

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

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
YENİDOĞAN SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN YENİDOĞANLARDA
İDRAR İYOT DÜZEYİ, TİROİD VOLUMÜ VE TİROİD
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa GENÇOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİVAS -2008

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun kararı ile kabul edilen " TEZ YAZMA YÖNERGESİ"ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.05.2008 tarih ve 2008-4/1 No'lu kararına göre hazırlanmıştır.

1.TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU, Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN'e, tezimin seçimi ve yürütülmesinde emeğini esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Ömer CEVİT ve Yrd. Doç. Dr. Derya BÜYÜYKKAYHAN'a, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarımdan sayın Yrd. Doç.Dr. Zinet ÇINAR'a,radyolojik değerlendirmelerimde yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Mübeccel ARSLAN'a gösterdikleri yakın ilgi ve işbirliğinden dolayı hergün birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, bu uzun ve zorlu yolda desteğini hiç esirgemeyen, varlığı ile güven veren eşim sayın Uzm.Dr. Şule GENÇOĞLU'na, varlığı ile her zaman huzur ve mutluluk kaynağım biricik oğlum Orkun GENÇOĞLU'na ve hiçbir zaman emeklerinin karşılığını ödeyemeceğimiz sevgili anne-babalarımıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Mustafa GENÇOĞLU

2.ÖZET

Bu çalışma 01.12.2007 ile 15.03.2008 tarihleri arasında C.Ü.T.F. yenidoğan servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan 95 yenidoğanda iyot durumu hakkında fikir edinmek, varsa iyot eksikliğinden bebeklerin ne şekilde etkilendiğini göstermek amacıyla yapıldı.

Yenidoğanlarda idrar iyot düzeyi yaşamın ilk birkaç haftasında yapıldı.İdrar iyot düzeyi tayininde modifiye Sandell-Kolthoff metodu kullanıldı. Tiroid volumü US kullanılarak ölçüldü.

Yenidoğanlarda ortalama TT4, FT4, TSH, TT3, FT3, Tg ve idrar iyot değerleri sırasıyla 10.58 ± 3.09 $\mu\text{g/dL}$, 1.38 ± 0.38 ng/dL , 6.80 ± 8.89 $\mu\text{IU/ mL}$, 1.05 ± 0.27 ng/mL , 2.76 ± 0.89 pg/mL , 141.03 ± 130.19 ng/mL ve 8.91 ± 4.98 $\mu\text{g/ dL}$ idi. Yenidoğanlarda ortalama Tg değeri normal değerden yüksekti. Ortalama tiroid volumü 0.38 ± 0.20 ml olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan yenidoğanların hiç birisinde tiroid volumü normal değerinin üst sınırı olan 1.5 ml'nin üzerinde değildi. İdrar iyot değeri ortalaması 8.91 ± 4.98 $\mu\text{g/dL}$ idi ve bu değer normal sınırlarda idi. Fakat çalışmaya alınan yenidoğanların % 61.1'inde idrar iyot değeri 10 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altındaydı. Ortalama Tg değeri 141.03 ± 130.19 ng/mL olarak ölçüldü ve bu değer normal değer olan 100 ng/mL 'den yüksekti. Çalışmaya alınan yenidoğanların % 54.7'sinde Tg değeri 100 ng/mL 'den yüksek olarak tesbit edildi. Düşük idrar iyotuna sahip yenidoğanlarda yüksek Tg değerleri tesbit edildi. Ortalama TSH değeri normal sınırlarda bulunurken, çalışmaya alınan yenidoğanların % 6.3'ünde normal değerinin üzerindeydi.

Bu bulgular Sivas Bölgesi'nin ılımlı iyot eksikliği bölgesi olduğunu düşündürüyordu. Hamile kadınlarda ve onların yenidoğanlarında iyot eksikliği yönünden daha dikkatli olunmalı ve koruyucu çalışmalar yapılmalıdır.

3. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate iodine deficiency status in neonates in Central Anatolia. A cross sectional screening study was performed in the Cumhuriyet University Perinatology Department. A total of 95 neonates were included in this study.

Urinary iodine concentrations was estimated in spot urine samples from neonates on first weeks of life. Iodine concentration in the neonatal urine was measured using modified Sandell-Kolthoff method. In this study neonatal thyroid volume was measured by US.

The mean concentration of neonatal TT4, FT4, TSH, TT3, FT3, Tg and urine iodine were 10.58 ± 3.09 $\mu\text{g/dL}$, 1.38 ± 0.38 ng/dL , 6.80 ± 8.89 $\mu\text{IU/ mL}$, 1.05 ± 0.27 ng/mL , 2.76 ± 0.89 pg/mL , 141.03 ± 130.19 ng/mL and 8.91 ± 4.98 $\mu\text{g/ dL}$ respectively. The mean concentration of neonatal Tg was higher than the normal range. Mean thyroid volume of infants was 0.38 ± 0.20 ml. Non of infants did not have thyroid volume over normal range of 1.5ml. Mean iodine concentration in the neonatal urine was 8.91 ± 4.98 $\mu\text{g/dL}$ which is in the normal range. But % 61.1 neonates urine iodine levels was lower than 10 $\mu\text{g/dL}$. Mean Tg concentration was 141.03 ± 130.19 ng/mL , which is higher than normal range of 100 ng/mL and % 54.7 of neonates Tg was higher than 100 ng/mL . Neonates with low urine iodine concentration had high Tg levels. The mean concentration of neonatal TSH was in the normal range but % 6.3 of neonates had higher than normal range of TSH.

These findings suggest that there was a mild iodine deficiency in Sivas Region. It should be more attention to pregnant and their neonates which indicates the need for preventive measurements.

4. KISALTMALAR

IDD	:Iodine Deficiency Disorders
MİT	:Monoiyodotirozin
DİT	:Diiyodotirozin
TT4	:Total tiroksin
FT4	:Serbest tiroksin
TT3	:Total triiyodotironin
FT3	:Serbest triiyodotironin
r-T3	:Revers triiyodotironin
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
D1	:Tip I Deiyonidaz
D2	:Tip II Deiyonidaz
D3	:Tip III Deiyonidaz
TGB	:Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TTR	:Transtretin
TRH	:Tirotropin Salgılatıcı Hormon
Tg	:Tiroglobulin
IGF-I	:İnsülin Like Growth Factor
BH	:Büyüme Hormonu
US	:Ultrasonografi
SGA	:Small For Gestational Age

5. ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER

Tablo I: TT4, TT3 veTSH'ın serum normal değerleri.....	10
Tablo II: Tiroglobülinin serum normal değerleri.....	16
Tablo III: Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	18
Tablo IV: Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği günlük iyot ihtiyacı.....	23
Tablo V: İyot eksikliği nedenleri.....	24
Tablo VI: İyot eksikliği hastalıkları spektrumu	27
Tablo VII: Konjenital Hipotiroidinin etyolojik Sınıflandırılması.....	44
Tablo VIII: Konjenital Hipotiroidide Klinik bulgular.....	48
Tablo IX: Çalışmaya alınan yenidoğanların demografik özellikler.....	59
Tablo X: Çalışmaya alınan yenidoğanların laboratuvar bulguları.....	60
Tablo XI: TSH gruplarının idrar iyot grupları ile karşılaştırılması.....	70
TabloXII: TSH grublarının idrar iyot değerleri ile karşılaştırılması.....	71
Tablo XIII: Tg grublarının idrar iyot grupları ile karşılaştırılması.....	72
Tablo XIV: TSH grublarının FT3 değerlerine göre karşılaştırılması.....	73
Tablo XV: TSH grublarının FT4 değerlerine göre karşılaştırılması.....	74
Tablo XVI: TSH grublarının Tg değerlerine göre karşılaştırılması.....	75
Tablo XVII: TSH grublarının idrar iyot değerlerine göre karşılaştırılması.....	76
Tablo XVIII: TSH grublarının FT4, FT3, Tg ve İdrar iyot değerleri ile karşılaştırması.....	77
Tablo XIX: Gestasyonel yaşıa göre FT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot	

düzeylerinin karşılaştırılması.....	78
Tablo XX: Doğum kilosuna göre FFT4, FT3, TSH, TG, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması.....	80
Tablo XXI: SGA varlığına göre FFT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması.....	81
Tablo XXII: Sürfaktan tedavisine göre FT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması.....	82
Tablo XXIII: Cinsiyete göre FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo XXIV: Oğum şekline göre TSH, TT4, TT3, FT4, FT3, Tg ve İdrar iyotu yönünden karşılaştırması.....	84
Grafik I: Hastaların doğum şekline göre dağılımı.....	62
Grafik II: Hastaların geldiği yerlere göre dağılımı.....	63
Grafik III: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	63
Grafik IV: Hastaların Sürfaktan tedavisine göre dağılımı.....	64
Grafik V: Hastaların doğum kilosuna göre dağılımı.....	64
Grafik VI: Hastaların gestasyonel yaşlarına göre ağırlıklarının dağılımı.....	65
Grafik VII: Hastaların TSH değerlerine göre dağılımı.....	66
Grafik VIII: Hastaların TT4 değerlerine göre dağılımı.....	67
Grafik IX: Hastaların Tg değerine göre dağılımı.....	68
Grafik X: Hastaların idrar iyot değerine göre dağılımı.....	69
ŞEKİL I: Tiroid bezinin anatomik yapısı.....	3
ŞEKİL II: Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı.....	12

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	v
2. ÖZET.....	vi
3. SUMMARY.....	vii
4. KISALTMALAR.....	viii
5. ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİKLER.....	ix
6. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
7. GENEL BİLGİLER.....	3
7.1. TİROİD BEZİ.....	3
7.2. TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ.....	5
7.3. TİROİD TAŞIYICI PROTEİNLER VE BOZUKLUKLARI.....	10
7.4. TİROİD HORMONLARININ SEKRESYONUNUN KONTROLÜ.....	12
7.5. TİROGLOBÜLİN METABOLİZMASI.....	15
7.6. TİROİD HORMON METABOLİZMASI.....	16
7.7. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ.....	17
7.8. İYOT METABOLİZMASI.....	21
7.9. FETAL TİROİD FONKSİYONLARI.....	28
7.10. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI.....	29
7.11. YENİGOĞAN TİROİD HASTALIKLARI.....	30
7.12. İYOTLA İLGİLİ HASTALIKLAR.....	30
7.13. FETAL VE NEONATAL HİPERTİROİDİ.....	33
7.14. PREMATÜRLERDE GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ.....	34
7.15. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM.....	34
7.16. KLİNİK BULGULAR.....	45
7.17. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ.....	49
7.18. YARDIMCI TETKİKLER.....	52

7.19. YENİDOĞAN KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMLARI.....	52
8. MATERYAL VE METOD.....	55
9. BULGULAR.....	59
10. TARTIŞMA.....	85
11. SONUÇLAR.....	96
12. KAYNAKLAR.....	98

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte tiroid bezine ait en önemli sorun iyot eksikliğine bağlı tiroid hastalıkları (IDD, Iodine deficiency disorders) olarak karşımıza çıkmaktadır. İyot eksikliği yaklaşık dünyada bir milyar insanı etkilemekte ve Dünya Sağlık Örgütü yürüttüğü çeşitli projelerle IDD ile mücadele etmektedir(133). Total guatr oranının % 30'larda seyrettiği ülkemiz de iyot eksikliği sorunu olan pek çok ülkeden biridir.

Yetersiz iyot alımı hem anneyi hem de fetusu etkiler. İyot eksikliği olan gebelerde anemi, preeklampsi ve postpartum hemorajinin daha sık olduğu saptanmıştır. Fetal iyot eksikliğinin en önemli riski beyin gelişiminin olumsuz etkilenmesidir. Fetal iyot yetersizliğinin bulgu ve belirtileri arasında ölü doğum, erken ve geç düşükler, düşük doğum ağırlığı (toplumda %6,8 iken, iyot eksikliği grubunda %22), myelomeningosel başta olmak üzere konjenital malformasyonlarda artış, mikrosefali, perinatal mortalitede artış, fetal guatr, tiroid bezinin nükleer radyasyona duyarlılığında artış, kretenizm, tirod disgenezinde artma, dikkat eksikliği-hiperaktivite, psikomotor ve mental defektler sayılmaktadır (46,52).

Fetal iyot eksikliğinin önlenmesi ve düzeltilmesinde annenin günde en az 200 mikrogram iyot almasının sağlanması önemlidir. Gebelikte iyot desteği yapılan bebeklerin tiroid volümleri daha düşük ve üriner iyot düzeyleri yeterli olmaktadır. Neonatal tiroid bezinde 0.1 mg gibi çok düşük iyot rezervi vardır. Bu nedenle postnatal dönemde de anne sütü yoluyla iyot desteğinin sürdürülmesi şarttır. Emziren annelerde iyotsuz tuz kullanımı, vejeteryan diyet ve sigara kullanımı yetersiz anne sütü iyotuna bağlı neonatal iyot eksikliğine neden olabilir.

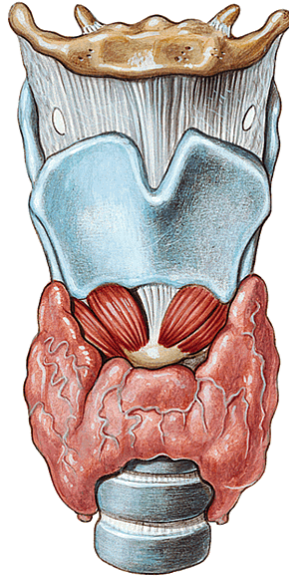
İyot eksikliği, toplumdaki bireylerin yaşam kalitesini azaltmakta ve sağlık harcamalarını arttırarak ağır ekonomik yük getirmektedir. Bölgesel iyot durumunun belirlenmesi sorunun çözülmesinde önem taşımaktadır. Bu çalışmada bebek idrar iyot düzeyi, tiroid volumü ve çeşitli tiroid fonksiyon testleri ölçülerek; bölgenin iyot durumu varsa iyot eksikliğinin derecesi hakkında ön bilgi

edinmek, bebeğin bu eksiklikten ne derecede etkilendiğini araştırmak ve bölge için gereken iyot destek programının başlatılmasına yön verecek daha detaylı çalışmalara zemin oluşturmak amaçlanmıştır.

7. GENEL BİLGİLER

7.1. TİROİD BEZİ

Tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında önemli etkilere sahiptir (10-12). Bu hormonların üretim merkezi olan tiroid bezi, boynun ön bölgesinde yer alarak, trakeayı krikoid kıkırdağın altında enine sarar. Tiroid, endokrin sisteme ait, erişkinde 20 gram ağırlığında bir organdır (8). C5-T1 omurları seviyesine yerleşmiştir (1). İki yan lob ve bunları birleştiren bir doku köprüsü olan istmustan oluşmuştur. Larenksin ön yüzünde gözlenen piramidal lob ise, toplumun sadece % 30'unda anatomik planda yer alır. Tiroid bezinin anatomik yapısı şekil I'de gösterilmiştir.



Şekil I: Tiroid bezinin anatomik yapısı

Tiroid bezinin kanlanması, eksternal karotis arterden çıkan süperior tiroidal arterler ve subklavian arterden çıkan inferior tiroidal arterlerden olmaktadır. Bu arterlerin tiroid bezi üzerinde zengin bir anastomoz ağı vardır (1). Bezin her iki lobu da, çok sayıda kapillerler içeren vasküler septalarla lobüllere

ayrılır. Damar ağından ve damarlardan oldukça zengin olan tiroid bezi, dakikada kendi ağırlığının yaklaşık beş katı kadar bir kan akımına sahiptir. Gram doku başına, adrenal bezden sonra, insan vücudunda en fazla kanlanma oranına sahip olan organ olarak dikkati çekmektedir (8,11).

Tiroid bezi, bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır ve çapları 100-300 mikron arasında değişen folliküler yapılardan oluşmuştur. Follikül duvarını çevreleyen esas hücreler yassı epitel hücreleridir. Tiroid folliküllerinin morfolojik görünümü, bezin bölgesine ve bunun işlevsel aktivitesine göre değişkenlik gösterir. Aynı bezde, prizmatik epitel ile sınırlandırılan folliküllerin yanında, kolloidle dolu olan ve kübik ya da yassı epiteli olan daha büyük folliküllerde bulunabilmektedir (6, 7). Bu farklılığa karşın, folliküllerin genel dağılımı yassı epitel hücreli olduğu zaman bez hipoaktif sayılmaktadır (6). Folliküler epitel hücreler tarafından sentezlenen kolloid maddesi bu hücreler tarafından folliküler boşluğa salgılanır. Tiroglobülin, kolloidin başlıca bileşenidir. Tiroglobülin molekülü içinde tiroid hormonlarını içeren ve yaklaşık 660000 moleküler ağırlığında olan büyük bir glikoproteindir (8,13). Ortalama 140 tirozin aminoasiti içeren tiroglobülin molekülü, tiroid bezinin ağırlığının yaklaşık %5'ini oluşturur. Her bir tiroglobülin molekülünde 30 tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulunur (8).

Tiroid bezinin esas hücreleri, tirod hormonu üzerine etkili olan folliküler epitel hücreler ve kalsiyum metabolizması üzerine önemli etkileri olan, kalsitonin salgılayan, parafolliküler hücreleri (veya C hücreleri)dir. Bazı otörler tarafından parafolliküler hücreler ayrı bir endokrin antite olarak kabul edilen APUD (amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyonu) sisteminin bir parçası olarak kabul edilir (14). Tiroid bezi endokrin gelişmedeki ilk endokrin bezdir (3). Tiroid taslağı, ilk kez gebeliğin 4. haftasında, gelişmekte olan dilin tuberkulum impar ve kopula'sı arasında solid bir endoderm çoğalmasi olarak dikkat çeker. Bu taslak aşağıya doğru büyüyerek, tiroid divertikülünü oluşturur (2,3,4). Gelişimin 19. günü tiroid taslağı altındaki mezenkim dokusuna gömülmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal durumunu alan bu taslağın dip kısmı erkenden yan taraflara doğru

genişleyerek iki loblu bir durum alır. Bu göç süresince tiroid taslağı yutak barsağının tabanı ile bir kanal aracılığı ile bağlantılı olarak kalır. Bu kanala Ductus Thyreo-glossus adı verilir (4,5). Başlangıç bölgesi ile yerleşim yeri arasında oluşan ductus thyreo-glossus kanalı gestasyonel 8. hafta sonlarında atrofiye olur. Tiroid bezi göçü sırasında oluşan anormallikler sonucu ektopik tiroid dokusu, persistan tiroglossal kanal veya kist meydana gelir (2,4,5).

Tiroid histogenezi 10. haftada tamamlanır ancak folliküller kolloid maddesini içermez. 12. haftada T4 fetal serumda tesbit edilmeye başlanır ve folliküler hücreler tarafından sentez edilen kolloid maddesi, folliküler boşluğa sekrete edilir. Bu dönemde tiroid bezinde iyot tutulmaya başlanılır. Bunlarla birlikte fetal tiroidin, tiroid hormon sekresyonu ve TSH üretimi 2. trimestirde başlar (15).

7.2. TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ

Gelişimine sentezlediği kolloid maddesini folliküler boşluğa salgılamasından dolayı ekzokrin bir bez gibi başlayan tiroid bezi, sekrete ettiği kolloid maddesini tekrar hücreler aracılığı ile kana vermekle endokrin bez karakteristiğini tekrar kazanır . Kandan iyodürü alıp konsantre ederek hormonal olarak aktif forma dönüştürmek, sentezlenen tiroid hormonlarını depolamak ve sistemik dolaşıma vermek tiroid bezinin temel görevleridir (7,8,9,16).

Tiroid hormon sentez ve sekresyonundaki basamaklar şunlardır:

- 1-)Tiroid bezi tarafından iyodürün tutulması,
- 2-)İyot alıcısı olarak tirozin amino asiti içeren tiroglobülin molekülünün sentezlenmesi,
- 3-)Tiroid bezi tarafından tutulan iyodürün organifikasyonu,
- 4-)Folliküler kolloidde depolanmak üzere iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MİT, diiyodotirozin-DİT) iyodotironinleri oluşturmak üzere birleşmeleri,

5-)Kolloid damlacıklarının endositozu ve kolloidal tiroglobülinin MİT, DİT, T3 ve T4'ü salgılamak üzere hidrolize oluşu,

6-)İyodotirozin iyodunun intratiroidal resiklusunu için MİT ve DİT'in deiyodinasyonu(16).

İyodürün tiroid bezi tarafından yakalanması

İyot, insan vücuduna en çok diyetle alınır ve üst gastrointestinal sistemden iyodür olarak emilir (8). Bunun yanında deri, akciğerler, muköz membranlardan da iyot emilimi olmaktadır (10). Tiroid hormon sentezinde birinci ve hız kısıtlayıcı basamak, iyodürün hücre membranını geçerek tiroid folliküler hücresi içine girmesidir (10,15). İyodür tutma mekanizması, kimyasal ve elektriksel gradyanlara karşı, oksidatif fosforilasyonu gerektiren bir aktif transport sürecidir (17). Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman bu oran 250 kata kadar yükselebilir (8). Bu süreç, Adenozin Trifosfat (ATP) ve Sodyum-Potasyum- Adenozin trifosfataz (Na/K ATPaz) aracılı sodyum transportuna ihtiyaç gösterir. Folliküler hücrelerin hem bazal hemde apikal yüzünde iyodür pompası yer alır (10).

Tiroid hormon sentezi için iyota ihtiyacı olan tiroid bezinin, iyota karşı yüksek bir afinitesi vardır (gradyant:1/30-40). Tiroid bezinin iyota karşı olan afinitesi, tiroid bezinin uyarıldığı bazı durumlarda (iyottan fakir diyet, TSH, Tiroid stimüle edici immünlölinler, bazı ilaçlar) birkaç katına çıkabilir (15). Bromid, perklorat, nitrat, tiyosiyanat, teknesyum perteknetat gibi anyonlar, iyodür transportunu kompetisyona girerek inhibe eder (9,10,15).

Tiroglobülin sentezi ve yakalanan iyodürün organifikasyonu

Tiroglobülin, yaklaşık 660000 dalton molekül ağırlığında, folliküler hücrelerin ribozomlarında sentezlenen, golgi alanında glikolize edilen bir glikoproteindir (8,9,12). Tiroid bezine aktif transport ile alınan iyodür, MİT ve DİT

oluşturmak üzere tiroglobülin glikoproteininde bulunan tirozin aminoasit kalıntılarına; 3' ve 5' pozisyonlarında bağlanır. Tiroid bezine alınan iyodür, tiroglobülin glikoproteinindeki tirozin aminoasit kalıntıları ile reaksiyona girmeden önce tiroid peroksidaz enzimi katalizörlüğünde oksidasyona uğrar. Tiroid bezinde iyodür oksidasyonu ve organifikasyonunu katalizleyen peroksidaz enzimi, hücrenin apikal membranında ya da membrana komşu olan sitoplazmada yer almaktadır (8).

İyodotirozinlerin birleşmesi ve folliküler kolloidde depolanması

İyodotirozin oluşumundan sonra, tiroglobülin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi gerçekleşir. Tiroglobülin molekülü içinde iyodotirozinlerin birleşmesi, tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği oksidatif bir reaksiyondur. T3'ü, MİT ve DİT' in bir alanin aminoasit kaybıyla birleşmesi sonucu oluşur. T4, 2 molekül DİT birleşmesi sonucu oluşur. Diyetle yeterli miktarda iyot varlığında ortamda bulunan tiroid hormonlarının %93'ü tiroksin, %7'si triiyodotironin şeklinde bulunur (8). Oluşan hormonlar, kolloidal follikül lümeninde, periferik dokulara dağılmaya hazır olarak tiroglobülin formunda depolanır.

Kolloid endositozu-tiroglobülin hidrolizi

Tiroid kolloid maddesinde tiroglobülin depolanmış olarak bulunur. Tiroid hormonlarının sekresyonu için önce kolloid maddesi, folliküler hücreyle kontakt kurmalıdır. Kolloid maddesinin endositoz ile folliküler hücre içine alınması TSH kontrolü altında gerçekleşmektedir. TSH, ön hipofizde üretilen ve salgılanan, moleküler ağırlığı 28000 olan, glikoprotein yapısında bir hormondur. Alfa ve Beta subunitinin non-kovalan bağla bağlanması sonucu oluşur. Alfa subunit zinciri, Luteinizan Hormon (LH), Follikül Stimulan Hormon (FSH), İnsan Koryonik Gonadotropinin ile ortakdır. Beta subunit zinciri, hormon spesifitesini belirler (13).

TSH sekresyonundan sonra dakikalar içinde, folliküler hücre apikal yüzeyinde büyük psödopodlar oluşur. Tiroglobülin içeren kolloid damlacıklar, apikal yüzeyde proteolitik enzim içeren lizozomlar ile fagolizozom oluşturmak üzere birleşirler. Burada tiroglobülin hidrolizi gerçekleşir ve MİT, DİT, T3,T4 sitoplazmaya salınarak dolaşıma verilir.

MİT ve DİT'in deiyodinasyonu

T4'ün vücutta tek kaynağı tiroid bezidir ve T4 düzeyi, T3'ten 50 ile 100 kat daha fazladır. T4'e göre T3'ün metabolik potansiyeli 3-4 kat daha yüksektir (10,13). Dolaşımdaki T3'ün sadece % 20'si tiroid bezi tarafından salgılanır. Dolaşımdaki T3'ün % 80'lik bölümü ise karaciğer, böbrek ve diğer periferik dokularda tip I 5' deiyodinaz enzimi katalizörlüğünde T4'ten meydana gelir.

Tiroglobülin proteolizinden sonra serbestlenen MİT ve DİT'in deiyodinasyonu, iyodotironin deiyonidaz katalizörlüğünde gerçekleşir ve ortaya çıkan iyodür, tiroid bezi tarafından tekrar tekrar kullanılır. Tiroksinin monodeiyonidasyonu, değişik dokularda üç farklı deiyonidaz enzimi tarafından katalize edilir. Özellikle karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde olmak üzere periferik dokularda bulunan deiyodinaz enzimi Tip I deiyodinaz veya Tip 1 -5' monodeiyodinaz (D1) enzimi olarak adlandırılır. D1 enzimi, insan vücudunda normal deiyodinasyonun gerçekleşmesinde önemli bir aminoasit olan selenosistein içermektedir(16). İnsan vücudundaki T3'ün % 80'lik kısmı periferde T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşur. Bununla birlikte dolaşımdaki T3 ve T4 seviyeleri, bu hormonların hücre içi değerlerini tam olarak yansıtmaz. Dolaşımdaki yarı ömürleri gözönüne alındığında T3'ün yarılanma ömrü T4'e göre çok kısadır. Şöyleki T3'ün yarılanma ömrü 6-24 saat iken, T4'ün yarılanma ömrü 6.9 gündür (10). Yenidoğanda ise T4 yarılanma ömrü erişkine göre daha kısa ve yaklaşık yarı ömrü 3.6 gündür.

Tip II deiyodinaz enzimi beyinde, hipofiz dokusunda ayrıca kahverengi yağ dokusunda, keratinosit ve plasentada bulunur ve TSH kontrolü altında, T4'ten

T3'ün yaklaşık % 80 olarak gerçekleşen dönüşümünü düzenler. Kahverengi yağ dokusu, yenidoğanda titremesiz termogenezin gerçekleştiği esas alandır . Kahverengi yağ dokusu, mitokondrial bir protein olan termogenin içerir ve ısı üretimi ile vücudun enerji dengesinin regülasyonunda rol oynar(16). Deneysel bir çalışmada, kahverengi yağ dokusunun farklılaşmasına paralel olarak gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz-mRNA seviyesinin arttığı ve T3'ün de insülin ve noradrenalin gibi bu artışta rol aldığı gösterilmiştir (18).

