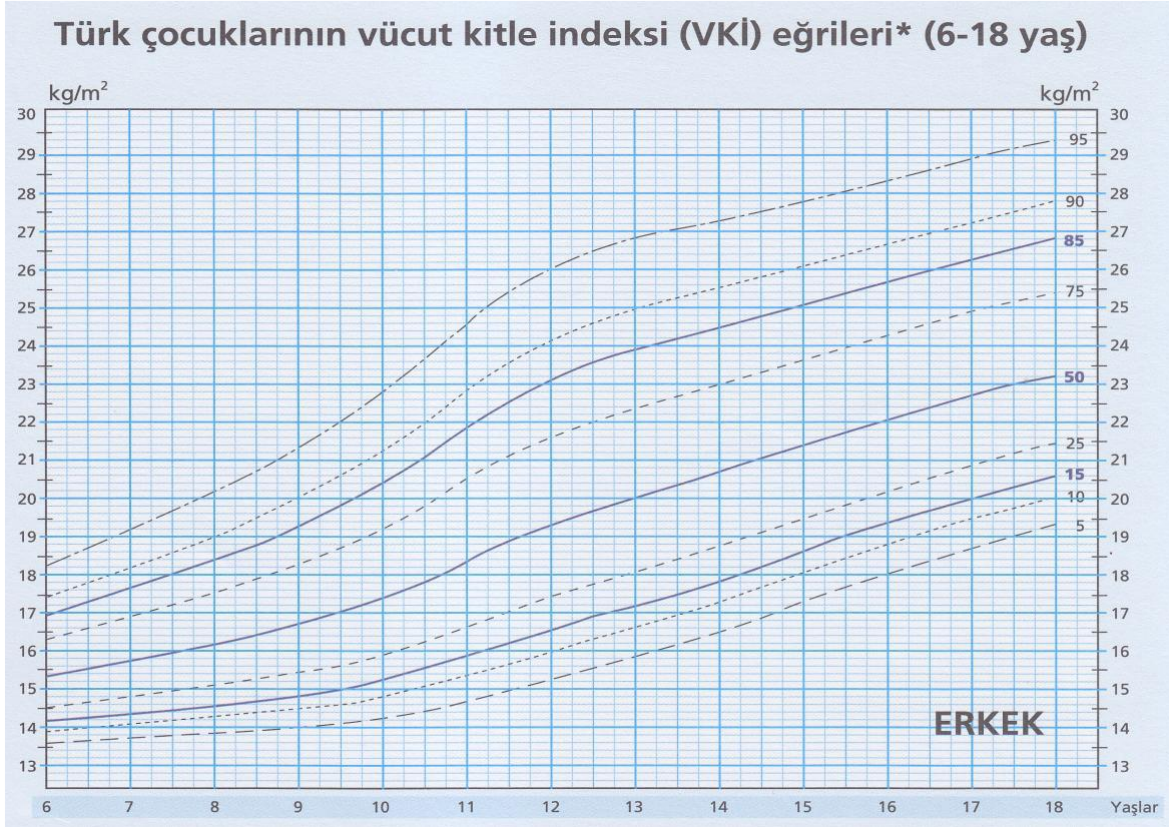
223. Gaye Aşık *, A.Törel Ergür**, Cihat Şanlı***. Subklinik Hipotiroidi Saptanan Çocuklarda Epikard Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi. UPEK 2016

224. Zois C, Stavrou I, Svarna E, Seferiadis K, Tsatsoulis A. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2006;16(3):289-93

