

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

**HAFİF KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN
OLGULARIN TİROİD HORMON DİRENCİ ALFA
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ABDULLAH SAĞLIK
UZMANLIK TEZİ
İZMİR-2020

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

**HAFİF KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN
OLGULARIN TİROİD HORMON DİRENCİ ALFA
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ABDULLAH SAĞLIK
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. KORCAN DEMİR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKKÜR.....	4
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	5
KISALTMALAR	6
ÖZET	8
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. KREATİN KİNAZ.....	12
2.2. TİROİD BEZİ	13
2.2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi	13
2.2.2. Tiroid bezinin histolojisi ve fizyolojisi	14
2.2.3. Tiroid hormon biyosentezi	14
2.2.4. İyot Metabolizması	15
2.2.5. Tiroid Hormon Metabolizması	15
2.3. HİPOTİROİDİ.....	16
2.3.1. Doğumsal hipotiroidi	16
2.3.1.1. Tanım ve önemi	16
2.3.1.2. Doğumsal Hipotiroidi Sınıflandırılması ve Nedenleri	17
2.3.1.3. Klinik Semptom Ve Bulgular	18
2.3.1.4. Tedavi ve İzlem	18
2.3.2. Edinsel Hipotiroidi	18
2.3.2.1. Edinsel Hipotiroidi Sınıflandırılması	19
2.3.2.2. Kilinik	19

2.4. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
2.4.1. TSH	21
2.4.2. Total ve Serbest T4	21
2.4.3. Total ve Serbest T3	22
2.4.4. Tiroglobulin (Tg)	22
2.4.5. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG)	23
2.5. TANI.....	23
2.6. TEDAVİ	23
2.7. TİROİD HORMONU RESEPTÖR BOZUKLUKLARI.....	23
2.7.1. Tiroid Hormon Direnci Beta	24
2.7.1.1. Klinik Bulgular	24
2.7.1.2. Laboratuvar	25
2.7.2. Tiroid Hormon Direnci Alfa	25
2.7.2.1.Klinik Bulgular.....	25
2.7.2.2. Laboratuvar	26
2.7.2.3. Biyokimyasal Bulgular	27
2.7.2.4 Tedavi	28
3. YÖNTEM.....	29
3.1. HASTALAR	29
3.1.1. Antropometrik ölçümler:	30
3.1.2. Fizik inceleme:	31
3.1.3. Biyokimyasal değerlendirme:	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
4.1. Denografik ve Antropometrik Ölçümler.....	32
4.2.Klinik Özellikler.....	33

4.3.Biyokimyasal Bulgular:.....	33
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR.....	57
8. EKLER.....	63
8.1. Tez veri formu.....	63



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince öneri ve desteğini esirgemedi bana yol gösteren, değerli zamanını bana ayıran saygıdeğer hocam Doç. Dr. KORCAN DEMİR 'e

Her zaman her konuda, tüm asistan arkadaşlarıma olduğu gibi bana da yardımcı ve destek olan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murat DUMAN 'a ve tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın yapım ve yazım aşamasındaki yardımları için Uzm. Dr. Mert ERBAŞ ve Uzm. Dr. Ahu PAKETÇİ'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca gece gündüz omuz omuza görev yaptığım, çok şey öğrenip paylaştığım, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim, tüm eğitim sürecimde olduğu gibi asistanlık sürecimde de yanımda olan aileme,

Teşekkürü borç bilirim.

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. Tiroid hormon direnci alfa tanısı yaklaşım algoritması	27
Şekil 2. Tarama CK değeri üzerinden hasta seçme algoritması.....	30
Tablo 1. Primer hipotiroidi dışındaki çeşitli klinik tablolarda tiroid fonksiyon testleri	28
Tablo 2. Tüm hastaların son CK değerine göre gruplandırılmış hali.....	32
Tablo 3. Tüm hastaların son CK değerine göre klinik özellikler	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.33
Tablo 4. Tüm hastaların son CK değerine göre biyokimyasal parametreler.....	34
Tablo 5. Kabızlığa Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler	35
Tablo 6. Kabızlığa Göre Klinik Özellikler	36
Tablo 7. Kabızlığa Göre Biyokimyasal Parametreler.....	37
Tablo 8. Anemiye Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler	38
Tablo 9. Anemiye Göre Klinik Özellikler	39
Tablo 10. Anemiye Göre Biyokimyasal Bulgular.....	40
Tablo 11. Son CK Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler	41
Tablo 12. Son CK Ortanca Değerine Göre Klinik özellikler.....	42
Tablo 13. CK Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular.....	43
Tablo 14. T4 Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler.....	44
Tablo 15. T4 Ortanca Değerine Göre Klinik özellikler.....	45
Tablo 16. T4 Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular.....	44
Tablo 17. ST3/ST4 Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler.....	47
Tablo 18. ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Klinik Özellikler.....	47
Tablo 19. ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular.....	48
Tablo 20. THDA Tanısal Algoritmasına Göre Demografik ve Antropometrik Özellikler	49
Tablo 21. Tiroid Hormon Direnci Alfa Tanısal Algoritmasına Göre Klinik Özellikler.....	50
Tablo 22. THDA Tanısal Algoritmasına Göre Biyokimyasal Bulgular.....	51
Tablo 23. Korelasyon analizleri.....	52

KISALTMALAR

antiTg	Anti Tiroglobulin
antiTPO	Tiroid Peroksidaz Antikoru
cAMP	Siklik AMP
CK	Kreatin Kinaz
cm	Santimetre
CRP	C Reaktif Protein
DİT	Diiyodotirozin
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
kg	kilogram
L-T4	Levotiroksin
MCV	Mean Corpuscular Volume
mg	Miligram
mCi	Miliküri
μCi	Mikroküri
MİT	Monoiyodotirozin
SDS	Standart Deviasyon Skoru
SHBG	Sex Hormon Binding Globulin
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
T3	Triiyodotironin

T4	Tetraiyodotironin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	Tiroksin Bağlayan Prealbumin
Tg	Tiroglobulin
THD	Tiroid Hormonu Direnci
<i>THRA</i>	Tiroid Hormon Reseptör Alfa Geni
<i>THRB</i>	Tiroid Hormon Reseptör Beta Geni
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
TSHR	TSH Reseptör
TT3	Total Triiyodotironin
TT4	Total Tiroksin
IGF	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Hafif kreatin kinaz yüksekliği olan olguların tiroid hormon direnci alfa açısından değerlendirilmesi.

Dr. Abdullah SAĞLIK, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Giriş: Tiroid hormonları birçok organ sistemi, özellikle de beyin gelişimi açısından kritik öneme sahiptir. Tiroid hormon direnci alfa son yıllarda tanımlanan ve hipotiroidiye yol açan bir antitedir.

Amaç: Bu çalışmada bir yıl içinde Çocuk Nörolojisi polikliniklerine başvurmuş; ılımlı CK yüksekliği (150-300 U/L) bulunan ve etiyolojisi saptanamayan hastalarda klinik verilerin fenotipi az bilinen bu hastalığın detaylı olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastalar önce normal – yüksek CK düzeylerine göre gruplandı. Ardından CK düzeyi yüksek olan olgular kendi içinde kabızlık, anemi, tanısal algoritmaya uyum ve CK, sT4, sT3/sT4 oranı ortalanca değerlerine göre alt gruplara ayrıldı. Demografik, öz ve soygeçmiş bilgileri, başvuru antropometrik ölçümler, fizik muayene, laboratuvar bulguları kaydedildi ve uygun istatistiksel yöntemlerle kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edildi [22'si kız (%31,4), ortalanca yaş değeri 6,48 yıl (3,32 – 10,25 yıl)]. Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sının (%80) bakılan CK değeri de yüksekti [Grup I; 19 kız (%33,9), ortalanca yaş 6,78 yıl (3,89 – 7,81 yıl), ortalanca CK 182 U/L (152-226)]. Hastaların 14'ünün (%20) ise bakılan CK değeri normal veya normalin altıydı [Grup II; 3 kız (%21,4), ortalanca yaş 5,97 yıl (3,75 – 8,71 yıl), ortalanca CK 100 U/L (84,25-108)]. Serbest T4 düzeyi olguların tamamında normal iken, TSH düzeyi ise iki olguda hafif yüksek saptandı. Grup 1 ve 2 arasında klinik ve laboratuvar özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grup 1'de yer alan olguların alt grup analizleri sonucunda, sadece, sT4 düzeyi ortalanca değerin altında olan 24 hastada desteksiz oturmadaki gecikmenin diğer gruba (n=32) göre daha yüksek oranda mevcut olduğu görüldü (%33-12,5, p=0,06).

Sonuç: Hafif kreatin kinaz yüksekliği olan olgularda tiroid hormon direnci alfa ile ilgili klinik ve laboratuvar özelliklerin tanısal yönlendirme açısından zayıf olduğu ve şüphe duyulan olgularda genetik inceleme yapılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, tiroid hormon direnci alfa, *THRA*

ABSTRACT

Dr. Abdullah SAĞLIK, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Izmir, Turkey.

Background: Thyroid hormones are critical for many organ systems, especially for brain development. Thyroid hormone resistance alpha is an entity that has been described in recent years and causes hypothyroidism.

Aim: In this study, in patients with mildly elevated CK levels (150-300 U / L), who applied to Pediatric Neurology outpatient clinics during one year and the etiology could not be determined, the phenotype of the thyroid hormone resistance alpha was aimed to be examined.

Subject and Methods: Patients were grouped according to their CK levels (normal vs high). Subsequently, patients with high CK levels were divided into subgroups according to constipation, anemia, adherence to diagnostic algorithm for thyroid hormone resistance alpha and median value of CK, fT4 or fT3/fT4 ratio. Demographic, previous and family medical history, anthropometric measurements, physical examination, and laboratory findings were recorded and compared with appropriate statistical methods.

Results: A total of 70 patients were included in the study [22 were girls (31.4%), median age was 6.48 years (3.32 - 10.25 years)]. Among them, 56 (80%) had a high CK value [Group I; 19 girls (33.9%), median age 6.78 years (3.89 - 7.81 years), median CK levels 182 U/L (152-226)]. Fourteen of the patients (20%) had normal or sub-normal CK values [Group II; 3 girls (21.4%), median age 5.97 years (3.75 - 8.71 years), median CK levels 100 U/L (84.25-108)]. Free T4 levels were normal in all of the subjects while TSH levels were mildly elevated in two cases. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of clinical and laboratory features. The only finding in subgroup analyses of cases in Group 1 was a higher rate of delay in unsupported sitting among the 24 patients with a fT4 level below the median value compared to the other group had (n = 32) (33% vs 12.5%, p = 0.06).

Conclusion: It was considered that performance of the clinical and laboratory features associated with thyroid hormone resistance alpha are poor in terms of diagnostic guidance in patients with mild creatinine kinase elevation and genetic examination should be performed in suspected cases.

Keywords: Hypothyroidism, thyroid hormone resistance alpha, *THRA*



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları birçok organ sistemi, özellikle de beyin gelişimi açısından kritik öneme sahiptir. Tiroid hormon üretiminde bir sorun oluşturmamayan ancak biyolojik etkisinin ortaya çıkmasına engel olan hücre içine taşınma metabolizma veya reseptör düzeyinde bozukluklar ‘tiroid hormonlarına duyarlılığın bozulması’ adı altında anılır. Bu duruma neden olan genetik bozukluklar; 1- T3 reseptörünü kodlayan *THRA* ve *THRB* gen mutasyonları, 2- Allan-Herndon-Dudley Sendromu (ciddi nörolojik bozukluklar ile seyreden MCT8 mutasyonları) 3- SBP2 mutasyonları (selenoproteinlerin üretiminden, tiroid hormon aktivasyon ve inaktivasyonundan sorumlu proteini kodlayan gen) olarak sınıflandırılmaktadır (1-5).

Tiroid hormon reseptörleri $THR\alpha$ ve $THR\beta$ olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. $THR\beta$ subtiplerinden $TR\beta1$ baskın olarak karaciğer, böbrek, tiroid dokusundan eksprese olurken, $TR\beta2$ ise hipotalamus, hipofiz, retina ve köleadan eksprese olur. Diğer yandan büyüme-gelişme, beyin fonksiyonları, kardiyak fonksiyonlar, kemik gelişimi ve gastrointestinal sistem fonksiyonları T3 hormonu ile $TR\alpha1$ ($THR\alpha$ reseptörü subtipi) arasındaki etkileşime bağlıdır (6-10).

Boy kısalığı, mental retardasyon, kabızlık, motor retardasyon, makrosefali ve femoral epifizyal disgenezi şeklinde hipotiroidi kliniğine rağmen normal/yüksek T3, düşük/normal T4, düşük/normal reverse T3 ve normal TSH düzeyleri şeklinde normale yakın laboratuvar bulgularının mevcut olduğu bir grup çocuk ve erişkin hastada altta yatan patolojinin, tiroid hormonunun beyin, kalp, kemik ve bağırsaktaki ana formu olan alfa reseptörünü ($TR\alpha$) kodlayan *THRA* genindeki mutasyonlar olduğu ilk defa 2012 yılında saptanmıştır (11-16). Bu tarihten itibaren *THRA* mutasyonu bulunan 30’dan fazla hasta bildirilmiştir (11-18).

Tiroid hormonu karaciğerde SHBG, IGF-1 ve IGFBP-3 sentezini artırır, *THRA* mutasyonu olan hastalarda düşük olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (11,13,19). Yine bu hastalarda hipotiroidinin periferik etkilerinden hiperlipidemi ve CK yüksekliği bildirilmiştir (13,18). Hastalarda iskelet maturasyonu gecikebilir ve kemik yaşları kronolojik yaştan geri olabilir. Epifizyal disgenezi bildirilen bulgular arasında yer alır (13). Kafa grafilerinde kalvarium kalınlaşması bildirilmiştir (18, 20). Bildirilen diğer bulgular normositer normokrom anemi, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati, plevral efüzyon ve nefrolithiazistir (19, 20).

Hafif mental gerilik ve boy kısalığından çok daha ağır motor-mental gerilik ve orantısız boy kısalığına kadar geniş bir klinik yelpazeye yol açan *THRA* mutasyonlarında tiroid fonksiyon testleri normal ya da normale yakın saptanabilmektedir. Bu nedenle endokrinoloji uzmanına sevk gecikebilmektedir. Bu nedenle, *THRA* mutasyonu bulunan çocuklarda sık

olarak bildirilen ılımlı CK yüksekliğinden yola çıkarak bu hastalardan hipotiroidi kliniği olanları tespit etmek amaçlanmıştır.

Bu çalışmamızda, son bir yıl içerisinde Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve ılımlı CK yüksekliği saptanan (150-300 U/L) hastalardan CK yüksekliği etiyolojisi belirlenemeyenlerde bu hastalıkta beklenen klinik belirti ve bulgular değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KREATİN KİNAZ

Kreatin kinaz (CK) adıyla da bilinen kreatin fosfokinaz, kreatin ve adenosin trifosfatın fosfokreatin ve adenosin difosfata tepkimesini katalize eden enzimdir. Bu reaksiyondan yaratılan fosfokreatin, beyin, iskelet kasları ve kalp gibi dokulara ve hücrelere enerji sağlamak için kullanılır. Birçok durum, rabdomiyoliz, kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve hatta bazı ilaçlar dahil olmak üzere CK seviyelerinde düzensizliğe neden olabilir. (21) (22) (23).