Tip III deiyodinaz veya Tip III -5' monodeiyodinaz (D3) enzimi ise, periferde katalizlediği deiyodinasyon işlemini molekülün 5' pozisyonunda yapar ve bunun sonucunda revers T3 (r-T3) meydana gelir. Serum r-T3 konsantrasyonu, T3'ün serum konsantrasyonuna paralel seyrederek. Revers T3'ün metabolik olarak hemen hemen tamamı inaktiftir(16).

Tiroid fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilmesinde T3 ve T4'ün biyolojik olarak aktif olan serbest formlarının serumda ölçülmesi daha çok yardımcıdır. Hücreye girerek esas hormonal etkinliği sağladığı için metabolik aktivitenin göstergesi serbest hormon düzeyleridir (10). Serum T4 değerinin yaklaşık %0.03'ü, T3'ün ise %0.3'ü serbest halde bulunur. Serbest hormon düzeylerinin erişkine kıyasla daha yüksek olması beklenir. Tablo I'de tiroid hormonlarının normal değerleri verilmiştir.

Tablo I: TT4, TT3 veTSH'ın serum normal değerleri

Yaş	TT3 (ng/dL)	TT4 (µg/ dL)	TSH (µIU/ mL)
Kordon kanı	45 (15-75)	10.2 (7.4-13.0)	9 (<2.5-17.4)
1-3 gün	124 (32-316)	17.2 (11.8-22.6)	8 (<2.5-13.3)
1-2 hafta	250 -	13.2 (9.8-16.6)	-
2-4 hafta	160 (160-240)	11.0 (7.0-15.0)	4 (0.6-10.0)
1-4 ay	163 (117-209)	10.3 (7.2-14.4)	< 2.5
4-12 ay	176 (110-280)	11.0 (7.8-16.5)	2.1 (0.6-6.3)
1-5 yıl	168 (105-269)	10.5 (7.3-15)	2 (0.6-6.3)
5-10 yıl	150 (94-241)	9.3 (6.4-13.3)	2 (0.6-6.3)
10-15 yıl	113 (83-213)	8.1 (5.6-11.7)	1.9
Erişkin	125 (70-204)	8.4 (4.3-12.5)	1.8

7.3. TİROİD TAŞIYICI PROTEİNLER VE BOZUKLUKLARI

Dolaşıma TSH etkisi ile verilen T3 ve T4 taşınmak için bazı plazma proteinlerine bağlanır. T3 ve T4'ün dolaşımda taşınmasında 3 protein önemli rol oynar: Tiroksin bağlayıcı inter alfa globülin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbümin olarak da adlandırılan transtretin (TTR) ve albümin.

TBG, serumda 10-40 mg/dl gibi düşük değerlerdedir. TBG, T3'ün yaklaşık yarısını, T4'ün ise %75'ini bağlayarak taşır. Transtretin, 100-200 mg/L konsantrasyonundadır. TTR, T4'ün % 15-20'sini ve T3'ün ancak % 1'ini taşır. Yüksek kapasiteli düşük afiniteli bir iyodoprotein olan albümin ise, dolaşımdaki

T4'ün % 10'una, T3'ün ise yaklaşık yarısına bağlanarak taşıma görevini yapar. Sonuç olarak T4, her üç taşıyıcı proteine de bağlanıp taşınırken, T3 efektif olarak sadece TBG ve albümin ile bağlanarak taşınır ve T3'ün bağlayıcı proteinlere affinitesi genellikle T4'e göre daha düşüktür.

Tiroid hormon taşıyıcı proteinlerdeki bozukluklar laboratuvar düzeyinde bulgu verir. Tiroid hormon taşıyıcı proteinlerdeki patolojiler 4 alt başlık altında toplanır:

1-) TBG eksikliği: Toplumdaki prevalansı 1/5000-12000 arasında değişir . TBG düzeyleri kız yenidoğanların hemen hemen yarısında normal değerlerde olmasına karşın erkek yenidoğanlarda düzeyleri çok düşüktür. Serum T4 değerleri değişken olmasına karşın normal serum FT4 ve eksojen tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) normal TSH cevabı gösteren, ötiroid vakalardır. İleri derecede TBG eksikliği olanlarda hepatik sentezde bozukluk olduğu düşünülmektedir. TBG eksikliği olan ve buna bağlı olarak hipotiroidi gelişerek tedavi gerektiren bir vaka bildirilmiştir (19).

2-) TBG yüksekliği: Tiroksin bağlayıcı globülin düzeyi yüksek olan vakalarda serum total T4 değerleri yüksek olmasına karşın serum FT4 ve TSH değerleri normaldir.

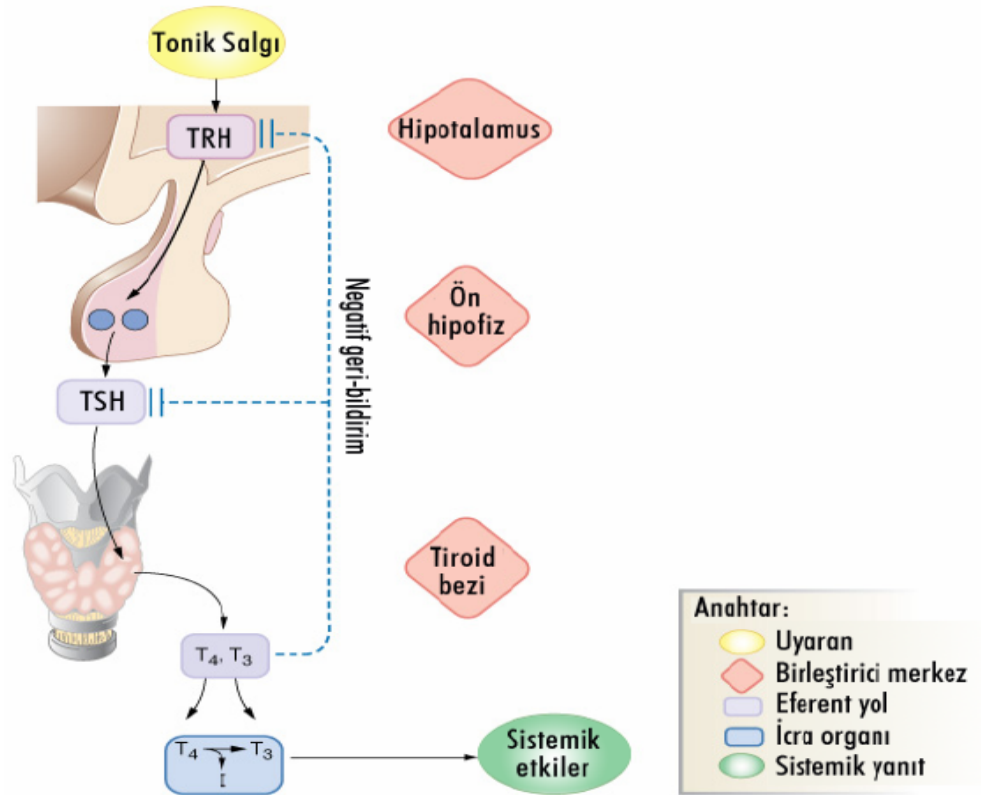
3-) Transtretin yüksekliği: Serum T4 düzeyleri yüksek, FT4, TT3 ve TSH serum düzeyleri normaldir. Prevalansı belli değildir.

4-) Ailevi disalbüminemik hipertiroksinemi: Otozomal dominant bir bozukluktur. Hipertiroidi ile karışır. Albüminin T4'e affinitesi yüksektir. Serum T4 değeri yüksek, TT3 ve TSH serum değerleri genellikle normaldir. Bu tür vakalarda albümin geninin 218. kodonundaki arjinin aminoasitinin histidin ile yer değiştirmesi ile gelişen bir nokta mutasyon varlığı ortaya konmuştur (20).

Taşıyıcı protein anomalileri klinik belirti vermez ve tedavi gerektirmezler. Dolaşımdaki hormon bağlayıcı proteinler, yüksek kapasiteli ve her an kullanılabilir bir hormon havuzu oluşturur.

7.4. TİROİD HORMONLARININ SEKRESYONUNUN KONTROLÜ

Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı, tiroid hormonlarının temel kontrol mekanizmasıdır (Şekil II). Hipofiz bezinin doğumda ağırlığı yaklaşık 100 miligramdır ve beyin tabanında ,sella tursikanın 'fossa hypophysialis' olarak adlandırılan bölümüne yerleşmiştir. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ile hipotalmusa bağlanmıştır. Erişkinde ağırlığı yaklaşık 0.5-1 gr kadardır ve 1cm çapında, gri-kırmızı renkte küçük bir bezdir. Kızlara nazaran erkeklerdeki hipofiz bezi biraz daha küçüktür. Hipofiz bezi, adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olarak iki parçadan oluşur . Her iki hipofiz bölgesi bir ara bölüm olan pars intermedia ile birbirinden ayrılmıştır. Arka hipofizden antidiüretik hormon ve oksitosin sekresyonu yapılır. Ön hipofizden ise Growth hormon, TSH, Adrenokortikotropin, Prolaktin, Follikül Stimülan Hormon, Lüteinizan Hormon sekresyonu gerçekleşir.



Şekil II: Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı

Ön hipofiz hücrelerinin toplamının % 30-40'ını büyüme hormonu salgılayan somatotroplar, %20'sini ise ACTH salgılayan adrenokortikotrop hücreler oluşturur. Ön hipofizden TSH sekresyonu , bir tripeptit olan (L-piroglutamil-L- histidin-L-prolineamid) TRH kontrolü altında gerçekleşir (8). TRH hipotalamusun median eminensindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamu-hipofizer portal sistem yolu ile hipofize ulaşır. Portal sistem tamamen devreden çıkarsa ön hipofizden TSH sekresyonu büyük ölçüde azalır ancak tamamen sıfırlanmaz.

Tiroid bezinin folliküler hücre fonksiyonları, hipotalamik TRH tarafından sekresyonu ve salınımı düzenlenen, hipofiz bazofilik hücrelerinde sentezlenip depolanan, TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu ile tiroid bezinde tiroid hormon metabolizmasının değişik kademeleri dakikalar içinde etkilenir. TSH, trofik bir hormondur; tiroid bezinin boyutunu ve vaskülarizasyonunu artırır. TSH'ın trofik etkileri, bazal membrandaki adenilat siklaz ve tirozin kinaz enzimlerinin aracılığı ile meydana gelir. Sonuçta oluşan c-AMP, TSH'ın tiroid hücrelerinin aktivitesinin kontrolünde aracı rol oynar. İnositol trifosfat (IP3) da, ikinci mesajcı olarak TSH tarafından aktive edilir. İnsan koryonik gonadotropinin hormonu tiroid reseptörlerinde TSH ile kompetisyona girer (10,16).

TSH sekresyonunda, sabah 02:00 ile 04:00 arasında tepe değere ulaşan ve saat 16:00-18:00 arasında ise en alt değere inen diüurnal bir ritim vardır (15) . TSH'ın normal sekresyon hızı 110 µgr/gün ve ortalama plazma düzeyi 2-8 mIU/ml'dir.

Hipofiz bezi tarafından hipotalamik TRH kontrolünde salınımı gerçekleştirilen TSH'ın özel etkileri şunlardır:

1- Tiroid folliküllerinde daha önce depo edilmiş olan tiroglobülinin proteolizinin artması sonucu tiroid hormonlarının dolaşım kanına serbestlenmesi ve folliküler maddenin azalması,

2- Glandüler hücrelerde iyodür tutulma hızını arttıran iyodür pompa aktivitesinin artması, bazen hücre içi iyodür konsantrasyonunun hücre dışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,

3- Tiroid hormonlarını oluşturmak üzere tirozin aminoasitlerinin iyotlanmasının artması,

4- Tiroid bezi hücrelerinin büyüklüğünün ve sekresyon aktivitelerinin artması,

5- Tiroid folliküler hücrelerinin sayısının artmasına ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelinin follikül içine çok sayıda katlantı yapması (8).

Dolaşımdaki FT3 ve FT4 düzeylerindeki artış, ön hipofizden TSH sekresyonunu azaltıcı etki yapar. Hipofize doğrudan gerçekleşen bu negatif feed-back etki, tiroid hormonlarının tirotrop hücrelerin üzerinde TRH'a duyarlılığını azaltmasına bağlıdır. Bunun yanısıra, hipotalamus yolu ile de zayıf bir feed-back etki olmaktadır (8).

Organizmada TRH infüzyonu sonrası, TSH sekresyonu hızla uyarılır ve yaklaşık 20-30 dakika içinde serum tepe değerine ulaşır. TRH plazma yarılanma ömrü yaklaşık 4 dakika kadardır. Vücut ya da çevre ısısında azalma TRH sekresyonunu ve dolayısıyla TSH düzeylerini arttırır (21). TRH'ın transplental geçişi mümkündür. Obstetrik alanda, maternal TRH kullanımının fetal TSH sekresyonunda ve tiroid hormon üretiminde artışa yol açtığı ortaya konmuştur (22). Preterm bebeklerde antepartum steroide ek olarak kullanılan TRH'ın, RDS insidansının azaltılmasında etkili olduğu da gösterilmiştir (23). TRH aracılı TSH sekresyonu dopamin, somastatin ve glukokortikoidler tarafından inhibe edilir, teofilin ve östradiol alımı sonrası ise artar. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı bir hipotiroidi ancak yüksek miktarda ve uzun süre glikokortikoid ve adrenokortikotrop hormon alımı sonucunda olabilir (10,15,16).

İnsanda , tiroid hormon nükleer reseptörlerini kodlayan 2 gen vardır; 3. kromozomda beta geni, 17. kromozomda alfa geni. Tiroid hormon reseptörleri, glikokortikoid, östrojen, progesteron, D vitamini ve retinoidi içeren steroid hormon

reseptör süper ailesinin bir üyesidir (13,15). Tiroid hormonunun birçok fizyolojik etkisi, DNA'da 'tiroid response element' (TRE) ile etkileşim içindeki T3 aracılığı ile gerçekleşir (10). T3'ün bağlanmasıyla TRE aktive olur, sonuçta kodlanmış mRNA ile protein sentezi ve hedef hücre için sekresyon gerçekleşir. Serbest tiroid hormonu, hücre membranını geçerek spesifik nükleer reseptörlerine bağlanır. Nükleer reseptöre bağlanma affinitesi T3'te T4'e göre 10 kat daha fazladır. T3 aynı zamanda plazma ve mitokondrial iç halka membran reseptörlerine de bağlanır.

7.5. TİROGLOBÜLİN METABOLİZMASI

Tiroglobülinlerin hidrolizi, tiroid hormonu sekresyonu sırasında oluşan fagolizozomlarda gerçekleşmektedir. Bu işlem sırasında bir kısım tiroglobülin fagolizozomlarda degradasyondan kurtulur ve dolaşımında iyodotironinler ile birlikte bulunur. Bazı patolojik durumlarda (subakut tiroidit vb.) dolaşımdaki Tg üzerinde tiroid hormon rezidülerinin saptanması, ekstratiroidal tiroid hormon üretiminde Tg substrat olarak kullanıldığını düşündürmüştür (24). Erişkinlerde Tg düzeyi, dolaşımda 1-30 ng/ml düzeyindedir. Tg düzeyi, TSH artışı ile artarken, tiroid hormon seviyesinin yükselmesi ile ve TSH süpresyonu ile düşer. Tg değerleri yenidoğanda, Graves hastalığı olanlarda, endemik guatr olan bölgelerde yüksektir. Serum Tg düzeyi, moleküler heterojineteye bağlı olarak değişkenlik gösterir; duyarlı immünolojik tetkiklere rağmen dolaşımdaki Tg mutlak düzeylerinin referans aralığıyla ilgili tam bir görüş birliği yoktur (16,25).

Klirensi çoğunlukla hepatik yolla olan Tg'in yarılanma ömrü 13.8 saat ile 4.3 gün arasında değişir (15). Yaşla birlikte hızla düşen kan düzeyleri, büyük ihtimalle tiroid hormon üretim hızında azalma ile paralellik göstermektedir. Tablo II'de yaşa bağlı olarak değişen Tg düzeyleri gösterilmektedir.

Konjenital hipotiroidili infantlarda, Tg kan düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük olması, tiroid agenezini veya Tg sentez basamaklarında bir bozukluğu

gösterir. Endemik guatr, subakut tiroidit, Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, papiller ve folliküler tiroid karsinomunda kan Tg değerleri yükselir.

Tablo II: Tg serum normal değerleri

Yaş	Serum Tg'i (ng/ml)
Kordon kanı	24±15
<u>(Term)</u> 1. gün	41±22
<u>(Term)</u> 3. gün	50±42
<u>Preterm</u> 1. gün	251±144
<u>Preterm</u> 30. gün	40±23
Atiroid infant	<1
7-12 yaş	35±15
13-18 yaş	18±9
20-50 yaş	4.1±5.5

7.6. TİROİD HORMON METABOLİZMASI

Deiyonidasyon, tiroid hormonlarının metabolizmasında esas etkili yoldur. Beyin, karaciğer ve kahverengi yağ dokusunda deiyonidasyon ile T4'ten T3 ve r-T3 oluşur. r-T3, T4 molekülünün iç halkasındaki iyodun kaybı sonucu oluşur. T4'ün dış halkasındaki iyodun kaybı ile de metabolik yönden T4'ten 3-4 kat daha aktif olan T3 oluşur. İyodürün % 80'i bu yolla uzaklaştırılırken, geri

kalan kısım iyodür idrarla, çok az bir kısmı ise ter ve tükürük sekresyonu ile atılıma uğrar veya yeniden kullanılır (16).

İyodotironinlerin iç halkasındaki alanin kenar zincirleri de transaminasyon, deaminasyon ve dekarboksilasyonu içeren reaksiyonlara maruz kalır.

Tiroid hormonları, idrar ve gaitada hem serbest hemde konjuge şekillerde atılıma uğrarlar. Konjugasyon işlemi, hem glukuronid konjugasyonu hem de sülfü konjugasyonu içermektedir. Her iki konjugasyon da özellikle karaciğer olmak üzere böbrek ve periferik dokularda gerçekleşir. T3 daha çok sülfokonjugasyona uğrarken T4 daha çok karaciğerde glukuronid ile konjugasyona uğrar(16).

7.7. TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

T4 tiroid bezinin temel sekresyon ürünüdür. Bununla birlikte T4 birçok dokuda önemsiz derecede metabolik aktiviteye sahiptir ve T3 için prohormon konumundadır (10). Başta santral sinir sisteminde olmak üzere, tiroid hormonları birçok dokuda selüler oksidasyon hızının artışında etkilidir (13). İnsüline benzer şekilde, bir kısım doğrudan metabolik etkilerinin yanı sıra hücre büyümesi ve fonksiyonunu direkt etkileyen diğer genlerin indüksiyonu ile sonuçlanan etkileri de vardır (11). Tiroid hormonlarının etkileri Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo III: Tiroid Hormonlarının Etkileri

Büyüme ve gelişmeye etkileri
<p>1-)Hipofizer büyüme hormonu (BH) sentezinin uyarılması.</p> <p>2-)Epidermal growth faktör sentezinin ve reseptöre bağlanmasının uyarılması.</p> <p>3-)Sinir büyüme faktörü sentezinin uyarılması.</p> <p>4-)İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sentez ve etkisinin BH ile uyarılmasının kuvvetlendirilmesi.</p> <p>5-)Eritropoetin üretiminin arttırılması.</p>
Metabolik etkiler
<p>1-)Plazma membran adrenerjik reseptör bağlanmasının uyarılması.</p> <p>2-)Plazma membran glukoz transportunun uyarılması.</p> <p>3-)Laktoalbumin sentezinin prolaktin ile ve β-2 globülin sentezinin ise büyüme hormonu ile stimülasyonunun kuvvetlendirilmesi.</p> <p>4-)Hepatik lipogenik enzimlerin indüksiyonu (Yağ asidi sentetaz, G-6-PD vb).</p>
Termojenik etkiler
<p>1-)Mitokondrial enzim sentezinin uyarılması.</p> <p>a-)Sitoplazmik m-RNA'nın enzim sentezini uyarması.</p> <p>b-)Membran Na-K ATPaz stimülasyonu.</p> <p>c-)Kahverengi yağ dokusunda termogeninin uyarılması.</p> <p>2-)Protein sentezinin mitokondrial kodlanması.</p>

Tiroid hormonları, büyüme hormonu ve IGF-1 aksını değişik düzeylerde etkiler (11). T3'ün büyüme hormonu geninin transkripsiyonunu arttırdığı ve serum IGF-1 ve IGF-1 bağlayıcı protein-3 seviyelerinin normal çocuklarda yaşla artarken, hipotiroidili vakalarda bu artışın gözlenmediği bildirilmiştir (16,26). Konjenital hipotiroidili 19 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada tedavi öncesi düşük olan BH-Bağlayıcı Protein düzeyinin tedaviyle anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (27). Aynı çalışmada IGF-1'in intrauterin üretiminin BH-Bağlayıcı Proteinden bağımsız olduğu ve fetal fonksiyonundan kısmen etkilendiği ileri sürülmüştür. Tiroid hormonları düşük dozlarda büyümeyi uyarırken, yüksek doz erişkindeki gibi protein katabolizmasına yol açar. İskelet olgunlaşmasında tiroid hormonları ile BH'nun benzer etkileri vardır. Enkondral kemikleşme, epifiz merkezlerinin olgunlaşması ve dişlerin gelişmesinde etkilidir.

Prenatal ve postnatal dönemde beynin gelişmesinde tiroid hormonlarının önemli etkileri vardır. Tiroid hormonu eksikliğinde aksonal ve dentritik gelişme, sinaps oluşumu ve miyelinizasyon geri kalmaktadır (10,11,16,28). Prenatal ve postnatal olarak meydana gelen bu gelişmede tiroid hormonu ile sinir büyüme faktörü arasındaki etkileşimde önemlidir. Bununla birlikte erken tanı almış ve tedavisi erken dönemde başlanmış olsada, özellikle hastalığı ciddi düzeyde olanlarda nöropsikolojik gelişim normal olsada, bu çocuklarda hafif düzeyde mental gerilik ve davranış değişiklikleri olabileceği ileri sürülmüştür (12,16,28,29). 5-10 yaş arasındaki konjenital hipotiroidili, tedavi gören vakaların oluşturduğu bir grupta, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük çevrede yaşayanlarda % 20 oranında öğrenme güçlüğü tespit edilmiştir (30). Genotip, fenotip, çevre ve eğitim özellikleri tamamen aynı olan ikiz kardeşlerden konjenital hipotiroidili olanın nöropsikolojik gelişiminin, normal kardeşine göre hafif geri, kontrol grubuyla aynı olduğu gösterilmiştir (31). Konjenital hipotiroidide serum tiroid hormon seviyesindeki düşüklüğün yanı sıra , tedavi sırasında aşırı yüksek hormon düzeylerinin de davranış bozukluğuna yol açtığı, bundan dolayı da her bireyin tedavi dozlarının yakın takibi gerektiği bildirilmiştir(16).

Tiroid hormon eksikliğine maruz kalma döneminde ilerideki nörofizyolojik gelişim açısından önemlidir. Deneysel çalışmalar prenatal dönemde tiroid hormonlarının beyin hücre çoğalması, apoptozis ve dentat nükleus şekillenmesi üzerine etkilerini ortaya koymuştur. Maternal hipotiroidizm modellerinde erken gebelik döneminde fetusların hipotiroidiye maruz kalmalarında görme keskinliğinde azalma, görme dikkatinde azalma, göz hareket bozuklukları ve kaba motor hareketlerde etkilenme olduğu tesbit edilmiştir. Geç gebelik döneminde hipotiroidiye maruz kalma durumunda dikkat eksikliği, konuşmada yavaşlama, ince motor hareketlerde, anormal görme şeklinde etkilenmenin olduğu ortaya konmuştur. Hipotiroididen etkilenme doğumdan sonra olursa dil ve hafıza- öğrenme etkilenir(28).

Mitokondrial enzimlerin indüksiyonu ve Na-K-ATPaz enziminin etkinliğinde artışta dahil olmak üzere, tiroid hormonlarının hücre içinde önemli metabolik etkileri vardır. Ayrıca mitokondri sayısını ve mitokondrilerin toplam yüzey alanlarını da artırır (8).

Tiroid hormonlarının en bariz etkisi, dokuların metabolizma hızını ve oksijen kullanma hızını arttırmasıdır. Yapılan fare deneylerinde T3 verilmesinden yirmidört saat sonra vücut sıcaklığı ve lökomotor aktivitede, kırksekiz saat sonra da kalp hızında anlamlı artış saptanmıştır (32). Tiroid hormon yetersizliğinde bazal metabolik hız normal değerden %30-45 kadar azdır. Hipertiroidizmde bazal metabolik hız normal değer %50-100'ü kadar artmış olabilir (8,9). Oksijen tüketimi, tiroid hormonları tarafından tüm dokularda artırılır ancak erişkin insan beyni, testisler, lenf bezleri ve ön hipfiz dokusu oksijen tüketiminin arttırıldığı dokuların istisnasıdır(16).

Karbonhidrat metabolizmasını, tiroid hormonları birçok yönüyle uyarır. Glukoz kullanımı ve emilimi artar. Serbest yağ asidi miktarı yükselirken kolesterol, fosfolipid, trigliserid seviyeleri azalır (8,9,16). Hipotiroidide düşük dansiteli lipoprotein(LDL) düzeyi artarken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) düzeyi düşmektedir (16,33). Konjenital hipotiroidili yenidoğanları

kapsayan bir çalışmada, serum kolesterol, HDL, LDL düzeyleri yüksek bulunmuş ve T4 tedavisiyle HDL ve kolesterol düzeyinde azalma kaydedilmiştir (16).

Metabolik hızın tiroid hormonları tarafında arttırılmasıyla birlikte birçok reaksiyonda kofaktör olarak yer alan vitaminlere de ihtiyaç artmaktadır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmaz ise göreceli bir vitamin eksikliği oluşabilir. Suda eriyen vitaminlerden tiamin, riboflavin, B12 ve C vitaminlerine ihtiyaç artar(8,9). Tiroid hormon eksikliğinde, A vitaminine dönüşemeyen karoten düzeyi kanda yükselir.

Anemi konjenital hipotiroidili vakalarda sık görülen bir bulgudur (10). Tiroid hormonları, eritrosit üretimini uyaran eritropoetin üzerinde etkilidir.

Katekolaminlerin işlevlerini, tiroid hormonlarının arttırdığı bilinmektedir. Hipertiroidide, beta reseptörlerine bağlanma kapasitesinde artma ve reseptör sonrası cevapta artma nedeniyle katekolamin etkilerinde artış gözlenir. Renal hücrelerin replikasyonu ve farklılaşmasında adrenerjik etkilerin önemi olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonları, renal alfa-1 adrenerjik reseptörlerin gelişimine katkı sağlamakta ve böylece böbreklerin gelişiminin trofik kontrolünde etkili olmaktadır(16,34).

Kalsitonin, tiroid bezi parafoliküler C hücreleri tarafından sentezi ve salgısı yapılan, hipokalsemik ve hipofosfotemik etkiye sahip bir hormondur. İnsanda, paratiroid hormon gibi, 11. kromozom kısa kolunda yerleşmiş bir gen tarafından kodlanır.