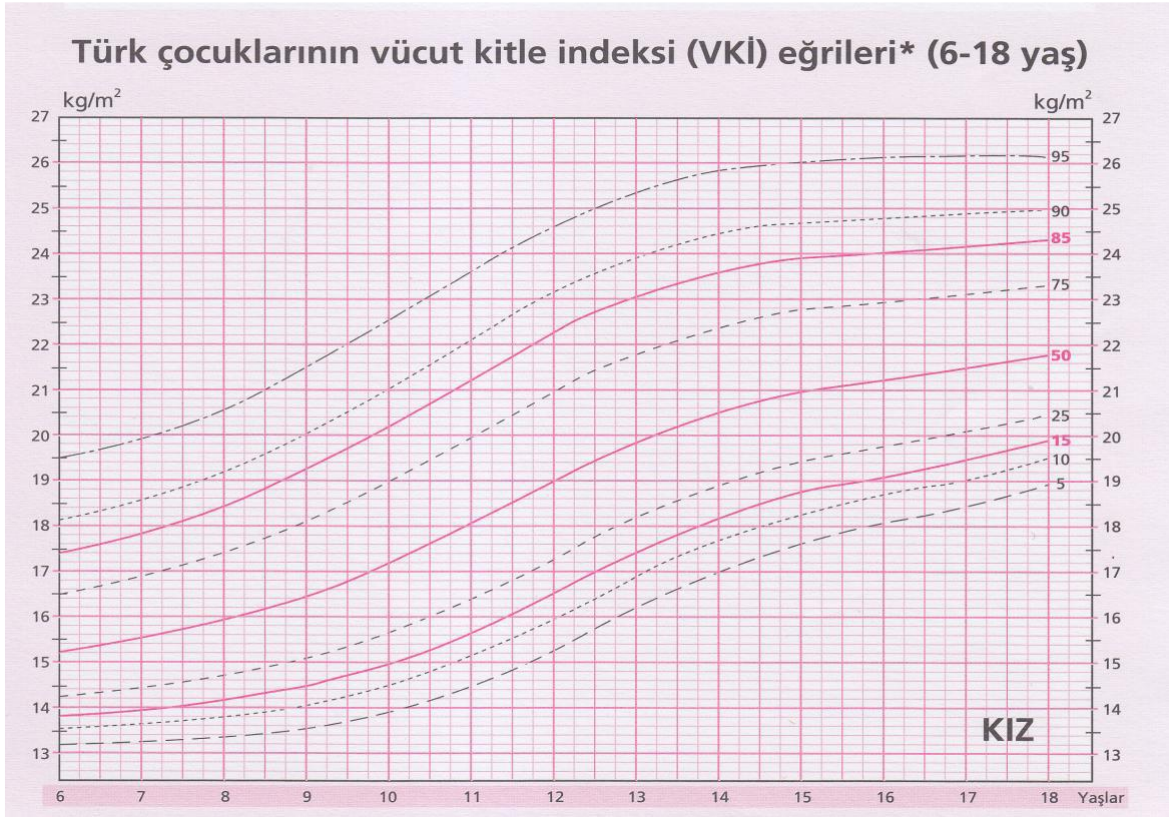


EKLER

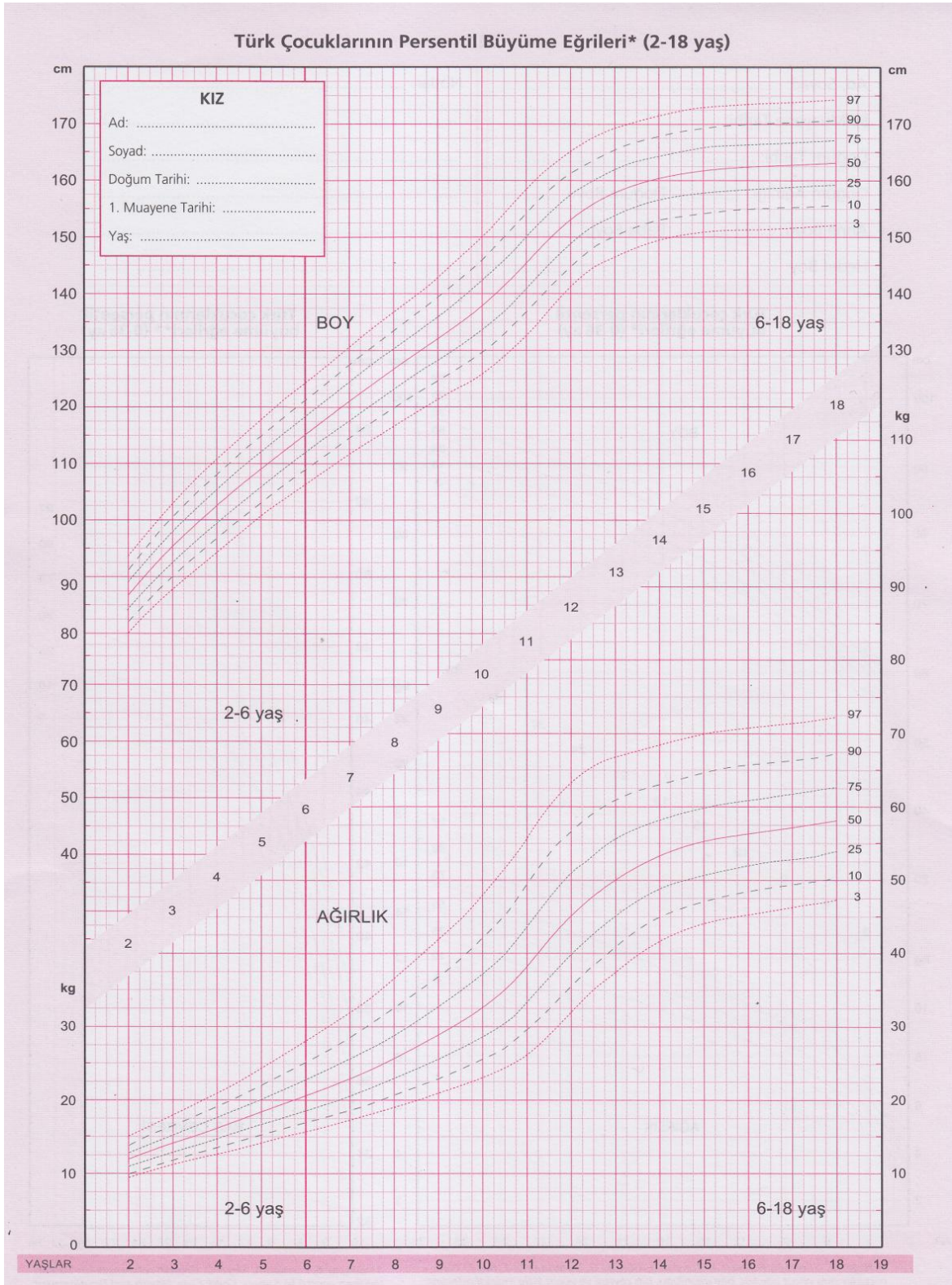
Ek 1. Türk erkek çocukların VKİ persentil eğrileri (185)