Sitozolde iki, mitokondride iki ana CK izoenzimi vardır. Sitosol varyantları kas tipi (M zinciri) ve beyin tipidir (B zinciri). Sitosol varyantları, heterodimer CK-MB veya homodimerleri CK MM ve CK BB'yi üretebilir. CK MM ağırlıklı olarak iskelet kasında bulunur, CK MB kalp kası içinde bulunur ve CK BB beyinde bulunur. Ölçüldüğünde toplam serum CK seviyesi 3 izoenzimin de toplamını yansıtır. Kas yaralanmasından sonra kan dolaşımına CK sızıntısı başlar. Bu nedenle CK, kas hasarının bir göstergesidir. CK MB, miyokardiyal kas hasarının daha belirgin bir göstergesidir, CK MM ise iskelet kası hasarının bir göstergesidir (24) (25).

2.1.1. Kreatin Kinaz Yüksekliğinin Sistemik Nedenleri

Endokrin bozukluklar

Hipertiroidi

Hipotiroidi

Hipoparatiroidizm

Bağ dokusu hastalıkları

Kalp hastalığı

Akut böbrek hastalıkları

Viral hastalıklar

Gebelik

Çölyak hastalığı

İlaçlar

HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)
Fibratlar
Anti-retroviral
Beta-blokerler
Klozapin
Anjiyotensin reseptörü bloke edici ajanlar
İzotretinoin
Toksinler
Etanol
Kokain
Eroin
Metabolik bozukluklar
Hiponatremi
Hipokalemi
Hipofosfatemi
Yorucu egzersiz
Kas travması
İntramüsküler enjeksiyonlar
İğne elektromiyografisi
Nöbetler
Cerrahi
Habis tümör (26).

2.2. TİROİD BEZİ

2.2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve trakeayı kısmen çevreleyecek şekilde; iki loblu, erişkinde 15 – 20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezinin ağırlığı 12 haftalık fetusta 80 mg, yenidoğanda ise 2 gram olup, kahverengimsi – kırmızı renkli, vasküler yapıdan zengin bir endokrin bezdir (27).

Tiroid bezi embriyolojik hayatın 3. haftasında dil kökündeki endodermal tabakadan köken alır. Kaudal yönde ilerleyen bu doku 7. haftada trakeadaki yerine yerleşir. İntrauterin 8. haftada hücreler tubüler yapılarını kazanır ve 10. haftada foliküller oluşur. Sonrasında

foliküllerde kolloid birikimi olur ve 11 – 12. haftada iyot bağlama ve tiroid hormon sentezi başlar (27).

2.2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi Ve Fizyolojisi

Tiroid parankim dokusu embriyolojik kökeni farklı 2 tip epitel hücre topluluğundan oluşur:

1. Folikül hücreleri: Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olan bölümdür, hücrelerin büyük kısmını oluşturur.
2. Parafoliküler C hücreleri: Kalsitonin sentez ve salınımından sorumludur (28).

Tiroid bezinin temel fonksiyonu tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3), tetraiyodotironin (T4) sentez ve sekresyonudur. Tiroid salgısı esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan TSH tarafından kontrol edilir (29).

Tiroid hormonları:

- Bazal metabolik hızı artırır, vücut sıcaklığını düzenler ve ATP hidroliz hızını artırır.
- Glukozun hücre içine girmesi, glukoneogenez ve glikojenolizin uyarılmasında etkilidir.
- Yağ mobilizasyonu ve yağ asitlerinin oksidasyonu üzerine etkilidir.
- Çocukluk çağında büyüme ve gelişme üzerinde etkileri vardır.
- Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve üreme sistemi üzerinde etkilere sahiptir.
- Fetal ve neonatal beyin gelişiminde rol oynar.
- Gastrointestinal motiliteyi artırır (27, 30).

2.2.3. Tiroid Hormon Biyosentezi

Tiroid hormonlarının yapımındaki bütün aşamalar follikül hücrelerinde gerçekleşir. Hormon sentezi basamakları ise sırasıyla şu şekildedir.

1. İyotun aktif olarak tiroid bezi tarafından tutulumu ve oksidasyonu,
2. Tiroglobulin (Tg) üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu),
3. Tg içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin (MIT), diiyodotirozin (DIT)) birleşerek iyodotironinleri (T3 ve T4) oluşturması,
4. Tg 'in proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin Tg 'den ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma salınması,

5. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyotun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması,
6. Deiyodinaz enzimi ile T4 'ün T3 'e dönüşümü şeklindedir (29-31).

İyodun hücre içine alınması, oksidasyonu, organifikasyonu, iyodotirozillerin birleşmesi, Tg sentezi ve endositoz basamaklarının hepsinde TSH, düzenleyici rol oynamaktadır. Tiroidden salınan en önemli hormon T4 'dür. Vücuttaki total triiyodotironin (TT3) 'ün ancak %20 'si tiroid içinde sentezlenir, geri kalanı periferel dokularda T4 'ün deiyodinasyonu ile oluşur (29).

2.2.4. İyot Metabolizması

İyotun plazmadaki konsantrasyonu 1 µg/dL 'den azdır, plazmadan tiroid renal yol ile temizlenir. Renal iyot klirensi 30 – 50 mL plazma/dakikadır, glomerüler filtrasyon hızı iyotun en önemli renal klirens belirleyicisidir. Tiroidin iyot klirensi ise diyet ile alınan iyot miktarı ile orantılıdır (29, 32).

Normal tiroid bezi plazmaya oranla 20 – 50 kat fazla iyot içerir. Tiroid içindeki iyot miktarının az bir kısmını diyetle alınan iyot oluşturur, büyük kısmı ise iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile ortaya çıkar (33). Tiroid içine alınan iyot okside edilir. Bu işlem için tiroid peroksidaz (TPO), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve iyotun bağlanacağı protein olan Tg gereklidir. Tg sentezlendikten sonra hücre apikal membranında TPO yanında yerini alır. Burada okside olmuş iyot Tg üzerindeki tirozine TPO enzimi etkisi ile bağlanarak MİT oluşturur. MİT'nin bir iyot ile daha birleşmesi ile DİT oluşur (organifikasyon). İki DİT birleşmesi ile T4 ve bir MİT ile bir DİT birleşmesi ile T3 oluşur (29, 31, 33). Tiroid hormonlarının dolaşıma girerek hedef dokulara ulaşabilmesi için Tg 'den ayrılması gerekir. Bunun için Tg'ler proteolizise uğrar ve MİT, DİT, T3 ve T4 serbest hale gelir. T3 ve T4 hücre içinden dolaşıma geçer. Tg 'den ayrılarak hücre içine alınan MİT ve DİT 'in büyük kısmı dolaşıma giremez ve deiyodinaz enzimi ile deiyodinasyona uğrar. MİT, DİT ve T4 'ün deiyodinasyonu ile elde edilen iyot, tiroid içindeki iyot havuzuna geri döner ve yeniden hormon sentezinde kullanılır (32, 34).

2.2.5. Tiroid Hormon Metabolizması

Tiroid bezinin ana ürünü olan T4, tiroid aktivitesini başlatmak için T3 'e deiyodinasyon ile aktive edilmesi gereken bir prohormondur. Tiroid hormon metabolizmasını düzenleyen ve deiyodinasyon işleminde görev alan 3 enzim vardır (tip 1 = D1, tip 2 = D2 ve tip 3 = D3). Bu

enzimler (D1, D2 ve D3) selenoprotein yapısındadır. Bu nedenle tiroid hormonlarının yapımı ve metabolizması iki eser element selenyum ve iyot ile yakın ilişkilidir (35).

D1, bir dış (5')- veya iç (5)- halka iyodotironin deiyodinaz, D2 ve D3'ün sırasıyla dış ve iç halka deiyodinazlarıdır (36). D1; karaciğer, böbrekler ve tiroid dokusunda bulunur. Periferde aktif tiroid hormonu T3 'ün dönüşümünden sorumludur.

D2; hipofiz, SSS ve iskelet kasında bulunur. T4 'ün T3 'e dönüşümünü katalize eden zorunlu bir dış halka selenodeiyodinazdır. Günlük üretilen T3'ün yaklaşık %8 'i, T4 'ün ekstratiroidal deiyonasyonu ile üretilir. Normal insanlara D1 'nin spesifik bir inhibitörü olan propiltiyoürasil (PTU) verildiğinde serum T3 konsantrasyonunun fazla düşmemesi D2 'nin görevinin T4 'ün T3 'e dönüşümünü sağlayarak T3 dengesini korumada kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. D3, beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda yer alır. İç halka deiyonasyonu ile etki eden ana T4 ve T3 inaktive edici enzimdir. Plazma T3 düzeyini azaltmak üzere T3 'ün reverse T3 (rT3-inaktif T3) 'e dönüşümünü sağlar.

2.3. HİPOTİROİDİ

Vucutta tiroid hormonlarında yetersizlik olması “hipotiroidi” olarak tanımlanır. Hipotiroidi hipotalamik-pituiter-tiroid aksının herhangi bir düzeyindeki problemlerden kaynaklanabilir. Hipotiroidi fetal yaşam veya doğumda ortaya çıkarsa “doğumsal hipotiroidi”, çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkarsa “edinsel (juvenil) hipotiroidi” olarak tanımlanır.

2.3.1. Doğumsal Hipotiroidi

2.3.1.1.Tanım ve Önemi

Yenidoğan bebeklerde tiroid hormon yetersizliği ile meydana gelen klinik tablo “doğumsal hipotiroidi (DH)” olarak adlandırılır. Doğumsal hipotiroidi sıklığı 2000-4000 canlı doğumda birdir ve yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik problemdir (37,38). Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, miyelinizasyon, akson ve dendrit oluşumu, sinaps gelişimi ve spesifik norotransmitter regülasyonunda rol oynar yani beyin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli ve çok önemli olan bir hormondur. Doğumsal hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde kalıcı zeka geriliğine neden olur. Doğumsal hipotiroidi önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedenini oluşturur ve bu nedenle hayati önem taşır. Tedavisi basit, ucuz ve etkilidir. Zeka puanı ile tanı yaşı arasında negatif yönde bir ilişki vardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi çok büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hasta bebeklerin %95'inden fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması “doğumsalhipotiroidi tarama programı”nı önemli kılmaktadır.

2.3.1.2. Doğumsal Hipotiroidi Sınıflandırılması ve Nedenleri

I. Kalıcı Doğumsal Hipotiroidi

A. Primer hipotiroidi

1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)

- * Tiroid agenezi
- * Tiroid hipoplazisi
- * Ektopik tiroid
- * Tiroid hemiagenezi

2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)

- * Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)
- * Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları
- * Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları
- * Pendrin defekti
- * Tiroglobulin sentez defekti
- * İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları

3. TSH bağlanması veya sinyal direnci

- * TSH reseptör defekti
- * G-protein mutasyonu: psodohipoparatiroidi tip 1a

B. Santral (sekonder) hipotiroidi

1. İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu)

2. TRH eksikliği

- * İzole TRH eksikliği, hipotalamik displazi, hipotalamik lezyon

3. TRH direnci

- * TRH reseptör gen mutasyonu

4. Pituiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi

HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

C. Tiroid hormonunun hücre içine taşınması, metabolizması ve etkisindeki kusurlar

1. Tiroid hormon direnci

- * Tiroid hormon β reseptör mutasyonu
- * Tiroid hormon α reseptör mutasyonu

2. Tiroid hormon transport bozuklukları

Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokarkoksilaz transporter 8 (MCT) gen mutasyonu

II. Geçici Doğumsal Hipotiroidi

- 1. İyot eksikliği (maternal ve neonatal)**
- 2. Aşırı iyota maruz kalma (iyot yüklenmesi) (maternal ve neonatal)**
- 3. Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikörler**
- 4. Maternal antitiroid ilaç kullanımı**
- 5. Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotelyoma *THOX2* veya *DUOXA2***

2.3.1.3. Klinik Semptom ve Bulgular

Doğumsal hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgular yoktur veya siliktir (38,39). Bu nedenle pek çok yenidoğan döneminde tanı koymaz zordur. Bunun nedenlerinden biri maternal T4'un bir kısmının plasentayı geçerek hiç tiroid hormonu yapamayan bir bebekte dahi umbilikal kord serum T4 konsantrasyonunu normal bebeklerin %25 ile %50'si düzeyinde tutmasıdır (40). Bu durum özellikle fetal beyin için koruyucu bir etki sağlar. Ek olarak DH'li bebeklerin pek çoğu yetersiz de olsa çalışan bir tiroid dokusuna sahiptir. Bu hafifletici etkilere rağmen DH intrauterin etkilenmelere de neden olabilir. Klinik semptomların yavaş gelişimi, erken tanı ve tedavinin gerekliliği ile birleştirildiğinde, DH için geniş çaplı yenidoğan taramasının önemi ortaya çıkmaktadır (41). Bununla birlikte pek çok üçüncü dünya ülkesinde yenidoğan taraması yapılmamaktadır. Dünyadaki doğumların ancak 1/3'u taranmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin hastalığı tanınması ve tedavi edebilmesi önemlidir.

2.3.1.4. Tedavi ve İzlem

Tedavide temel amaç tiroid hormon düzeylerini en kısa zamanda normal sınırlara getirmektir, klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturmak, böylece hastanın normal nörolojik gelişimini ve büyümesini sağlamaktır. Oral levotiroksin (L-T4) tedavide ilk seçenektir.

2.3.2. Edinsel Hipotiroidi

Yenidoğan döneminden sonra hipofiz veya tiroid bezinde oluşan bir bozukluk sonucu gelişen hipotiroidi "edinsel hipotiroidi" olarak adlandırılır. Çocukluk çağında hipotiroidi prevalansı yaklaşık %0,15 olup, bu dönemde en sık görülen endokrin bozukluktur. Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (K/E: 2.8/1) (42).