7.8. İYOT METABOLİZMASI

İyot başlıca toprakta bulunan bir elementtir. Yağmurla ırmaklara ve okyanuslara taşınır. Buharlaşarak atmosfere yükselir ve yağmurla tekrar toprağa döner . Deniz suyunda 50µgr/L düzeyindedir. Topraklarda ise bölgelere göre ve toprak türlerine göre 50-9000µgr/kg arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Bir bölgedeki göllerde ve kaynak sularındaki iyot miktarı topraktaki iyot miktarını yansıtır ve o bölgedeki bitki ve hayvansal ürünlerin iyot miktarının derecesini

tahmin ettirir. Kaynak sularında 10 µgr/L altında iyot bulunması yetersizliği gösterir (39).

İyot metabolizması

Tiroid hormonlarının major yapı taşı olan iyot, diğer eser elementler gibi esansiyeldir. İnsanlar günlük iyot ihtiyacının % 90'nını besinlerden, % 10'unu içme sularından temin ederler. Oral yoldan alınan iyotun % 50'si emilir. Plazmada inorganik iyot olarak bulunur ve 0.1-0.5 µgr/dL düzeyindedir. Plazmaya geçen iyotun büyük bölümü tiroid bezi tarafından temizlenirken, bir bölümü de böbreklerden ekskrete edilerek temizlenir. Tiroid bezi plazmaya göre 20-40 kat daha konsantre iyot içeriğine sahiptir. İyodun tiroid klirensi 10-35 ml/dk'dır. Bu durum diyetle alınan iyota bağlı olarak değişir. İyotun böbrek klirensi 35 ml/dk'dır ve diyetle alınan iyot değerinden bağımsızdır.

İyot atılımı başlıca idrarla (alınan iyodun yaklaşık % 85-90'ı) ve terle ile olur. Diyetssel denge durumunda üriner iyot atılımı, alınan iyoda eşittir. Yani diyetle alınan iyot miktarı idrarla atılan iyot miktarı tayin edilerek ölçülebilir.

İnsanların günlük iyot ihtiyacı yaşa, fizyolojik ihtiyaçlara ve bazı hastalıklara göre değişkenlik gösterebilir. Erişkin insanlarda günlük iyot alımının en az 1µgr/kg/gün olması gerektiği düşünülmektedir (40). Dünya sağlık örgütü 1996 yılında yaş gruplarına göre günlük iyot ihtiyacını yeniden belirlemiştir (Tablo IV).

Tablo IV: Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği günlük iyot ihtiyacı(41)

Yaş	Günlük İyot İhtiyacı (µgr/gün)
0-12 ay	50
1-6 yaş	90
7-12 yaş	120
12 yaş-adult	150
Gebelikte	200
Laktasyonda	200

Fizyolojik olarak gerekli iyot karşılanmaz ise fonksiyonel ve gelişmeyle ilgili anormallikler ortaya çıkabilir. Bunlar tiroid fonksiyon bozuklukları ve iyot eksikliği ciddi ise endemik guatr, kretinizm, fertilizasyon hızında düşüş, perinatal ölümlerde artış ve infant mortalitesinde artış şeklinde olabilir. İyot eksikliği nedenleri Tablo V'de verilmiştir.

Tablo V: İyot eksikliği nedenleri

<ul style="list-style-type: none">• Diyetle iyot eksikliği
<ul style="list-style-type: none">• İyodun barsaklardan yetersiz emilimi (Protein enerji malnütrisyonu, Malabsorbsiyon, İyodun nonabsorbable birleşiklerle birleşmesi)
<ul style="list-style-type: none">• Fekal ve üriner iyot kaybının artması
<ul style="list-style-type: none">• İyodun renal klirensinde artma (Tiazid ve furasemid iyodun geri emilimini azaltır)
<ul style="list-style-type: none">• Laktasyon ve gebelik
<ul style="list-style-type: none">• Vücudun iyoda ve tiroid hormonlarına ihtiyacının artması
<ul style="list-style-type: none">• Antitiroid ilaçlarla uzun süreli tedavi ve posthipertiroidik durum

İyot Eksikliğine Adaptasyon Mekanizmaları:

Tiroid hormon sentezindeki en önemli belirleyici ortamdaki iyot konsantrasyonudur. Tiroid bezi bazı adaptif mekanizmalarla fizyolojik sınırların dışındaki iyot alımında dahi normal sınırlarda hormon sentezleme yeteneğine

sahiptir ancak yine de hem düşük hem de yüksek iyot alımı hipotiroidi ile sonuçlanabilir. Yetersiz iyot alımında tiroid bezinin adaptif mekanizmaları:

*Artmış İyot Tuzağı: İyot desteğinin azalması ile birlikte tiroid bezi iyot tuzağını artırır. Bu da eksojen alınan iyodun daha çok tiroid bezinde birikimine neden olur. İyot tuzağının artışı TSH'ya bağlıdır. Bununla birlikte kronik TSH stimülasyonu tiroid bezi kitlesinde artışa neden olur ve guatr ortaya çıkar. Guatr iyot eksikliğinin görünür bir sonucudur ve iyot eksikliği belirli bir süre devam ederse gelişir.

*Tiroid Metabolizmasının Modifikasyonu: Tiroidin azalmış iyot içeriği tiroglobülinin düşük iyodinasyonu ile sonuçlanır. Major modifikasyon, MİT'in ve T3'ün artması ile T3/T4 oranının yükselmesidir.

Dolaşımdaki Tiroid Hormonları: Ciddi iyot eksikliği olup klinik olarak ötiroid bir yetişkinin dolaşımındaki tiroid hormon tablosu karakteristik olarak düşük T4, yüksek TSH fakat normal veya artmış T3'tür. İyot eksikliğinde T4, T3'e dönüşür. Çünkü T3, T4'ten 4 kez daha potenttir (42).

İyot metabolizması ile ilgili hastalıklar, iyot eksikliği veya aşırı alım ile ilgili olabilir. Ancak, IDD daha sık rastlanılan dünya çapında halk sağlığı problemidir. Tiroid hormonlarının beyin gelişiminde kritik rolü, fetal ve erken postnatal yaşam döneminde önem taşımaktadır (43). Fetal ve erken infant döneminde uygunsuz iyot desteği sadece tiroid fonksiyonlarını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda beyin gelişimini de etkiler ve irreversible mental retardasyon oluşabilir. Genç infantlarda yetersiz iyot alımı okul çağında ötiroid bile olsa mental gelişimde yetersizlikle sonuçlanabilir.

İyot eksikliği hastalıkları

Hetzel B S. 1983 yılında iyot eksikliğinin sadece guatra neden olmadığını, bir dizi sağlık problemine sebep olduğunu vurgulayarak IDD terminolojisini kullanmaya başlamıştır (44). Geniş bir spektrum gösteren IDD Tablo VI'da gösterilmiştir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanın iyot eksikliği

bölgelerinde yaşadığı, bunlardan 3 milyonunun kreten olduğu bildirilmektedir (45). Asya, Afrika ve Latin Amerika ülkeleri IDD'nin yaygın olduğu bölgelerdir. Buna ek olarak Avrupa ülkeleri yanında Türkiye'de de yaygın IDD problemi olduğu bilinmektedir (46,47).

Günlük iyot alımı 100 µgr/gün altına inince hem TSH artışı, hem de tiroidin kendi otheregölasyonu devreye girer. Sonuçta tiroid bezinin iyot yakalama kapasitesi artar. Ancak günlük iyot alımı 50 µgr/günün altına inince regölasyon mekanizması yetersiz kalır ve tiroid bezinin iyot içeriği 10 mg'ın altına düşer. Tiroid hormon düzeyi azalınca TSH daha da artarak tiroid bezinde büyümeyi hızlandırır ve klinik olarak guatr ortaya çıkar. Tiroid bezi daha az iyot gerektiren ve T4'ten biyolojik aktivitesi 4-5 kat daha fazla olan T3 sentezine ağırlık verir. T3 normal hatta yüksek iken T4 normalin alt sınırlarında veya düşüktür. Bir dönemden sonra artan T3 nedeniyle TSH yüksekliği görülmez (42).

Tablo VI: İyot eksikliği hastalıkları spektrumu (44)

<p>1-Annelerde</p> <ul style="list-style-type: none">• Yetersiz fertilizasyon• Preeklampsi• Postpartum hemoraji• Maternal anemi	<p>4-Süt çocuğu, çocukluk ve adolesan</p> <ul style="list-style-type: none">• İnfant mortalitesine artış• Fagosit fonksiyonlarında ve geç hücresele immün cevapta yetersizlik• Fizik gelişim yetersizliği, adolesan gecikmesi• Mental fonksiyon yetersizliği, okul başarısızlığı• EEG bozukluğu (6 kat fazla)• Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma
<p>2-Fetus üzerine etkileri</p> <ul style="list-style-type: none">• Erken ve geç düşüklere• Ölü doğum• Düşük doğum ağırlığı (toplumda %6.8, IDD'de %22)• Konjenital malformasyonlar (meningomyelosele)• Mikrosefali• Perinatal mortalite artışı• Kretenizm (Nörojenik ve miksödematöz tip)• Fetal guatr• Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma (12 haftalıktan sonra)• Hipertiroidizm• Guatr, nodül oluşumu ve problemleri	<p>5- Erişkin</p> <ul style="list-style-type: none">• Mental fonksiyon bozulması• Fizik performansta yetersizlik• İyot yüklenmesiyle oluşabilecek hipertiroidizm ve otoimmün tiroidit riskinde yükselme• Folliküler ve anaplastik tiroid karsinomun riskinde 10 kat artma• Tiroid bezinin nükleer radyasyona karşı duyarlılığında artma

IDD'nin en önemli bulgusu endemik guatrdir. Endemik guatr terminolojisi De Mayer E M ve ark. (48) tarafından pre ve periadölesan çocuklarda evre Ib guatr % 5'in üstünde veya adultlar arasında evre Ia guatr vakalarının % 30'u geçmesi olarak tanımlar. Daha sonra genellikle kabul gören endemik guatr kriteri tüm toplumda veya 6-12 yaş grubu çocuklarda % 10'dan fazla guatr görülmesi şeklinde iken, bu oran son yıllarda % 5 olarak alınmaktadır

(49). Ancak her endemik guatr bölgesinde iyot eksikliği bulunmayabilir. Geleneksel gıda tüketiminde guatrojen faktörlerin yoğunlaşması, çevre kirliliği, manganez-fosfat fazlalığı ve A vitamini, selenyum eksikliği diğer etkenler olarak sayılır (50,51).

7.9. FETAL TİROİD FONKSİYONLARI

Fekandasyondan 10-12 hafta sonra belirgin olarak gelişen tiroid ve hipofiz bezleri, olgunlaşmasını gestasyon boyunca sürdürür. Fekandasyondan sonraki 10-12 haftalık dönem sonrasında fetal tiroid bezi follikülleri iyot yakalama ve T4 sentezleme yeteneği gösterebilmektedir (15). Bu dönemden önce fetal dolaşımdaki T4'ün tamamı maternal kaynaklıdır. Hipofiz bezi de aynı dönemde TSH içermektedir. Fetal T3, T4 konsantrasyonları gestasyonun ortasına kadar ya çok düşük ya da saptanamayacak düzeylerde kalmaktadır. İnsanlarda ve hayvan deneylerinde, anneden fetusa düşük fakat anlamlı seviyede T4 geçişi gösterilmiştir ve ötiroid fetuslarda kordon kanında 30-70 nmol/L (2.3-5.4 microgram/dl) gibi düşük T4 düzeyi saptanmıştır.

TSH'a karşı plasentanın geçirgen olmadığı bilinmektedir. Gestasyonel 18-24.haftalarda, hipofizer TSH içeriğinde ve fetal serum TSH konsantrasyonunda progresif bir artış mevcuttur. 24. haftada fetal TSH düzeyi maternal değerleri aşar. TSH sentez ve sekresyonundaki bu uyarı, hipotalamo-hipofizer portal kan akımındaki ve hipotalamik TRH üretimindeki artış ile uyumluluk gösterir. Gestasyonun ortasından doğuma kadar TSH seviyesi göreceli olarak yüksek kalır ve gestasyonun ikinci yarısında fetal T4 düzeyinde göreceli bir artışı da stimüle eder. Gestasyonun ikinci yarısındaki progresif artış sonucu total T4 seviyesi termde yaklaşık 11.5 mikrogram/dL olur.

Gestasyonun 20. haftasından önce düşük olan T3 seviyesi, gestasyonel 30.haftadan sonra artmaya başlar ve termde 50 ng/dL seviyesine ulaşır. Hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda ise deiyodinaz izoenzimlerinin varlığı ile T4'ten T3 üretimi olur. Serum r-T3 değeri ise fetusta oldukça yüksektir; 30.

Haftada 250ng/ dL ve termde 150 ng/ dL'ye düşer. Yapılan çalışmalarda ekstratiroidal D1 olgunlaşmasının 30. gestasyon haftasından itibaren artmaya başlaması ve fetal dokularda D3'ün yüksek aktivitesinin T3 düzeyinin düşük, r-T3 düzeyinin ise yüksek olmasına yol açtığı gösterilmiştir (16,35).

Tiroid bağlayıcı globülin düzeyinde 10-12 ile 30. gestasyonel haftalar arasında progresif bir artış vardır. Tiroid bağlayıcı globülin düzeyindeki artış, muhtemelen fetal karaciğerdeki olgunlaşma ve östrojen stimülasyonuna cevabın bir göstergesidir. Fetal tiroid bezi ikinci trimestir boyunca iyodürü konsantre edebilir ancak, iyodür transport mekanizmaları olgun değildir. Bu transport mekanizmaları, yüksek plazma iyodür seviyesi varlığında bile baskılanamaz.

7.10. YENİDOĞANDA TİROİD FONKSİYONLARI

Doğumla birlikte yenidoğan, kimyasal T3 eksikliğinden T3 tirotoksikozuna geçiş yapar (15). Serum T3 seviyelerinde gözlenen hızlı artış iki fazda olur. Doğuma çok yakın dönemde T3 seviyesi 15'ten 50 ng/dL'ye ulaşır. Yapılan hayvan deneylerinde bu artışın aynı dönemde yükselen fetal kortizol sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

Kortizol, fetal karaciğerde T4'ten T3'e dönüşüm sürecinde etkili olarak, T3 düzeyini artırmaktadır. Fetal hayattan neonatal hayata geçişteki tiroid hormon metabolizmasındaki bu değişiklikten, D3 enzim aktivitesindeki hızlı bir düşüşte sorumlu tutulmaktadır. Plasentadaki yüksek D3 aktivitesi intrauterin T3 düşüklüğü ve r-T3 yüksekliği ile yakın ilişkili bulunmuş ve plasentanın ayrılmasındaki gecikmenin postnatal T3 pikinde de gecikmeye yol açtığı bildirilmiştir (35). Doğumdan sonraki 2-8 saat içinde yenidoğan serumunda T3 düzeyi ani olarak artar.

Doğum sonrası ilk 30 dakika içinde ani bir TSH sekresyonu olur. Serum değerinin 80-90 mIU/ml'ye çıkmasında ortam ısısının düşmesinin de etken olabileceği düşünülmektedir (10,15). İlk 48 saat içinde TSH fizyolojik olarak

yüksektir. Bununla birlikte ilk 24 saat içinde bir düşüş kaydedilmekte ve 48 saat sonra 10 mIU/ml düzeyine inmektedir.

Serum tiroid bağlayıcı globülin konsantrasyonları 2.5 mg/ dL seviyelerinde sebat eder ve yüksek serum T3 seviyeleri 2-3 hafta içinde erişkin değerlerine iner.

7.11. YENİDOĞAN TİRODİ HASTALIKLARI

Yenidoğan tiroid hastalıkları çoğunlukla prenatal kökenli olsada postnatal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (36,37). Klinik tablo fetal hayatta başlayabilir, doğumda saptanabilir veya geç neonatal periyotta belirginleşebilir (36,38). Bu nedenle yenidoğan dönemi tiroid hastalıklarının tanı ve yorumunda annenin tiroid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, doğum şekli, doğumda ve daha sonra kullanılan antiseptikler, ailede tiroid hastalıkları, yenidoğan dönemi hastalıkları, gebelik haftası, yenidoğanda kullanılan ilaçlar, bölgenin iyot durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

7.12. İYOTLA İLGİLİ HASTALIKLAR

A-İYOT EKSİKLİĞİ

Ülkemizin de aralarında bulunduğu dünyanın birçok bölgesi iyot eksikliği problemini yaşamaktadır. Türkiye’de total guatr oranı hala % 30’larda seyretmektedir (46).

a-) Fetal iyot eksikliği: İntrauterin hayatın 10-12.ci haftalarında fetal folliküler hücreler iyot yakalama yeteneğine kavuşurlar. Fetusun iyot ihtiyacı transplasental geçen maternal iyotla karşılanır. Gebelik döneminde annenin en az 200 microgram/gün iyot alması gerekmektedir. Bu miktarın 100mcg/günün altına inmesi kısıtlılığı, 50 mcg/günün altına inmesi ağır iyot eksikliğini gösterir (46). Yetersiz iyot alımı hem anneyi hem de fetusu etkiler. Annede tiroid volumü

22ml'yi geçer, T4 düzeyi azalırken T3 normal veya yüksek bulunur. Serum tiroglobulin düzeyi 30 ng/ml'yi geçerken orta-şiddetli TSH yükselmesi görülür. Fetal iyot yetersizliğinin bulgu ve belirtileri arasında ölü doğum, erken ve geç düşükler, düşük doğum ağırlığı (toplumda % 6.8 iken, iyot eksikliği grubunda % 22), myelomeningosel başta olmak üzere konjenital malformasyonlarda artış, mikrosefali, perinatal mortalitede artış, fetal guatr, tiroid bezinin nükleer radyasyona duyarlılığında artış, kertenizm, tirod disgenzinde artma, orta derecede iyot eksikliği gösteren gebelerin çocuklarında dikkat eksikliği-hiperaktivite, psikomotor ve mental defektler sayılmaktadır.(46,52)

b-)Neonatal iyot eksikliği: Neonatal tiroid bezinde 0.1 mg gibi çok düşük iyot rezervi vardır. Bu nedenle postnatal iyot desteğinin sürmesi şarttır. Yetersiz iyot alımı devam eden anneler (iyotsuz tuz alımı, vejeteryan diyet), anne sütü yolu ile de yeterli iyot desteği yapamadıklarından neonatal iyot eksikliğine sebep olurlar. Yenidoğan servislerinde yatan bebeklerde ise mamalarda iyot düşüklüğü, uzun süre parenteral beslenme, diüretik kullanımı iyot eksikliğine yol açabilir. Neonatal dönemde iyot eksikliği guatr, neonatal hipotiroidi, konjenital hipotiroidi taramasında geri çağırılma oranında artma, neonatal hipotirotropinemi de artma şeklinde sonuçlanabilir(46).

B-FETAL NEONATAL İYOT YÜKLENMESİ

Yapılan araştırmalar iyot yüklenmesine fetus ve yenidoğanların aşırı duyarlı olduğunu göstermiştir .Gebelikte annenin aşırı iyot alması fetusu etkiler. İyot plasenta yoluyla fetusa geçer ve fetusta iyot yüklenmesine yol açar. Fetal yüklenme ile tiroid hormon sentezi duraklar (Wolf-Chaikoff etkisi), guatr ve hipotiroidi ortaya çıkar. Perinatal dönemde ise iyotlu antiseptiklerin kullanımı iyot yüklenmesi ve TSH yüksekliğine yol açabilmektedir. İyot yüklenmesi olan anneler, anne sütü yolu ile de bebeğe iyot yüklemeye devam edebilirler. Perinatal iyot yüklenmesi konjenital hipotiroidi taramalarında geri çağırılma oranını 13 kat

artırır (46). Neonatal dönemdeki iyot yüklenmesi daha çok tiroid fonksiyonlarının baskılanması ile sonuçlanmaktadır (53). İyot yüklenmesi varsa idrar iyot düzeyi 20 mcg/dL üzerinde bulunur.

C- FETAL-NEONATAL GUATR

a-)Fetal guatr: Fetal tiroid glandının diffüz büyümesidir. Tiroid fonksiyonları hipo, hiper veya ötiroidik olabilirse de en sık hipotiroidik guatr görülmektedir. Fetal hipotiroidi ile birlikte guatr nedenleri arasında anneye verilen antitiroid ilaçlar (propiltiurasil, metimazol, lityum, amidarone,kobalt gibi), iyot eksikliği veya aşırı iyot yüklenmesi, antitiroid antikörlerin transplasental yol ile fetusa geçmesi, dishormonogenez tiroid hormon direnci sayılabilir (46,54,55).

Fetal guatr kitlesi aşırı ise trakea ve/veya özefagusa yaptığı bası ile polihidroamnios ve erken doğuma yol açabilir. Boyunda hiperekstansiyona yol açtığı için distosia nedenidir. Fetusta etyolojiye bağlı olarak hiper veya hipotiroidiye neden olur.

Tanı için en önemli araç ultrasonografik incelemedir. Fetal tiroid boyutları için gebelik haftalarına göre volüm standartları hazırlanmıştır. Buna göre boyutların 95.persentili aşması guatr olarak kabul edilir (56).

b)-Neonatal guatr: Fetal guatr doğum odasında veya yenidoğan döneminde farkedilir. Aşırı guatr bulunan bebeklere doğum odasında acil trakeostomi açmak gerekebilir.

Neonatal dönemde guatr oluşumu genellikle iyot eksikliği veya iyot yüklenmesi sonucu meydana gelir. İntrauterin hayatta minimal olarak başlayan tiroid hormon direnci veya dishormonogenez vakaları karşımıza guatr olarak çıkabilir. Gebelikte sigara içilmesi tiroid volümünü bir miktar artırmaktadır. Tiroid volümü 1.5 ml'yi geçiyorsa guatr olarak kabul edilir. Prematür bebeklerde ise vücut ağırlığına göre değişir (57).

7.13. FETAL VE NEONATAL HİPERTİROİDİ

En sık görülen nedeni annenin Graves hastalığıdır. Graves hastalığı gebelikte % 0.2 oranında görülür ve hastaların % 0.6-1'inde ise fetal neonatal hipertiroidizm tablosu oluşur (56,58,59)

a-) Fetal hipertiroidizm: En sık nedeni annenin Graves hastalığı olsada, annede artan tiroid hormon direnci nedeni ile artan T4 düzeyi plasental regülasyonun yetersizliği ile fetusa geçerek tirotoksikoz yapabilir. İntauterin gelişme geriliği, prematür doğum, fetal taşikardi (>160/dk), kalp yetmezliği, guatr, ileri kemik yaşı, kraniosinositoz, artmış fetal hareketler, fetal hidrops, fetal ölüm görülür (59). Fetal tirotoksikoz son trimestirde belirginleşirse 19-22. gebelik haftalarında bile izlenebilir. Fetal taşikardi ve İntauterin gelişme geriliği varsa şüphe edilmeli, diğer nedenler ekarte edilemiyorsa kordosentezle FT4, TSH, Tsab ölçülmelidir (55).

b-) Neonatal hipertiroidizm: Annenin Graves hastalığı, aktive TSH reseptör mutasyonları, McCune Albright sendromu, iyot yüklenmesi, iatrojenik T4 yüklenmesi ve yenidoğanın tiroid hormon direnci nedenler arasında görülmektedir (53,55,59-62). Doğumda veya yaşamın 5-10.cu günlerinde ortaya çıkabilir. Doğumdan sonra IgG3 yapısında olan blokan antikorlar temizlenir ve daha uzun yarı ömürlü uyarıcı antikorlarla geç hipertiroidi tablosu ortaya çıkar. Bu tablo bazen 45 güne geçikebilmektedir.

Klinik olarak taşikardi, aritmi, takipne, kalp yetmezliği, guatr (% 50 olguda), hipereksitabilite, jitternes, aşırı iştaha rağmen tartı alamama, karaciğer-dalak büyüklüğü, lenfadenopati, dik sabit bakış, göz kapağı retraksiyonu, periorbital ödem, jinekomasti, kusma, ishal, ateş, terleme, eritem, sistemik-pulmoner hipertansiyon, hipertansif ensefalopati, konvülsiyonlar, hiperbilirubinemi, polisitemi-hipervizkozite, trombositopeni saptanabilir (36).

7.14. PREMATÜRLERDE GEÇİCİ HİPOTİROKSİNEMİ

rematür bebekler immatür tiroid aksı ile ekstrauterin hayata geçerler. Serum T4 seviyeleri gestasyonel yaşla arttığı için, pretermelerde değişik derecelerde hipotiroksinemi vardır (11). Termlerin % 95-98'inde T4 değeri 6.5mcg/dl'nin üzerindeyken, pretermelerin % 25'inde değer 6.5 mcg/dl'nin altındadır .30 haftanın altındaki pretermelerin ise % 50 'sinde bu düşük değer saptanmıştır (15). Bir çalışmada çok düşük doğum tartılı pretermelerde geçici hipotiroksinemi insidansı % 85 olarak bildirilmiştir (63).

Prematür bebeklerin hipotalamik TRH üretimi ve sekresyonu düşüktür, tiroid bezinin TSH'a cevabı yeterli değildir. Tiroid follikül hücrelerinin iyotu organifikasyonu yetersizdir. T4-T3 dönüşümü tam değildir ve TBG düzeyleri rölatif olarak düşüktür. Doğumla birlikte maternal T4 desteği ortadan kalkar. Bu durumda ekstauterin hayata çıkan prematür bebeklerde TSH normal veya düşük, T3 normal veya düşük, hipotiroksinemi, FT4 düşüklüğü ve TG yüksekliği saptanır (38,58,64).

Respiratuar distres sendromlu preterm vakaların değerlendirildiği bir çalışma grubunda, çalışmadaki pretermelerin % 35'inde, serum T4 değeri 3 µgr/dL değerinin altında idi. Geçici hipotiroksinemi, artmış neonatal mortalite insidansı ve intraventriküler kanama riski ile ilişkili bulunmuştur (63). Prematür hipotiroksinemisinin serebral beyaz cevher hasarlanmasına yol açarak mental-motor defisit oluşumuna zemin hazırladığı öne sürülmüştür (65).

Prematürlerde geçici hipotiroksinemisinin hipotalamik cevapsızlık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

7.15. KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM

Konjenital hipotiroidizm, tiroid fonksiyonlarının çeşitli sebeplerle yerine getirilemediği bir antitedir. Kretinizm deyimi ise daha çok endemik konjenital guatrı tanımlamaktadır. Doğumda nadiren bulgu vermesi ve % 95 vakanın asemptomatik olması nedeni ile, konjenital hipotiroidili infantlarda, erken tanı ve

tedaviye olabildiğince erken başlanması , irreversible beyin hasarını önlemede çok önemlidir (10). Nedenleri arasında primer, santral hipotiroidi veya tiroid hormon direnci yer almaktadır (66,67).

Sıklık

Konjenital hipotiroidi sıklığı ülkeden ülkeye, etnik özellikler ve diğer birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir . Yenidoğan tarama programları öncesinde insidans ortalama 1/7000 olarak bildirilirken, tarama programları ile birlikte oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır. İngiltere'deki Asyalı ailelerde 1/918 gibi çok yüksek, ABD'nin Georgia eyaletindeki siyah popülasyonda 1/32377 gibi oldukça düşük bir oran saptanmakla birlikte dünyada ortalama insidans 1/3000-4000 olarak bildirilmektedir (10-12,68,69-71).