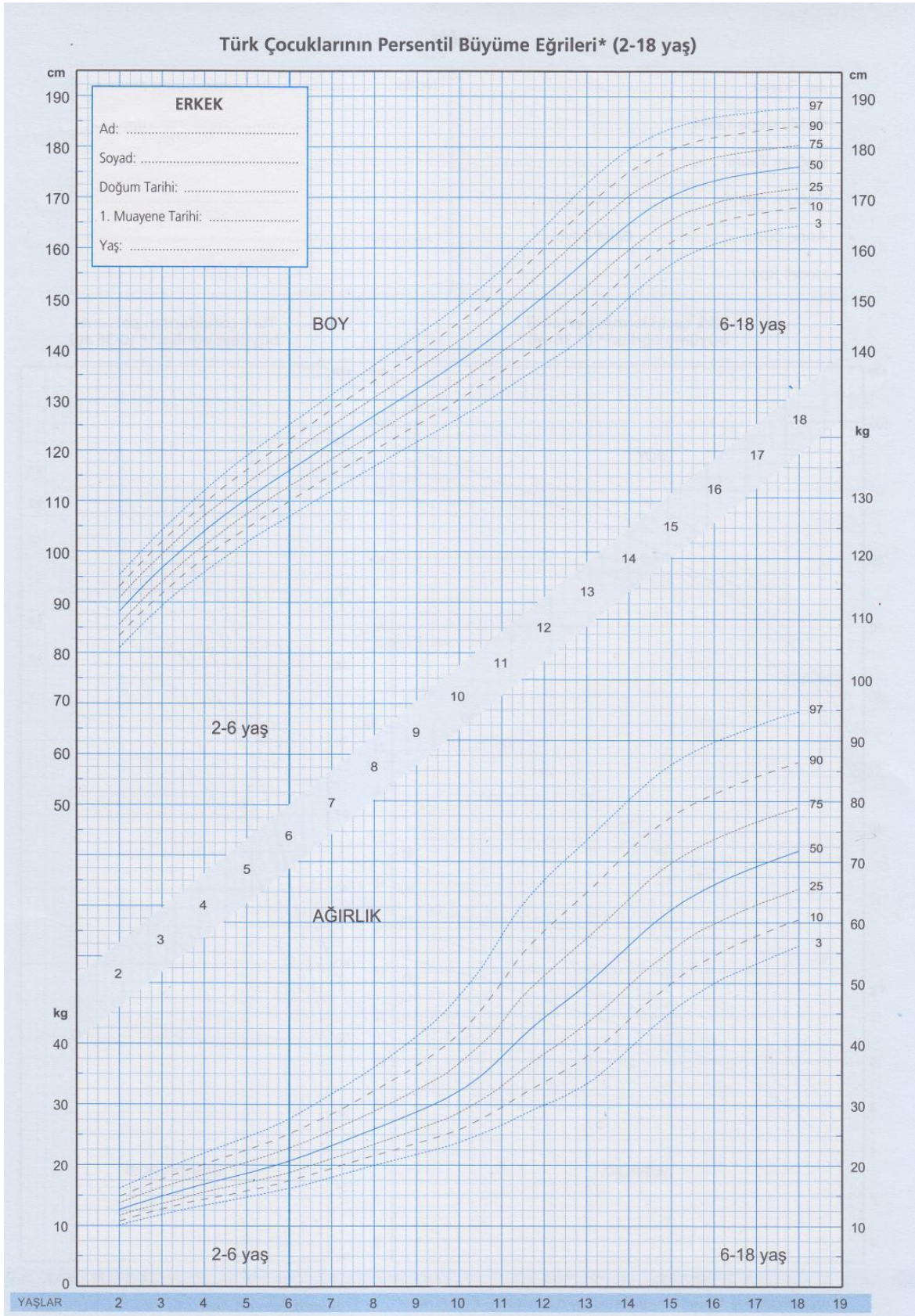
Ek 2. Türk kız çocukların VKİ persentil eğrileri (185)



Ek 3. Türk kız çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri (185)



Ek 4. Türk erkek çocuklarının boy, kilo persentil eğrileri (185)



Ek-5: Olgu Rapor Formu

TARİH:

İSİM:

DOSYA NO:

CİNSİYET:

TELNO:

ANTROPOMETRİ

TY

KY

PUBERTE(TANNER)

VA

BOY

VKİ/VKİ P

BÇ P

TA

ÖYKÜ

SİGARA: İLAÇ: ENDOKRİN HAST: KC HAST: BÖBREK HAST:	KALP HAST: MALİGNENSİ: PRİMER DİSLİPİDEMİ SPOR KRONİK HAST:	KVS RİSK FAKTÖRLERİ <45 YAS ERKEK ÖLÜM ÖYKÜSÜ <55 YAŞ KADIN ÖLÜM ÖYKÜSÜ
--	---	---

TİROİD:

TSH

ST4

ST3

ANTİ TPO

ANTİ TG

SPOT İDRARDA İYOT

TİROİD USG

DEPOLAR

HGB

WBC

PLT

B12

FA

ZN

FE

HOMOSİSTEİN

Dvit

LİPİD PANELİ:

HDL

LDL

T.KOLESTEROL

TRİGLİSERİT

ATEROJENİK İNDEKS

KARDİAK BULGULAR

EPİKARD YAĞ DOKUSU KALINLIĞI

EF

FK

0.AY**6.AY**