2.3.2.1. Edinsel Hipotiroidi Sınıflandırılması

A. Primer Hipotiroidi

- Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit
- İyot eksikliği
- Fazla iyot alımı
- Tiroid infiltrasyonu/zedelenmesi
 - Radyoterapi
 - Radyoaktif iyot tedavisi
 - Tiroidektomi
 - Langerhans hücreli histiositoz
 - Sistinozis
- İlaç kullanımı (iyot, lityum, propiltiourasil, tionamidler, metimazol, karbimazol)
- Geç başlangıçlı doğumsal hipotiroidi
 - Tiroid disgenezi
 - Dishormonogenez
- Tiroid hormonunun hücre içine taşınması, metabolizması ve etkisindeki kusurlar
- Karaciğerde infantil hemanjiyom

B. Santral Hipotiroidi

- Hipotalamik-hipofiz tümörleri
- İyatrojenik
 - Cerrahi
 - Radyoterapi
- İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositoz)
- İskemik nekroz
- Otoimmün hipofizit
- Kafa travması
- Santral sinir sistemi
- İdiyopatik

2.3.2.2. Klinik

Hipotiroidide görülen semptomlar hastaların sadece %30'unda tanı anında görülmektedir (43). Süt çocukluğu yaş grubunda başlayan hipotiroidide gelişim basamaklarında gecikme, büyümede yavaşlama veya duraklama, cilt kuruluğu, kabızlık gibi DH ile benzer bulgular

olabilir. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda oluşan hipotiroidide büyüme geriliği, halsizlik, yorgunluk, kabızlık, soğuk intoleransı, cansız saçlar, cilt kuruluğu, özellikle spor aktivitelerindeki performansta azalma dikkat çekicidir. Genellikle hastaların ders başarısında düşme görülmektedir. Hastaların büyümesindeki etkilenme kilosuna göre daha fazla olduğu için boya göre vucut ağırlıkları artmış olarak bulunur. Bulgulara çoğunlukla guatr eşlik eder. Fizik muayenede tiroid palpasyonu, kas gücü ve derin tendon refleksleri dikkatlice bakılmalıdır. Kronik hipotiroidide diş ve kemik gelişiminde gecikme görülür. Hastaların buyume hızları düşük ve kemik yaşı geridir. Genellikle hastalarda pubertede gecikme beklenirken nadiren çocuklarda erken puberte gelişebilmektedir. Erken pubertenin artmış TSH'un FSH reseptörlerini aktive etmesi ile geliştiği düşünülmektedir (44). Bu hastalarda gonadotropin düzeylerinde artış gözlenmez ve genellikle pubarş eşlik etmez. Kız çocuklarında meme gelişimi ve menarş oluşur, erkek çocuklarında serum testosteron düzeyinde artış olmaksızın büyümüş testis hacmi dikkat çekicidir. Hipotiroidili bazı çocuklarda kaslarda ödem nedeni ile kas güçsüzlüğü ve kaslarda psodohipertrofi (Kocher-Debre-Semelaigne sendromu) gelişebilir (45). Bazı hastalarda tanıda veya tedavinin ilk birkaç haftasında santral sinir sisteminde sıvı retansiyonu ve buna bağlı intrakraniyal basınç artışı (psödötümör serebri) görülebilir (46). Tirotrop hücrelerindeki hiperplazi ve hipertrofiye bağlı sellada genişleme ortaya çıkabilir (47).

Hipotiroidide Görülen Semptom Ve Bulgular

- Guatr
- Buyume geriliği
- Kemik yaşı geriliği
- Puberte bozuklukları
- Mental gelişimde yavaşlama
- Okul performansında düşüklük
- Yorgunluk/halsizlik
- Bradikardi
- Konstipasyon
- Soğuk intoleransı
- Hipotermi
- Sıvı retansiyonu ve ağırlık artışı
- Cilt kuruluğu

- Derin tendon refleks kaybı
- Kas psodohipertrofisi

2.4. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipotalamus'dan salgılanan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizden TSH salınımını uyarır, TSH da tiroid hormonlarının kana geçmesini düzenler. TSH salgılanmasının denetimi, T4 düzeyi ve T4 'den dönüşen T3 düzeyi ile ilişkilidir.

2.4.1. TSH

İntrauterin yaşamın ortalarında TSH serum ve hipofizde ölçülür düzeye gelir. Kord kanında anne kanından daha yüksek düzeylerde TSH bulunur. Doğumdan sonra ilk birkaç saatte erişkin TSH düzeyinin çok üstüne çıkar ve daha sonra azalmaya başlar. Erişkin ve adölesan yaş grubunda TSH düzeyinde önemli değişiklikler olmaz (48). Hipotalamus – hipofiz yolağın sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumlarda TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında net bilgi sunar. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır (49).

TSH Yüksekliği Saptanan Durumlar:

- Primer Hipotiroidi
- TSHoma
- Ektopik TSH üreten tümörler

TSH Düşüklüğü Saptanan Durumlar:

- Primer hipertiroidi
- Sekonder ve tersiyer hipotroidi
- Hasta ötiroid sendromu

2.4.2. Total ve Serbest T4

İntrauterin yaşamın ortalarında total tiroksin (TT4) düzeyi çok düşükken son trimesterde erişkin düzeylerine ulaşır. Postnatal birkaç saat içinde hızlı bir yükselme gözlenir. Sonrasında düşme görülse de yaklaşık 6 yaşa kadar erişkin sınırların üstünde kalır (49). TT4 düzeyindeki değişiklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile bağlantılıdır. Dolaşımda tiroid hormonlarının az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik

olarak aktif olan tiroid hormonları plazmada serbest haldeki tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken serbest tiroid hormonları ölçümü dikkate alınır. Serbest tiroid hormonları hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG'den etkilenmez.

2.4.3. Total ve Serbest T3

TT3 düzeyi T4 'ün aksine doğumda düşük olup postnatal ilk 24 saat içinde erişkin düzeyinin 2 katına çıkar ve daha sonra düşer. Yaşamın ilk yılına kadar erişkin düzeylerinin üst sınırına yakın seyreder (49). Serum TT4 düzeyini etkileyen taşıyıcı protein düzeyleri TT3 düzeyini de aynı şekilde etkiler. TT3 hipotiroidide düşerken, hipertiroidide artar. Tiroid fonksiyonlarında T3/T4 oranı hipotiroidi, hipertiroidi ve iyot eksikliğinde artar. Hipertiroidide T3 düzeyi T4 'e göre daha fazla artarken, hipotiroidide T3, T4 'e göre daha az düşer. Hipotiroidi çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu nedenle serum T3 düzeyi hipertiroidi, serum T4 düzeyi ise hipotiroidi tanısında daha anlamlıdır; özellikle iyot eksikliğinde, T3 daha az iyot içerdiği ve daha aktif olduğu için T3 yapımında T4 'e göre artış vardır (50).

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken sT4 ve sT3 tek başına pek yararlı olmaz, TSH ile birlikte istenerek yorum yapılır.

2.4.4. Tiroglobulin (Tg)

Yenidoğanlarda Tg, erişkin düzeyinin yaklaşık 2 – 4 katı kadardır. Süt çocukluğu, çocukluk ve adölesan döneminde progresif olarak azalır ve erişkin düzeylerine ulaşır. Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda, inflamasyon ve travmada diferansiye tiroid kanserinde, endemik guatrda serum Tg düzeylerinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür. Tg ölçümünün klinikte kullanıldığı alanlar dardır. Ekzojen tiroid hormon alımına bağlı hipertiroidi ayırıcı tanısında Tg düzeyinin düşük olduğunu göstermek yararlıdır (51). Radyoaktif ablasyon veya cerrahi ile total tiroidektomi yapılan tiroid kanserli hastalarda, rezidüel doku varlığında veya rekürrens taramasında duyarlı bir yöntemdir (50). Ayrıca, yenidoğan da tiroid ageneziyi diğer nedenlerden ayırt etmekte yararlı bir parametredir (52). Dishormonogenez ve iyot eksikliğinde de artmış Tg düzeyi tanısal değer taşır (53).

2.4.5. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG)

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımında çeşitli proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA), TBG 'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlama afinitesi en yüksek olan TBG 'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4 'ün çoğu (%67) TBG 'e bağlıdır. Tiroksin daha az oranda TBPA (%20) ve albumine (%13) bağlanır. T3 ise %99,8 'i proteinlere bağlıdır (%46'sı TBG'e, %53 'ü albumine, %1 'i TBPA 'e bağlanır). Hastanın serbest hormon düzeyleri normal ancak total hormon düzeyleri yüksekse ve klinik durumla uyumsuzsa TBG düzeyine bakılabilir (50).

2.5. TANI

Tanı TSH, total T4 ve serbest T4 düzeyi ölçülerek konulur. (54,55). Düşük sT4 ve yüksek TSH primer hipotiroidi tanısını doğrular. Ek olarak TSH düzeyi diurnal varyasyon göstermektedir. Bu nedenle hafif primer hipotiroidili olgularda sabah 08:00'de TSH düzeylerinin ölçümü daha değerlidir (56). Hafif TSH yüksekliği (>7.5 mU/L) olan çocuk ve erişkinlerin %70'ine yakın oranlarda test tekrarlandığında TSH düzeyi normal çıkabilmektedir. Bu hastalarda tedavi başlama kararı vermeden önce test tekrarlanmalıdır (57). Subklinik hipotiroidide TSH düzeyi >10 mU/L olan çocukların tedavi edilmesi yönünde genel bir yaklaşım kabul edilmiştir. Hafif subklinik hipotiroidili, TSH düzeyi 6-10 mU/L arasında olan çocuklarda tedavi gerekliliği ile ilgili farklı görüşler vardır. Otoimmün olmayan subklinik hipotiroidili hastaların %29'unda TSH reseptör gen mutasyonları gösterilmiştir (58).

2.6. TEDAVİ

Tedavi L-T4 ile yapılır. Tedavinin hedefi normal büyümeyi, normal nörolojik ve pubertal gelişimi sağlamaktır. İlaç günde tek doz halinde uygulanmalıdır. Çocuklarda primer hipotiroidi tedavi ve izleminde TSH değerleri referans değerleri içinde, sT4 değeri referans değerlerinin üst yarısında tutulmaya çalışılmalıdır (59).

2.7. TİROİD HORMONU RESEPTÖR BOZUKLUKLARI

Tiroid hormonu, hücrelerde etki gösterebilmek için alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanır. Bu reseptörünün iki alt ünitesi bulunmaktadır; $\beta 1$ daha çok karaciğer, böbrek, tiroid bezi, beyin, hipofiz ve iç kulak dokusunda eksprese olurken, $\beta 2$ hipotalamus, hipofiz, iç kulak ve retinada baskındır. Tiroid hormonu sentezinin kontrolü için hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi (HHT) aksında başlıca görev alan $\beta 2$ reseptörüdür (60,61). $\alpha 1$

reseptörü daha çok santral sinir sistemi, kemik, kalp, iskelet kası, gastrointestinal sistemde yer alır. $\alpha 2$ reseptörü ise vücutta daha yaygın bulunmakla birlikte, T3 bağlayıcı ve transkripsiyonu başlatıcı etkisi yoktur (60). Normalde, T3'ün reseptöre bağlanması ile meydana gelen moleküler değişiklik sonucu ortak baskılayıcı (co-repressor) proteinlerin inhibisyonu ortadan kalkar ve gen ekspresyonu sonucu ilgili proteinlerin sentezi başlar (62).

β reseptörünü kodlayan *THRB* geni 3. kromozomda, α reseptörünü kodlayan *THRA* geni ise 17. kromozomda yer almaktadır (60). Bu genlerin heterozigot varyasyonları sonucu oluşan defektif reseptör, dominant-negatif etki ile normal allelden sentezlenen reseptörün çalışmasını da engelleyerek sırasıyla tiroid hormonu direnci β (THD- β) ve tiroid hormonu direnci α (THD- α) olarak tanımlanan klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur (63).

2.7.1 Tiroid hormonu direnci- β

Bu klinik tablo ilk olarak 1967'de Refetoff ve arkadaşları (64) tarafından tanımlanmış, ancak β reseptörü ve *THRB* varyasyonu ile ilişkisi yaklaşık 2 dekat sonra anlaşılmıştır (65). THD- β , 40.000 canlı doğumda bir ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (66). Günümüzde 160'ın üzerinde farklı *THRB* varyasyonu saptanan 3000'den fazla olgu tanımlanmıştır (67). THD- β , genellikle otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Hastaların %20'sinde sporadik varyasyon ortaya çıkmış, otozomal resesif kalıtım paterni gösteren aileler de bildirilmiştir (68).

Mutant β reseptörü, azalmış tiroid hormonu bağlayıcı etkisi nedeniyle düşük transkripsiyonel aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda dominant negatif etki ile sağlam β reseptörünün aktivitesini de engeller (69). 'Co-repressor kompleks'in baskılayıcı etkisi ortadan kaldırılamadığı için hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşemez, protein sentezi bozulur ve ilgili dokuya ait klinik bulgular ortaya çıkar (70).

2.7.1.1.Klinik bulgular

THD- β hastalarında en sık görülen klinik bulgu guatrdir. Bunu hiperaktivite ve taşikardi izler (71, 72). Olgularda β reseptörünün ağırlıklı olduğu dokularda düşük tiroid hormonu aktivitesi nedeniyle hipotiroidiye ait büyüme geriliği, kemik olgunlaşmasında gecikme, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, zeka geriliği, sensörinöral işitme kaybı ve nistagmus görülebilir. Yüksek tiroid hormonu seviyeleri, α reseptörünün baskın olduğu kalp, kemik gibi dokularda ise hipertiroidi etkisine neden olmaktadır. Hipertiroidi kliniğinde hiperaktivite, taşikardi, bazal metabolik hızda artış saptanabilir. T4 yüksekliği nedeniyle anti-tiroid tedavi verilen hastalarda aşikar hipotiroidi görülme olasılığı yüksektir (63,71,72,73).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, THD- β olgularında oldukça sık görülmektedir (63,71,73,74). Tekrarlayan kulak enfeksiyonları ve renk körlüğü, diğer klinik bulgular arasında yer almaktadır (47,75,76).

2.7.1.2 Laboratuvar

Laboratuvar bulgularında yüksek serbest T4 düzeyine rağmen baskılanmamış TSH düzeyi, hastalığın karakteristik özelliğidir. Serbest T3 ve rT3 düzeyleri de genellikle yüksektir (Tablo 1) (63,71,73,77). TSH etkisiyle tiroid bezinde aktivite artışı nedeniyle serum tiroglobulin konsantrasyonu da artmıştır (63,71). THD- β genellikle otozomal dominant kalıtım paterni ile aktarıldığından, etkilendiği düşünülen bireylerin ebeveynlerinin tiroid fonksiyon testlerini incelemek tanıya yol gösterici olabilir (71).

2.7.2 Tiroid hormonu direnci- α

THRA geninde bir patojenik varyasyon ilk olarak, THD- β 'dan yıllar sonra, 2012'de tanımlanmıştır (11). Daha öncesinde yapılan deneysel çalışmalarda tiroid hormonu reseptörü α eksik olan farelerde büyümede duraksama, ince barsak ve kemikte yapısal olgunlaşmada bozulma gösterilmiştir (78). Toplumdaki sıklığı bilinmemekle beraber günümüze kadar 20'nin üzerinde farklı varyasyona sahip, 30'dan fazla hasta bildirilmiştir. Otozomal dominant kalıtım paterni gösteren bu hastalıkta, çerçeve kayması varyasyonu olan olguların diğerlerine göre daha ağır klinik bulgular ile başvurması, fenotip-genotip ilişkisinin olduğunu düşündürmektedir (13,18,71). THD- β 'da olduğu gibi bu hastalıkta da mutant tiroid hormonu reseptörünün T3 ile etkileşiminin azalması ve normal reseptör üzerine dominant negatif etkisi ile ilgili genlerin transkripsiyonu engellenir.

2.7.2.1 Klinik Bulgular

THD- α sendromlu hastalar fetal dönemi sorunsuz geçirmekte, daha sonra genellikle infantil dönemde hipotiroidi bulguları ile tanınmaktadır (13,17). Hafif etkilenmiş vakalarda tanı daha geç dönemde konabilir veya olgular tanı almadan ya da ilaç kullanmadan yaşamlarına devam edebilir. Bildirilen erişkin hastaların çoğunda klinik bulgularla hipotiroidi düşünülerek yaşamın bir bölümünde levotiroksin tedavisi verilmiş, daha sonra farkındalığın artması ile *THRA* varyasyonu saptanarak tanı konabilmiştir (17). Hastalığın fiziksel özellikleri arasında makrosefali, kaba yüz görünümü, makroglossi, büyüme geriliği, basık burun kökü, boğuk sesle ağlama, 'skin tag' bulunsa da normal dış görünüme sahip asemptomatik olgular da bildirilmiştir (11,13,14,18,79). Hastalarda genellikle gelişim basamaklarında değişen

derecelerde gecikme vardır. Motor hareketlerde yavaşlama, koordinasyon bozukluğu, aksiyal hipotoni, ataksik yürüyüş, düşük IQ ve konuşmada güçlük görülebilir (11,13,14,15,18,80).