Konjenital hipotiroidili vakalarda kız/erkek oranı yaklaşık 2-2.3/1 olarak bildirilmektedir. Konjenital hipotiroidi insidansı beyaz ırkda siyah ırka göre daha yüksektir.

Etyoloji ve patogenezi

Hipotiroidinin konjenital sebepleri sporadik veya ailesel, guatröz veya nonguatröz olabilir. Konjenital hipotiroidi primer veya santral olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Bunlarda alt gruplarda değerlendirilir. Etiyolojik sınıflandırma Tablo VII'de gösterilmiştir.

1-)Primer hipotiroidi

Tiroid disgenezi

Tiroid disgenezisine yol açan embriyolojik defektler, konjenital hipotiroidi etyolojisinde ilk sırada yer alır. Konjenital hipotiroidi, vakalarının % 80-85'inde tiroid disgenezisine bağlıdır (69,72). Tiroid bezinin embriyolojik gelişimini tamamlayamaması sonucu normal anatomik yerinin dışında bulunması (ektopi) ve/veya normalden küçük olması (hipoplazi) şeklinde olabileceği gibi,

vücutta tiroid dokusunun bulunmaması (agenezis,atreozis) şeklinde de karşımıza çıkar(72).

Ektopik tiroid dokusu, genellikle orta hatta yer alır. Tiroid dokusu, vakaların yaklaşık yarısında dil altında, dörtte birinde dil ile hiyoid kemik arasında, geri kalanlarda ise hiyoid kemik ile normal anatomik lokalizasyonu arasında bulunur. Tiroid hormon düzeyi yetersiz olursa ektopik doku kompensatuar olarak hipertrofiye uğrama kapasitesindedir. Bu mekanizmanın patogenezi çok açık olarak tarif edilememiştir.

Tiroid disgenezisi, sıklıkla sporadik olmakla birlikte nadir ailesel vakalarda vardır. Tiroid dokusunun gelişiminde transkripsiyon faktörlerinin (TTF1, TTF2, PAX8) önemli rol oynadığı bildirilmiştir (11,71). Bir ailevi tiroid disgenezisi vakasında, PAX8 geninde mütasyon gösterilmiştir (71).

Dishormonogenez

Tiroid dokusu, normal yerinde ve normal fonksiyonel yapıda olmasına rağmen, tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar olabilir. Dishormonogenez olarak isimlendirilen bu grup hastalık, genellikle otozomal resesif geçiş göstermektedir.

Dishormonogenezin etyolojisinde, tiroid bezinin iyot yakalama kusuru, organifikasyon defekti veya sentez basamaklarında herhangi bir enzim kusuru rol alabilir. Ailevi dishormonogenezli bir grup hastada, Tg ve peroksidaz sentezinde genetik bozukluk varlığı bildirilmiştir (10).

İyodür yakalama kusuru

İyodür yakalama defekti olan vakalar, tanı amaçlı verilen iyotlu maddeleri de alamadığı için atreozis ile karışabilir. Bu vakalarda tiroid bezi normalin iki-üç katı büyüyebilir. İyodür yakalama parsiyel varlığında da, tiroid ve tükrük bezlerinde radioiodin tutulmasında azalma vardır.

İyodür organifikasyon defektleri

Tiroperoksidaz enziminde bir defekt veya enzim aktivasyonunda ve hidrojen peroksit üretiminde rol oynayan kofaktörlerde eksiklik sonucu iyot organifikasyon bozukluğu oluşabilir. Organifikasyon defekti ile sağırlık varlığı Pendred Sendromu olarak değerlendirilir. 1.5-3/100000 sıklığında rastlanılan bu sendromda etkili gen lokasyonu olan 8q24, aynı zamanda Tg geninin de lokalizasyonudur. Hastalık, otozomal resesif geçişlidir (10).

Tiroid beta reseptörlerinin koklea ve işitmeyle ilgili beyin alanlarında yer aldığı bilinmektedir. Genel popülasyonda saptanan % 0,24 oranına karşılık, tarama programları ile tanı konulan ve erken tedavi başlanan konjenital hipotiroidili bir grupta yapılan retrospektif çalışmada % 20 oranında işitme kaybı sapanmıştır (73). Bu grubta, tedavinin hayatın üçüncü haftasına kadar ertelendiği kişilerde işitme kayıpları ile birlikte konuşma ve okuma sorunlarının da sebat ettiği bildirilmiştir.

Tiroid bezinin TSH'a cevapsızlığı

Tiroid bezinin TSH'a cevapsızlığı, guatrsız konjenital hipotiroidi vakalarında bildirilmiştir (10). Serum TSH değerleri yüksektir ve eksojen TSH stimülasyonuna normal tiroid cevabı alınamaz. Tiroid bezinde TSH reseptörlerinin TSH bağlayan bölgesinde mütasyon varlığı gösterilmiştir.

Tiroid hormonlarına periferik doku direnci

Bazı konjenital hipotiroidi vakaları ise tiroid hormonuna periferik direnç nedeniyle T3, T4 ve TSH'nun yüksek oluşu ile karakterizedir ve bu durum ilk olarak 1967' de Refetoff tarafından aynı adı taşıyan bir sendrom olarak üç sağırdilsiz kardeşle bildirmiştir (15,75). Tiroid hormonuna direnç insidansı 1/50000 canlı doğumdur (74).

Periferik direnç durumunda serum T3, T4 değerleri oldukça yüksek, TSH değerleri ise normal veya hafif yüksek olmaktadır. Yüksek tiroid hormon değerlerine rağmen TSH, TRH uyarısı ile artmakta ve TSH süpresyonu için normalden daha yüksek tiroid hormon seviyesi gerekmektedir (74). Nükleer T3 reseptör proteinlerinin iki geninde (17. Kromozomda alfa- reseptör gen ve 3. Kromozomda beta reseptör gen) defekt sonucu, dokularda değişik oranlarda bulunan T3 alfa-1 ve beta-1 reseptörlerinde cevapsızlık ortaya çıkmaktadır. Esas olarak beta genindeki mütasyon sorumludur. Bu durum yenidoğan tarama programlarında da T4'de yükseklik ve TSH 'da ise hafif yükseklik veya normal değerler nedeni ile saptanamamaktadır.

Endemik guatr

Endemik guatr ve kretinizm, diyetle iyot eksikliğinin önlenemediği bölgelerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Endemik kretinizmin iki ciddi tipi vardır.

1- *Hipotiroidi semptomları ile birlikte olan miksödematöz kretinizm:* Büyüme geriliği, miksödem, mental retardasyon ve daha küçük bir guatr bulunur.

2- *Nörolojik semptomların ağır bastığı nörolojik kretinizm:* Zeka geriliği, sağır-dilsizlik, ataksi, strabismus, serebral dipleji gibi bozukluklar ön plandadır.

2-) Sekonder ve tersiyer hipotiroidi (Santral hipotiroidi)

Santral hipotiroidi oldukça nadirdir. Konjenital hipotiroidilerin % 5'inden daha azını oluşturur. Santral hipotiroidi hipofizer (sekonder) veya hipotalamik (tersiyer) nedenlere bağlı tiroid fonksiyon bozukluğudur (36,67,76). TSH'nin kalitatif yada kantitatif olarak yetersiz olduğu hipofizer kaynaklı konjenital hipotiroidi (sekonder hipotiroidi) insidansı yaklaşık 1/29000 canlı yenidoğan iken, hipotalamus kaynaklı konjenital hipotiroidi (tersiyer hipotiroidi)

insidansı ise 1/110000 olarak saptanmıştır (77). Hipotalamik kaynaklı tersiyer hipotiroidide; hipotalamusun gelişim defektleri, izole TRH eksikliği veya reseptör cevapsızlığı söz konusu olabilir.

TRH'da benzer patoloji yada TRH reseptörlerinde bir anomalinin olduğu tersiyer hipotiroidide, TRH infüzyonuna ani bir TSH yükselme cevabı vardır (10,77). Santral hipotiroidiler geçici veya kalıcı olabilir. Yenidoğanda mikropenis veya hipoglisemi varlığında, santral bir etiyojiden şüphelenilir. Düşük T4 ile birlikte düşük veya normal TSH varlığı bulguları ile geçici tiroid disfonksiyonlarıyla benzer tablosu nedeniyle tarama programlarında tanı atlama ihtimali yüksektir. İzole TSH veya TRH defisiti nadirdir; hipofizer aplazi, septooptik displazi gibi tablolar da sekonder veya tersiyer hipotiroidi şeklinde klinik tablo oluşturabilmektedir.

Maternal antitiroid ilaç kullanımı neonatal guatröz hipotiroidiye yol açabilir. İyodür, tiyokarbamid, potasyum perklorat, amiodaron gibi ilaçlar ile neonatal guatr arasında ilişki vardır ve yüksek dozlarda uzun süre kullanım bu riski arttırmaktadır (10). Topikal iyotlu antiseptikler, iyot içeren alkol solüsyonlarının çok miktarda ve rutin olarak kullanılmasının geçici tiroid disfonksiyonuna yol açtığı, tiroid tarama testlerini bozduğu, özellikle pretermlerde yakın takip gerektiği bildirilmiştir (78). Maternal otoimmün tiroiditli anne çocuklarında geçici konjenital hipotiroidi olabilmektedir; bir çalışmada konjenital hipotiroidili çocukların annelerinde otoimmün tiroid hastalığı prevalansı % 20 olarak saptanmıştır (79).

3-)Geçici tiroid fonksiyon bozukluları

Neonatal hipotiroidi tarama programları içerisinde veya kliniklerde saptanan hipotiroidi vakalarının bir bölümü geçici özellik taşır (36,80,81). Geçici yenidoğan tiroid disfonksiyonları, kalıcı bozukluklardan ayırt edilmelidir. Taramalar sırasında ortaya çıkan fakat sonraki günler, haftalar ya da aylarda normale dönen çeşitli tiroid fonksiyon bozuklukları vardır (38). Bu infantlardaki

tarama sonuçları kalıcı konjenital hipotiroidi bulgularını taklit ederek hatalı tanıya yol açabilir.

Geçici primer hipotiroidi

Prevalansı Avrupa'da 1/2000-1/8000, ABD'de 1/50000 olduğu bildirilmiştir. İnsidans diyetle iyot desteği yetersiz olan yerlerde, ülkemizde Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgelerinde yüksektir (38,82). Bu bölgelerdeki taramalarda TSH değerleri yüksek seyretmekte, dolayısıyla tarama programında geri çağırılma oranları artmaktadır. Yalancı pozitiflik oranında, iyot eksiklik oranının ağırlığı ile paralellik gösterir.

Günlük iyot ihtiyacının % 90'ı gıdalardan, %10'u içme sularından sağlanır. Genel olarak, dünyada tiroid hormon bozukluklarının en sık sebebi, iyot eksikliğidir (83, 46). Erişkinde günde en az 1mcg/kg iyot alınması gerekmektedir. Yenidoğan ve süt çocukluğunun ilk aylarında ihtiyaç 5 mcg/kg'dır ve miktar vücut ağırlığına oranla erişkine göre daha yüksektir (46). Günlük iyot alımı normal sınırlar altına inince, TSH sekresyonu ve tiroid bezinde iyot tutulumu artar. İyot eksikliği sürdükçe tiroid bezi büyür ve guatr oluşur. Dünya nüfusunun yaklaşık % 30'nun iyot eksikliği riski altında yaşamakta olduğu ve yaklaşık 5.7 milyon çocukta kretinizm geliştiği bilinmektedir (46,84). Yenidoğan döneminde mental gelişimi olumsuz etkilemesi nedeniyle riskli bölgelerde anne ile birlikte yenidoğan bebeğin de iyot alımı değerlendirilmelidir.

Serumda, genellikle T4 düşük, T3 ve TSH artmıştır ancak değerler normal içinde de olabilir. İdrar iyot düzeylerindeki düşüklük, diyetle yetersiz iyot alımının, önemli bir neden olduğu görüşünü desteklemektedir (10). İnsidans gestasyonel yaş ile ters orantılıdır ve pretermelerde daha yüksektir.

Prenatal ve postnatal aşırı iyota maruz kalma, geçici hipotiroidinin önemli bir sebebidir. Radyolojik kontrast maddeler, amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar, gebelikte, laktasyonda, cerrahi girişimlerde iyotlu lokal antiseptiklerin aşırı kullanımı, pediatrik kardiyak kateterizasyon sırasında iyot içeren kontrast

madde alımı sonucu yenidoğanlar aşırı iyota maruz kalır (85,86). Yüksek doz iyot alımı sonucunda gelişen geçici hipotiroidi, Wolff-Chaikoff etkisi olarak adlandırılır.

Gebeliği sırasında uzun süre iyodür içeren astma ilacı kullanan bir gebede gebeliğin 28.haftasında saptanan fetal guatr vakası bildirilmiştir (87). Alınan iyot plasentayı kolayca geçerek tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. Geçici primer hipotiroidi pretermelerde daha sıktır ve doğum tartısı ile ters orantılıdır.

İyot alımının yeterli olduğu bölgelerde, geçici hipotiroidi insidansı ortalama 1/40000 gibi düşük değerlerdedir. Bu bölgelerde etiolojide rol alan en sık sebep antitiroid ilaçlar ve anneden fetusa geçen TSH reseptör blokan antikordur. Antitiroid ilaçlar (tiyoüre deriveleri olan propiltiyoürasil, metimazol, karbimazol) plasentayı geçerek hipotiroidiye yol açabilir (15).

Blokan antikordur neden olduğu geçici hipotiroidi insidansı İsviçre’ de yapılan bir çalışmada 1/310000, ABD’de 1/180000-221000 olarak bildirilmiştir (79,88). Bu tip geçici hipotiroidide IgG tipi blokan antikordur TSH’ın reseptörlerine fiksasyonunu engellemektedir. Bu antikordur, fetal serumda uzun süre yüksek seyrederek ve diğer kardeşlerde de saptanabilir (88). Antikor saptanan yenidoğanlar tiroid hormon ile destek tedavisine alınmalıdır (15,88).

Geçici hipotiroidi

Serum T4 seviyeleri gestasyonel yaşla birlikte arttığı için, pretermelerde değişik derecelerde hipotiroidi vardır (11,89). Termelerin % 95-98’ inde T4 değeri 6.5 mcg/dl’nin üzerindeyken, pretermelerin %25’inde değeri 6.5mcg/dl’nin altındadır. 30 haftanın altındaki pretermelerin ise % 50’sinde bu düşük değeri saptanmıştır (15). Bir çalışmada çok düşük doğum tartılı pretermelerde geçici hipotiroidi insidansı % 85 olarak bildirilmiştir (63)

Serumda düşük T4 ve normal TSH ile karakterize olan geçici hipotiroidide, serum FT4 seviyeleri çok düşüktür. Bununla birlikte FT4

düzeyinin daha az etkilendiği, pretermelerde de normal sınırlarda seyrettiği de ileri sürülmüştür (90). Geçici hipotiroksineminin hipotalamik cevapsızlık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. TSH değerlerinin de gestasyonel yaşla arttığı da göz önüne alınırsa bazı pretermeler düşük T4 ve düşük TSH düzeyleri ile tersiyer hipotiroidiye benzemektedir. Geçici hipotiroksineminin 4-8 hafta içinde gerilemesi ile kalıcı tersiyer hipotiroididen ayırt edilir.

Respiratuar distres sendromlu preterm vakalarının değerlendirildiği bir çalışma grubunda çalışmadaki pretermelerin % 35'inde serum T4 değeri 3 mcg/dl değerinin altında idi. Geçici hipotiroksinemi artmış neonatal mortalite insidansı ve intraventriküler kanama riski ile de ilişkili bulunmuştur (63). Prematürite hipotiroksineminin serebral beyaz cevher hasarlanmasına yol açarak mental motor defisit oluşumuna zemin hazırladığı öne sürülmüştür (65).

Çok düşük doğum tartılı pretermelerde, yenidoğan döneminde relatif bir adrenal yetmezlik tablosu vardır ve bu gruba verilecek tiroid hormonunun, teorik olarak adrenal yetmezlik riskini arttıracığı da düşünülmektedir(158). Geçici hipotiroksinemi ile mortalite arasındaki ilişkiye rağmen pretermelerdeki geçici hipotiroksinemide tedavi konusunda farklı görüşler vardır(15,63).

Geçici hipertropinemi

Serum TSH değerleri yüksek fakat T4 değeri normal sınırlar içindedir. Tiroid fonksiyon testleri TSH yüksekliği dışında normaldir ve bu değerlerin de 3 ila 9 ay içinde normalleşmesi beklenir (15).

Japonya'da idiyopatik hipertropineminin prevalansı 1/16000-19000 yenidoğan iken, Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha düşük oranlar bildirilmektedir. İskoçya'da yapılan bir taramada geçici TSH yüksekliği insidansı % 25.6 olarak saptanmış ve bunlarında % 14,8'inde doğumsal malformasyon varlığı bildirilmiştir (91). Fetal dönemde maruz kalınan antitiroid ilaçlar, iyot alımında fazlalık, TSH'a tiroid bezi cevabında gecikme, TSH sekresyonunun feed

back kontrolünde bozukluk sebebler arasında sayılmaktadır ancak etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır.

Ektopik guatr ve tiroid disgenezisi ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Tedavi gerekmemekle birlikte, özellikle süt çocukluğu döneminde yakın takip gerekmektedir.

Düşük T3 sendromu

Enfeksiyon, solunum sıkıntısı, uzun süren açlık, cerrahi girişim, travma, miyokard enfarktüsü gibi durumlarda T4'ün T3'e dönüşüm hızının azalmasına bağlı T3 düzeyi geçici olarak düşüktür (92). İlk olarak 1973'te Sullivan ve ark. ciddi ve uzamış hastalığı olan bir vakada serum ve dokularda T3 eksikliği saptamış ve bu durumu "ötiroid hasta" olarak tanımlamıştır. Serum T3 değeri düşük, r-T3 düzeyi ise yüksektir. Gestasyonel yaşı 34 haftanın altındaki infantlarda da gestasyon haftası ile ters orantılı olarak artan respiratuar distress sendromu, doğum travması, hipoksi, hipoglisemi hipokalsemi, enfeksiyon, T4'den T3'e dönüşüm hızını azaltır.

Pretermelerde, postnatal ilk haftalarda belirgin olan düşük T3 değerlerinin, karaciğerde T4'ten T3'e dönüşüm hızındaki yetersizliğin sonucu olduğu düşünülmektedir (15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör Nekroz Faktör-alfa gibi sitokinlerdeki artışın da ötiroid hasta sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (92).

T3 düşüklüğü postnatal 6-8 hafta sebat eder ve tedavi gerektirmez. Tedavi amacıyla bazı infantlarda verilen T4 ise, r-T3 seviyesini artırırken T3'ü etkilemez (15).

Tablo VII: Konjenital Hipotiroidinin etyolojik Sınıflandırılması

<p><u>Kalıcı Hipotiroidi</u></p> <p><u>1-) Primer hipotiroidi</u></p> <p>A-)Tiroidin defektif embiyogenezi</p> <p>1-) Agenezis (Atrezis)</p> <p>2-)Disgenezis</p> <p>a-)Normal yerinde bulunan tiroid (hipoplazi)</p> <p>b-)Aşağı inmş veya ektopik tiroid bezi</p> <p>B-)Sentez ve metabolizmada doğumsal defekt (ailesel dishormonogenez)</p> <p>1- İyodür yakalama defekti</p> <p>2-)İyodür organifikasyon defekti</p> <p>a-)Sağırılık olmaksızın</p> <p>b-)Sağırılık ile birlikte (Pendred sendromu)</p> <p>3-)İyodotirozinlerin birleşme defekti</p> <p>4-)Deiyodinasyon defekti</p> <p>a-)Genel</p> <p>b-)Tiroid bezine sınırlı</p> <p>c-) Periferik dokulara sınırlı</p> <p>5-)Tiroglobülin sentez defekti</p> <p>6-)Tiroid hormonlarına periferik doku direnci</p> <p>7-)Tiroid bezinin TSH'a cevapsızlığı</p> <p>C-) Maternal guatrojenlere maruziyet sonucu gelişen guatröz kretinizm</p> <p>D-)İyot eksikliği (endemik guatr)</p>	<p><u>2-)Sekonder ve tersiyer hipotiroidi</u></p> <p>A-) TSH eksikliği</p> <p>B-) TRH eksikliği</p> <p><u>3-) Geçici tiroid fonksiyon bozuklukları</u></p> <p>A-)Tiroid fonksiyonlarında geçici bozukluklar</p> <p>-Geçici primer hipotiroidi</p> <p>-Geçici hipotiroidoksiemi</p> <p>- Geçici hipertropinemi</p> <p>-Düşük T3 sendromu</p> <p>B-)Maternal faktörler</p> <p>-Annede otoimmün tiroidit</p> <p>-Annenin gebelik sırasında guatrojen ilaçlara maruz kalması</p>
--	--

7.16. KLİNİK BULGULAR

Konjenital hipotirodinin klinik bulguları sıklıkla doğumda yoktur veya gözden kaçacak kadar hafiftir. Klinik bulgulara göre tanı 6-12. haftalar ya da daha geç döneme kadar geçikebilir. Yenidoğan döneminde vakaların % 10'una tanı konulabilirken, tanı 3-4 yaşına kadar geçikebilir. Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) nöronların büyümesinde gecikme, aksodentritik bağlantılarda azalma, myelinazasyonda bozulma gibi hasarlar çok büyük oranda doğum ile tedavinin başlaması arasında geçen sürede meydana geldiği için kesin tanının olabildiğince erken konması önem kazanmaktadır. Konjenital hipotiroidideki klinik bulgular Tablo VIII'de özetlenmiştir(16).

Erken klinik bulgulara arasında hipotoni, letarji, periorbital ödem, geniş arka fontanel (çap> 1cm), beslenme güçlükleri, solunum sıkıntısı, peroral siyanoz, uzamış sarılık, vokal kordlardaki ödeme bağlı kalın boğuk sesle ağlama, deri kuruluğu, kaba kırılğan ve seyrek saçlar, konstipasyon, sebat eden hipotermi, umblikal herni sayılabilir.

Büyük ve dışarıda tutulan bir dil, abdominal şişkinlik, hiporefleksi, bradikardi, büyümede duraklama da bulgular arasında sayılabilir. Hipotiroidili bebeklerde demir tedavisine cevapsız anemi sık bir bulgudur.

Hipotiroidinin klasik bulguları 6. aydan sonra belirgin olmaktadır. Burun kökünde basıklık, dar alın, şiş göz kapakları, soğuk kuru deri, kaba saçlar gibi bulguları içeren dokularda miksödem artışına bağlı tipik yüz görünümü vardır.

Ağır hipotiroidide EKG ve EEG'de düşük voltaj, iletim zamanında uzama, kardiomegali ender olarak da atrioventriküler tam blok gibi bulgular vardır. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu hiponatremiye yol açabilir. Glomerül filtrasyon hızı, hepatik metabolizma azalmıştır. İnhalasyon anesteziklerle de solunum ve MSS depresyonunun arttığı göz önünde tutularak genel anestezi alması gereken konjenital hipotiroidili vakalarda anestezi madde dozlarında dikkatli olunmalıdır (16,93,).

Konjenital hipotiroidi tanısında tiroid hormon ölçümlerinin yanısıra, kemik olgunlaşması hakkında aydınlatıcı olan diz ve ayağın radyolojik olarak değerlendirilmesi önemlidir. Kalkaneus ve talusun kemikleşme merkezleri çıkmış ise 26-28 , distal femurun epifizleri çıkmış ise 34-36, proksimal tibial epifiz yeni çıkmış ise 37-38 , küçük distal epifiz çıkmış ise 31-33 gebelik haftasını gösterir (10,94). Kemik matürasyonunda gecikme olguların % 40-73'ünde görülmektedir. Kemik matürasyonunda gecikme prenatal başlangıcı gösterir ve genellikle sebep agenezi olup olumsuz prognoz işaretidir. Kemik yaşının geri olmaması hafif-perinatal bir nedeni gösterebilir (95,96).

3000 gr ya da üzerindeki bir yenidoğanda distal femoral epifizi, 2500-3000 gram arasındaki bir yenidoğanda distal femoral ve proksimal tibial epifizin yokluğu intrauterin tiroid hormon eksikliği lehine değerlendirilebilir. Femur alt ucu ve tibia üst ucu epifizlerinin toplam alanı 0.05 cm²'den küçük olması kemik matürasyon gecikmesi lehine olan bulgudur (10,97).

Konjenital hipotiroidili vakalarda tiroid dışı konjenital anomaliler oldukça sıktır. Yapılan tarama çalışmalarında vakaların % 20 ile % 32'sinde bir veya daha fazla malformasyon olduğu bildirilmiştir (98-101). Bu oran toplumun genelinde konjenital malformasyon insidansının % 3.2 olduğu gözönünde tutulursa oldukça yüksektir. Enterasan olarak geçici TSH yüksekliği saptanan vakalarda konjenital malformasyon oranı incelenmiş ve oran % 31 olarak aynı tarama grubundaki konjenital hipotiroidilere göre yüksek bulunmuştur (91). Bu vakalardaki TSH artışı malformasyon oranı arasındaki ilişkinin anlamlılığı, vakaların yüksek TSH düzeylerinin test sırasında doğumsal defektle ilişkili artan strese bağlı olup olmadığı da tartışılmaktadır. Down sendromlu 1130 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada kalıcı konjenital hipotiroidi insidansının 1/141 yani normal popülasyona göre 28 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (99,102). Kardiak malformasyonlar daha sık görülür. Asimetrik ağlama yüzü, timik hipoplazi (Di George), hipoparatiroidi, konjenital kalp hastalığı, dismorfik bulgular, konuşma bozukluğu, mental retardasyon ve büyüme geriliği ile seyreden geniş bir spektrum 22q11.2 delesyonu ile birlikte bulunmaktadır (103). Trabzon'da yapılan

ve Down sendronlu 31 çocuğun incelendiği bir çalışmada 24 vakanın 3'ünde (%12.5) kalıcı hipotiroidi saptanmıştır (104). Down sendromunda, artmış edinsel hipotiroidi riski nedeni ile, aralıklı olarak tiroid hormon testlerinin tekrarı önerilmektedir.

Tanıda klinik bulguların yararının çok az olması, erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi tanısında tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır. İntrauterin etkilenme nedeniyle erken tedaviyle bile dūřuk dūzeyde beyin hasarı olabileceği bildirilse de tarama programlarıyla erken tanı konan ve tedaviye başlanan vakalarda mental retardasyonun önlendiği ya da en aza indirildiği bilinmektedir (12,31,68).