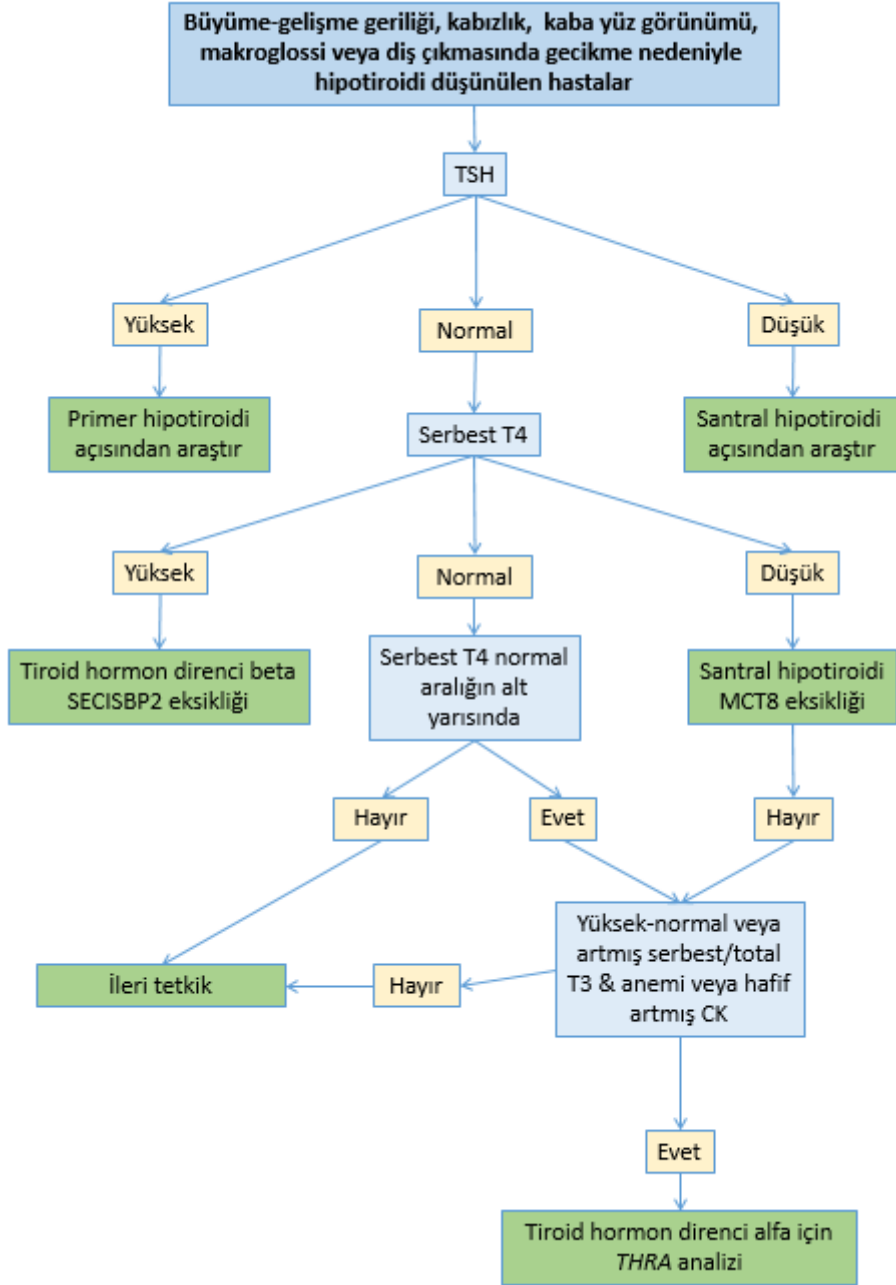
Çoğu hastada boy kısalığı görülür. Bu durum iskelet malformasyonları nedeniyle orantısız kısalık şeklinde olabilir; mezomelik kısalık, artmış oturma boyu saptanabilir (17). Metabolik hız azalmıştır, kan basıncı ve kalp tepe atımı genellikle normal veya normalin alt sınırındadır. Gastrointestinal sistemde etkilenmeye bağlı olarak kabızlık oldukça sık görülen bir bulgudur (17). Sıklıkla normositik, hafif seviyede anemi eşlik etse de birkaç olguda makrositik anemi bildirilmiştir (11,13,17,19).

2.7.2.2. Laboratuvar

THD- α hastalarında genellikle TSH normal aralıkta, sT4 hafif düşük veya normal aralığın alt yarısında, sT3 ise hafif yüksek veya normalin üst sınırında saptanır (Tablo 1). sT3 düzeyinde yükseklik özellikle çocukluk çağında belirgin iken erişkin hastalarda normal aralıkta bulunmuştur. TT4 hafif düşük veya normal aralıkta saptanırken, hafif yüksek bildirilen erişkin olgular mevcuttur. TT3 ise hem çocukluk hem erişkin dönemde normal veya hafif yüksek saptanabilir. Artmış T3/T4 oranı ile düşük rT3 seviyesi tanıda önemlidir (17). Tiroid fonksiyon testi ile saptanan bu değişikliklere dokularda mutant α reseptörü nedeniyle artmış DIO1 ve azalmış DIO3 seviyelerinin neden olduğu düşünülmektedir (81,82). Tiroid hormonu reseptörü α 'nın kas hücrelerindeki fonksiyon kaybı ile serum kreatin kinaz düzeyinde ılımlı artış görülmektedir. Bu artış, özellikle çocukluk çağında daha belirgindir. Karaciğerde etkilenmeye bağlı hiperlipidemi ve IGF-1'de düşüklük görülebilir. Levotiroksin tedavisi sonrası karaciğerde bulunan sağlam β reseptörlerinin aşırı uyarılması ile SHBG düzeyinde artış görülebilir ve hastaların klinik takibi için kullanılabilir. Eritropoezdeki etkilenme nedeniyle normositik veya makrositik anemi sıklıkla saptanır (17,20). Tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisinde anormal bulgu beklenmez (17).

Ayrılcı tanıda benzer tiroid fonksiyon testleri ile karakterize olan tiroid hormonunun hücre içine taşınma bozuklukları ve santral hipotiroidi düşünülmelidir ancak bu iki durum da çoğunlukla daha erken yaşlarda klinik bulgu vermektedir (**Tablo 1**). MCT8 eksikliği, ağır nörolojik bulguları, büyüme gelişme geriliği, yüksek sT3 düzeyleri ve X'e bağlı kalıtım paterni ile ayırt edilir (83,84). Santral hipotiroidide ise düşük T4 düzeyi ve düşük veya artmamış TSH saptanır. Ek olarak, TRH testine düşük TSH yanıtı, eşlik eden diğer bir hipotalamopitüiter bir hastalık ya da diğer hipofizer hormonlara ait düşük ya da yüksek değerler gözlenebilir (85). Gelişim basamaklarında gecikme, büyüme geriliği, kaba yüz görünümü, kabızlık, makroglossi veya diş çıkma yaşının geç olması nedeniyle hipotiroididen

şüphe edilen olgularda, TSH normal, sT4 düşük ya da normal, sT3 yüksek ya da normalin üst sınırında olduğunda eşlik eden ailede benzer birey öyküsü, ılımlı kas kreatin kinaz yüksekliği ya da anemi mevcudiyeti THD- α düşündürmeli ve kesin tanı için *THRA* gen analizi yapılmalıdır (Şekil 1) (11-20).



Şekil 1. Tiroid hormon direnci alfa tanısal yaklaşım algoritması

2.7.2.3. Biyokimyasal bulgular

Primer hipotiroidide benzer şekilde, yüksek total kolesterol ve LDL seviyeleri, düşük veya düşük normal IGF-1 seviyeleri RTHa'da bulunabilir (17,20)

Primer hipotiroidide kreatin kinaz (CK) da yükselebilir [88]. Veriler ışığında CK'nin, özellikle çocuklarda RTH α 'nın tanısı için umut verici bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen verilerde daha önce hiç tedavi edilmemiş 15 çocuğun 12'sinde (%80) CK düzeyi yüksek bulunmuştur. (Aralık; 196-981 U / L, normalin 1,03-4,36 katı). Öte yandan, LT4 alan erişkin hastalarda normal CK düzeyleri, tedavinin kesilmesinden sonra 295-387 U / L'ye (normalin 1.54-2.02 katı üst sınırına) yükselmiştir (12,13).

Tablo 1. Primer hipotiroidi dışındaki çeşitli klinik tablolarda tiroid fonksiyon testleri

	TSH	sT4	sT3	rT3
MCT8 eksikliği	N veya hafif ↑	↓	↑↑, nadiren normal	↓↓
Tiroid hormonu metabolizması bozuklukları	↑ veya N	↑↑	↓ veya N	↑↑
Tiroid hormonu direnci-β	N, nadiren hafif ↑	↑	↑ veya N	↑
Tiroid hormonu direnci-α	N, nadiren hafif ↑	↓ veya N	↑ veya N	↓↓
TSHoma	Hafif ↑ veya N	↑	↑	↑
TBG fazlalığı	N	N	N	↑
Transtiretin fazlalığı	N	N	N	↑
Disalbuminematik hipertiroksinemi	N	N, nadiren ↑	N, nadiren ↑	↑
Santral hipotiroidi	↓ veya N	↓	↓	↓

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, T4: Tiroksin, sT4: Serbest tiroksin, T3: Triiyodotironin, sT3: Serbest triiyodotironin, rT3: Reverse triiyodotironin, TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin, N: Normal

2.7.2.4. Tedavi

THD- α için günümüzde etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bugüne kadar tedavi amacıyla en çok denenen ajan levotiroksindir (17). Levotiroksin kullanımı ile sağlam olan

HPT aksı baskılanmış ve TSH düzeyleri düşmüştür. Serum T4 ve rT3 düzeyleri normale gelse de T3 düzeyi yüksek kalmıştır (16,17).

Levotiroksin verilen olgularda motor koordinasyon, okul başarısı ve kabızlıkta iyileşme bildirilmiştir (16,79). Bir hastada ise hipotonide düzelme olmuş, nöromotor gelişim hızlanmıştır (87). Levotiroksinin boy uzamasına katkısı ise kısıtlı olmuştur (16). Tedaviye erken yaşta başlanması ile fayda görme olasılığının arttığı düşünülmektedir (17). Levotiroksin tedavisi ile tiroid hormonu etkisinin periferik göstergeleri olan SHBG ve IGF-1 seviyelerinde artış olmuş, serum kreatin kinaz ve kolesterol düzeyleri ise düşmüştür (11,13,16,18,80). THD- α hastalarındaki anemi ve iskelet bulguları, levotiroksin tedavisine yanıtı bulunmuştur (13,79).

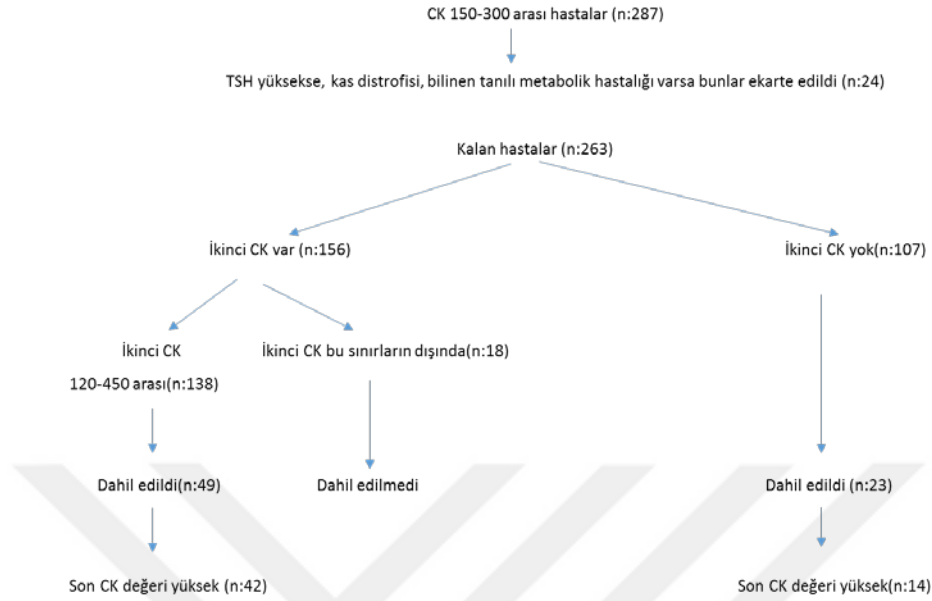
3. YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğine 01.01.2018 - 01.01.2019 tarihleri arasında başvuran ve ılımlı CK yüksekliği saptanan (150-300 U/L) toplam 287 hasta olduğu görüldü. Bu hastalardan 24'ünü kas distrofisi, bilinen metabolik hastalık ve TSH yüksekliği olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 263 hastanın yapılmış başka CK değeri olup olmadığı hastane kayıtlarından kontrol edildi. Sistemde bu açıdan bilgi bulunan 156 hasta içinden 18'i normal bir CK değeri olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Başka bir zaman aralığında bakılmış ve 120-450 IU/L arasında CK değeri bulunan 138 hasta telefon ile aranarak bilgilendirildi, 49 olgu çalışmaya katıldı, bunların 42'sinin takip sırasında son CK değeri de yüksek geldi. 2 hastanın ise kontroller sırasında başka CK ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin olmaması sonucu çalışma dışı bırakıldı. Sistemde başka CK değeri olmayan 107 hastadan ise 23'ü çalışmaya katılmak istedi, bunlardan ise sadece 14 hastanın kontroller sırasında son CK değeri yüksek idi. Toplamda 56 hastanın kontroller sırasında bakılan son CK değeri yüksek idi (Grup 1) (**Şekil 2**).

Dahil edilen hastaların cinsiyeti, yaş, doğum haftası, ailede tiroid hastalığı öyküsü, başvuru yakınmaları, ilaç kullanım öyküsü, son bir hafta içinde travma ağır egzersiz ve enjeksiyon öyküsü, motor mental gelişim basamakları, defakasyon sıklığı ve kıvamı, frontal belirginleşme, okul başarısı veya mental durumu, başvurudaki antropometrik ölçümler ve fizik muayene ve laboratuvar bulguları tanımlayıcı istatistiksel yöntem kullanılarak incelendi.

Hastaların desteksiz oturma, ilk diş çıkarma, yürüme ve ön fontanel kapanma için üst sınır aylar sırasıyla 8, 13, 18 ve 24 ay olarak alındı (18).



Şekil 2: Tarama CK değeri üzerinden hasta dahil etme algoritması

Hastalar önce normal – yüksek CK düzeylerine göre gruplandı. Ardından CK düzeyi yüksek olan olgular kendi içinde THD- α ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgular (kabızlık, anemi, CK, sT4, sT3/sT4 oranı ortanca değerleri) açısından alt gruplara ayrıldı. Ek olarak, büyüme geriliği, kabızlık, kaba yüz görünümü, ya da diş çıkarması geciken hastalar, sT4 normal aralığın alt yarısında ve sT3 yüksek-normal veya artmış seviyede ve eşlik eden anemi var ise algoritmaya uyan hasta grubuna alındı (Şekil 1).