Tablo VIII: Konjenital Hipotiroidide Klinik bulgular (16)

Nörolojik bulgular	-Psikomotor greilik -Letarji -İnfantil hipotoni
Solunum sistemi bulguları	-Apne , siyanoz -Nazal obstrüksiyon -Gürültülü solunum -Respiratuardistres sendromu
Kardiovasküler bulgular	-Kardiomegali -Bradikardi
Gastrointestinal bulgular	-Konstipasyon -Mekonyum çıkışının gecikmesi -Diş çıkmasında gecikme -Beslenme güçlükleri -Geniş batın -Makroglossi -Umbilikal herni
Deri bulguları	-Karotenemi -Kaba, kırılğan saçlar -Kuru,soğuk ve pullanmış deri -Ekstremitelerde ve genital bölgede ödem -Miksödem -Düşük saç çizgisi
İskelet-kas sistemi bulguları	-Kısa ekstremiteler -Kısa, kalın boyun -Alt ekstremitelerde psödohipertrofi -Normal veya artmış baş çevresi -Normal vücut tartısına karşın düşük boy uzunluğu -Fontanellerin geniş olması

7.17. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olan laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerini kapsar:

1-)Endokrin testler: Bebeklerde serum total ve serbest T3, T4, TSH ve Tiroglobülin düzeyi ölçümü yapılır (66,67,105-6). TSH ve Tg düzeyleri tiroid agenezi, hipoplazi, ektopi veya dishormonogenezi tahmin ettirebilir. Tg düzeyi agenez, hipoplazi ve Tg sentez defektinde düşük, ektopide biraz yüksek, iyot eksikliği ve dishormonogenezde oldukça yüksek bulunmaktadır. Dishormonogenezde genellikle 600 ng/ml üzerinde bulunmuştur (107).

Elde edilen tiroid fonksiyon testleri yorumlanırken gebelik haftası, postnatal yaş, bebeğin hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar yöntemleri dikkate alınmalıdır.

İhtiyaç duyulan olgularda TRH testi yapılabilir (37,107). İntravenöz verilen TRH sonrası (7mcg/kg) TSH düzeyinde 30 dakika sonra artma (en az 2mIU/ml) daha sonra 90 dakika içinde normal değere dönme beklenir (17). TRH testi primer ve santral hipotiroidi ayırımında yol göstericidir. TRH ile TSH'un 35 üzerine çıkması abartılı cevap olarak yorumlanır ve primer hipotiroidiyi destekler. Cevap alınmaz ise hipofizer problem vardır. Normal ve/veya uzayan (60, 120 dk) TSH cevabı hipotalamik TRH eksikliğini destekler. Ayrıca 4. saatte yeterli T4 düzeyinin oluşmasında TRH eksikliğini gösterebilir(107).

2-) İyot tutulumu: Oral veya intravenöz I-131 veya I-123 verilerek , tiroid bezinin iyotu yakalama oranı değerlendirilir.

3-)Tiroid Sintigrafisi: İyot-123 veya teknesyum 99 ile yapılır (108-110). Tiroid bezinin anatomik değerlendirilmesinde sintigrafik inceleme iyi bir modalitedir. Bununla birlikte, TSH-blokan antikor veya iyot yakalama kusuru varlığında yetersiz görüntü alındığı, yenidoğanın gama-irradiyasyonun onkojenik etkisine maruz kaldığında göz önünde tutulmalıdır (111).Tiroid sintigrafisi maliyet, yapılabilirlik, tedaviyi etkilemesi bakımından tiroid ultrasonografisine göre

dezavantajlıdır (72).Ancak sintigrafik çalışmalar ektopik tiroid dokusunu göstermede ultrasonddan daha etkilidir(112).

4-)Tiroid antikorlarının ölçümü: Tiroid antimikrozomal, antitiroid peroksidaz, antitiroglobülin antikorlar, tiroid uyarıcı antikor, TSH bağlanmasını bloke edici antikorlar ölçülebilir.

5-)Tiroid hormon bağlayıcı protein ölçümü

6-)Tiroid ultrasonografisi: Ultrasonografinin(US) tıp alanında kullanımına 1950'li yıllarda başlanılmıştır. US yoğunluk farkı ve bununla ilişkili olarak akustik fark gösteren yapıların farklı eko vermesinden faydalanılarak uygulanan, radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir.

Diagnostik US'de kulağın işitebileceğinden daha yüksek frekanslı sese (2-10 MHz) ihtiyaç vardır. Bu yüksek frekanslı sesi elde edebilmek için mekanik ve elektrik enerjilerinin birbirine çevrilmesi temeline dayanan piezoelektrik olayından yararlanır. Enerji çevirici olarak transducer adı verilen seramik diskler kullanılır. Çeviriciler, ses dalgasını oluşturur ve geriye doğru toplar. Rutin uygulamada kullanılan çeviriciler real-time şeklindedir. Çeviriciler prob olarak adlandırılan bir başlıkla taşınmaktadır (118).

Tiroid bezinin boyutlarının doğru bir şekilde belirlenmesi, tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi, iyot eksikliği ile ilgili sorunların yaşandığı coğrafi bölgelerin taranması ve radyoiyodür tedavisi için doz ayarlanmasında faydalı olmaktadır (72,119-121,123). US erişkinlerde daha sık olmak üzere tiroidin solid ve kistik yapılarının ayırımında, ekstratiroidal lezyonların intratiroidal yapılardan ayırt edilmesinde etkili bir yöntemdir (122). Yenidoğan dönemi de dahil her yaşta oldukça güvenilir bir yöntem olan tiroid volümü hesaplanır ve bezin ekojenitesi değerlendirilir.(72)

Yüksek rezolüsyonlu gerçek zamanlı tiroid US kolay uygulanan, non-invazif bir görüntüleme yöntemi olup yenidoğan tarama testlerinde özellikle yüksek TSH değeri elde edilen vakalarda yararlı olmaktadır(123).

Tiroid US'i özellikle konjenital hipotiroidi tarama programlarında hipotiroidi saptanan yenidoğanlarda etiyojolojiyi aydınlatmada, ektopi ve agenezisi göstermede yararlıdır (111,121,123). US ile elde edilen sonuç ile gerçek tiroid volumü arasında +- % 10 gibi bir fark olabileceği ileri sürülmüştür. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada bir grupta aynı gözlemcinin farklı ölçümlerinde % 8.4+-6.7, farklı gözlemciler arasında ise %13.3+- 8.2 gibi bir farklılık varlığı bildirilmiştir (124).

Son yıllarda ektopik tiroid için sintigrafik çalışmayla tesbit edilemeyen tiroid dokusunun tesbitinde doppler US 'nin daha yararlı olduğu gösterilmiştir (123,125).

Tiroid volumünün hesaplanmasında Brunn formülü kullanılır (121). Ovoid hacmi formülünden yararlanarak her iki lob içinde ayrı ayrı üç boyut (b1=en, b2=boy, b3=derinlik ölçülür ve milimetre cinsinden olan üç boyut birbirleri ile çarpılır. Elde edilen sonuç 0.523 (=pi/6) katsayısı ile bir kez daha çarpma işlemi uygulanır (b1xb2xb3x0.523). Her iki lobun volümleri toplanarak bezin toplam volümü elde edilir (84, 121, 126).

Yenidoğa normal tiroid volümü Chanoine ve arkadaşları 0.83+-0.38 ml olarak bulmuşlardır (127). Onuncu persentil değeri 0.4, 90 persentili 1.25, 97 persentili 1.5 ml olarak belirlenmiştir. Alt değer hipoplazi üst değer ise guatr kriteri olarak kullanılır. Glioner ve ark. 0.78+-0.04, Böhler ve ark. 0.76 ml, Kurtoğlu ve ark. 0.79 ml (median değer) olarak bildirmişlerdir (128). Ares ve ark. prematürlerdeki normal değerleri saptamışlardır (129).

7.18. YARDIMCI TETKİKLER

1-)Diğer laboratuvar bulgular: Konjenital hipotiroidili bebeklerde hipoglisemi, kreatinin yüksekliği, hiponatremi, alfa fetoprotein yüksekliği, EKG’de bradikardi, voltaj düşüklüğü, QT uzaması, R dalgasından sonra basık ve uzun T dalgası (kubbe-minare bulgusu) saptanabilir (113-116). Sözü edilen EKG bulguları yenidoğan döneminde fazla belirgin olmayıp tanı ve tedavisi geciken olgularda görülmektedir (117).

2-)Moleküler ve genetik çalışmalar: Hastalarda TSH reseptör, TTF1, TTF2,PAX-8 (T-24), DUOX 1-2, Pendrin gen mutasyonları çalışılabilir.

3-)Annenin incelenmesi: Annede guatr, iyot eksikliği, iyot yüklenmesi ,tiroid disgenezi, Hashimoto ve Graves Hastalığı araştırılır. Annede, fetusta ve yenidoğanda TSH reseptör antikorları çalışılabilir.

7.19. YENİDOĞAN KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TARAMA PROGRAMLARI

Konjenital hipotiroidili vakalar çoğunlukla doğumda asemptomattır. Tedavide gecikmenin neden olabileceği ciddi klinik tablo gözönünde tutulduğunda, yenidoğan tarama programları ile erken tanı ve olabildiğince erken tedavinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

1972 yılında ilk kez Quebec’de ön çalışma olarak başlatılan konjenital hipotiroidi için yenidoğan tarama programları Pittsburg’da ve Avrupa’nın birçok ülkesinde ve Asya’da rutin olarak başlatıldı (68). Ülkemizde ise geniş vaka grubunda konjenital hipotiroidi tarama çalışması ilk kez Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde Hatemi ve ark. tarafından yapılmış ve insidans 1/3386 olarak saptanmıştır. Yordam ve ark.(130) Aralık 1991-Aralık 1992 arasındaki dönemde 30097 yenidoğanı kapsayan bir pilot çalışmada 1/2736 gibi yüksek bir insidans bildirmiştir.

Konjenital hipotiroidi tarama programlarında tiroid hormonlarının ölçümü, hayatın ilk günlerinde topuktan alınarak filtre kağıdına emdirilmiş kanda

yapılmaktadır. Bazı ülkelerde sadece TSH ölçümü yapılmakta, yüksek TSH varlığında T4 ölçümü de en kısa sürede eklenmektedir. Sadece T4 ölçümünde ise yalancı pozitiflik oranı % 3-4'dür. Kuzey Amerika'daki tarama programlarında T4 ve takiben TSH'ı kullanırken, Avrupa ve Japonya'da primer TSH taraması rutin kullanımdadır (131). Primer TSH taramasında santral hipotiroidi, gecikmiş TSH cevabı primer hipotiroidi, primer T4 taramasında ise kompanse hipotiroidi atlanabilmektedir. Farklı tarama metodları nedeniyle farklı tanı oranları elde edilmektedir. T4 ve TSH'un birlikte kullanılmasının birçok avantajları vardır. Tarama test sonuçlarına göre muhtemel tanılar şu şekildedir:

-Düşük T4 ve yüksek TSH: Konjenital (primer) hipotiroidi, geçici hipotiroidi

--Düşük T4 ve normal TSH: Prematürite, ötiroid hasta sendromu, TBG eksikliği, santral (hipotalamo-hipofizer) hipotiroidi, gecikmiş TSH cevabı ile birlikte primer hipotiroidi

-Düşük T4 ve düşük TSH: Santral hipotiroidi

-Normal T4 ve yüksek TSH: Kompanse hipotiroidi

-Yüksek T4 ve normal TSH : TBG aşırı yüksekliği, ailevi disalbuminamik hipertiroksinemi

Tarama programlarında bebeğe uygulanan kan transfüzyonunun T4'te yalancı artış, TSH düzeyinde yalancı bir düşüklüğe neden olabileceği, total parenteral beslenmenin (glukoz, lipid) ise TSH düzeyinde yalancı bir artışa yol açabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Bütün konjenital hipotiroidi vakalarının % 5'inden daha azını oluşturan santral hipotiroidi (sekonder ve tersiyer) vakalarını atlama olasılığı ikili test yöntemi ile azaltılmaktadır. Kompanse hipotiroidi, TBG eksikliği vakalarının tanınması yanında, ikili testin diğer bir avantajı da geriye çağırma oranını % 1'in altına düşürmesidir.

Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği yenidoğan konjenital hipotiroidi tarama programlarının diğer metabolik hastalıkların (fenilketonüri) tarama

programları ile birleştirerek masraf ve hata oranını azaltmayı önermiştir. Tarama testleri ile konjenital hipotiroidi tanısı alan bir yenidoğanın ekonomik maliyeti tedavide dahil olmak üzere, tedavisiz kalmış ve geç tanı almış bir hastanın maliyetinden çok dūřuktur. Mental geriliğin önlenebilen en sık sebebi olan konjenital hipotiroidinin erken tanı ve tedavisinin mümkün olması, maliyet/yarar oranının dūřklđ ve hem toplumsal hemde bireysel faydası nedeni ile yenidoğan tarama programlarının önemi ve gerekliliğini ortaya koymaktadır. Dünyada gelişmiş birçok ülkede konjenital hipotiroidi için yaygın tarama programları sürdürülmektedir.

Konjenital hipotiroidi tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte, bu hastalığın erken tanı ve tedavisi mümkün olmaktadır. Konjenital hipotiroidi tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte tiroid bezine ait en önemli sorun IDD olarak karşımıza çıkmaktadır ve yaklaşık dünyada bir milyar insanı etkilemektedir.

8. MATERYAL VE METOD

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji, Nükleer Tıp, Pediatri Anabilim dalları ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın işbirliği ile 01.11.2007- 15.03.2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışma Grubunun Seçilmesi:

Çalışmaya 01.11.2007- 30.12.2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve Yenidoğan Servisinde takip edilen, doğum kilosu 1400 gramın üzerinde olan, gebelik haftası 32- 41 hafta arasında olan 95 yenidoğan dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan yenidoğanların annelerinin gebelik öncesinde ve gebelikte tiroid hastalığı olmamasına, tiroid ile ilgili ilaç kullanmamasına, bilinen sistemik hastalığı olmamasına ve doğum eylemi sırasında iyot içeren antiseptiklere olabildiğince az ve kısa süre maruz kalmalarına ve bebeklerin doğumdan sonra iyot içeren antiseptiklere maruz kalmamalarına özen gösterildi.

Metod:

Bir form oluşturularak her bebeğin gebelik haftası, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, tiroid volümü, tiroid fonksiyon testleri, idrar iyot düzeyi, idrar ve tiroid fonksiyonları için kan alınma zamanları, anne yaşı, annenin gebelik sayısı, annenin sistemik hastalık yönünden durumu, annenin yaşadığı yer, bebeğin sürfaktan tedavisi alma durumu, SGA varlığı, cinsiyeti, konjenital malformasyon varlığı kayıt edildi.

Gebelik Haftası: Gebelik haftası son adet tarihi bilinenlerde son adet tarihine göre, son adet tarihi bilinmeyenlerde ve prematür ve SGA'sı olanlarda Ballard skorlamasına göre belirlendi.

Ağırlık ve Boy Ölçümü: Boy yatar pozisyonda özel bir düzenele, vücut ağırlığı ise çıplak olarak 0.001 kg duyarlı yenidoğan terazisi ile ölçüldü.

Baş Çevresi: Alın ortası hattından başlayan, kulak üzerinden geçen ve oksipital çıkıntının en çıkıntılı yerinden geçerek tekrar kulak üzerinden geçen ve alın orta hattında birleşen bir mezürle yapıldı.

Tiroid US:Tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirmesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Toshiba Powervision 6000 US aletinde, 7.5 mgHz'lik rezolüsyonlu lineer prob ile yapıldı.

Ölçüm işlemi sırasında yenidoğanlar boyunları ekstansiyona gelecek şekilde, supin pozisyonda değerlendirildi. Tiroid bezinin her iki lobunda en, boy, derinlik ve parankim ekosu değerlendirildi. Her lob için Brunn formülü kullanılarak ($en \times boy \times derinlik \times 0.523$) lob volümleri mililitre olarak elde edildi (121). Her iki lob için bulunan değerler toplanarak total tiroid volümü hesaplandı. Total volüm hesaplanırken istmus dikkate alınmadı. Bebeklerde 1.5 ml'nin üzerindeki tiroid volümleri anlamlı kabul edildi (132).

TT4,TT3,FT3,FT4,TSH Düzeyleri:

Bebeklerin TT4, TT3, FT4, FT3 ve TSH ölçümleri enzim immünassay yöntemi ile Architect İ 2000 SR cihazında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Tiroglobülin Düzeyi:

TG düzeyi ölçümü RIA yöntemi ile Gama Counter (Berthold Germany) cihazında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Bebek İdrar İyotu Tayin Metodu:

Bebeklerden idrar iyotu tayini için idrarlar, tiroid fonksiyonları ölçümü için alınan kanlar ile eş zamanlı olarak alındı. Alınan idrar numuneleri 2.5 ml'ye 1 damla olacak şekilde konsantre HCl ile muamele edildikten sonra santrifüj edilmeden -70 C'de saklandı.

İdrarda iyot düzeyi saptanacağı zaman -70 C'de dondurulan idrarlar çözüldü ve modifiye Sandell-Kolthoff metodu ile çalışıldı(133):

1-Çözülen idrar numuneleri karıştırıldı. 13x100 mm'lik test tüplerine 250 microlitre pipetle alındı. Standart seri hazırlandı: 1 microgram/ml iodin ihtiva eden standart solüsyondan 0, 5, 12.5, 25 ve 37.5 ml alındı. Son hacim deiyonize su ile 250 ml'ye tamamlandı. Bu şekilde sırasıyla 0, 2, 5, 10 ve 15 microgram/dl iodin ihtiva eden standartlar hazırlanmış oldu.

2-Standart ve numune tüplerine 750 microlitre chloric asit solüsyonu ilave edildi ve karıştırıldı. Tüpler 50-60 dakika 110-115 °C'de heating blockta bekletildi. Oluşan gaz bir su trombu aracılığı ile çekildi. Isıtma sırasında volüm değişikliği az veya yoktu. Eğer volüm azalması varsa deiyonize su ile 1ml'ye tamamlandı. Bunun için işaretli tüpler kullanıldı.

3- Numuneler oda ısısında getirildi. Daha sonra her tüpe 3.5 ml arsenious asit ilave edildi ve karıştırıldı. Yaklaşık 15 dakika oda ısısında bekletildi.

4- Her tüpe 350 microlitre ceric amonyum sülfat solüsyonu ilave edildi ve çabucak vortekslendi. Her tüpe 15-20 saniye aralıklarla ceric amonyum sülfat ilave edildi. Bunun için kronometre kullanıldı.

5- İlk tüpe ceric amonyum sülfat koyduktan tam 20 dakika sonra 405 nm'de absorbanları okundu. Okuma aralıkları ceric amonyum sülfatın konulma aralıkları ile aynı idi. Standart eğri kullanılarak numunelerdeki iyot miktarı hesaplandı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızın verileri SPSS (Versiyon:15.0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi, Kruskal-Wallis testi, Man Whitney U testi ve İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama±standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

İstatiksel analizler C.Ü.T.F. Bioistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

9. BULGULAR

Çalışma kapsamına Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım ve Servisinde takip edilen 1400 gram üzerinde doğum kilosuna, 32-41 hafta arası gebelik haftasına sahip, konjenital anomalisi ve annesinin bilinen bir sistemik hastalığı olmayan yenidoğanlar alındı.

Çalışmaya alınan yenidoğanların tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi yenidoğan taraması olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. İdrar iyot düzeyi tayini ise Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı.

Tablo IX: Çalışmaya alınan yenidoğanların demografik özellikler

Değişkenler	N	Ortalama
Anne yaşı (yıl)	95	27.07±5.63
Gebelik sayısı	95	2,13±1,37
Gestasyonel yaş (hafta)	95	36,32±2,38
Doğum kilosu (g)	95	2622,73±689,00
Bas çevresi (cm)	95	33,16±1,94
Boy (cm)	95	47,51±3,50

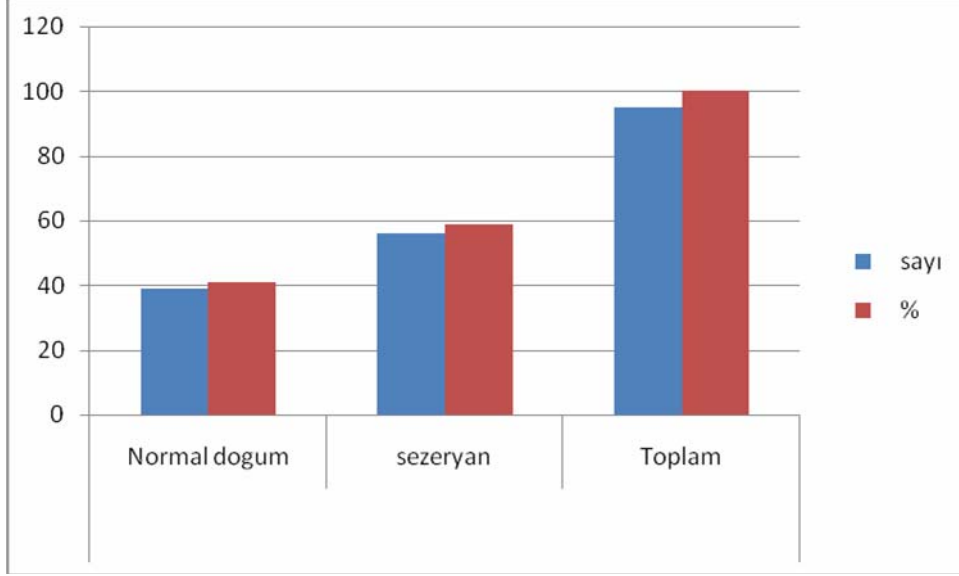
Toplam 95 vakanın ortalama anne yaşı 27.07± 5.63 yıl (17-41), gebelik sayısı 2.13± 1.37 (1-7) idi. Vakaların ortalama gebelik haftası 36.32 ±2.38 hafta (32-42), doğum kilosu 2622.73 ±689 gram (1400-4600), baş çevresi 33.16 ±1.94 cm (29-39), boyları 47.51± 3.50 cm (38-56) idi.

Tablo X: Çalışmaya alınan yenidoğanların ortalama laboratuvar bulguları

Değişken	N	Ortalama
TSH (μIU/ mL)	94	6.80±8.89
TT4 (μg/dL)	95	10.58±3.09
TT3 (ng/mL)	80	1.05±0.27
FT4 (ng/dL)	95	1.38±0.38
FT3 (pg/mL)	95	2.76±0.89
Tg (ng/mL)	95	141.03±130.19
Sağ lob (ml)	95	0.19±0.10
Sol lob (ml)	95	0.19±0.11
Total volum (ml)	95	0.38±0.20
Örnek alınma günü	95	6.16±3.54
İdrar iyotu (μg/ dL)	95	8.91±4.98

Çalışmaya alınan yenidoğanların ortalama TSH değerleri 6.80 ± 8.89 $\mu\text{IU/ mL}$ (0.55-56.23), TT4 10.58 ± 3.09 $\mu\text{g/dL}$ (2.60-20.64), TT3 1.05 ± 0.38 ng/mL (0.52-1.75), FT4 1.38 ± 0.38 ng/dL (0.57-3.28), FT3 2.76 ± 0.89 pg/mL (1.03-8.03), Tg $141,03 \pm 130.19$ ng/mL (10.41-936.00), sağ lob tiroid volümü 0.19 ± 0.10 ml (0.04-0.73), sol lob tiroid volümü 0.19 ± 0.11 ml (0.04-0.59), total tiroid volümü 0.38 ± 0.20 ml (0.09-1,32) ve tiroid fonksiyon testleri için kan ve idrar iyot düzeyi için idrar alınma günü ortalama 6.16 ± 3.54 gün (3-24) idi.

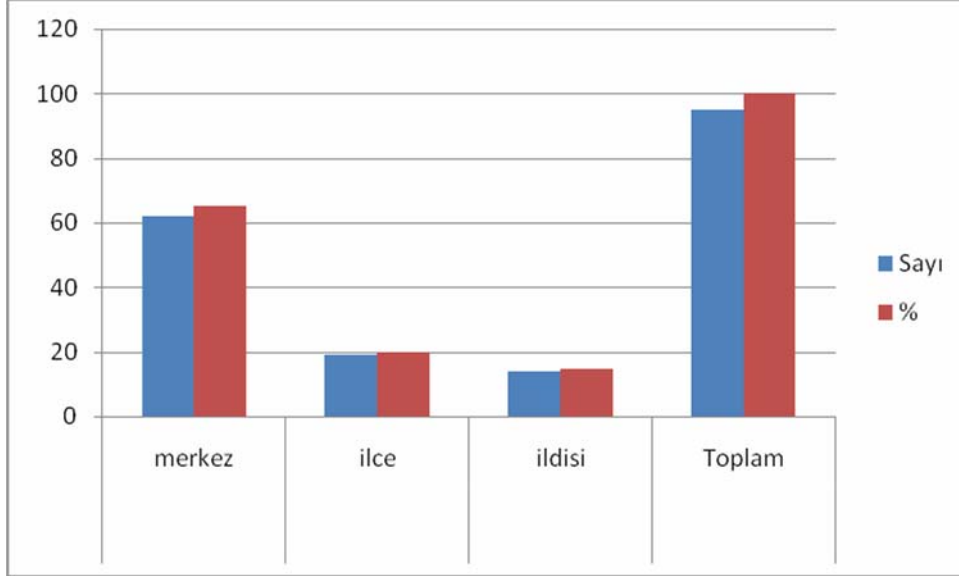
Grafik I: Hastaların doğum şekline göre dağılımları:



Çalışmaya alınan 95 yenidoğanın 39'u (%41.1) normal spontan vaginal yolla, 56'sı (%58.9) sezeryan ile doğmuştur.

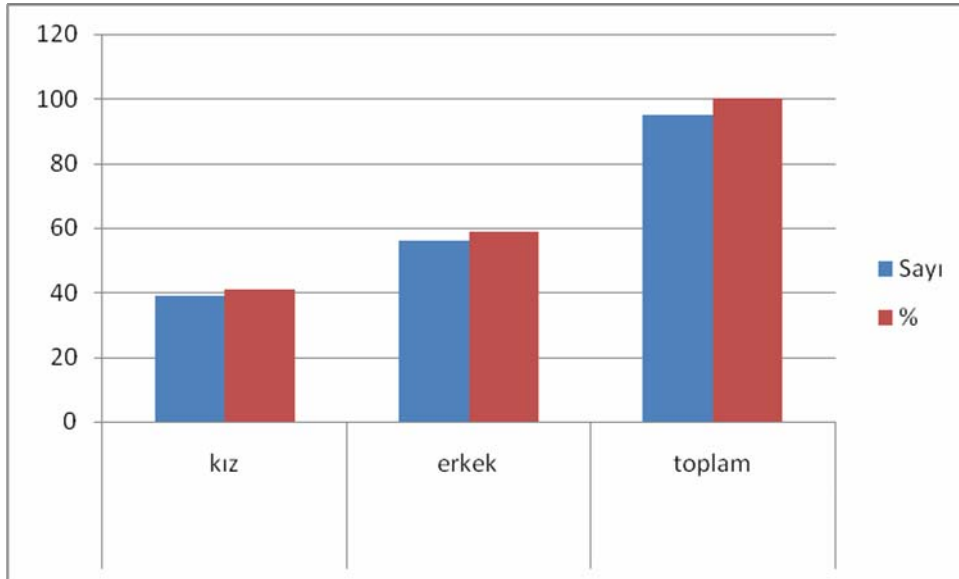
Grafik II: Hastaların geldiği yerlere göre

dağılımı:



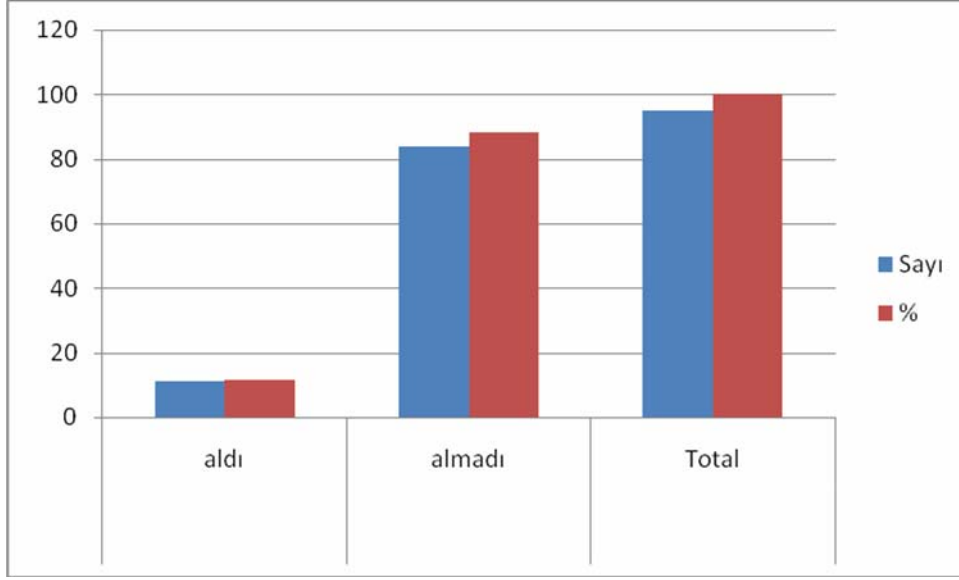
Çalışmaya alınan 95 yenidoğanın 62'si (%65.3) Sivas il merkezinden, 19'u (%20) Sivas ili ilçelerinden ve 14'ü (14.7) il dışından başvurmuştu.