3.1.1. Antropometrik ölçümler:

Hastaların başvuru sırasındaki vücut ağırlığı SECA (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile 0,1 kg hassasiyetle, boy uzunluğu Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K) ile 0,1 cm hassasiyetle ölçüldü. Baş çevresi ölçümleri elastik olmayan bir mezura ile, önde kaşların üzerinden arkada oksiput çıkıntısına uzanan aralığın ölçülmesi ile yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS, baş çevresi SDS ve VKİ SDS değerleri Neyzi O. ve arkadaşlarının çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre hesaplandı (88).

3.1.2. Fizik inceleme:

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları; kaba yüz, ön fontanel kapanması, makroglossi, umbilikal herni, skin tag ve püberte durumu kayıt edildi. Puberte durumu Tanner evrelemesine göre sınıflandırıldı (89).

3.1.3. Biyokimyasal değerlendirme:

Hastane sisteminden tiroid fonksiyon değerleri sT3, sT4 ve TSH düzeyleri kayıt edildi. Bu tetkikler kemilüminesan mikropartikül immünolojik assay yöntemi ile Beckman Coulter Dxl800 marka cihaz ile çalışılmaktadır. Tiroid hormonları için referans değerleri, sT3: 2,5 – 3,9 pmol/l, sT4: 0,5 – 1,51 pmol/l, TSH: 0,38 – 5,33 μ IU/ml idi. Ayrıca CK, c reaktif protein (CRP), hemoglobin ve mean corpuscular volüme (MCV) kaydedildi. Bu tetkiklerin ölçümü spektrofotometrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 marka cihaz ile yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojen dağılımı Kolmogorov–Shapiro testi kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca değer (25p – 75p) şeklinde verildi. Grupların karşılaştırılması normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için ki-kare testi ile yapıldı. Parametrelerin birbiri ile olan ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. p değeri, $\leq 0,1$ olduğunda tam rakam olarak verildi, aksi durumda $>0,1$ olarak yazıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 18.01.2019 tarihli toplantısında alınan 2019/01-122 karar numaralı onayı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edildi [22 'si kız (%31,4), ortalanca yaş değeri 6,48 yıl (3,32 – 10,25 yıl), 16'sı pubertal (%22,9), 28'inde ailesinde tiroid hastalığı öyküsü mevcut (%40)]. Çalışmaya dahil edilen hastaların %80'inin bakılan son CK değeri yüksekti [Grup I; 19 'ı kız (%33,9), ortalanca yaş 6,78 yıl (3,89 – 7,81 yıl) 14'ü pubertal (%25), 20'sinde ailesinde tiroid hastalığı öyküsü mevcut (%35,7)], 14'ünün bakılan son CK değeri normal veya normalin altıydı (%20) [Grup II; 3 'ü kız (%21,4), ortalanca yaş 5,97 yıl (3,75 – 8,71 yıl) 2'si pubertal (%14,3), 8'inde ailesinde tiroid hastalığı öyküsü mevcut (%57,1)] (**Tablo 2**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların muayene sırasındaki vücut ağırlığı, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (**Tablo 2**)

Tablo 2: Tüm Hastaların Son CK Değerine Göre Gruplandırılmış Hali

	Tüm Hastalar (n=70)	Grup I (n=56)	Grup II (n=14)	P
Yaş (Yıl)	6,48 (3,32-10,25)	6,78 (3,89 – 7,81)	5,97 (3,75 – 8,71)	>0,1
Kız (%)	22 (31,4)	19 (33,9)	3 (21,4)	>0,1
Pubertal (%)	16 (22,9)	14 (25)	2 (14,3)	>0,1
Aile Öyküsü Var (%)	28 (40)	20 (35,7)	8 (57,1)	>0,1
Ağırlık SDS	0,46 (-0,41-1,69)	0,35 (-0,23 – 2,03)	0,80 (-0,13 – 1,77)	>0,1
Boy SDS	0,47 (-0,72-1,25)	0,58 (-0,54 – 2,27)	0,87 (0,50 – 2,30)	>0,1
VKİ SDS	0,44 (-0,49-1,81)	0,22 (-0,63 – 1,81)	0,88 (-1,34 – 1,99)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,32 (-0,99 – 0,44)	-0,32 (-0,97 – 0,82)	-0,45 (-1,52 – 0,7)	>0,1

4.2. Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastalar klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde, **Grup I** ve **Grup II** hastalarında miyaljisi olan, enjeksiyon yapılan, egzersiz yapan, travma öyküsü olan, ilaç kullanan ve ek hastalığı olanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Tüm Hastaların Son CK Değerine Göre Klinik Özellikler

	Grup I (n=56)	Grup II (n=14)	P
Miyalji Var (%)	0 (0)	0 (0)	>0,1
Enjeksiyon Var (%)	3 (5,4)	1 (7,1)	>0,1
Egzersiz Var (%)	0 (0)	0 (0)	>0,1
Travma Var (%)	4 (7,1)	0 (0)	>0,1
İlaç Var (%)	23 (41,1)	7 (50,0)	>0,1
Ek Hastalık Var (%)	31 (55,4)	9 (64,3)	>0,1

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Serbest T4 düzeyi olguların tamamında normal iken, TSH düzeyi ise iki olguda hafif yüksek saptandı. Hastalarımız biyokimya parametrelerine göre karşılaştırıldığında **Grup I** ve **Grup II**'de yer alan hastalarda bakılan tarama CK, son CK, TSH, sT4, sT3, sT3/sT4, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca **Grup I** ve **Grup II** hastalarında bakılan sT4 ortanca değer alt/üst, sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek ve sT3/sT4 oranı ortanca değer altı/üzeri değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sadece CK ortanca değer üzeri/altı değerlerinde anlamlı değişiklik saptandı. (**Tablo 4**)

Tablo 4: Tüm Hastaların Son CK Değerine Göre Biyokimyasal Parametreler

		Grup I (n=56)	Grup II (n=14)	P
Tarama CK		179 (158,2–231,75)	185 (165,5–223,75)	>0,1
Son CK		182 (152–226)	100 (84,25–108)	>0,1
ST4 (ng/dl)		0,81 (0,73–0,89)	0,81 (0,77–0,89)	>0,1
ST3 (pg/ml)		4,55 (4,13–4,94)	4,365 (4,027–4,73)	0,07
ST3/ST4		5,58 (4,96–6,34)	5,38 (4,24–5,57)	>0,1
TSH (m[ıu]/l)		2,34 (1,65–2,97)	1,63 (1,23–3,11)	>0,1
CRP (mg/l)		0,6 (0,3–2,1)	0,95 (0,35–4,32)	>0,1
Hemoglobin (g/dl)		12,6 (12,0–13,5)	12,3 (11,47–12,7)	>0,1
MCV (fL)		79,9 (76,3–84,3)	79,6 (75,32–81,82)	>0,1
ST4	Ortanca değer altı	24 (%42,9)	4 (%28,6)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	32 (%57,1)	10 (%71,4)	
ST3	Normal	6 (%10,9)	3 (%21,4)	>0,1
	Yüksek	49 (%89,1)	11 (%78,6)	
TSH	Normal	55 (%98,2)	13 (%92,9)	>0,1
	Yüksek	1 (%1,8)	1 (%7,1)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değer altı	27 (%49,1)	7 (%50)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	28 (%50,9)	7 (%50)	
CK	Ortanca değer altı	26 (%46,4)	14 (%100)	0.001
	Ortanca değer üzeri	30 (%53,6)	0 (%0)	

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4. Son CK Değeri Yüksek Olan (n:56) Hastalar Kendi İçinde Alt Gruplara Ayrıldı

4.4.1. Kabızlığa Göre Gruplandırılmış Hali

Grup 1'deki hastalar alınıp kendi içerisinde kabızlık olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan kabızlığı olmayanlar **Alt Grup 1A** (n=44) ve kabızlığı olanlar **Alt Grup 1B** (n=12) diye ayrıldı (**Tablo 5**).

4.4.1.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 1A ve **Alt Grup 1B** hastalarında cinsiyet, yaş ve ailede tiroid hastalığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 1A** ve **Alt Grup 1B** hastalarında benzerdi (**Tablo 5**).

Tablo 5: Kabızlığa Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 1A (n=44)	Alt Grup 1B (n=12)	P
Yaş (Yıl)	7,26 (3,4 – 11,5)	4,25 (2,9 – 10,2)	>0,1
Kız (%)	14 (31,8)	5 (41,7)	>0,1
Ailede Tiroid Öyküsü Var (%)	16(36,4)	4 (33,3)	>0,1
Ağırlık SDS	0,37 (-0,52–1,4)	0,7 (-0,4 – 1,95)	>0,1
Boy SDS	0,27 (-0,62–1,34)	0,59 (-0,89 – 1,24)	>0,1
VKİ SDS	0,12 (-0,66– 1,21)	1,02 (-0,26 – 2,1)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,34 (-1,02 –0,47)	-0,33 (-0,61 –0,57)	>0,1

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.1.2. Klinik Özellikler

Alt Grup 1A ve **Alt Grup 1B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, desteksiz oturma, yürüme, ilk kelimedede gecikme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise

makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi (**Tablo 6**).

Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde umbilikal herni öyküsü, ön fontanel geç kapanma, skin tag durumu saptanmadı.

Tablo 6: Kabızlığa Göre Klinik Özellikler

	Alt Grup 1A (n=44)	Alt Grup 1B (n=12)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	2 (4,5)	0 (0)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	10 (22,7)	2 (16,7)	>0,1
Yürüme Geç (%)	8 (18,2)	3 (25,0)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	17 (38,6)	3 (25,0)	>0,1
Makroglossi Var (%)	1(2,3)	0 (0)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	4 (9,1)	2 (16,7)	>0,1
Frontal Belirginleşme Var (%)	1 (2,3)	0 (0)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	1 (2,3)	0 (0)	>0,1
Kaba Yüz Var (%)	1 (2,3)	0 (0)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	10(22,7)	3(25,0)	>0,1
Anemi Var (%)	5 (11,4)	2 (16,7)	>0,1

4.4.1.3.Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 1A ve **Alt Grup 1B** hastalarında bakılan tarama CK, son CK, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca **Alt Grup 1A** ve **Alt Grup 1B** hastalarında bakılan sT4 ortanca değer alt/üst, sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek, sT3/sT4 oranı ortanca değer altı/üzeri ve CK ortanca değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı (**Tablo 7**).

Tablo 7: Kabızlığa Göre Biyokimyasal Parametreler

		Alt Grup 1A (n=44)	Alt Grup 1B (n=12)	P
ST4 (ng/dl)		0,80 (0,74–0,87)	0,85 (0,68–0,94)	>0,1
ST3 (pg/ml)		4,56 (4,16–4,93)	4,40 (4,06–4,96)	>0,1
TSH (m[iu]/l)		2,41 (1,84–3,03)	1,6 (1,40–2,92)	>0,1
ST3/ST4 oranı		5,49 (5,01-6,3)	5,7 (4,26-6,30)	>0,1
Tarama CK		182 (163–241)	168 (156–182)	>0,1
Son CK		175,0 (144,5-22,5)	190,0 (167,0-233,0)	>0,1
CRP (mg/l)		0,95 (0,35–4,32)	0,6 (0,3–2,1)	>0,1
Hemoglobin (g/dl)		12,6 (12,0–13,5)	12,4 (11,2–13,7)	>0,1
MCV (fL)		79,9 (77,20–84,85)	79,6 (76,1–82,0)	>0,1
ST4	Ortanca değeri altı	18 (%40,9)	6 (%50,0)	>0,1
	Ortanca değeri üzeri	26(%59,1)	6 (%50,0)	
ST3	Normal	5 (%11,4)	1 (%9,1)	>0,1
	Yüksek	39 (%88,6)	10 (%90,9)	
TSH	Normal	44 (%100)	11 (%91,7)	>0,1
	Yüksek	0 (%)	1 (%8,3)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değeri altı	22 (%50)	5 (%45,5)	>0,1
	Ortanca değeri üzeri	22 (%50)	6 (%54,5)	
CK	Ortanca değeri altı	22 (%50)	4 (%33,3)	>0,1
	Ortanca değeri üzeri	22 (%50)	8 (%66,7)	
CK	120-450 arası	42 (%95,5)	11 (%91,7)	>0,1
	450'den yüksek	2 (%4,5)	1 (%8,3)	

Veriler ortanca değeri (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.2. Anemiye Göre Gruplandırılmış Hali

Hastalardan son CK değerleri de yüksek olan (**n:56**) hasta alınıp kendi içerisinde anemi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan anemisi olmayanlar **Alt Grup 2A** (n=49) ve anemisi olanlar **Alt Grup 2B** (n=7) diye ayrıldı (**Tablo 8**).

4.4.2.1.Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 2A ve **Alt Grup 2B** hastalarında cinsiyet, yaş ve ailede tiroid hastalığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 2A** ve **Alt Grup 2B** hastalarında benzerdi (**Tablo 8**).

Tablo 8: Anemiye Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 2A (n=49)	Alt Grup 2B (n=7)	P
Yaş (Yıl)	7,26 (3,25 – 11,3)	4,8 (3,05 – 8,5)	>0,1
Kız (%)	17 (34,7)	2 (28,6)	>0,1
Ailede Tiroid Öyküsü Var (%)	18 (36,7)	2 (28,6)	>0,1
Ağırlık SDS	0,45 (-0,52 – 1,61)	1,2 (-0,00 – 1,85)	>0,1
Boy SDS	0,40 (-0,69 – 1,25)	0,20 (-0,38 – 1,53)	>0,1
VKİ SDS	0,13 (-0,58 – 1,65)	0,96 (-1,8 – 1,29)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,33 (-0,99 – 0,44)	-0,42 (-1,67 – 0,19)	>0,1

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.2.2.Klinik Özellikler

Alt Grup 2A ve **Alt Grup 2B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, desteksiz oturma, yürüme, ilk kelimede gecikme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi (**Tablo 9**).

Tablo 9: Anemiye Göre Klinik Özellikler

	Alt Grup 2A (n=49)	Alt Grup 2B (n=7)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	2 (4,1)	0 (0)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	12 (24,5)	0 (0)	>0,1
Yürüme Geç (%)	11 (22,4)	0 (0)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	17 (34,7)	3 (42,9)	>0,1
Makroglossi Var (%)	1(2,0)	0 (0)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	5 (10,2)	1 (14,3)	>0,1
Kabızlık Var (%)	10 (20,4)	2 (28,6)	>0,1
Frontal Belirginleşme (%)	1(2,0)	0 (0)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	1 (2,0)	0 (0)	>0,1
Kaba Yüz Var (%)	1 (2,0)	0 (0)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	13 (26,5)	0 (0)	>0,1

4.4.2.3.Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 2A ve **Alt Grup 2B** hastalarında bakılan tarama CK, son CK, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4, CRP, değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Hemoglobin ve MCV değerlerinde ise anlamlı fark saptandı. Ayrıca **Alt Grup 2A** ve **Alt Grup 2B** hastalarında bakılan sT4 ortanca değer alt/üst, sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek, sT3/sT4 oranı ortanca değer altı/üzeri ve CK ortanca değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı (**Tablo 10**).