Grafik III: Hastaların cinsiyete göre dağılımı



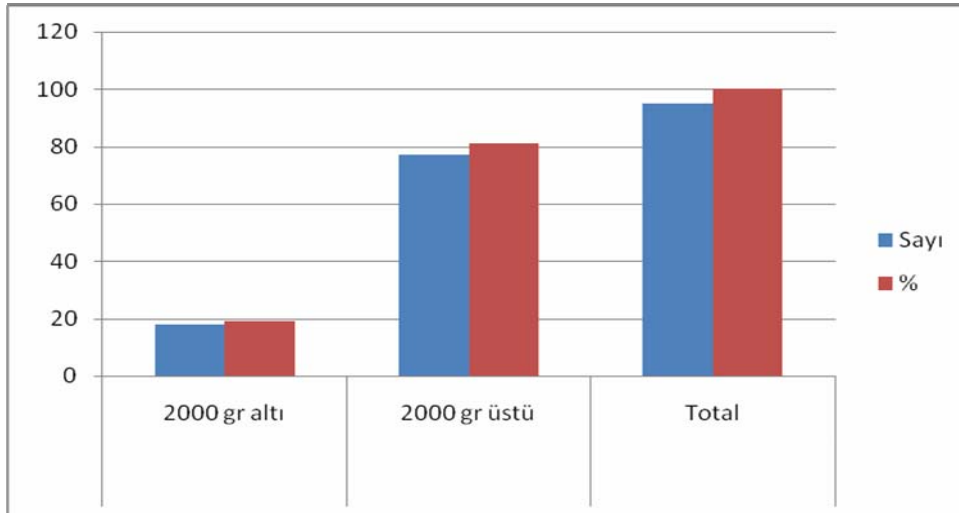
Çalışmaya alınan 95 yenidoğanın 39'u (%41.1) kız, 56'sı (%58.9) erkek cinsiyette idi.

Grafik IV: Hastaların Surfaktan tedavisine göre dağılımları



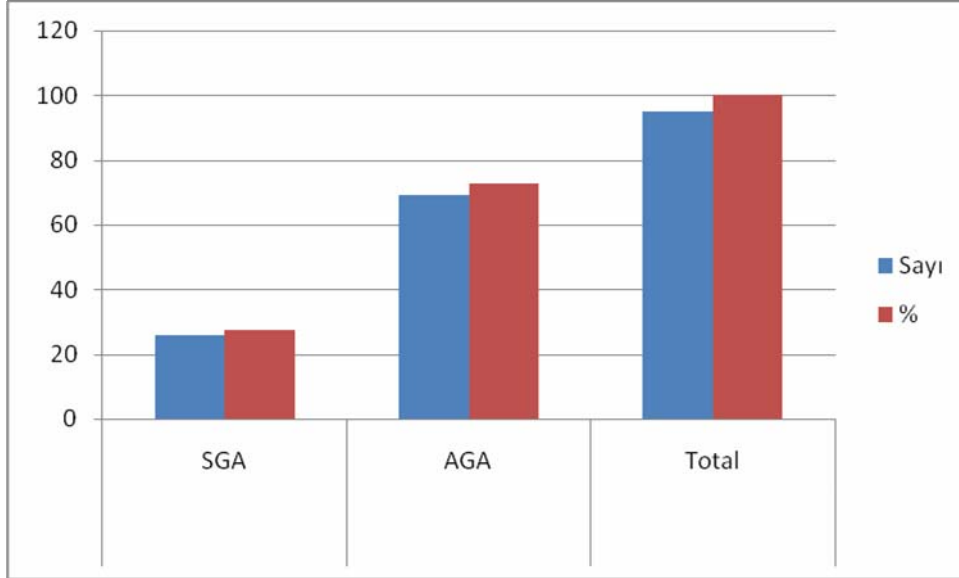
Çalışmaya alınan 95 yenidoğanın 11'i (%11.6) surfaktan tedavisi almış, 84'ü (%88.4) surfaktan tedavisi almamıştı.

Grafik V: Hastaların doğum kilosuna göre dağılımı



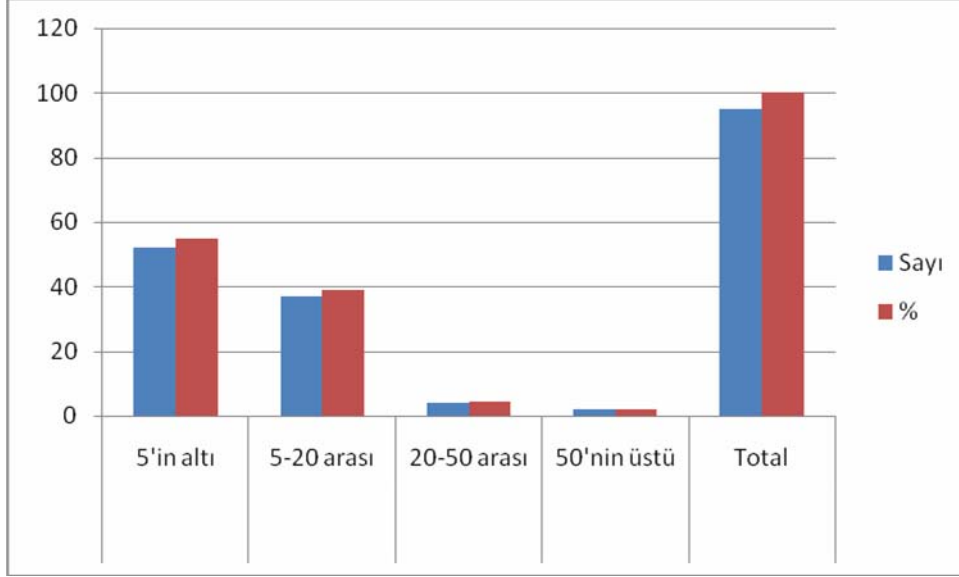
Çalışmaya alınan 95 yenidoğan doğum kilosunun 2000 gram altı veya üstü olmasına göre iki gruba ayrıldı. Doğum kilosunu 2000 gramın üzerinde olan yenidoğan sayısı 77 (%81.1), 2000 gramın altında olan yenidoğan sayısı 18 (%18.9) idi.

Grafik VI: Hastaların gestasyonel yaşlarına göre ağırlıklarının dağılımı



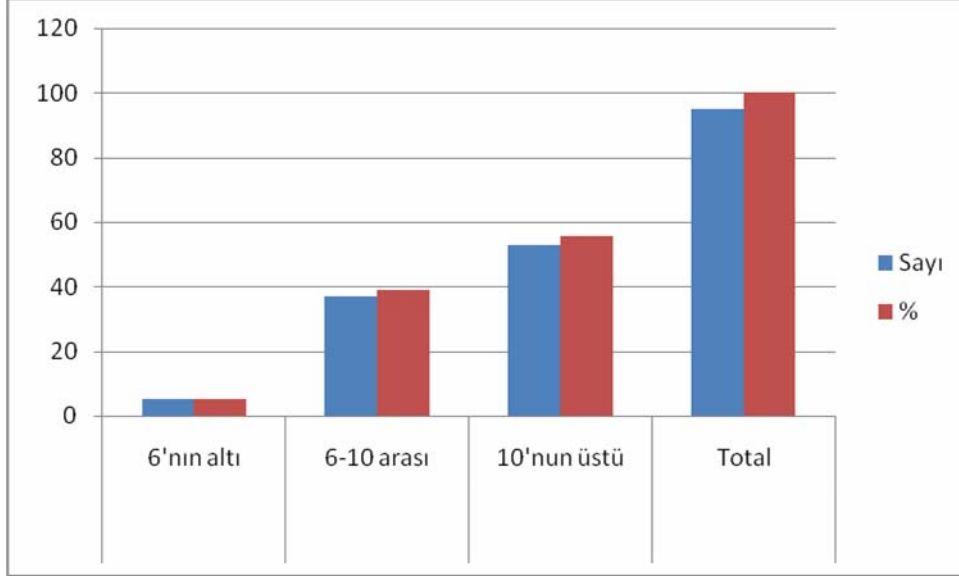
Çalışmaya alınan 95 yenidoğan SGA varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. SGA'sı olan yenidoğan sayısı 26 (%27.4), SGA'sı olmayan yenidoğan sayısı 69 (%72.6) idi.

Grafik VII: Hastaların TSH değerlerine göre dağılımı



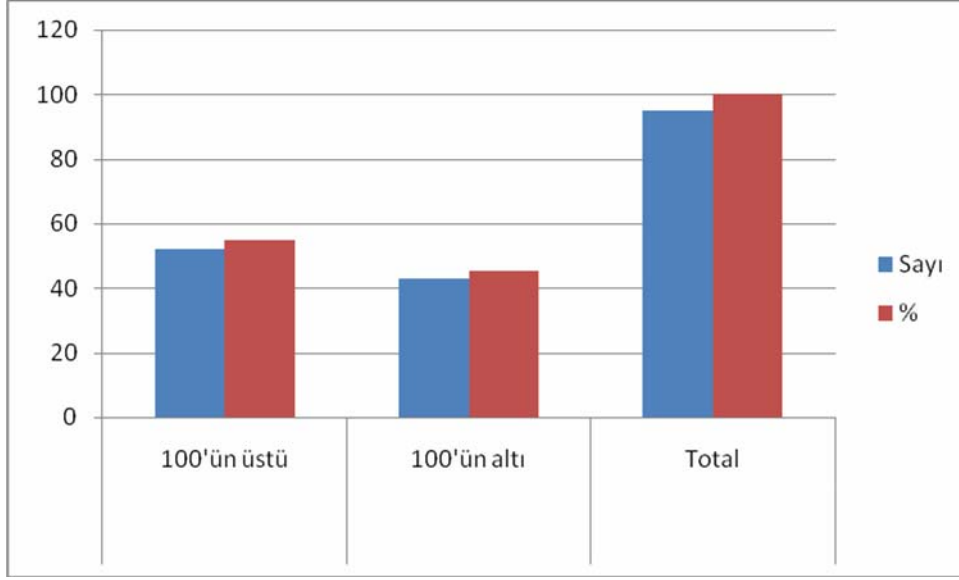
Çalışmaya alınan 95 yenidoğan TSH değerlerine göre 4 gruba ayrıldı; TSH değeri 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altında, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası, 20-50 $\mu\text{IU/mL}$ arası ve 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü. TSH değeri 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altında olan yenidoğan sayısı 52 (%54.7), 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası olan yenidoğan sayısı 37 (%38.9), 20-50 $\mu\text{IU/mL}$ arası olan yenidoğan sayısı 4 (%4.2) ve 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstünde olan yenidoğan sayısı 2 (%2.1) idi.

Grafik VIII: Hastaların TT4 değerlerine göre dağılımı



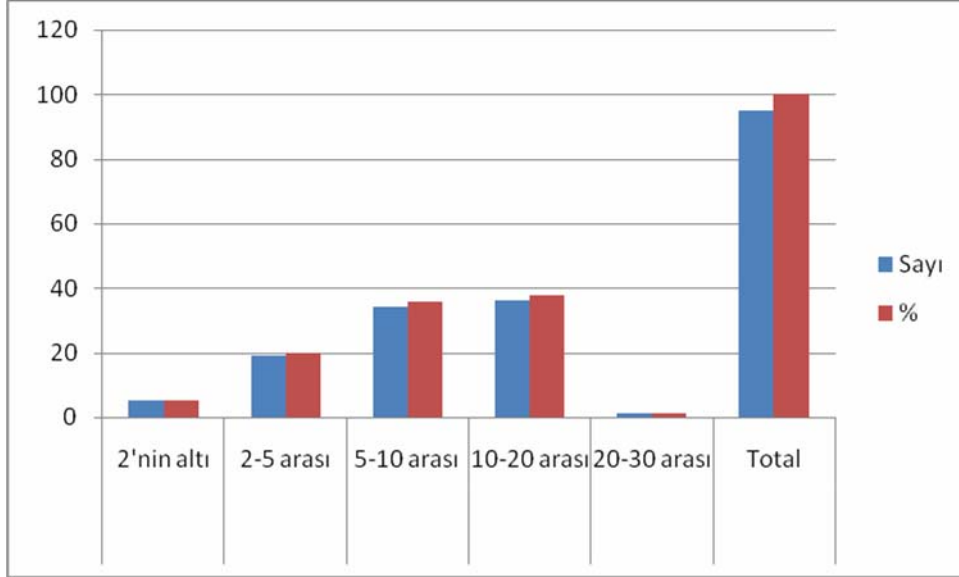
Çalışmaya alınan 95 yenidoğan TT4 değerine göre 3 gruba ayrıldı; TT4 değeri 6 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan yenidoğanlar, 6-10 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğanlar ve 10 $\mu\text{g/dL}$ 'in üstünde olan yenidoğanlar. TT4 değeri 6 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan yenidoğan sayısı 5 (% 5.3), 6-10 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğan sayısı 37 (%38.9) ve 10 $\mu\text{g/dL}$ 'nin üstünde olan yenidoğan sayısı 53 (% 55.8) idi.

Grafik IX: Hastaların Tg değerine göre dağılımı



Çalışmaya alınan 95 yenidoğan Tg değerlerine göre 2 gruba ayrıldı; Tg değeri 100 ng/mL'nin altında olan yenidoğanlar ve 100' ng/mL'nin üstünde olan yenidoğanlar. Tg değeri 100 ng/mL'nin altında olan yenidoğan sayısı 43 (% 45.3) ve Tg değeri 100 ng/mL'nin üstünde olan yenidoğan sayısı 52 (%54.7) idi.

Grafik X: Hastaların idrar iyot değerine göre dağılımı



Çalışmaya alınan 95 yenidoğan idrar iyot değerlerine göre 5 gruba ayrıldı; idrar iyot değeri 2 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan yenidoğanlar, 2-5 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğanlar, 5-10 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğanlar, 10-20 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğanlar ve 20-30 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğanlar. İdrar iyot değeri 2 $\mu\text{g/dL}$ 'nin altında olan yenidoğan sayısı 5 (% 5.3), idrar iyot değeri 2-5 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğan sayısı 19 (% 20.0), idrar iyot değeri 5-10 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğan sayısı 34 (% 35.8), idrar iyot değeri 10-20 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğan sayısı 36 (% 37.9) ve idrar iyot değeri 20-30 $\mu\text{g/dL}$ arası olan yenidoğan sayısı 1 (%1.1) idi.

Tablo XI: TSH gruplarının idrar iyot grupları ile karşılaştırılması

	İdrar iyot grupları						Toplam
		2'nin altı	2-5 arası	5-10 arası	10-20 arası	20-30 arası	
TSH grupları	5'in altı	2 3.8%	10 19.2%	20 38.5%	20 38.5%	0 0.0%	52 100.0%
	5-20 arası	2 5.4%	6 16.2%	12 32.4%	16 43.2%	1 2.7%	37 100.0%
	20-50 arası	0 0.0%	2 50.0%	2 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	4 100.0%
	50'nin üstü S %	1 50.0%	1 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 100.0%
Toplam		5 5.3%	19 20.0%	34 35.8%	36 37.9%	1 1.1%	95 100.0%

$X^2= 16.28$ $P=0.179$ $p> 0.05$ önemsiz

Çalışmaya alınan 95 yenidoğan TSH değerlerine göre 4 gruba ayrıldı; TSH değeri 5 μ IU/mL'nin altında olan yenidoğanlar, 5-20 μ IU/mL arası olan yenidoğanlar, 20-50 μ IU/mL arası olan yenidoğanlar ve 50 μ IU/mL'nin üstü olan yenidoğanlar ve idrar iyot değerlerine göre 5 gruba ayrıldı; idrar iyot değeri 2 μ g/dL'nin altında olan yenidoğanlar, 2-5 μ g/dL arası olan yenidoğanlar, 5-10 μ g/dL arası olan yenidoğanlar, 10-20 μ g/dL arası olan yenidoğanlar ve 20-30 μ g/dL arası olan yenidoğanlar. TSH gruplarına göre iyot grupları karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Burada farklılığın anlamsız çıkması TSH değeri 50 μ IU/mL'nin üzerinde olan gruptaki yenidoğan sayısının 2 olmasıydı.

TabloXII: TSH gruplarının idrar iyot değerleri ile karşılaştırılması

TSH grupları	İdrar iyot değeri ortalaması	KW:8.66 P=0.034
5'in altı	9.08±4.54	P<0.05
5-20 arası	9.53±5.46	Önemli
20-50 arası	4.43±2.32	
50'nin üstü	1.90±1.27	

TSH gruplarına göre idrar iyot değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altı grubu ile 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ grubu , 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altı grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubu arasında, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ grubu arası ile 20-50 $\mu\text{IU/mL}$ grubu arasında, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubu arasındaki fark anlamlı bulunurken ($P<0.05$), 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altı grubu ile 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ grubu arasındaki ve 20-50 $\mu\text{IU/mL}$ arası grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubu arasındaki fark anlamsız($P>0.05$) bulunmuştur.

Tablo XIII: Tg gruplarının idrar iyot grupları ile karşılaştırılması

Tg grubu		İdrar iyot grubu				
		2'nin altı	2-5 arası	5-10 arası	10-20 arası	20-30 arası
100'ün üstü	Sayı	5	14	23	9	1
	%	9.6%	26.9%	44.2%	17.3%	1.9%
100'ün altı	Sayı	0	5	11	27	0
	%	0.0%	11.6%	25.6%	62.8%	0.0%
Total	Sayı	5	19	34	36	1
	%	5.3%	20.0%	35.8%	37.9%	1.1%

Tg grubuna göre idrar iyot grupları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Tg değeri 100 ng/mL'nin üzerinde yenidoğanlarda idrar iyot grubu 2-5 $\mu\text{g/dL}$ daha fazla görülürken, Tg değeri 100 ng/mL'nin altında olan yenidoğanlarda idrar iyot grubu 10-20 $\mu\text{g/dL}$ daha fazla saptanmıştır ($X^2=22,85$; $P= 0, 000$; $P<0.05$)

Tablo XIV: TSH gruplarının FT3 değerlerine göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	Sonuç
FT3 (pg/mL)	5' in altı	41	1.02±0.27	Kw=0.69 P=0.707 P>0.05 Önemsiz
	5-20 arası	33	1.10±0.25	
	20-50 arası	4	0.99±0.44	
	50'nin üstü	2	1.21±0.38	
	Total	80	1.05±0.27	

TSH gruplarına göre FT3 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo XV: TSH gruplarının FT4 değerlerine göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	Sonuç
FT4(ng/dL)	5' in altı	52	1.40±0.40	Kw=10.01 P=0.007 P<0.05 Önemli
	5-20 arası	37	1.43±0.32	
	20-50 arası	4	1.00±0.32	
	50'nin üstü	2	0.63±0.09	
	Total	95	1.38±0.38	

FT4 yönünden grublara ait TSH değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; 5 μ IU/mL'in altı grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubu , 5-20 μ IU/mL arası grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubuna dahil yenidoğanlar arasında FT4 yönünden fark bulunurken ($p < 0.05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo XVI: TSH grublarının Tg değerlerine göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	Sonuç
Tg(ng/mL)	5' in altı	52	112.10±101.87	Kw=7.50 P=0.023 P<0.05 Önemli
	5-20 arası	37	144.61±83.68	
	20-50 arası	4	203.98±69.28	
	50'nin üstü	2	701.00±332.34	
	Total	95	141.03±130.19	

TSH gruplarına göre Tg değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo XVII: TSH gruplarının idrar iyot değerlerine göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	Sonuç
İdrar iyotu ($\mu\text{g/dL}$)	5' in altı	52	9.08 \pm 4.54	Kw=7,67 P=0.022 P<0.05 Önemli
	5-20 arası	37	9.53 \pm 5.46	
	20-50 arası	4	4.43 \pm 2.32	
	50'nin üstü	2	1.90 \pm 1.27	
	Total	95	8.91 \pm 4.98	

İdrar iyotu yönünden TSH grupları ikişerli karşılaştırıldığında; 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'in altı grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubu, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubuna dahil yenidoğanlar arasında idrar iyotu yönünden fark bulunurken ($p < 0.05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo XVIII: TSH gruplarının FT4, FT3, Tg ve İdrar iyot değerleri ile karşılaştırması

	TSH	Ortalama	Sonuç
FT4(ng/dL)	20<	1.42±0.36	P=0.006
	20>	0.94±0.31	P<0.05*
FT3(pg/mL)	20<	2.76±0.91	P=0.856
	20>	2.69±0.76	p>0.05
Tg(ng/mL)	20<	125.61±95.60	P=0.017
	20>	256.38±131.64	P<0.05*
İdrar iyotu (µg/dL)	20<	9.27±4.92	P=0.013
	20>	4.11±2.14	P<0.05*

Çalışmaya alınan yenidoğanlar TSH değerlerine göre iki gruba ayrıldı; TSH değeri 20 µIU/mL'nin altında olanlar ve 20 µIU/mL'nin üstünde olanlar. TSH değeri 20 µIU/mL'nin altında ve üstünde olan bireyleri FT3 değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunurken (p>0.05), FT4, Tg ve İyot değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur(p<0.05).

Tablo XIX: Gestasyonel yaşa göre FT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

	Gestasyonel yaş	N	Ortalama	Sonuç
FT4 (ng/dL)	Otuzaltı haftanın altı	37	1.33±0.33	T=1.04 P=0.299 P>0.05
	Otuzaltı haftanın üstü	58	1.42±0.41	
FT3 (pg/mL)	Otuzaltı haftanın altı	37	2.61±0.70	T=1.26 P=0.209 P>0.05
	Otuzaltı haftanın üstü	58	2.85±0.99	
Tg (ng/mL)	Otuzaltı haftanın altı	37	140.17±156.97	T=0.05 P=0.959 P>0.05
	Otuzaltı haftanın üstü	58	141.58±111.30	
İdrar iyotu (µg/dL)	Otuzaltı haftanın altı	37	9.27±5.29	T=0.56 P=0.571 P>0.05
	Otuzaltı haftanın üstü	58	8.67±4.81	
TT4 (µg/dL)	Otuzaltı haftanın altı	37	9.50±2.51	T=2.83 P=0.006 P<0.05*
	Otuzaltı haftanın üstü	58	11.27±3.24	
TSH (µIU/mL)	Otuzaltı haftanın altı	36	5.82±5.17	T=0.84 P=0.402 P>0.05
	Otuzaltı haftanın üstü	58	7.41±10.56	

*P<0.05 önemli

Çalışmaya alınan 95 yenidoğan gestasyonel yaşa göre 2 gruba ayrıldı; 36 haftanın altında gestasyonel yaşa sahip yenidoğanlar (37 yenidoğan) ve 36 haftanın üstünde gestasyonel yaşa sahip yenidoğanlar (58 yenidoğan). Gestasyonel yaşa göre FT4, FT3, TG, İyot ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ($p>0.05$), TT4 yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur($p<0.05$).

Tablo XX : Doğum kilosuna göre FT4, FT3, TSH, TG, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

	Ortalama doğum kilosuna (gram)	N	Ortalama	Sonuç
FT4(ng/dL)	2000altı	18	1.17±0.33	P=0.005
	2000üstü	77	1.43±0.38	P<0.05*
FT3(pg/mL)	2000altı	18	2.52±0.69	P=0.312
	2000üstü	77	2.81±0.93	P>0.05
Tg(ng/mL)	2000altı	18	108.34±77.30	P=0.262
	2000üstü	77	148.67±138.97	P>0.05
İdrar iyotu (µg/dL)	2000altı	18	8.06±4.70	P=0.431
	2000üstü	77	9.11±5.06	P>0.05
TT4(µg/dL)	2000altı	18	8.94±2.38	P=0.005
	2000üstü	77	10.96±3.12	P<0.05*
TSH(µIU/mL)	2000altı	18	9.15±12.85	P=0.480
	2000üstü	76	6.24±7.67	P>0.05

*P<0.05 önemli

Doğum kilosuna göre FT3, TG, İyot, TSH, değerleri karşılaştırıldığında grublar arası farklılık önemsiz bulunurken (p>0.05), FT4 ve TT4 yönünde farklılık önemli bulunmuştur.

Tablo XXI: SGA varlığına göre FFT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

	SGA	N	Ortalama	Sonuç
TT4 (µg/dL)	Var	26	9.53±2.34	T=2.07 P=0.042 P<0.05*
	Yok	69	10.98±3.25	
TSH (µIU/mL)	Var	26	8.29±11.06	T=1.00 P=0.319 P>0.05
	Yok	68	6.23±7.93	
FT4 (ng/dL)	Var	26	1.23±0.29	T=2.45 P=0.016 P<0.05*
	Yok	69	1.44±0.40	
FT3 (pg/mL)	Var	26	2.65±0.70	T=0.68 P=0.494 P>0.05
	Yok	69	2.79±0.96	
Tg (ng/mL)	Var	26	118.09±128.14	T=1.05 P=0.294 P>0.05
	Yok	69	149.67±130.83	
İdrar iyotu (µg/dL)	Var	26	8.73±5.13	T=0.21 P=0.883 P>0.05
	Yok	69	8.97±4.96	

*P<0.05 önemli

Çalışmaya alınan 95 yenidoğan SGA varlığı veya yokluğu durumuna göre 2 gruba ayrıldı; SGA' sını olan yenidoğanlar (26 yenidoğan) ve olmayan yenidoğanlar (69 yenidoğan). SGA durumuna göre TSH, FT3, TG ve iyot değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken (p>0.05), TT4 ve FT4 yönünden farklılık önemli bulunmuştur (p<0.05).

Tablo XXII: Sürfaktan tedavisine göre FT4, FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

	Surfaktan	N	Ortalama	Sonuç
TT4 ($\mu\text{g/dL}$)	Aldı	11	9.04 \pm 2.12	P=0.024
	Almadı	84	10.78 \pm 3.14	P<0.05*
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	Aldı	11	4.06 \pm 1.98	P=0.427
	Almadı	83	7.16 \pm 9.38	p>0.05
FT4 (ng/dL)	Aldı	11	1.20 \pm 0.28	P=0.022
	Almadı	84	1.41 \pm 0.39	P<0.05*
FT3 (pg/mL)	Aldı	11	2.38 \pm 0.30	P=0.036
	Almadı	84	2.81 \pm 0.93	P<0.05*
Tg (ng/mL)	Aldı	11	79.55 \pm 84.30	P=0.008
	Almadı	84	149.08 \pm 133.31	P<0.05*
İdrar iyotu ($\mu\text{g/dL}$)	Aldı	11	10.19 \pm 4.84	P=0.301
	Almadı	84	8.74 \pm 5.01	P>0.05

*P<0.05 önemli

Çalışmaya alınan 95 yenidoğan surfaktan tedavisi alıp almama durumuna göre 2 gruba ayrıldı. Surfaktan tedavisi alan ve almayan bireylerin TSH ve iyot değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken (p>0.05), TT4, FT4, FT3 ve Tg yönünden farklılık önemli bulunmuştur(p<0.05).

Tablo XXIII: Cinsiyete göre FT3, TSH, Tg, TT4 ve idrar iyot düzeylerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	Ortalama	Sonuç
TT4 (µg/dL)	Kız	39	10.59±3.35	T=0.03
	Erkek	56	10.57±2.92	P=0.97 P>0.05
TSH (µIU/mL)	Kız	38	6.38±7.59	T=0.37
	Erkek	56	7.09±9.72	P=0.706 P>0.05
FT4 (ng/dL)	Kız	39	1.36±0.36	T=0.47
	Erkek	56	1.40±0.40	P=0.634 P>0.05
FT3 (pg/mL)	Kız	39	2.91±0.76	T=1.43
	Erkek	56	2.65±0.97	P=0.154 P>0.05
Tg (ng/mL)	Kız	39	146.16±173.23	T=0.31
	Erkek	56	137.46±90.56	P=0.750 P>0.05
İdrar iyotu (µg/dL)	Kız	39	8.56±4.73	T=0.55
	Erkek	56	9.15±5.18	P=0.579 P>0.05

Cinsiyete göre bireylerin TT4, FT4, FT3, Tg, TSH ve İdrar iyot değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo XXIV: Doğum şekline göre TSH, TT4, TT3, FT4, FT3, Tg ve İdrar iyotu yönünden karşılaştırması

Değişken	Normal doğum	Sezeryan doğum	Sonuç
TSH	5.14±4.23	7.98±10.96	t=1.79 P=0.085 P>0.05
TT4	10.43±2.79	10.68±3.30	t=0.39 P=0.69 P>0.05
TT3	1.05±0.26	1.06±0.28	t=1.79 P=0.81 P>0.05
FT4	1.38±0.34	1.39±0.41	t=1.79 P=0.88 P>0.05
FT3	2.57±0.74	2.88±0.97	t=1.79 P=0.10 P>0.05
Tg	135.28±116.32	145.03±139.92	t=1.79 P=0.72 P>0.05
İdrar iyotu	9.93±5.36	8.19±4.60	t=1.79 P=0.09 P>0.05

Çalışmaya alınan yenidoğanlar doğum şekline iki gruba ayrıldı. Doğum şekline göre TSH, FT4, TT4, FT3, TT3, Tg ve idrar iyot değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız (P>0.05) olarak bulduk.

10. TARTIŞMA

Konjenital hastalıklar uzun yıllar boyunca yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Günümüzde, gelişmiş birçok ülkede, doğumsal hormonal ve metabolik bozuklukların yenidoğan döneminde erken tanı ve tedavisine yönelik olarak taranması, aşı programları gibi rutinleşmiş ve standartlaşmış bir uygulamadır. Doğumsal hastalıklar içinde önemli bir yer tutan ve mental geriliğin önlenilebilen en önemli nedeni olan konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık rastlanılan endokrin bozukluktur (11).

Tiroid hormonları antenatal ve postnatal dönemde büyüme, gelişme ve metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Fetal olgunlaşmada önemli rol oynayan bu hormonların, merkezi sinir sistemi gelişiminde kritik dönem olarak kabul edilen gebeliğin son trimestri ile 2-3 yaş arası dönemdeki eksikliği, geri dönüşümsüz ağır zararlara yol açmaktadır. Konjenital hipotiroidide, maternal tiroid hormonlarının intrauterin etkilenme ile ilgili temel koruyucu mekanizma olduğu, transplasental geçen maternal T4'ün fetal olgunlaşmada önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Zegher ve ark (134) tirotrop fonksiyonların düzenlenmesinde etkili, hipofize spesifik bir transkripsiyon faktörü olan **Pit-1** eksikliğine bağlı fetomaternal hipotiroidi gelişen bir anne ve bebeğini bildirmiştir. Mutlak fetal hipotiroidi durumundaki bebeğin doğumda hipotonik olduğu, erken başlanan tiroksin replasman tedavisine rağmen nörolojik gelişiminin ağır derecede etkilendiği gözlenmiştir. Fetusa geçen maternal T4'ün doğumda konjenital hipotiroidili infantların tiroid eksikliğini maskeleyen ve gelişim potansiyelini korumada yeterli olacağı, konjenital hipotiroidili vakaların, aynı zamanda annelerinde de hipotiroidi varsa bu destekten yoksun kalacağı sonucuna varılmıştır.

İlk olarak 150 yıl önce bir kretinizm vakası yayınlanmıştır. 1961 yılında Viyana'da Uluslararası Mental Retardasyon Kongresi'nde, konjenital hipotiroidinin erken tanı ve tedavisinin önemi ilk kez vurgulanmış ve 1974 yılında yapılan kongrede ise Avrupa'da konuyla ilgili izlenecek yaklaşım rapor edilmiştir

(68). 1972 yılında ilk olarak Quebec-Kanada'da ön çalışma olarak başlatılan yenidoğan konjenital hipotiroidi tarama programları 1973 yılında Pittsburg ve sonrasında Avrupa'nın birçok ülkesinde ve Asya'da başlatılmıştır(68).

Konjenital hipotiroidi tanısı için hormon düzeylerinin değerlendirilmesinde bebeğe, anneye ve çevreye ait birçok perinatal ve postnatal faktörler rol oynar(135,136). Anne ve yenidoğanın genellikle doğumdan sonraki birkaç günde hatta doğumdan hemen sonra taburcu edilmesi, buna karşın erken dönem test sonuçlarında özellikle tekli TSH taramalarında yalancı pozitifliği yüksek olması tarama programından elde edilmek istenen yararlılığı azaltmaktadır. Tarama programlarında filtre kağıdına emdirilerek kurutulmuş kanda çalışılan T4, TSH veya T4/TSH testleri kullanılmaktadır 109,133).

Konjenital hipotiroidi tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte yenidoğan dönemine ait en önemli tiroid bozukluğu olarak iyot eksikliğine bağlı tiroid fonksiyon bozuklukları ön plana çıkmaktadır. İyot eksikliği çeşitli toplumsal destek programları ile önlenilecek bir durum olmasına rağmen tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olarak kalmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 15'i iyot eksikliği bölgesinde yaşamakta olup, nüfusun yaklaşık % 4-5'i iyot eksikliği bozukluklarından etkilenmiş durumdadır. Dünya'nın birçok bölgesinde olduğu gibi Türkiye'de de iyot yetersizliği sorunu vardır ve bu sorun dünyada her yıl yaklaşık 30000 ölü doğuma ve 120000 bu durumdan etkilenmiş doğuma sebep olmaktadır (137). İyot yetersizliği ayrıca kadınlarda yetersiz fertilizasyon, preeklampsi, anemi ve postpartum hemorajiye yol açmaktadır(47).

Toplumun iyot eksikliği açısından taranması ve değerlendirilmesi, elde edilen bilgiler ve bulgular ışığında tedavi edici ve önleyici girişimlerin başlatılması için yenidoğan bebekler ve gebe anneler önemli yer tutmaktadır. Gebe annelerin iyot eksikliği açısından desteklenmesi ve iyot eksikliğinden korunması, dünyaya gelecek çocuk açısından önem taşımaktadır (138,139). Çalışmamızda, iyot eksikliği yönünden risk grubu bölgesi olan İç Anadolu Bölgesi'ndeki C.Ü.T.F.yenidoğan servisinde takipedilen bebeklerin idrar iyot

düzeyini belirlemek ve IDD için ne gibi önlemler alınabileceğini ortaya koymayı planlandı. İyot eksikliğinin en önemli göstergesi, tiroid bezi fonksiyonlarındaki değişikliklerdir. İyot alımındaki değişiklikler tiroid bezinin adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile kompanse edilmeye çalışılır. Buradaki amaç vücuda alınan yetersiz iyotun en yararlı şekilde kullanılmasıdır. İyot eksikliğinde beklenen tiroid fonksiyon değişiklikleri TSH'da artma, T4'de düşme ve T3'te yükselmedir. Bu değişikliklerin beraberinde tiroid hormonlarının serbest fraksiyonlarında artış gözlenir.

Çalışmamızda kan TSH düzeyi ortalaması $6.80 \pm 8.89 \mu\text{IU/mL}$, TT4 $10.58 \pm 3.09 \mu\text{g/dL}$, TT3 $1.05 \pm 0.277 \text{ ng/mL}$, FT4 $1.38 \pm 0.38 \text{ ng/dL}$, FT3 $2.76 \pm 0.89 \text{ pg/mL}$ olarak ölçüldü(Tablo X). Bu değerler normal sınırlar içindeydi. Simsek E ve Ark'larının(140) Bolu, Düzce ve Zonguldak İllerinde 18606 yenidoğanı kapsayan Konjenital Hipotiroidizm Taramasından elde ettikleri ortalama TSH değerleri Bolu ili için: $5.48 \pm 0.20 \mu\text{IU/mL}$, Düzce ili için: $4.91 \pm 0.19 \mu\text{IU/mL}$ ve Zonguldak ili için $3.93 \pm 0.05 \mu\text{IU/mL}$ idi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz TSH ortalama değeri bu illere oranla daha yüksek olmakla birlikte benzerdi. Kurtoglu S ve Ark'larının(128) iyot eksikliğinin varlığını ortaya koydukları Kayseri bölgesinde yaptıkları çalışmada kord kanı ortalama TSH seviyesini $7.44 \mu\text{IU/mL}$ olarak bulmuşlardı. Çalışma sonunda elde ettiğimiz TSH ortalaması Kurtoglu ve Ark'larının elde ettikleri sonuçla benzerdi. Ayrıca Delange F'nin ortaya koyduğu bir bölgedeki $10 \mu\text{IU/mL}$ TSH değerine sahip yenidoğan oranı %3-19.9 arasında ise o bölge iyot eksikliği yönünden ılımlı iyot eksikliği olan bölgedir tezini destekleyen bir bulgu olarak serum TSH düzeyi $20 \mu\text{IU/mL}$ 'nin üzerinde olan yenidoğan oranımız % 6.3 olarak bulundu ki bu iyot eksikliğinin bir göstergesi olarak yorumlandı (141).

Tg tiroid bezinin ana proteini olup, folliküler hücrelerin ribozomlarında sentezlenir ve golgi alanında glikolize edilir. (8,9,12). Sentezlenen Tg, tiroid bezinin kolloid hücrelerinde depolanır ve tiroid bezinin yokluğunda serumda tesbit edilemez. Bu nedenle ölçümü konjenital hipotiroidinin etiolojisini tesbit etmede yardımcıdır. Tiroid bezinin proliferasyonu, artmış stimülasyonu ve

malignansileri dolaşıma artmış Tg salınımına neden olur (142). İyot eksikliğinde TSH'daki yükselmenin bezdeki Tg sentezini arttırdığı, dolayısı ile aralarında pozitif paralellik olduğu bilinmektedir. Kurtoglu ve Ark'larının (128) yenidoğan kord kanında yaptıkları çalışmada ortalama Tg değerini yüksek olarak bulmuşlardı (yaş grubu için normal değer: 54 ng/mL) ve çalışmaya aldıkları yenidoğanların % 42.9'unda kord Tg düzeyi normal değer üzerindeydi. Eltom A ve Ark'larının (143) ılımlı iyot eksikliğinin endemik olduğu Sudan'da yenidoğan kord kanında yaptıkları Tg ölçümlerinde, Tg ortalamasını 61.0 ng/mL olarak normal değer üzerinde bulmuşlardı. Çalışmamız sonucunda serum Tg ortalamasını yaş grubu için normal değer üzerinde (141.03 ± 130.19 ng/mL) bulurken, Tg düzeyi 100 ng/ml'nin üzerinde olan yenidoğanların oranı % 54.7 olarak bulduk (Grafik IX). Tg ortalamasının normal değer üzerinde olması ve 100 ng/mL'nin üzerindeki Tg oranının % 54.7 olarak bulunması iyot eksikliğinin bir kanıtı olarak değerlendirildi (49). Ve bu sonuç Kurtoglu ve Ark'larının ve Eltom A ve Ark'larının çalışmalarının sonuçlarıyla benzerlik gösteriyordu.

Vücuda alınan iyot miktarının en iyi göstergesi idrar ile atılan iyot miktarıdır. Çünkü vücuttan iyot atılımının başlıca yolu idrarladır, alınan iyotun yaklaşık % 85- 90'ının atılımı idrarla olmaktadır . Bir bölgedeki iyot durumunu belirlemede ortalama idrar ile atılan iyot miktarı önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir. Yenidoğanlarda ortalama idrar iyot değerleri 10 – 20 $\mu\text{g} / \text{dL}$ ise iyot alımının yeterli olduğundan, 5 - 10 $\mu\text{g} / \text{dL}$ arası ise hafif iyot eksikliğinden, 2 -5 $\mu\text{g} / \text{dL}$ ise orta düzeyde iyot eksikliğinden ve 2 $\mu\text{g} / \text{dL}$ 'nin altında ise şiddetli iyot eksikliğinde bahsedilir (144). Çalışmamızda bebek idrar iyot düzeyi ortalaması 8.91 ± 4.98 $\mu\text{g} / \text{dL}$ idi. Çalışmaya alınan bebekler idrar iyot değerlerine göre alt grublara ayrıldığında 2 $\mu\text{g} / \text{dL}$ 'nin altında olanların sayısı 5 (% 5.3), 2 -5 $\mu\text{g} / \text{dL}$ arasında olanların sayısı 19 (% 20), 5 - 10 $\mu\text{g} / \text{dL}$ arasında olanların sayısı 34 (% 35.8), 10 – 20 $\mu\text{g} / \text{dL}$ arasında olanların sayısı 36 (% 37.9) ve 20 $\mu\text{g} / \text{dL}$ 'nin üzerinde olanların sayısı ise 1 (% 1.1) idi (Grafik XI). İyot eksikliği olarak değerlendirilen 10 $\mu\text{g} / \text{dL}$ 'nin altında idrar iyotuna sahip yenidoğan sayısı 58 (%61.05) idi. Bu değerler bölgemizin hafif- orta düzeyde iyot eksikliği sınırında olduğunu göstermektedir.

Çalışmada elde edilen idrar iyot sonuçları Kurtoğlu S ve arkadaşlarının (128), iyot yönünden hafif-orta iyot eksikliği bölgesi olarak bildirilen Kayseri bölgesinde, matür sağlıklı yenidoğanlar ile yaptıkları çalışmada elde ettikleri (idrар iyot değeri ortalaması 2.38 $\mu\text{g}/\text{dL}$) değerden yüksekti. Kurtoğlu S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yer alan tüm sağlıklı matür yenidoğanlarda ortalama idrar iyot değeri 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altındayken bizim çalışmamızda bu oran % 61.05 (58 yenidoğan) idi. Aynı çalışmada 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altındaki oran % 82.9 ve 2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altındaki oran % 51.4 olmasına karşın bizim çalışmamızdaki oranlar sırası ile % 20.0 ve % 5.3 idi. Ancak çalışmamızdaki iyot eksikliği olarak nitelendirilen 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'nin altındaki idrar iyot değerine sahip yenidoğan oranını % 61.05 olarak bulmuştuk ki bu değer hafif- orta derecede iyot eksikliğini göstermekteydi (144). Ayrıca iyot eksiliğinin elimine edildiği İran'ın Tahran bölgesinde Arash Ordoorkhani ve ark'larının (145) yaptığı çalışmada ortalama idrar iyot değerini 27.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak bulmuşlardı ki bu bizim çalışma grubumuzun ortalama idrar iyot değerlerinden yüksek idi. İyot eksiliğinin elimine edildiği İsviçre'de Zimmermann ve ark'larının (146) genel toplum üzerinde yaptıkları çalışma sonucu elde ettikleri ortalama idrar iyot değeri 13.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak saptanmıştı ve bu değer de bizim çalışma grubumuzun ortalama idrar iyot değerinden yüksekti.

Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz ve gruplara ayırdığımız Tg ve idrar iyot gruplarının karşılaştırılmasında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$); Tg değeri 100 ng/ mL'nin üstünde olanlarda idrar iyot değeri 2-5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ bulunurken, altında olanlarda idrar iyot değeri 10-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ olarak daha fazla bulunmuştur ($X^2=22.85$; $P=0.000$; $P<0.05$) (Tablo XIII). İyot eksikliğinde artmış TSH sonucu tiroid bezinden dolaşıma daha fazla Tg salınır (142). Kurtoglu S ve Ark'ları (128) iyot eksikliğinin olduğu bölgelerde azalmış üriner iyot atılımına karşılık artmış Tg seviyesini yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bu beklentiyi bizim çalışmamızın sonuçları da karşılamaktaydı.

İyot eksikliğinin önemli bulgularından bir tanesi de tiroid volumündeki artıştır. Şöyle ki iyot eksikliği varlığında artan TSH'ın etkisi altındaki tiroid bezi

hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir, bunun sonucu olarak tiroid volumünde artış gözlenir. Artmış TSH tarafından uyarılan tiroid bezi stimülasyonu uzun bir süre devam ederse klinik olarak guatr ile sonuçlanır. Daha önceleri toplumun % 10'undan fazlasında guatr bulunması endemik guatr için kriter olarak kabul edilirken, bu oran son dönemlerde % 5 olarak belirlenmiştir (49).

Bir hastada guatr varlığı tanısı US yardımı ile ölçülen tiroid boyutlarından tiroid volümünün hesaplanması ve hesaplanan değer için yaş grubu için belirlenen 97. persentili aşan tiroid volumü guatr sınırına girer. Yenidoğan bebeklerde tiroid volumünün üst sınırı 1.5ml' dir (139). Klett M ve Ark'ları (147) yaptıkları bir çalışmada idrar iyot değeri ortalama 5.84 µg/dL olan yenidoğanlarda tiroid volumünü 1.99±0.33 ml olarak bulurken idrar iyot değeri 9.46 µg/dL olan yenidoğanlarda tiroid volumünü 0.99±0.19 ml olarak bulmuşlardı. Çalışmamıza aldığımız yenidoğanlarda ortalama tiroid volumünü 0.38 ml (± 0.20) (Tablo X) olarak bulduk ki hiçbir yenidoğanın tiroid volumünü 1.5 ml'nin üzerinde değildi. Bu bulgular bizim hasta grubumuzun doğum haftası, doğum kilosu ve SGA varlığı bakımından heterojen bir dağılım göstermesine bağlandı. Çünkü S.S.Y. Ho ve C. Metreweli'nin(148) ve Kurtoglu S'nin (149) yaptıkları çalışmalar sonucunda tiroid volumünün doğum haftası, doğum kilosu ve SGA varlığı durumunda değişkenlik gösterdiği ortaya konulmuştur. Doğum haftası ve kilosu arttıkça yenidoğanın da tiroid volümlerinin buna paralel olarak arttığı bilinmektedir.

TSH değerlerinin ölçülmesi iyot eksikliğinin iyi bir göstergesidir. İyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde kord kanında ölçülen TSH değerinin tam kan ölçümlerinde 5 µIU/mL (serumda 10 µIU/mL)'nin üzerinde sıklığı % 3'den azdır. % 3-19.9 olması hafif iyot eksikliğini, % 20- 39.9 olması orta şiddetli iyot eksikliğini, % 40'ın üzerinde olması ise şiddetli iyot eksikliğinin göstergesidir (150). TSH için verilen bu değerler kord kanından yapılan ölçümler için normal aralık olarak kabul edilmişti. Çalışmamızda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi için kanlar periferik venlerden, doğumdan ortalama 6.16 gün

sonra alındı. Çalışma grubumuzdaki yenidoğanların % 6.3'ünde, testler için örnekler doğumdan ortalama 6.16 gün sonra alınmasına rağmen, serum TSH değeri 20 μ IU/mL'nin üzerindeydi. Bu sonuçta en azından çalışma grubumuzda ılımlı derecede iyot eksikliği olduğunu gösteriyordu. Eğer örneklemeler daha önce alınsaydı oranın daha yüksek çıkacağını düşünüyoruz.

İyot eksikliği olan bölgelerde, eksikliğe bağlı olarak TSH değerinde yükselme beklenir ve iyot eksikliğinin şiddeti arttıkça buna paralel olarak TSH değeride artar (150,151). Çalışmamızda yenidoğanları TSH değerine göre 4 gruba ayırdık; TSH değeri 5 μ IU/mL'nin altında olan yenidoğanlar, 5-20 μ IU/mL arası olan yenidoğanlar, 20-50 μ IU/mL arası olan yenidoğanlar ve 50 μ IU/mL'nin üstünde olan yenidoğanlar. TSH grupları, idrar iyot grupları ile karşılaştırıldığında farklılığı önemsiz bulduk ($X^2=16.28$, $P= 0.179$, $P> 0.05$) (Tablo XI). Bu farklılığın anlamsız çıkması TSH değeri 50 μ IU/mL'nin üstünde olan grubdaki yenidoğan sayısının az olmasıdır. Diğer bir nedende TSH testi için kanın daha geç alınması olabilir. Öte yandan idrar iyotu yönünden TSH gruplarını ikişerli karşılaştırdığımızda TSH değeri 5 μ IU/mL'nin altı grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubu, 5-20 μ IU/mL arası grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü olanlar grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur (Tablo XVII). Ek olarak TSH gruplarına göre idrar iyot değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; 5 μ IU/mL'in altı grubu ile 5-20 μ IU/mL grubu, 5 μ IU/mL'in altı grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubu arasında, 5-20 μ IU/mL grubu arası ile 20-50 μ IU/mL grubu arasında, 5-20 μ IU/mL arası grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubu arasındaki fark anlamlı bulunurken ($P<0.05$), 5 μ IU/mL'in altı grubu ile 5-20 μ IU/mL grubu arasındaki ve 20-50 μ IU/mL arası grubu ile 50 μ IU/mL'nin üstü grubu arasındaki fark anlamsız ($P>0.05$) bulunmuştur (TabloXII). Bulduğumuz bu sonuçlar W.C Kung A ve Ark'larının(133) Hong Kong'da, 215 yenidoğan ve annelerini kapsayan çalışmanın sonucunda ortaya koydukları yüksek TSH değerleri düşük idrar iyotu ile birlikte düşüncesine uymaktaydı.

Ayrıca çalışmamıza aldığımız yenidoğanları TSH değerine göre iki gruba ayırdığımızda (TSH değeri 20 μ IU/mL'nin altında ve üstünde olanlar) FT3

değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulunurken ($P > 0.05$), FT4, Tg ve idrar iyot değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı ($P < 0.05$) bulundu (Tablo XVIII). Tg yönünden, TSH grupları ikişerli karşılaştırıldığında 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin altı ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü ve 20 -50 $\mu\text{IU/mL}$ ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grupları arasında farklılık anlamlı ($P < 0.05$) idi(TabloXVI). TSH değeri ile Tg ve idrar iyot karşılaştırılmasındaki anlamlılık ve Tg yönünden TSH gruplarının karşılaştırılmasındaki anlamlılık iyot eksikliğini destekleyen bulgulardı. van den Briel T ve Ark'ları (156) iyot eksikliğini yaygın olduğu Benin'de okul çocuklarında yaptıkları çalışmada, iyot desteği verilmesi ile birlikte idrar iyot atılımında azalma ve serum Tg seviyesinde azalma tesbit etmişlerdi. Yaptıkları çalışmanın sonucunda idrar iyot atılımının ve serum Tg seviyesinin değerlendirilmesinin, iyot eksikliğini tesbit etmede daha duyarlılığı olduğu sonucuna varmışlardı. Çalışmamız sonunda hastalarımızda düşük idrar iyotu ve yüksek Tg seviyesini tesbit etmiştik. W.C Kung A ve Ark'larının (133) Hong Kong'da yaptıkları çalışmalarında kord kanında yüksek TSH değerine sahip yenidoğanlarda yüksek Tg değeri bulurlarken, kord kanı TSH değeri yüksek ve normal sınırlarda olan yenidoğanlarda FT4 değerini benzer bulmuşlardı.Tg yönünden çalışmamız bu çalışmayla benzerlik gösterirken, FT4 yönünden benzerlik göstermiyordu. Fuse Y ve Ark'larının Ulan Batur- Moğolistan'da (152) yaptıkları bir çalışmada, 9-14 yaş grubundaki çocukları idrar iyot değerlerine göre iki gruba ayırmışlardı ve idrar iyot değerlerine göre grupları karşılaştırdıklarında TSH ve FT4 yönünden farklılık bulamamışlardı.Bu çalışmanın sonucu hem TSH hem de FT4 yönünden bizim çalışmamızın sonucuyla benzerlik göstermiyordu.

Çalışmaya alınan yenidoğanlar FT4 yönünden TSH grupları ikişerli karşılaştırıldığında; 5 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin altı grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubu, 5-20 $\mu\text{IU/mL}$ arası grubu ile 50 $\mu\text{IU/mL}$ 'nin üstü grubuna dahil yenidoğanlar arasında fark anlamlı bulunurken ($P < 0.05$), diğer gruplar arasındaki farkı anlamsız ($P > 0.05$) bulduk (Tablo XV). Bu bulgumuz iyot eksikliğinde tiroid bezinin kompensatuar mekanizmaları ile artmış TSH stimülasyonuna cevap olarak daha fazla T3 ve daha az T4 sentezler bilgisine uyuyordu. Ancak çalışmamızda TSH

grublarını FT3 yönünden karşılaştırdığımızda gruplar arası anlamlı bir fark bulamadık (Tablo XIV).

Yenidoğanların cinsiyetlerine göre grublandırılmasından sonra TT4, FT4, FT3, TG, TSH ve idrar iyot değerleri karşılaştırıldığında her iki grub arasındaki farklılık önemsiz ($P>0.05$) bulundu (Tablo XXIII). Bu sonuç Arash Ordoorkhani ve ark'larının (145) yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerlik gösteriyordu.

Termden önce doğan infantlar düşük kord kanı T4'üne sahiptirler. Bu düşüklük gestasyonel hafta ve doğum kilosu ile paralellik gösterir (153,154). Bu kısmi olarak TBG'in düşük olmasının sonucudur. Doğumdan sonra kord kanında ölçülen FT4 seviyesi gestasyonel hafta ile korelasyon gösterir fakat bu korelasyon kord kanı T4'ü kadar orantılı değildir. Doğumdan hemen sonra preterm infantlar artmış bir TSH dalgasına ve serumda T4 ve T3 artışına maruz kalır. Bu artışlar nitelik olarak term infantlardaki artışa benzerken nicelik olarak benzemez. Term infantların aksine preterm infantlarda yaşamın ilk haftasından sonra serum T4 ve T3 seviyeleri doğumdan sonraki değerlerin altına düşer. Bu düşüşün birçok faktöre bağlı olabileceği görülmektedir; beslenme problemleri, artmış hepatik TBG yapımı, hipotalamo-hipofizer aksın immatüritesi, tiroid bezinin kendisinin immatüritesi ve organların T4 kullanımının artması gibi. Ayrıca bu değişiklikler prematüritenin kendisine ait problemler sonucu da olabilir. Serum FT4 en az etkilenen parametre olarak görünmektedir ve equilibrium dialysis yöntemi ile ölçüldüğü zaman yaş için normal sınırlarda olabilir (154).

Çalışmamıza aldığımız yenidoğanları gestasyonel yaşa göre iki gruba ayırdık; 32-36 haftalık olarak doğanlar ve 36 haftanın üzerinde doğanlar. Çalışmaya alınan yenidoğanların kan ve idrar örnekleri ortalama yaşamın 6.16.cı gününde alındı. Her iki grub TT4, FT4, FT3, Tg, TSH ve idrar iyot değerleri açısından karşılaştırıldığında, FT4, FT3, Tg, TSH ve idrar iyotu yönünden farklılık önemsiz ($P>0.05$) bulunurken, TT4 yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli ($P<0.05$) bulundu (Tablo XIX). K Tanaka ve ark'larının (T7) prematür yenidoğanlarda yaptığı çalışmada gebelik haftasına paralel olarak TSH ve FT4 değerlerinin artış gösterdiğini ortaya koymuşlardı. Bizim çalışmamızın sonucu bu

çalışmanın sonucu ile benzerlik göstermiyordu. K Tanaka ve ark'larının yaptığı çalışma 22-36 haftalık gestasyonel yaşa sahip 449 prematür yenidoğanı kapsıyordu ve her bir tiroid fonksiyon testi için prematür bebekler kendi aralarında farklı gestasyonel yaşa göre grublandırılması ile yapılan bir çalışmaydı, 36 haftanın üzerindeki gestasyonel yaşa sahip yenidoğanlar çalışma dışındaydı ve bizim çalışmamızın gestasyonel yaş dağılımı ile benzerlik göstermemekteydi. Ayrıca her iki yazarın belirttiği sonuçlar doğumdan hemen sonra yapılan çalışmaların sonucuydu.

Çalışma grubumuzdaki yenidoğanlar SGA varlığına göre iki gruba ayrıldı; SGA'sı olanlar ve olmayanlar. Her iki grubun TSH, FT3, Tg ve idrar iyotu yönünden karşılaştırıldığında farklılık anlamsız ($P>0.05$) bulunurken, TT4 ve FT4 yönünden farklılık anlamlı ($P<0.05$) bulundu(TabloXXI). Nieto-Díaz A ve ark'larının (155) kord kanında yaptığı çalışmada SGA'sı olan ve olmayan term bebeklerin karşılaştırmasında SGA'sı olan bebeklerin TSH değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştu. Bizim çalışmamızın sonucunda her iki grubun arasında TSH değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı. Sonucun farklı çıkması, bizim çalışma grubumuzdaki SGA'sı olan yenidoğanların preterm ve term olarak ayırımının yapılmaması ve TSH için örneklemin doğumdan günler sonra alınmasına bağlı olabilir.

Çalışmaya aldığımız yenidoğanları doğum kilosuna göre iki gruba ayırdık: 2000 gramın üzerinde doğanlar ve altında doğanlar.İki grubun FT3, Tg, TSH ve idrar iyotu yönünden karşılaştırıldığında farklılık anlamsız ($P>0.05$) bulunurken, TT4 ve FT4 yönünden farklılık anlamlı ($P<0.05$) bulundu(Tablo XX). W.C Kung A ve Ark'larının (133) sınırda iyot eksikliğinin olduğu Hong Kong'da yaptıkları çalışmanın sonucunda yenidoğanların doğum kilosunun, FT4 ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardı. Bu pozitif korelasyon bizim bulgularımızda da benzerlik gösteriyordu.

Yenidoğanlarımızı doğum şekline göre iki gruba ayırdığımızda 39'u (% 41.1) normal spontan vaginal yol ile 56'sı (% 58.9) sezeryan ile doğmuştu (Grafik:I).Her iki gruptaki yenidoğanları TSH, FT4, TT4, FT3, TT3, Tg ve idrar

iyotu yönünden karşılaştırdığımızda gruplar arası farklılığı anlamsız ($P>0.05$) olarak bulduk (TabloXXIV). Eltom A ve Ark'larının (143) yaptıkları çalışmada TSH, Tg, TT3 ve FT4 yönünden normal spontan vaginal yol ile doğanlar ile sezeryan ile doğan yenidoğanları karşılaştırmışlardı ve çalışmanın sonucunda he iki grub arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardı. Turan S ve Ark'larının (157) yaptıkları çalışmada ise yenidoğanları doğum şekline göre ve kullanılan anestezi yöntemine göre gruplara ayırmışlar ve TT4, TSH ve FT4 yönünden grupları karşılaştırmışlardı. Yaptıkları çalışmanın sonucunda gruplar arası anlamlı bir farklılık bulamamışlardı. Her iki araştırmanın sonucunda bizim çalışmamızın sonucuyla benzerdi. Biz farklı olarak doğum şekline göre gruplara ayırdığımız yenidoğanları FT3 ve idrar iyotu yönünde karşılaştıran kullanılan anestezi yöntemi bakımından karşılaştırmadık.

11. SONUÇLAR

1. Yenidoğanların ortalama anne yaşı 27.07 ± 5.63 yıl (17-41), gebelik sayısı 2.13 ± 1.37 (1-7) idi. Vakaların ortalama gebelik haftası 36.32 ± 2.38 hafta (32-42), doğum kilosu 2622.73 ± 689 gram (1400-4600), baş çevresi 33.16 ± 1.94 cm (29-39), boyları 47.51 ± 3.50 cm (38-56) idi.
2. Yenidoğanların ortalama TSH değerleri 6.80 ± 8.89 μ IU/mL (0.55-56.23), TT4 10.58 ± 3.09 μ g/dL (2.60-20.64), TT3 1.05 ± 0.38 ng/mL (0.52-1.75), FT4 1.38 ± 0.38 ng/dL (0.57-3.28), FT3 2.76 ± 0.89 pg/mL (1.03-8.03), Tg 141.03 ± 130.19 ng/ml (10.41-936.00),
3. Sağ lob tiroid volümü 0.19 ± 0.10 mm³ (0.04-0.73), sol lob tiroid volümü 0.19 ± 11 mm³ (0.04-0.59), total tiroid volümü 0.38 ± 0.20 mm³ (0.09-1,32)
4. Çalışmaya alınan 95 yenidoğanın 11'i (%11.6) surfaktan tedavisi almış, 84'ü (%88.4) surfaktan tedavisi almamış olduğu saptandı.
5. Çalışmaya alınan 95 yenidoğan SGA varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldı. SGA'sı olan yenidoğan sayısı 26 (%27.4), SGA'sı olmayan yenidoğan sayısı 69 (%72.6) idi.
6. TSH değeri 5'in altında olan yenidoğan sayısı 52 (%54.7), 5-20 arası olan yenidoğan sayısı 37 (%38.9), 20-50 arası olan yenidoğan sayısı 4 (%4.2) ve 50'nin üstünde olan yenidoğan sayısı 2 (%2.1) idi.
7. Çalışmaya alınan 95 yenidoğan Tg değerlerine göre 2 gruba ayrıldı; Tg değeri 100 ng/ml'nin altında olan yenidoğanlar ve 100 ng/ml'nin üstünde olan yenidoğanlar. Tg değeri 100 ng/ml'nin altında olan yenidoğan sayısı 43 (% 45.3) ve Tg değeri 100 ng/ml'nin üstünde olan yenidoğan sayısı 52 (%54.7) idi.
8. İdrar iyot değeri 2 μ g/dL 'nin altında olan yenidoğan sayısı 5 (% 5.3), idrar iyot değeri 2-5 μ g/dL arası olan yenidoğan sayısı 19 (% 20.0), idrar iyot değeri 5-10 μ g/dL arası olan yenidoğan sayısı 34 (% 35.8), idrar iyot değeri 10-20 μ g/dL arası olan yenidoğan sayısı 36 (% 37.9) ve idrar iyot değeri 20-30 μ g/dL arası olan yenidoğan sayısı 1 (%1.1) idi.

9. TSH grublarına göre idrar iyot grubları karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p>0.05$).
10. Tg grublarına göre idrar iyot grubları karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p< 0.05$).
11. TSH grublarına göre FT3 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).
12. TSH grublarına göre FT4, Tg ve iyot değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
13. Gebelik haftasına göre FT4, FT3, TG, İyot ve TSH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulunurken ($p>0.05$), TT4 yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).
14. SGA durumuna göre TSH, FT3, TG ve iyot değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamsız bulunurken ($p>0.05$), TT4 veFT4 yönünden farklılık anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).
15. Doğum şekline göre TSH,FT4, TT4,FT3, TT3, Tg ve idrar iyotu yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

12. KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç organlar. Anatomi 1. Cilt, 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2001: 349-351.
2. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji, 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 375-76.
3. Şeftalioğlu A. Genel& Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı Ankara: Tıp ve Teknik Yayınevi,1998;248-250.
4. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi, 7. Baskı. İstanbul: Alfa Yayıncılık, 1993:170-171.
5. Moore Keith L, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 5th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1993:200-202.
6. Junquera LC, Carneiro J. Basic Histology, 10th Ed. Philadelphia, McGraw-Hill Comp,2003: Aytakin Y, Solakoğlu S (Çev. Edit).Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul: 423- 435.
7. Demir R. Tiroid Bezi. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş.Palme Yayıncılık, Ankara 2006: 499-504.
8. H, Yeğen BÇ (Çev.edit). Tiroidin Metabolik Hormonlar.Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007.931-939.
9. Noyan A. Tiroid Bezivir Hormonu.Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 10. Baskı Ankara Yazar tarafından Bastırılmış, 2004:1007-1030 .
10. Foley TP, Morishima A: Thyroid Disorders. In Fanaroff AA, Martin RJ (Eds).Neonatal-Perinatal Medicine. 6th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1997: 1476-1500.
11. Grütters A, Krude H, Biebermann H, Liesenkötter KP, Schöneberg T, Guderman T: Alterations of neonatal thyroid function. Acta Pediatr (Suppl 428) 1999; 88: 17-22.

12. Heyerdahl S, İlicki A, Karlberg J, Kase BF, Larson A: Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism: *Acta Paediatr* 1997; 86: 479-483
13. LaFranchi, Disorders of Thyroid gland . In Behram RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co,2008: 1870-1890.
14. Desa DJ: The Thyroid Gland. In Wigglesworth JS, Singer DB (Eds). *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science, 1998: 967-977
15. Fisher D: The Thyroid. In Rudolph DA, Hoffman JI, Rudolf CD (Eds). *Rudolph's Pediatrics* 20th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1996:1750-1773.
16. Ahmed O.M, El-Gareib A.W, El-bakry A.M, Abd El Tawab S.M, Ahmed R.G. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Devl Neuroscience* 2007;1-77
17. Günöz H: Tiroid Bezi. Neyzi O, Ertuğrul T (Eds). *Pediatrici 2. Cilt, 3. Baskı*.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri,2002: 1229-1247.
18. Barraso I, Benito B, Garcia-Jimenez C, Hernandez A, Obregon MJ, Santisteban P: Norepinephrine, triiodothyronine and insulin upregulate glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase mRNA during brown adipocyte differentiation. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:169-179.
19. Carrel AL, Allen DB: Persistent infantil hypothyroidism attributable to thyroxine-binding globuline deficiency. *Pediatrics* 1999 ; 104: 312-314.
20. Tang K, Yang H, Choo K, Lin H, Fang S, Braverman L. A point mutation in the albumin gene in a Chinese patient with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 374-378.

21. Barnes ND, Cheetam TD: Endocrine Disorders. In Rennie JM, Robertson NRC (Eds). Textbook of Neonatology.3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1999: 957-985.
22. Bajoria R, Fisk N: Maternofetal transfer of thyrotropin-releasing hormone: Effect of concentration and mode of administration. *Pediatric Res* 1997; 41:674-681.
23. Knight D, Liggins GC, Wealkthall SR: A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 11-16.
24. Druetta L, Bornet H, Sassolas G, Rousset B: Identification of thyroid hormone residues on serum thyroglobulin: a clue to the source of circulating thyroglobulin in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 457-467.
25. De Wijdler JM, Ris-Stalpers C, Vulsma T. On the origine of circulating thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 7-8.
26. Kandemir N, Yordam N, Oğuz H: Age related differences in serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF- binding protein-3 levels in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:379-385.
27. Casio A, Cacciari E, Balsamo A, Colli C, Pasini A, Salvioli GP et al: Low growth hormone-binding protein in infants with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Metab* 1998; 83: 3643-46.
28. Zoeller R.T and Rovet J. Timing of Thyroid Hormone Action IN THE Developing Brain: Clinical Observations and Experimental Findings. 2004; 16: 809-818.
29. Dugbartey AT: Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1413-1418.
30. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S, Chiovata L: School attainments in children with congenital

- hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 407-413
31. Bargagna S, Chiovata L, Dinetti D, Montanelli M, Giachetti C, Romoloni E: Neuropsychology development in a child with early-treated congenital hypothyroidism as compared her unaffected identical twin. *Eur J Endocrinol* 1997;136: 100-104.
 32. Johansson C, Thoren P: The effects of triiodothyronine (T3) on heart rate, temperature and ECG measured with telemetry in freely moving mice. *Acta Physiol Scand.* 1997; 160: 133-138.
 33. Weintraub M, Grosskopf I, Trostanesky Y, Charach G, Rubinstein A, Stern N: Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2532-536.
 34. Tan JP, Seidler FJ, Schwinn DA, Page SO, Slotkin TA: A critical period for the role of the thyroid hormone in development of renal alfa-adrenergic receptors. *Pediatric Res* 1997; 42: 93-102.
 35. Santini F, Chiovata L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L et al: Serum iodotironines in the human fetus and the newborn: Evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 493-99.
 36. Kurtoğlu S. Yenidoğan dđnemi tiroid hastalıkları. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 27-29 Eylül 2001 Kayseri.
 37. Kurtoğlu S. Yenidoğan dđneminde tiroksin tedavisi. X. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 8-11 Eylül 2005 Ankara.
 38. Saka N, Baş F, Berik P. Yenidoğanın geçici tiroid fonksiyon bozuklukları. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33: 187-92.
 39. Lamberg BA: Iodine deficiency disorders and endemic goitre. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 18.

40. Delange F: Requirements of iodine in humans. İn: Delange F et al (eds) Iodine Deficiency in Europe. New York. Plenum Press 1993, pp. 5-15.
41. WHO, Trace Elements in Human Nutrition and Health, Geneva: World Health Organization.1996: 62.
42. Delange F. Iodine Deficiency. In: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC (eds). Pediatric Endocrinology (2nd ed). Williams & Wilkins, A Waverly Co: Philadelphia 1993: 277-282.
43. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. Arch Dis Child 1973;48:757-767.
44. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983; 1126-1129.
45. Boyages SC: Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 587-591
46. Kurtoğlu S. İyot eksikliği sorunun değerlendirilmesi ve özüm yolları. Türk Pediatri Arşivi 1997; 32:4-13.
47. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye’de endemik guatr. etin Matbaacılık, İstanbul 1996; 19
48. Pennington JAT: A review of iodine toxicity reports. J Am Diet Assoc 1991; 90: 1571-1581.
49. Indicators for tracking progress in IDD elimination. (WHO/ UNICEF/ ICCIDD) IDD Newslett 1994;10: 37-41.
50. Gaitan E, Nelson NC and Poole GV: Endemic goiter and thyroid disorders. World J Surg 1991;15: 205-215.
51. Gaitan E and Dunn JT: Epidemiology of iodine deficiency. Trends Endocrinol Metab 1992; 3: 170-175.
52. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-

- moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in development countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054-60.
53. Braynt W, Zimmermann D. Iodine induced hyperthyroidism in a newborn. *Pediatrics* 1995; 95: 434-6.
 54. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, et al. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 405-10.
 55. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1171-7.
 56. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachi A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 613-7.
 57. Heidemann P, Subbe P. 3, 5, 3'-triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin in hypothyroid infants with congenital goiter and response to iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 189-92.
 58. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87: 165-71.
 59. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourc denche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006;65:235-42.
 60. Zimmermann D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-33.
 61. Kopp P, Van Sande J, Parma J, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *N Eng J Med* 1995; 332: 150-4.
 62. Yashimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 984-7.

63. Paul D, Leef HK, Stefano J, Bartoszesky L: Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 101: 903-907.
64. Fisher DA. Hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701-3.
65. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O: Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1998;134: 706-711.
66. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
67. Fisher DA. Hypothyroidism. *Pediatr Rev* 1994; 15: 227-32.
68. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW: Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 201-208.
69. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984;104:539-544.
70. Weetman AP: Fortnightly review: Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 1997;314: 1175.
71. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Misser C, Chiovata L et al: PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998 ; 19: 83-86.
72. Kreisner E, Camargo- Neto E, Maia C.R, Gross J.L. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of primary congenital hypothyroidism. 2003; 59: 361-365.

73. Rovet J, Walker W, Blis B, Buchanan L, Ehrlich R: Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; 128: 776-783.
74. Weiss R, Refetoff S: Editorial: Treatment of resistance to thyroid hormone-Primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 401-404.
75. Uzunalimoğlu A: Hipotiroidi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1990; 10: 399-406.
76. Higuchi A, Hasegawa Y. Dose adjustment of hydrocortisone and L-thyroxine in hypopituitarism associated with cholestasis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2006; 15: 93-6.
77. Giroux B, Metz C, Giroux JD, Parscau L: Hypotiroidie centrale de découverte néonatale. *Arch Pediatr* 1997; 4: 542-546.
78. Linder N, Davitovich N, Reichman B, Kuint J, Lubin D: Topical iodine containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1996; 131: 434-439.
79. Dussault J, Fisher D: Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1993; 1: 15-20.
80. Kurtoğlu S, Per H, Hasözler AS, Kula M. Geçici konjenital hipotiroidi: iki olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2001; 36: 84-7.
81. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child* 1998; 79: F70-F72.
82. Hatemi H, Urgancıoğlu İ: Türkiye’de endemik guatr. *Cerrah Paşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Süreli Yayınları* 1998;14: 1-48.
83. Lombardi FA, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Rago T et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: The Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561-566.
84. Aydın K, Kendirci M, Karaküçük Eİ, Kırış A, Muhtaroğlu S, Tutuş A, Kurtoğlu S: Bir endemik guatr bölgesindeki 7-12 yaş grubu ilkokul

- çocuklarında tiroid volümleri, tiroid fonksiyonları, iyot ve selenyum düzeyleri. Türk Pediatri Arşivi 1998; 33: 205-210.
85. Barakat M, Carson D, Hetherington AM, Smyth P, Leslie H: Hypothyroidism secondary to topical iodine treatment in infants with spina bifida. Acta Paediatr 1994; 83: 741-743.
 86. Linder N, Sela B, German B, Davitovich N, Hegesh J et al: Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. Arch Dis Child 1997; 77: 239-240.
 87. Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Berlant J, Albusi MA, Carrascosa A: Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodide overload. J Paediatr 1998; 133:147-148.
 88. Pasquier S, Torresani T, Werder E, Gnehm HE: Hypothyroidie néonatale transitoire par transfert transplacentaire d'anticorps antirecepteurs de la thyroïdostimuline hypophysaire. Schweiz Med Wochenschr 1997: 1824-1828.
 89. Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Berghe GV, et al: L-thyroxine treatment of preterm newborns: Clinical and endocrine effects. Pediatric Res 1997; 42: 87-92.
 90. La Franchi S: Thyroid function in preterm infant. Thyroid 1999; 9: 71-78.
 91. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girwood WA, Kennedy R, Donaldson DC: Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. J Paediatr 1998; 132: 726-730.
 92. Groot L J :Dangerous Dogmas in Medicine: The Non-thyroidal Illness Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 151-164.
 93. Karcı A: Konjenital hipotiroidi ve anestezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 12: 177-9.

94. Kurtoğlu S, Atabek ME. Yenidoğanın endokrin sorunları. Günöz G, Yordam N, Kurtoğlu S, editörler. *Pediatric endocrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaası 2003; 653-97.
95. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dysmorphogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1301-6.
96. Newland CJ, Swift PGF, Lamont AC. Congenital hypothyroidism-correlation between radiographic appearances of knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J* 1999; 67: 553-6.
97. Letarte J, La Franchi S. Clinical features of congenital hypothyroidism. In: Dussault JH and Walker P, eds. *Congenital hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker; 1983.p351-83.
98. Franklin R, O'Grady C: Neonatal thyroid function. Effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr* 1985; 107: 599-602.
99. Bamfort JS, Hughes I, Lazarus J, John R: Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1989; 61: 608-609.
100. Fernhoff PM, Brown AL, ElsasLJ : Congenital hypothyroidism: increased risk of neonatal morbidity results in delayed treatment. *Lancet* 1987; 1: 940-941.
101. American Academy of Pediatrics American Thyroid Association and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117. 2290-303.
102. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M et al: Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 545-49.
103. Weinzmer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion. *Gen Med* 2001;3: 19-22.

104. Aynacı M, Orhan F, Celep F, Karagüzel A: Frequency of cardiovascular and gastrointestinal malformations, leukemia and hypothyroidism in children with Down syndrome in Trabzon. *Turk J Pediatr* 1998; 40:103-109.
105. La Franchi S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16 suppl A: S20-24.
106. Van Vliet G: Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84
107. Fisher DA. Congenital hypothyroidism. *Thyroid Int* 2002; 3: 3-11.
108. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (I121) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 114: 683-8.
109. American Academy of Pediatrics American Thyroid Association and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117: 2290-2303.
110. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004, 144. 643-7.
111. Ueda D, Yoto Y, Sato T: Ultrasonic assessment of lingual thyroid gland in children. *Pediatr Radiol* 1999; 28: 126-128.
112. Perry R.J, Maroo S, MacLennan A.C, Hones J.H and Donaldson M.D.C. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child*. 2006; 91:972-976.
113. Connors MH, Styne DM. Transient neonatal athyreosis resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics* 1986; 78: 287-90.
114. Chelimsky G, Davis ID, Kliegman RM. Neonatal hyponatremia associated with congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1997; 36: 177-80.

115. Ertugrul A. A new electrocardiographic sign in infants and children with hypothyroidism. *Turk J Pediatr* 1965; 7:180-92.
116. Kurtoğlu S, Tutuş A, Aydın K, Genç E, aksen H. Persistent neonatal hypoglycemia: An unusual finding of congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 277-9.
117. Asami T, Suzuki H, Yazaki S, Soto S, Uchiyama M. Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenitally hypothyroid neonates. *Thyroid* 2001; 11: 765-8.
118. Oyar O: Ultrasonografi Fiziği. *Radyolojide Temel Fizik Kavramları*. 1. Cilt (1. Baskı). İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 213-244.
119. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Pediatr* 1995; 84: 58-62.
120. Xu F, Sullivan K, Houston R, Zhao J, May W, Maberly G: Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren: comparison with European schoolchildren. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 498-504.
121. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338-1340.
122. Ueda D: Normal volume of thyroid gland in children. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 455-462.
123. Yasumoto M, Inoue H, Oashi I, Shibuya H, Onishi T. Simple New Technique for Sonographic Measurement of the Thyroid in Neonates and Small Children. *J Clin Ultrasound* 2003; 32: 82-85.
124. zgen A, Erol C, Kaya A, zmen MN, Akata D, Akhan O: Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 328-331.

125. Ohnishi H, Sato H, Inomata H, Sasaki N. Color doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5145-9.
126. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC: Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126: 122-27.
127. Chanoine JP, Toppet V, Lagesse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 395-
128. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, ve ark. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004;89: 297-303.
129. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatr* 1995; 84: 58-62.
130. Yordam N, Çalikoğlu AS, Hatun S, Kandemir N, Oğuz H, Teziç Y ve ark.: Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995; 154:614-616.
131. Ballard JL, Novak KK, Driver M: A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95: 769-74.
132. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wierma D, Verker PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136:292-7.
133. Editorial: Next Generation Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3797-3799.

134. Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Berghe GV, Martial JA: The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3127-30.
135. Franklin RC, Carpenter LM, O'Grady CM: Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Arch Dis Child* 1985; 60:141-144.
136. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes (suppl 4)* 1997;105: 19-23.
137. WHO. The World Health Report 1995- Bridging the gaps. WHO Publ, Geneva 1995.
138. Glioner D, De Nayer P, Delange F et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 258-269.
139. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 443-448.
140. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. *Int J Clin Pract* 2005; 336-341.
141. Dlange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4: 107-128.
142. Bursell J DH, Warner J T. Interpretation of thyroid function in children. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17:9: 361-366.
143. Eltom A, Eltom M, Idris M, Gebre-Medhin M. Thyroid function in the newborn in relation to maternal thyroid status during labour in a mild iodine deficiency endemic area in Sudan. *Clin Endocrinol* 2001; 58: 485-490.
144. Lamberg A. Endemic goitre-Iodine deficiency disorders. *Annals of Medicine* 1991;23:367-372.

145. Ordookhani A, Pearcet EN, Hedayati M, Mirmiran P, Salimi S, Azizi F and Braverman L.E. Assessment of thyroid function nad urinary and breast milk iodine concentrations in healty newborns and their mothers in Tehran. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 175-179
146. Zimmerman M.B, Hess S.Y, Torresani T, Burgi H & Hurrell R.F. Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of school children and pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 162-166.
147. Klett M, Ohlig M, Manz F, Tröger J and Heinrich U. Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Pædiatr.* 1999; 432:18-20.
148. Ho S.S.Y and Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 118-122.
149. Kurtoglu S, Gunes T, Akcakus M, Yikilmaz A, Buyukkayhan D and Hatipoglu N. Thyroid volumes in newborns of different gestational ages: normative data. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 171
150. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998; 1185-1192.
151. McElduff A, McElduff P, Gunten J.E, Hams G, Wiley V and Wilcken B.M. Neonatal thyroid- stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? *MJA* 2002; 176(7): 317-320.
152. Fuse Y, Igari T, Yamada C, Sakona S, Ito H, Umenai T and Irei M. Epidemiological survey of thyroid volume and iodine intake in schoolchildren, postpartum women and neonates living in Ulaan Baatar. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 298-306.
153. Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, Tokita A, Shiga S and Yamashiro Y. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. *Pediatrics Int.* 2007; 49: 447-451.

154. LaFranchi S. Thyroid function in preterm infant. *Thyroid*.1999;9(1):71-78.
155. Nieto-Díaz A, Villar J, Matorras-Weinig R, Valenzuela-Ruiz P. Intrauterin growth retardation at term. Association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75(2): 127-131.
156. van den Briel T, West C.E, Hautvast J.G.A.J, Vulsma T, de Vijlder J.J.M, Ategbo E.A. Serum Thyroglobulin and Urinary Iodine Concentration Are the Most Appropriate Indicators of Iodine Status and Thyroid Function under Conditions of Increasing Iodine Supply in Schoolchildren in Benin. *Community and International Nutrition* 2001; 2701-2007.
157. Turan S, Bereket A, Angaji M, Koroglu OA, Bilgen H, Onver T, Akman I, Ozek E. The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2007; 20(6): 473-476.
158. Watterberg KS, Scott SM: Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 120-125.