Tablo 10: Anemiye Göre Biyokimyasal Bulgular

		Alt Grup 2A (n=49)	Alt Grup 2B (n=7)	P
ST4 (ng/dl)		0,80 (0,73–0,90)	0,81 (0,79–0,84)	>0,1
ST3 (pg/ml)		4,55 (4,13–4,93)	4,42 (4,07–5,26)	>0,1
TSH (m[iu]/l)		2,28 (1,61–2,91)	2,6 (2,43–3,25)	>0,1
ST3/ST4 oranı		5,65 (4,97–6,33)	5,34 (4,96–6,82)	>0,1
Tarama CK		181 (158–231)	173 (163–241)	>0,1
Son CK		182,0 (153,0–223,2)	181,0 (141,0–233,0)	>0,1
CRP (mg/l)		0,5 (0,3–1,82)	2,1 (0,9–4,4)	0,07
Hemoglobin (g/dl)		12,7 (12,1–13,7)	11,2 (10,6–11,6)	0.001
MCV (fL)		80,0 (77,85–85,0)	76,6 (74,0–79,6)	0.02
ST4	Ortanca değer altı	22 (%44,9)	2 (%28,6)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	27(%55,1)	5 (%71,4)	
ST3	Normal	6 (%12,5)	0 (%0)	>0,1
	Yüksek	42 (%87,5)	7 (%100)	
TSH	Normal	48 (%98)	7 (%100)	>0,1
	Yüksek	1 (%2)	0 (%0)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değer altı	23 (%47,9)	4 (%57,1)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	25 (%52,1)	3 (%42,9)	
CK	Ortanca değer altı	24 (%49)	2 (%28,6)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	25 (%51)	5 (%71,4)	
CK	120-450 arası	46 (%93,9)	7 (%100)	>0,1
	450'den yüksek	3 (%6,1)	0 (%0)	

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.3. Son CK Ortanca Değerine Göre Gruplandırılmış Hali

Hastalardan son CK değerleri de yüksek olan (**n:56**) hasta alınıp kendi içerisinde CK ortanca değerine göre (182) altı ve üstü gruplandırıldığında; ortanca değer altı **Alt Grup 3A** (n=26) ve ortanca değer üstü **Alt Grup 3B** (n=30) olarak sınıflandırıldı (**Tablo 11**).

4.4.3.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 3A ve **Alt Grup 3B** hastalarında yaş ve ailede tiroid hastalığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptandı. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 3A** ve **Alt Grup 3B** hastalarında benzerdi (**Tablo 11**).

Tablo 11: Son CK Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 3A (n=26)	Alt Grup 3B (n=30)	P
Yaş (Yıl)	7,71 (3,16 – 10,49)	5,53 (3,25 – 10,69)	>0,1
Kız (%)	12 (46,2)	7 (23,3)	0.07
Ailede Öyküsü (%)	9 (34,6)	11 (36,7)	>0,1
Ağırlık SDS	0,45 (-0,58 – 1,22)	0,55 (-0,20 – 1,73)	>0,1
Boy SDS	-0,7 (-0,78 – 1,55)	0,4 (-0,33 – 1,21)	>0,1
VKİ SDS	0,03 (-0,75 – 1,61)	1,30 (-0,33 – 1,42)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,70 (-0,99 – 0,65)	-0,43 (-1,11 – 0,32)	>0,1

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.3.2. Klinik Özellikler

Alt Grup 3A ve **Alt Grup 3B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, desteksiz oturma, yürüme, ilk kelimedede gecikme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise

makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi (**Tablo 12**).

Tablo 12: Son CK Ortanca Değerine Göre Klinik özellikler

	Alt Grup 3A (n=26)	Alt Grup 3B (n=30)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	2 (7,7)	0 (0)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	6 (23,1)	6 (20,0)	>0,1
Yürüme Geç (%)	5 (19,2)	6 (20,0)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	8 (30,8)	12 (40,0)	>0,1
Makroglossi Var (%)	1(3,8)	0 (0)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	2 (7,7)	4 (13,3)	>0,1
Kabızlık Var (%)	4 (15,4)	8 (26,7)	>0,1
Frontal Belirginleşme (%)	1(3,8)	0 (0)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	0 (0)	1 (3,3)	>0,1
Kaba Yüz Var (%)	1 (3,8)	0 (0)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	6 (23,1)	7 (23,3)	>0,1
Anemi Var (%)	2 (7,7)	5 (16,7)	>0,1

4.4.3.3.Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 3A ve **Alt Grup 3B** hastalarında bakılan tarama CK, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak son CK değerinde anlamlı bir değişiklik saptandı. Ayrıca **Alt Grup 3A** ve **Alt Grup 3B** hastalarında bakılan sT4 ortalanca değer alt/üst, sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek, sT3/sT4 oranı ortalanca değer altı/üzeri ve son CK ortalanca değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı (**Tablo 13**).

Tablo 13: CK Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular

		Alt Grup 3A (n=26)	Alt Grup 3B (n=30)	P
ST4 (ng/dl)		0,81 (0,75–0,95)	0,80 (0,69–0,87)	>0,1
ST3 (pg/ml)		4,55 (4,04–4,97)	4,51 (4,16–4,94)	>0,1
TSH (m[iu]/l)		1,98 (1,53–2,87)	2,5 (1,95–3,04)	>0,1
ST3/ST4 oranı		5,31 (4,39-6,33)	5,83 (5,06-6,37)	>0,1
Tarama CK		173,5 (155–215)	182,5 (163–243)	>0,1
Son CK		146,0 (135,0- 64,0)	222,0 (195,0-295,2)	0,001
CRP (mg/l)		0,3 (0,2–1,8)	0,9 (0,4–2,1)	0,06
Hemoglobin (g/dl)		12,6 (12,0–13,1)	12,6 (11,9–13,8)	>0,1
MCV (fL)		80,0 (77,85–82,0)	79,5 (75,0–85,6)	>0,1
ST4	Ortanca değer altı	11 (%42,3)	13 (%43,3)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	15 (%57,7)	17 (%56,7)	
ST3	Normal	4 (%16,0)	2 (%6,7)	>0,1
	Yüksek	21 (%84,0)	28 (%93,3)	
TSH	Normal	26 (%100)	29 (%96,7)	>0,1
	Yüksek	0 (%0)	1 (%3,3)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değer altı	15 (%60,0)	12 (%40,0)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	10 (%40,0)	18 (%60,0)	
CK	120-450 arası	26 (%100)	27 (%90,0)	>0,1
	450'den yüksek	0 (%0)	3 (%10,0)	

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.4. T4 Ortanca Değerine Göre Gruplandırılmış Hali

Hastalardan son CK değerleri de yüksek olan (**n:56**) hasta alınıp kendi içerisinde T4 ortalanca değerine (0,81) göre iki gruba ayrıldı. Bunlardan T4 ortalanca değer altı **Alt Grup 4A** (n=24) T4 ortalanca değer üzeri **Alt Grup 4B** (n=32) diye ayrıldı (**Tablo 14**).

4.4.4.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 4A ve **Alt Grup 4B** hastalarında cinsiyet ve yaş ve açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat ailede tiroid hastalığı öyküsü iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturdu. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 4A** ve **Alt Grup 4B** hastalarında benzerdi (**Tablo 14**).

Tablo 14: T4 Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 4A (n=24)	Alt Grup 4B (n=32)	P
Yaş (Yıl)	9,38 (3,62 – 12,13)	4,92 (2,75 – 9,94)	>0,1
Kız (%)	10 (41,7)	9 (28,1)	>0,1
Ailede Öyküsü Var (%)	5 (20,8)	15 (46,9)	0.04
Ağırlık SDS	0,49 (-0,56 – 1,85)	0,39 (-0,27 – 1,4)	>0,1
Boy SDS	0,37 (-0,76 – 0,90)	0,32 (-0,62 – 1,45)	>0,1
VKİ SDS	0,38 (-0,51 – 1,80)	0,12 (-0,70 – 1,21)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,23 (-0,63 – 0,56)	-0,41 (-1,02 – 0,33)	>0,1

Veriler ortalanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.4.2. Klinik Özellikler

Alt Grup 4A ve **Alt Grup 4B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, desteksiz oturma, yürüme, ilk kelimedede gecikme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi (**Tablo 15**).

Tablo 15: T4 Ortanca Değerine Göre Klinik özellikler

	Alt Grup 4A (n=24)	Alt Grup 4B (n=32)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	1 (4,2)	1 (3,1)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	8 (33,3)	4 (12,5)	0,06
Yürüme Geç (%)	6 (25,0)	5 (15,6)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	11 (45,8)	9 (28,1)	>0,1
Makroglossi Var (%)	0 (0)	1 (3,1)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	4 (16,7)	2 (6,3)	>0,1
Kabızlık Var (%)	6 (25,0)	6 (18,8)	>0,1
Frontal Belirginleşme (%)	0 (0)	1 (3,1)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	1 (4,2)	0 (0)	0,06
Kaba Yüz Var (%)	0 (0)	1 (3,1)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	7 (29,2)	6 (18,8)	>0,1
Anemi Var (%)	2 (8,3)	5 (15,6)	>0,1

4.4.4.3. Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 4A ve **Alt Grup 4B** hastalarında bakılan tarama CK, son CK, TSH, sT3, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat sT4 ve sT3/sT4 değerlerinde anlamlı fark saptandı. Ayrıca **Alt Grup 4A** ve **Alt Grup 4B** hastalarında bakılan sT4 ortalama değer alt/üst, sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek ve CK ortalama değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bunların dışında sT3/sT4 oranı ortalama değer altı/üzeri değerlerinde fark saptandı (**Tablo 16**).

Tablo 16: T4 Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular

	Alt Grup 4A (n=24)	Alt Grup 4B (n=32)	P
ST4 (ng/dl)	0,73 (0,68–0,76)	0,87 (0,82–0,96)	0,001
ST3 (pg/ml)	4,56 (4,07–4,79)	4,44 (4,13–5,00)	>0,1
TSH (mIU/l)	2,40 (1,26–3,31)	2,31 (1,77–2,85)	>0,1
ST3/ST4 oranı	6,31 (5,93–6,8)	5,1 (4,4–5,7)	0,001

Tarama CK		182 (158–241)	177 (163–228)	>0,1
Son CK		185,0 (146,0-233,0)	179,0 (161,0-223)	>0,1
CRP (mg/l)		0,7 (0,3–2,1)	0,6 (0,3–2,2)	>0,1
Hemoglobin (g/dl)		12,6 (12,0–14,1)	12,5 (11,9–13,2)	>0,1
MCV (fL)		80,0 (77,85–85,0)	79,5 (75,0–82,6)	>0,1
ST3	Normal	4 (%17,4)	2 (%6,3)	>0,1
	Yüksek	19 (%82,6)	30 (%93,8)	
TSH	Normal	23 (%95,8)	32 (%100)	>0,1
	Yüksek	1 (%4,2)	0 (%0)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değer altı	5 (%21,7)	22 (%68,8)	0.01
	Ortanca değer üzeri	18 (%78,3)	10 (%31,3)	
CK	Ortanca değer altı	11 (%45,8)	15 (%46,9)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	13 (%54,2)	17 (%53,1)	
CK	120-450 arası	23 (%95,8)	30 (%93,8)	>0,1
	450'den yüksek	1 (%4,2)	2 (%6,3)	

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.5. ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Gruplandırılmış Hali

Hastalardan son CK değerleri de yüksek olan (**n:56**) hasta alınıp kendi içlerinde sT3/sT4 ortanca değer (5,58) altı **Alt Grup 5A** (n=27) sT3/sT4 ortanca değer üstü **Alt Grup 5B** (n=28) diye iki gruba ayrıldı (**Tablo 17**).

4.4.5.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 5A ve **Alt Grup 5B** hastalarında cinsiyet, yaş ve ailede tiroid hastalığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 5A** ve **Alt Grup 5B** hastalarında benzerdi. Ancak VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptandı (**Tablo 17**).

Tablo 17: ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 5A (n=27)	Alt Grup 5B (n=28)	P
Yaş (Yıl)	7,30 (2,69 – 13,12)	6,7 (3,4 – 10,1)	>0,1
Kız (%)	7 (25,9)	11 (39,3)	>0,1
Aile Öyküsü Var (%)	11 (40,7)	9 (32,1)	>0,1
Ağırlık SDS	0,00 (-0,89 – 1,2)	0,63 (-0,19– 2,1)	0,057
Boy SDS	-0,09 (-0,7 – 1,2)	0,64 (-0,32 – 1,53)	>0,1
VKİ SDS	-0,17 (-1,59 – 0,99)	0,79 (-0,29 – 1,8)	0,03
Baş Çevresi SDS	-0,49 (-1,1– 0,2)	-0,09 (-0,56 –0,86)	0,051

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.5.2 Klinik Özellikler

Alt Grup 5A ve **Alt Grup 5B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, desteksiz oturma, yürüme, ilk kelimedede gecikme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi (**Tablo 18**).

Tablo 18: ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Klinik Özellikler

	Alt Grup 5A (n=27)	Alt Grup 5B (n=28)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	1 (3,7)	1 (3,6)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	4 (14,8)	8 (28,6)	>0,1
Yürüme Geç (%)	4 (14,8)	6 (21,4)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	8 (29,6)	12 (42,9)	>0,1
Makroglossi Var (%)	1(3,7)	0 (0)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	1 (3,7)	5 (17,9)	>0,1
Kabızlık Var (%)	5 (18,5)	6 (21,4)	>0,1

Frontal Belirginleşme (%)	1(3,7)	0 (0)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	0 (0)	1 (3,6)	>0,1
Kaba Yüz Var (%)	1 (3,7)	0 (0)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	3 (11,1)	9 (32,1)	>0,1
Anemi Var (%)	4 (14,8)	3 (10,7)	>0,1

4.4.5.3 Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 5A ve **Alt Grup 5B** hastalarında bakılan tarama CK, son CK, TSH, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca **Alt Grup 5A** ve **Alt Grup 5B** hastalarında bakılan TSH normal/yüksek, sT3/sT4 oranı ortanca değer altı/üzeri ve CK ortanca değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak sT3, sT4 ve sT3/sT4, sT4 ortanca değer alt/üst ve sT3 normal/yüksek değerlerinde anlamlı bir fark saptandı (**Tablo 19**).

Tablo 19: ST3/ST4 Oranı Ortanca Değerine Göre Biyokimyasal Bulgular

	Alt Grup 5A (n=27)	Alt Grup 5B (n=28)	P
ST4 (ng/dl)	0,87 (0,81–0,98)	0,76 (0,69–0,80)	0,001
ST3 (pg/ml)	4,1 (3,9–4,4)	4,7 (4,5–5,2)	0,001
TSH (mIU/l)	2,2 (1,4–2,8)	2,4 (1,7–3,2)	>0,1
ST3/ST4 oranı	4,96 (4,3-5,2)	6,3 (6,0-6,8)	0,001
Tarama CK	180 (163–218)	180 (158–239)	>0,1
Son CK	172,0 (158,0-215,0)	193,0 (147,0-236,0)	>0,1
CRP (mg/l)	0,5 (0,2–3,0)	0,75 (0,32–1,8)	>0,1
Hemoglobin (g/dl)	12,6 (12,0–13,3)	12,6 (11,9–13,7)	>0,1
MCV (fL)	80,0 (77,85–85,0)	79,5 (76,0–82)	>0,1

ST4	Ortanca değeri altı	5 (%18,5)	18 (%64,3)	0,01
	Ortanca değeri üzeri	22 (%81,5)	10 (%35,7)	
ST3	Normal	6 (%22,2)	0 (%0)	0,01
	Yüksek	21 (%77,8)	28 (%100)	
TSH	Normal	27 (%100)	27 (%96,4)	>0,1
	Yüksek	0 (%0)	1 (%3,6)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değeri altı	15 (%60,0)	12 (%40,0)	>0,1
	Ortanca değeri üzeri	10 (%40,0)	18 (%60,0)	
CK	Ortanca değeri altı	15 (%55,6)	10 (%35,7)	>0,1
	Ortanca değeri üzeri	12 (%44,4)	18 (%64,3)	
CK	120-450 arası	25 (%92,6)	27 (%96,4)	>0,1
	450'den yüksek	2 (%7,4)	1 (%3,6)	

Veriler ortanca değeri (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.6. Tiroid Hormon Direnci Alfa Tanısal Algoritmasına Göre Gruplandırma

Hastalardan son CK değerleri de yüksek olan (**n:56**) hastalar alınıp kendi içerisinde tiroid hormon direnci alfa tanısal algoritmasına (**şekil.1 sayfa:27**) uymayanlar **Alt Grup 6A** (n=43), uyanlar **Alt Grup 6B** (n=13) diye ayrıldı (**Tablo 20**).

4.4.6.1. Demografik Ve Antropometrik Özellikler

Alt Grup 6A ve **Alt Grup 6B** hastalarında cinsiyet, yaş ve ailede tiroid hastalığı öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Muayene sırasında bakılan ağırlık, boy, VKİ ve baş çevresi SDS değerleri **Alt Grup 6A** ve **Alt Grup 6B** hastalarında benzerdi (**Tablo 20**).

Tablo 20: Tiroid Hormon Direnci Alfa Tanısal Algoritmasına Göre Demografik Ve Antropometrik Özellikler

	Alt Grup 6A (n=43)	Alt Grup 6B (n=13)	P
Yaş (Yıl)	5,94 (2,97 – 10,27)	7,23 (3,98 – 11,04)	>0,1
Kız (%)	14 (32,6)	5 (38,5)	>0,1

Aile Öyküsü Var (%)	16 (37,2)	4 (30,8)	>0,1
Ağırlık SDS	0,49 (-0,3 – 1,31)	0,47 (-0,79– 2,01)	>0,1
Boy SDS	-0,2 (-0,5 – 1,26)	0,37 (-1,4 – 1,29)	>0,1
VKİ SDS	0,15 (-0,69 – 1,23)	1,03 (-0,53 – 1,81)	>0,1
Baş Çevresi SDS	-0,32 (-1,0– 0,38)	-0,46 (-1,1 –0,58)	>0,1

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

4.4.6.2. Klinik Özellikler

Alt Grup 6A ve **Alt Grup 6B** hastalarının özgeçmişi sorgulandığında diş çıkarma, yürüme, fontanel kapanma zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar klinik açıdan değerlendirdiğinde ise makroglossi, frontal belirginleşme, kaba yüz ve anemi varlığı iki grupta da benzerdi. İki grupta da ölçülen boy <-2 SDS ve VKİ >2 SDS oranları benzerdi. Ancak desteksiz oturma ve ilk kelimede gecikmede iki grup arasında anlamlı fark oluştu (**Tablo 21**).

Tablo 21: Tiroid Hormon Direnci Alfa Tanısal Algoritmasına Göre Klinik Özellikler

	Alt Grup 6A (n=43)	Alt Grup 6B (N=13)	P
Diş Çıkarma Geç (%)	1 (2,3)	1 (7,7)	>0,1
Desteksiz Oturma Geç (%)	6 (14,0)	6 (46,2)	0,02
Yürüme Geç (%)	7 (16,3)	4 (30,8)	>0,1
İlk Kelime Geç (%)	10 (23,3)	10 (76,9)	0,001
Makroglossi Var (%)	1(2,3)	0 (0)	>0,1
Fontanel Kapanma Zamanı Geç (%)	4 (9,3)	2 (15,4)	>0,1
Kabızlık Var (%)	9 (20,9)	3 (23,1)	>0,1
Frontal Belirginleşme (%)	1(2,3)	0 (0)	>0,1
Boyu Kısa Olanlar (%)	0 (0)	1 (7,7)	>0,1
Kaba Yüz Var (%)	1 (2,3)	0 (0)	>0,1
VKİ >2SDS (%)	9 (20,9)	4 (30,8)	>0,1

Anemi Var (%)	5 (11,6)	2 (15,4)	>0,1
----------------------	----------	----------	------

4.4.6.3. Biyokimyasal Bulgular

Alt Grup 6A ve **Alt Grup 6B** hastalarında bakılan tarama CK, son CK, TSH, sT3, CRP, hemoglobin ve MCV değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca **Alt Grup 6A** ve **Alt Grup 6B** hastalarında bakılan sT3 normal/yüksek, TSH normal/yüksek, ve son CK ortalama değer üzeri/altı değerlerinde de anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak sT4, sT3/sT4, sT4 ortalama değer altı/üst sT3/sT4 oranı ortalama değer altı/üstü değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulundu (**Tablo 22**).

Tablo 22: Tiroid Hormon Direnci Alfa Tanısal Algoritmasına Göre Biyokimyasal Bulgular

		Alt Grup 6A (n=43)	Alt Grup 6B (n=13)	P
ST4 (ng/dl)		0,85 (0,79–0,94)	0,73 (0,66–0,76)	0,001
ST3 (pg/ml)		4,4 (4,06–4,9)	4,56 (4,28–4,81)	>0,1
TSH (m[iu]/l)		2,28 (1,6–2,8)	2,7 (2,1–3,4)	>0,1
ST3/ST4 oranı		5,2 (4,7-6,06)	6,3 (6,01-6,8)	0,001
Tarama CK		181 (163–231)	176 (155–245)	>0,1
Son CK		179,0 (150,0-221,0)	197,0 (145,0-285,0)	>0,1
CRP (mg/l)		0,5 (0,2–1,95)	1,2 (0,35–3,9)	>0,1
Hemoglobin (g/dl)		12,6 (12,0–13,5)	12,6 (11,7–14,1)	>0,1
MCV (fL)		80,0 (77,85–84,0)	77,5 (76,0–83)	>0,1
ST4	Ortanca değer altı	11 (%25,6)	13 (%100)	0,001
	Ortanca değer üzeri	32 (%74,4)	0 (%0)	
ST3	Normal	6 (%14,3)	0 (%0)	>0,1

	Yüksek	36 (%85,7)	13 (%100)	
TSH	Normal	42 (%97,7)	13 (%96,4)	>0,1
	Yüksek	1 (%2,3)	0 (%0)	
ST3/ST4 Oranı	Ortanca değer altı	26 (%61,9)	1 (%7,7)	0,001
	Ortanca değer üzeri	16 (%38,1)	12 (%92,3)	
CK	Ortanca değer altı	21 (%48,8)	5 (%38,5)	>0,1
	Ortanca değer üzeri	22 (%51,2)	8 (%61,5)	
CK	120-450 arası	41 (%95,3)	12 (%92,3)	>0,1
	450'den yüksek	2 (%4,7)	1 (%7,7)	

Veriler ortanca değer (25p-75p) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan son CK değeri yüksek saptananlarda (n=56) ve tiroid hormon direnci alfa algoritmasına uyanlarda (n=13), CK düzeyi ile boy SDS, baş çevresi SDS, VKİ SDS, sT4, sT3, sT3/sT4 oranı, TSH, ilk bakılan CK değeri, CRP, hemoglobin ve MCV düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde klinik olarak anlamlı fark yaratan değişken saptanmadı (**Tablo 23**).

Tablo 23: Korelasyon analizleri

	CK yüksek olan grup (n=56)		Algoritmaya uyan grup (n=13)	
	r	P	r	P
Boy SDS	-0,132	0,332	-0,527	0,064
Baş çevresi SDS	-0,192	0,156	-0,665	0,013
VKİ SDS	-0,129	0,343	-0,313	0,297
sT4	-0,021	0,876	-0,121	0,693
sT3	-0,085	0,537	-0,176	0,564
sT3/sT4 oranı	-0,032	0,819	-0,291	0,334
TSH	0,112	0,409	-0,176	0,566
Tarama CK	0,179	0,186	0,516	0,071
CRP	-0,037	0,788	0,220	0,470
Hemoglobin	-0,062	0,647	-0,030	0,922
MCV	0,098	0,472	-0,049	0,873

5. TARTIŞMA:

THRA genindeki patojenik varyantlar ile ilişkili tiroid hormon direnci konusundaki bilgiler çok sınırlıdır. Literatürde, çocukluk çağı olgularında görülen hafif CK yüksekliğinden yola çıkarak bu hastalığın taranmasına dair, kıyaslama yapılabilecek bir araştırma bulunmamaktadır.

Mevcut araştırmalarda, tiroid hormon direnci alfa tanılı 30 çocuk ve erişkin olgunun 25'inde (%83) kabızlık mevcuttu (11-15, 18, 79, 80, 87, 90, 91). Hastalarımızdan 12 tanesinde (%21,4) kabızlık saptandı, geri kalan 44 hastada (%78,6) kabızlık yoktu, iki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.

Anemi ve hipotiroidizm arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (92). Van Gucht ve ark. (93), THD- α hastalarından elde edilen progenitör hücreler üzerinde çalışmış ve bu hücrelerin normalden daha yavaş farklılaştığını göstermiştir. Yapılan araştırmalarda tiroid hormon direnci alfa tanılı 30 vakanın 23'ünde (%77, çocukların %83'ü ve yetişkinlerin %67'si) anemi vardı ve en sık rastlanan bulgulardan birisiydi (12, 13, 14, 15, 18, 19, 79, 80, 87, 90, 91), Bu hastalarda çocuk ve yetişkinlerde hemoglobin düzeyleri sırasıyla 8,6-10,9 g/dL ve 9,6-12,5 g/dL arasında değişmekteydi. Hastaların çoğunda anemi normositik ve normokromik idi; fakat makrositik anemi saptanan üç olgu mevcuttu (%94) (11, 13, 19). Bizim olgularımızdan 7 hastada (%12,5) anemi saptandı. Anemi olan hastaların hepsi eritrosit morfolojisi normositik idi, geri kalan 49 hastada (%87,5) ise anemi yoktu. İki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.

THRA varyasyonu olduğundan şüphe edilen bireylerin tiroid fonksiyon testleri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Şiddetli vakalarda ve çocuk olgularda anormal tiroid hormon düzeylerinin bulunması daha olasıdır. Ayrıca tiroid hormon seviyeleri bu hastalarda LT4 kullanımına göre farklılık göstermektedir. Tiroid hormon direnci alfa'da genellikle, normal TSH seviyesi, yüksek veya yüksek-normal serbest T3 seviyeleri ile birlikte görülür. Serbest T4 düzeyleri düşük ya da düşük-normal düzeydedir. Literatürdeki olguların hiçbirinde serbest T4 düzeyleri normal aralığın üst yarısında bulunmamaktadır ve bu yüzden tiroid hormon direnci alfada yüksek T3/T4 oranı tanısız bulgu olarak düşünülmektedir. (17),(20). Olgularımızda sT4 değerlerinin üst yarıda olduğu hasta az sayıda olduğu için (n=8), sT4 ortanca değerine göre gruplama yapıldı. Olgulardan 24'ünün (%42,8) sT4 düzeyi ortanca

seviyenin altındaydı, 32 olgu (%57,2) ise üstünde idi. İki alt grup arasında, sadece, sT4 düzeyi ortanca değerin altında olan hastalardaki desteksiz oturma gecikmesinin diğer gruba göre daha yüksek oranda olduğu saptandı (%33 - %12,5, $p=0,06$). Hastalarımızdan 27'sinin (%48,2) sT3/sT4 oranı ortanca seviyenin altındaydı, 28'inde ise (%51,8) ortanca seviyenin üzerindeydi. İki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı.

Literatürdeki olgular göz önüne alındığında tanısal süreç açısından anlamlı olduğu düşünülen bulguların bir arada değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkan algoritmaya (**Şekil 1, sayfa:27**) uyan 13 hasta saptandı. Diğer yandan algoritmaya uyan ve uymayan olgular karşılaştırıldığında THD- α düşündüren klinik ve laboratuvar bulgular açısından bir fark bulunmadı.

Ek olarak, 56 hastanın da dahil edildiği, sayısal değişkenlerin CK ile korelasyonun değerlendirildiği analizde algoritmaya uyan olgularda CK arttıkça baş çevresi SDS değerinin azaldığı gözlenmiştir ($r=-0,665$, $p=0,013$). Diğer yandan literatürde ise tiroid hormon direnci alfa'da makrosefali, yaygın bir klinik bulgu olarak saptanmıştır [tüm verilerde 31 olgu arasında 22'sinde (% 70)] (11, 12, 14, 15, 18, 19, 79, 80, 87, 90, 95). Dolayısıyla saptadığımız korelasyonun klinik bir anlamı olmadığı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. 70 hasta kendi içinde son CK değerine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.
2. Son CK değeri yüksek olan hastalar kendi içinde kabızlık olup olmamasına göre karşılaştırıldığında iki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.
3. Son CK değeri yüksek olan hastalar kendi içinde anemi olup olmamasına göre karşılaştırıldığında iki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.
4. Son CK değeri yüksek olan hastalar kendi içinde T4 ortalama değerine göre karşılaştırıldığında, iki alt grup arasında sadece sT4 düzeyi ortalama değer altında olan 24 hastada desteksiz oturmadaki gecikmenin diğer gruba (n=32) göre daha yüksek oranda mevcut olduğu görüldü (%33- %12,5, p=0,06). Diğer verilerde THD- α düşündüren bulgular açısından iki alt grup arasında bir fark saptanmadı.
5. Son CK değeri yüksek olan hastalar kendi içinde sT3/sT4 ortalama değerine göre karşılaştırıldığında iki alt grup arasında THD- α düşündüren bulgular açısından bir fark saptanmadı.
6. Son CK değeri yüksek olan hastalar kendi içinde algoritmaya uyan ve uymayan olgular karşılaştırıldığında THD- α düşündüren klinik ve laboratuvar bulgular açısından bir fark saptanmadı.
7. Hafif kreatin kinaz yüksekliği olan olgularda tiroid hormon direnci alfa ile ilgili klinik ve laboratuvar özelliklerin tanısal yönlendirme açısından zayıf olduğu ve şüphe duyulan olgularda genetik inceleme yapılması gerektiği düşünüldü.

7. KAYNAKÇA:

1. Dumitrescu AM, Refetoff S 2013 The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 1830:3987-4003
2. Refetoff S, Dumitrescu AM 2007 Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:277-305
3. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, Padidela R, Ceron-Gutierrez L, Doffinger R, Prevosto C, Luan J, Montano S, Lu J, Castanet M, Clemons N, Groeneveld M, Castets P, Karbaschi M, Aitken S, Dixon A, Williams J, Campi I, Blount M, Burton H, Muntoni F, O'Donovan D, Dean A, Warren A, Brierley C, Baguley D, Guicheney P, Fitzgerald R, Coles A, Gaston H, Todd P, Holmgren A, Khanna KK, Cooke M, Semple R, Halsall D, Wareham N, Schwabe J, Grasso L, Beck-Peccoz P, Ogunko A, Dattani M, Gurnell M, Chatterjee K 2010 Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest* 120:4220-4235
4. Schoenmakers N, Moran C, Peeters RP, Visser T, Gurnell M, Chatterjee K 2013 Resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *Biochim Biophys Acta* 1830:4004-4008
5. Visser WE, van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP 2013 Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:595-605
6. Forrest D, Swaroop A 2012 Minireview: the role of nuclear receptors in photoreceptor differentiation and disease. *Mol Endocrinol* 26:905-915
7. Mullur R, Liu YY, Brent GA 2014 Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355-382
8. Ng L, Kelley MW, Forrest D 2013 Making sense with thyroid hormone--the role of T(3) in auditory development. *Nat Rev Endocrinol* 9:296-307
9. Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE 2014 Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* 10:582-591
10. Yen PM 2001 Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097-1142
11. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM, Henning E, Reinemund J, Gevers E, Sarri M, Downes K, Offiah A, Albanese A, Halsall D, Schwabe JW, Bain M, Lindley K, Muntoni F, Vargha-Khadem F, Dattani M, Farooqi IS, Gurnell M, Chatterjee K 2012 A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 366:243-249
12. Moran C, Agostini M, Visser WE, Schoenmakers E, Schoenmakers N, Offiah AC, Poole K, Rajanayagam O, Lyons G, Halsall D, Gurnell M, Chrysis D, Efthymiadou A, Buchanan C, Aylwin S, Chatterjee KK 2014 Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR)alpha1 and TRalpha2: clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:619-626
13. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Offiah A, Kydd A, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Rajanayagam O, Lyons G, Wareham N, Halsall D, Dattani M, Hughes S, Gurnell M, Park SM, Chatterjee K 2013 An adult female with resistance to

- thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4254-4261
14. Tylki-Szymanska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, Lecka-Ambroziak A, Steehouwer M, Gilissen C, Brunner HG, Jurecka A, Rozdzynska-Swiatkowska A, Hoischen A, Chrzanowska KH 2015 Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor alpha gene (*THRA*). *J Med Genet*
 15. van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, Visser E, Medici M, Andrikoula M, Tsatsoulis A, Peeters R, Visser TJ 2012 Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med* 366:1451-1453
 16. van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A, Chroni E, Tsatsoulis A, de Rijke YB, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP 2013 Clinical phenotype of a new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TRalpha1 receptor: consequences of LT4 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3029-3038
 17. van gucht ALM, Moran C, Meima ME, Visser WE, Chatterjee K, Visser TJ, Peeters RP. Resistance to thyroid hormone due to heterozygous mutations in thyroid hormone receptor alpha. *Curr Top Dev Biol.* (2017;125:337-355)
 18. Demir K, van Gucht A, Büyükinan M, Ayhan Y, Bas VN, Dündar B, Özkan B, Meima M, Visser WE, Peeters RP, Çatlı Gı, Visser TJ. Diverse Genotypes and Phenotypes of Three Novel Thyroid Hormone Receptor Alpha Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May 4;jc20161404.
 19. Espiard S, Savagner F, Flamant F, Vlaeminck-Guillem V, Guyot R, Munier M, d'Herbomez M, Bourguet W, Pinto G, Rose C, Rodien P, Wémeau JL. A Novel Mutation in *THRA* Gene Associated With an Atypical Phenotype of Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2841-8. doi: 10.1210/jc.2015-1120. Epub 2015 Jun 2.
 20. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone α -emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7):2636–9.
 21. Bong SM, Moon JH, Nam KH, Lee KS, Chi YM, Hwang KY. Structural studies of human brain-type creatine kinase complexed with the ADP-Mg²⁺-NO₃⁻-creatine transition-state analogue complex. *FEBS Lett.* 2008 Nov 26;582(28):3959-65. [PubMed]
 22. Chanson JB, Dakayi C, Lannes B, Echaniz-Laguna A. Benign acute myositis in an adult patient. *BMJ Case Rep.* 2018 May 29;2018 [PMC free article] [PubMed]
 23. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med.* 2016 Jan;83(1):37-42. [PMC free article] [PubMed]
 24. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:1-10. [PMC free article] [PubMed]
 25. Aksenov MY, Aksenova MV, Payne RM, Smith CD, Markesbery WR, Carney JM. The expression of creatine kinase isoenzymes in neocortex of patients with neurodegenerative disorders: Alzheimer's and Pick's disease. *Exp. Neurol.* 1997 Aug;146(2):458-65. [PubMed]
 26. Nicholas J, Silvestri MD, Gil I, Wolfe MD Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia) [PubMed].
 27. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

28. Di LR, De FM. Thyroid gland: Anatomy and development. Degroot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology* (4th edition). ed. Philadelphia: Saunders; 2001;1268-89.
29. Lester HE. Thyroid physiology: Synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* 3rd edition. Becker KL, editor. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001.
30. Kirsten D. The thyroid gland: Physiology and pathophysiology. *Neonatal Network*. 2000;19(8):11-26.
31. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid*. 1997;7(2):177-81.
32. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Biomembranes*. 1993;1154(1):65-82.
33. Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiological reviews*. 1964;44(1):45-90.
34. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11(5):407-14.
35. Germain DLS, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid*. 1997;7(4):655-68.
36. Köhrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family. *Molecular cellular endocrinology*. 1999;151(1-2):103-19.
37. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Oct;22(5):407-12.
38. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018 Mar;45(1):1-18.
39. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1171.
40. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321:13.
41. Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983, 102(5):653-654.
42. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000;83:207-210.
43. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Int Med* 1997; 12: 544-550.
44. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:276. 53. Najjar SS. Muscular hypertrophy in hypothyroid children: the Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *J Pediatr* 1974;85:236. 54. Styne DM. Thyroid dysfunction: an adolescent gynecologic perspective. *Curr opin Obstet Gynecol* 1995;80:276.
45. Najjar SS. Muscular hypertrophy in hypothyroid children: the Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *J Pediatr* 1974;85:236.
46. Styne DM. Thyroid dysfunction: an adolescent gynecologic perspective. *Curr opin Obstet Gynecol* 1995;80:276.
47. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, et al. Pituitary enlargement, hypertrichosis and blunted growth hormone secretion in primary hypothyroidism. *Acta Pediatr Scand* 1989; 78:136.

48. Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S ve ark. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid*. 2008;18(1):67-76.
49. Fitzgerald SP, Beanb NG. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. *Temperature (Austin)*. 2018; 5(4): 380–389.
50. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*. 1983;250(17):2352-7.
51. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R ve ark. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(7):410-2.
52. Heinze HJ, Shulman DI, Diamond Jr FB, Bercu BB. Spectrum of serum thyroglobulin elevation in congenital thyroid disorders. *Thyroid*. 1993;3(1):37-40.
53. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H ve ark. Serum tg-a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001;86(8):3599-603.
54. Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, et al. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993; 123:899.
55. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:973.
56. Rose SR. Improved diagnosis of mild hypothyroidism using timeof- day normal ranges for thyrotropin. *J Pediatr* 2010; 157:662.
57. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1678.
58. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4187.
59. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):363-84.
60. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31:139-170.
61. Ng L, Cordas E, Wu X, Vella KR, Hollenberg AN, Forrest D. Age-Related Hearing Loss and Degeneration of Cochlear Hair Cells in Mice Lacking Thyroid Hormone Receptor $\beta 1$. *Endocrinology* 2015; 156(10):3853-65.
62. Vella KR, Ramadoss P, Costa ESRH, Astapova I, Ye FD, Holtz KA, Harris JC, Hollenberg AN. Thyroid hormone signaling in vivo requires a balance between coactivators and corepressors. *Mol Cell Biol*. 2014; 34:1564–75.
63. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14:348.
64. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:279-294.

65. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, Bell GI, Refetoff S, DeGroot LJ. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:8977-81.
66. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, Nelson JC. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143:296.
67. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *Thyroid* 2014; 24(3):407-9.
68. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017; 3:8.
69. Yen PM, Sugawara A, Refetoff S, Chin WW. New insights on the mechanism(s) of the dominant negative effect of mutant thyroid hormone receptor in generalized resistance to thyroid hormone. *J Clin Invest* 1992; 90:1825–31.
70. Safer JD, Cohen RN, Hollenberg AN, Wondisford FE. Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem* 1998; 273:30175–82.
71. Weiss RE, Dumitrescu AM, Refetoff S. Syndromes of Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders* (Second edition) 2016; 137-151.
72. Jackowski T, Petriczko E, Horodnicka-Józwa A, Walczak M. Thyroid hormone resistance syndrome - own experiences. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2017; 23(4):209-214.
73. Kopp P, Kitajima K, Jameson JL. Syndrome of resistance to thyroid hormone: insights into thyroid hormone action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 211(1):49-61.
74. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997.
75. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572.
76. Campi I, Cammarata G, Bianchi Marzoli S, Beck-Peccoz P, Santarsiero D, Dazzi D, Bottari de Castello A, Taroni EG, Viola F, Mian C, Watutantrige-Fernando S, Pelusi C, Muzza M, Maffini MA, Persani L. Retinal photoreceptor functions are compromised in patients with resistance to thyroid hormone syndrome (RTH β). *J Clin Endocrinol Metab* 2017.
77. Ercan O. Thyroid Hormone Resistance in children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003; 1 Suppl 2:191-8.
78. Fraichard A, Chassande O, Plateroti M, Roux JP, Trouillas J, Dehay C, Legrand C, Gauthier K, Kedingier M, Malaval L, Rousset B, Samarut J. The T3R α gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. *The EMBO Journal* 1997; 16 (14):4412-20.
79. Korkmaz O, Ozen S, Ozdemir TR, Goksen D, Darcan S. A novel thyroid hormone receptor alpha gene mutation, clinic characteristics, and follow-up findings in a patient with thyroid hormone resistance. *Hormones (Athens)* 2019; 18(2):223-227.

80. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, Visser WE, Fliers E, Wennink JM, Henny C, Visser TJ, Peeters RP, van Trotsenburg AS. Resistance to thyroid hormone alpha in an 18-month-old girl: clinical, therapeutic, and molecular characteristics. *Thyroid* 2016; 26(3):338–346.
81. Barca-Mayo O, Liao X, Alonso M, Di Cosmo C, Hernandez A, Refetoff S, Weiss RE. Thyroid hormone receptor α and regulation of type 3 deiodinase. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 575–83.
82. Quignodon L, Vincent S, Winter H, et al. A point mutation in the activation function 2 domain of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ expressed after CRE-mediated recombination partially recapitulates hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21:2350–60.
83. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(7):406–17.
84. Anık A, Kersseboom S, Demir K, Catlı G, Yiş U, Böber E, van Mullem A, van Herebeek RE, Hız S, Abacı A, Visser TJ. Psychomotor retardation caused by a defective thyroid hormone transporter: Report of two families with different MCT8 mutations. *Horm Res Paediatr* 2014; 82(4):261–271.
85. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15(Suppl 2):99–106.
86. Goldman J, Matz R, Mortimer R, Freeman R. High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. An isoenzyme analysis. *JAMA*. 1977; 238:325–6.
87. Wang TQ, Li CP, Zhou H, Lu T, Long SS, Ma Y, Wang Y. *THRA* gene mutation in a child with congenital hypothyroidism. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2019; 57(4):291–292.
88. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H ve ark. Growth references for turkish children aged 6 to 18 years. *Acta paediatrica*. 2006;95(12):1635–41.
89. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291.
90. Moran C, Agostini M, McGowan A, Schoenmakers E, Fairall L, Lyons G, Rajanayagam O, Watson L, Offiah A, Barton J, Price S, Schwabe J, Chatterjee K. Contrasting phenotypes in resistance to thyroid hormone alpha correlate with divergent properties of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ mutant proteins. *Thyroid*. 2017; 27(7):973–982.
91. Sun H, Wu H, Xie R, Wang F, Chen T, Chen X, Wang X, Flamant F, Chen L. New Case of Thyroid Hormone Resistance α Caused by a Mutation of *THRA* /TR $\alpha 1$. *J Endocr Soc*. 2019; 3(3):665–669.
92. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am*. 1975; 59:1133–45.
93. van Gucht ALM, Meima ME, Moran C, Agostini M, Tylki-Szymanska A, Krajewska MW, Chrzanowska K, Efthymiadou A, Chrysis D, Demir K, Visser WE, Visser TJ, Chatterjee K, van Dijk TB, Peeters RP. Anemia in Patients with Resistance to Thyroid Hormone α : A Role for Thyroid Hormone Receptor α in Human Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9):3517–3525.
94. Pappa T, Refetoff S. Human Genetics of Thyroid Hormone Receptor Beta: Resistance to Thyroid Hormone Beta (RTH β). *Methods Mol Biol*. 2018; 1801:225–240.
95. Wejaphikul K, Groeneweg S, Hilhorst-Hofstee Y, Chatterjee VK, Peeters RP, Meima ME, Visser WE. Insight Into Molecular Determinants of T3 vs T4 Recognition From Mutations in Thyroid Hormone Receptor α and β . *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8):3491–3500

8. EKLER

8.1. Tez veri formu

Hafif Kreatin Kinaz Yüksekliği Olan Olguların Tiroid Hormon Direnci Alfa Açısından Değerlendirilmesi OLGU RAPOR FORMU

Adı-Soyadı:	Cinsiyet:	Dosya No:
Doğum tarihi:	Başvuru tarihi:	
Doğum ağırlığı:	Akrabalık (var-yok / aynı köy?):	
Term:	Preterm:	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü:	Varsa kimde/tanısı/Tanı yaşı:	
İlk CK yüksekliği saptanma yaşı:		
Yakınma:		
Halsizlik:	Miyalji:	
Enjeksiyon:	Ağır egzersiz:	
Travma:	İlaç:	
Ek hastalık:		

Dış çıkarma zamanı:	Desteksiz oturma zamanı:	Yürüme zamanı:
İlk kelime zamanı:	Geçmişte/şu anda makroglosi:	
Ön fontanel kapanması (zaman/geç-normal):		
Defekasyon sıklığı:	Gayta Sertliği:	
(Eğer grafi çekilmişse) Epifizyal disgenezi:	Frontal belirginleşme:	
Okul başarısı/mental durumu:		

Fizik muayene

VA:	VA SDS:xxx	Boy:	Boy SDS: xxx
BGA:	BGA SDS: xxx	Baş çevresi:	Baş çevresi SDS:xxx
BMI:	BMI SDS:xxx		
Kaba yüz:		Ön fontanel:	
Makroglossi:		Umbilikal herni	
Oturma boyu:		Oturma boyu/boy oranı:	

Kulaç boyu:

Fontanel durumu:

Püberte:

Pubis topuk mesafesi:

Skin tag:

Laboratuvar:

fT4:

fT3:

TSH:

CK:

Hemoglobin:

MCV:

RBC:

Ferritin:

Fe:

FeBK:

Transf Sat:

CRP:

B12 vitamini:

Na/K/Cl:

PO4:

AST:

ALT:

