



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Dr. Sercan Yücel YANMAZ
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2018



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Dr. Sercan Yücel YANMAZ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yusuf Kenan HASPOLAT

DİYARBAKIR-2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimimde ihtiyaç duyduğum her an bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Yusuf Kenan HASPOLAT'a ve gerek uzmanlık eğitimimde gerek tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Edip UNAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Celal DEVECİOĞLU, diğer hocalarım Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Doç. Dr. Velat ŞEN, Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Doç. Dr. Alper AKIN, Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ, Doç. Dr. Selahattin KATAR, Yrd. Doç. Dr. Fesih AKTAR ve Yrd. Doç. Dr. Kamil YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bir arkadaş sıcaklığı ve samimiyetiyle paylaşarak yardımlarını esirgemeyen değerli yandal uzmanlık eğitimi asistanlarımız Uzm. Dr. V. Hülya UZEL, Uzm. Dr. Kahraman ÖNCEL, Uzm. Dr. Mehmet TÜRE, Uzm. Dr. Hasan BALIK, Uzm. Dr. Funda Feryal TAŞ' a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca bölümümüzün özveriyle çalışan hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen annem, babam ve ablama; bu zorlu süreçte bana destek olan sevgili eşim Gaye Burcu YANMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sercan Yücel YANMAZ

Diyarbakır-2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Konjenital hipotiroidi (KH) günümüzde hala çocuklarda önlenebilir mental retardasyonun en sık sebeplerindedir. Tiroid disgenezileri, tiroid hormon üretim ve etkinliğindeki bozukluklar veya geçici hipotiroidi tablolarıyla karışımına çıkabilir. Bu çalışmada kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili vakaların etyolojileri, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri, tedavi dozları ve süreleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2013- Ağustos 2017 tarihleri arasında konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanıp, 3 yıl takip edilen 106 hasta (42 kız, 64 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların yaşı (hafta olarak) , gestasyonel haftası, aile hikayesi, polikliniğe başvuru sebebi kaydedildi. Tanı anında, tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yılında ve tedavi kesildikten 4-6 hafta sonra bakılan TSH, FT4, FT3, boy SDS, kilo SDS ve tedavi dozları not edildi. Çekilen Trioid USG ve Tc 99m sintigrafi sonuçları not edildi. Verilerimizin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 paket programında yapıldı. $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı, $p \leq 0.01$ ileri düzeyde anlamlı, $p \leq 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı sonuç kabul edildi.

Bulgular: Olgular değerlendirildiğinde hastaların %41.5'inde kalıcı konjenital hipotiroidi, %58.5'inde ise geçici konjenital hipotiroidi saptandı. Erkek/kız oranı:1,5 idi. Kalıcı hipotiroidilerin en sık sebebi tiroid disgenezileriydi (%34). Geçici konjenital hipotiroidili hastalarda saptadığımız en sık sebep ise dishormonogenezis (%38,7) idi. Hastaların % 28'i sarılık, kabızlık, hipotoni gibi semptomlarla polikliniğimize başvurmuştu. En sık saptanan semptomlar ise uzamış sarılık ve kabızlıktı. Hastaların büyük çoğunluğunun tarama testi sonucuyla polikliniğe yönlendirilen (%27) hastaların olması ve diğer %27'lik kısmın ise tarama testi sonucunu beklemeden rutin muayene amaçlı polikliniğimize başvuran hastaların olması ise ülkemizde tarama testinin yapılmasının önemini bir kez daha göstermektedir. Geçici KH'li grupta tiroid ultrasonografilerinin tamamı normal saptandı ve kalıcı KH'li hastalara kıyasla anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Tanı esnasındaki serum TSH, serbest T4 ve serbest T3 seviyelerinin kalıcı ve geçici KH

grupları arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,955$, $p=0,532$, $p=0,23$). Çalışmamızda geçici KH grubunda kalıcı KH grubuna kıyasla tiroglobulin düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p=0,05$). Hastalarımızda takip esnasında kalıcı KH'li hastaların geçici KH'li hastalara kıyasla serbest T3 düzeyleri daha düşük seyretmekteydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.017$, $p=0.032$).

Sonuç: Bölgemizde geçici konjenital hipotiroidi oranının yüksek olması hastaların kalıcı konjenital hipotiroidi olarak değerlendirildiğinde ömür boyu gereksiz yere ilaç tedavisi kullanılmasına sebep olmaktadır. Özellikle tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi ve tanı esnasında bakılan tiroglobulin düzeyi ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Ayrıca bölgemizde hastaların bir kısmının polikliniğe başvuru sürelerinin geç olması tarama testinin önemini bir kez daha göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, geçici hipotiroidi, kalıcı hipotiroidi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Congenital hypothyroidism (CH) is the most common cause of mental retardation still nowadays. Thyroid hormone production disorders or transient hypothyroidism arise as a result of thyroid dysgenesis. In this study, etiology, laboratory findings, imaging modalities, treatment doses and durations of permanent and transient congenital hypothyroid cases were compared.

Materials and Methods: A total of 106 patients (42 female, 64 male) who had been treated with congenital hypothyroidism between January 2013 and August 2017 in the Department of Pediatrics and Endocrinology of Dicle University were included in the study. The files of the patients were retrospectively scanned. All the patients' ages, gestational week, family history, polyclinic admission were recorded. At the time of diagnosis, TSH, T4, T3, height, weight and treatment doses were noted at the first, second and third year of treatment, and 4-6 weeks after treatment was discontinued. The scans of the thyroid USG and Tc 99m scintigraphy were noted. Statistical evaluation of our data was made in SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 package program and $p \leq 0.05$ was statistically significant, $p \leq 0.01$ was advanced significant, and $p \leq 0.001$ was very advanced significant at the end of the study.

Results: Permanent congenital hypothyroidism was found in 41.5% of patients and transient congenital hypothyroidism was found in 58.5% of patients. Male / female ratio was 1.5. The most common cause of permanent hypothyroidism was thyroid dysgenesis (34%). Dishormonogenesis (38,7%) was the most frequent cause we detected in patients with transient congenital hypothyroidism. In 28% of patients, the referral was symptomatic and the most common symptoms were prolonged jaundice and constipation (both 9%). 27% of the patients were referred to the outcome screening polyclinic and 27% of the patients were referred to our clinic for routine control. This shows that the importance of screening in our country. In the transient congenital hypothyroidism group, all thyroid ultrasonographic findings were normal and there was no significant difference compared to patients with permanent congenital hypothyroidism ($p < 0.001$). Serum TSH, free T4 and free T3 levels at diagnosis were not significantly different between the permanent and

transient CH groups ($p = 0.955$, $p = 0.532$, $p = 0.23$, respectively). In our study, the level of thyroglobulin was significantly higher in the transient CH group than in the permanent group ($p = 0,05$). In our patients, the free T3 levels of patients with permanent CH were lower during follow-up compared to the patients with transient CH and the difference was statistically significant = 0.003, $p = 0.017$, $p = 0.032$).

Conclusion: The high proportion of transient congenital hypothyroidism in our region leads to the use of unnecessary drug therapy when the patients are evaluated as permanent congenital hypothyroidism. In particular, thyroid ultrasonography, thyroid scintigraphy and the level of thyroglobulin seen during diagnosis are important in differential diagnosis. In addition, some of the patients in our region are late to apply for polyclinic, which shows the importance of screening test.

Keywords: Congenital hypothyroidism, transient congenital hypothyroidism, permanent congenital hypothyroidism

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar	3
2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi	4
2.1.4. Tiroid Hormon Biyosentezi	4
2.1.5. Tiroid Hormon Sentezinin Kontrolü	7
2.1.6. Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi	8
2.1.7. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	10
2.2. Konjenital Hipotiroidi	11
2.2.1. Epidemiyoloji	11
2.2.2. Semptom ve Bulgular	12
2.2.3. Etiyoloji ve Sınıflama	13
2.2.3.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi	15
2.2.3.1.1. Tiroid Disgenезisi	15
2.2.3.1.2. Dishormonogenezis	16
2.2.3.1.3. TSH Direnci	17
2.2.3.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi	17
2.2.3.1.5. Periferik Hipotiroidi	17
2.2.3.1.6. Sendromik Hipotiroidi	18
2.2.3.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi	18
2.2.3.2.1. İyot Eksikliği	19

2.2.3.2.2. İyatrojenik	19
2.2.3.2.3. Anneden Bebeğe Transplasental Geçen TRB-Ab	19
2.2.3.2.4. Doğumsal Hepatik Hemanjioma	19
2.2.3.2.5. Dishormonogenezis	20
2.2.3.2.6. İzole yüksek TSH (hipertirotiropinemi)	20
2.2.3.2.7. Prematürite	20
2.3. Tanı	20
2.3.1. Yenidoğan Tarama Programı	20
2.3.2. Tiroid Fonksiyon Testleri	22
2.3.4. Tiroglobulin	22
2.3.5. Antitiroid Antikorlar	23
2.3.6. İdrar İyot Konsantrasyonu	23
2.3.7. Tiroid USG	23
2.3.8. Tiroid Sintigrafisi	24
2.4. Tedavi ve İzlem	24
3. MATERYAL ve METOD	27
3.1. Laboratuvar İncelemeleri	27
3.2. Sınırlılıklar	28
3.3. İstatiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	42
7. KAYNAKLAR	44
EK	56

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfalar</u>
Tablo 1: Yaşa göre önerilen günlük iyot miktarları	5
Tablo 2: Fetusta Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksının anatomik ve fonksiyonel gelişimi	9
Tablo 3: Gebelik haftasına göre kord kanındaki T4 ve sT4 düzeyleri	11
Tablo 4: Yaşa göre konjenital hipotiroidi semptomları	13
Tablo 5: Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri	14
Tablo 6: TSH, T4, TBG ve TG düzeylerinin yaşla birlikte değişimi	22
Tablo 7: Yaşlara Göre L-T4 Dozları	25
Tablo 8: Amerikan pediatri akademisinin önerdiği TFT ölçüm aralıkları	25
Tablo 9: Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların etyolojilerine göre dağılımı	30
Tablo 10: Geçici konjenital hipotiroidili hastaların etyolojilerine göre dağılımı	30
Tablo 11: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların tiroglobulin ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların T4 düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 13: Kalıcı ve geçici hipotiroidili hastalarda FT3 düzeyi karşılaştırması	33
Tablo 14: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların ihtiyaç duyulan ilaç dozları karşılaştırması	34
Tablo 15: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların boy ve kilo SDS karşılaştırması	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Tiroid hormon sentez basamakları	6
Şekil 2: Tiroid hormon metabolizmasında deiyonidazların rolü	7
Şekil 3: Tiroid hormon salınımının kontrolü (Hipotalamus-Hipofiz- Tiroid Aksı)	8
Şekil 4: KH taraması için topuğun plantar yüzünün medial veya lateral kısmı kullanılmalıdır	21



KISALTMALAR

Anti-TPO	: Antitiroid-peroksidaz
DİT	: Diyyodotirozin
D1	: Tip 1 Deiyonidaz
D2	: Tip 2 Deiyonidaz
D3	: Tip 3 Deiyonidaz
FT3	: Serbest Triiyodotironin
FT4	: Serbest Tetraiyodotironin
Gsa	: Stimülatör guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa
KH	: Konjenital Hipotiroidi
L-T4	: Oral levotiroksin
MİT	: Monoiyodotirozin
MTC8	: Monokarboksilat Taşıyıcı 8
MTC10	: Monokarboksilat Taşıyıcı 10
NIS	: Sodyum-iyot symporter
OATP1C1	: Organik Anyon Taşıyan Polipeptid1C1
PIOD	: Parsiyel İyot Organifikasyon Defekti
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
rT3	: Reverse T3
TH	: Tiroid Hormonu
TG	: Tiroglobulin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globülin
TBPA	: Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TIOD	: Total İyot Organifikasyon Defekti
TRB-Ab	: TSH reseptör blokan antikör
TR β	: Tiroid Hormon Resptör Beta
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TTR : Transtiretin
USG : Ultrasonografi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan bebeklerde tiroid hormonu (TH) yetersizliği ile karakterize bir klinik tablodur. KH, 2000-4000 canlı doğumda bir görülür ve yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir [1, 2]. TH, fetal ve postnatal dönemde beynin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dentrit oluşumu, myelinizasyon, sinaps oluşumu ve spesifik nörotransmitter gelişiminde önemli rol oynar [3]. Bu nedenle tanı gecikirse ve tedavi uygulanmazsa KH mental retardasyona neden olur [4, 5].

Konjenital hipotiroidi, altta yatan neden ve hastalık periyodu açısından değerlendirildiğinde kalıcı ve geçici KH olarak iki ana alt gruba ayrılır. Kalıcı KH, tiroid bezinin gelişimsel bir defekti olan tiroid disgenezisi veya TH üretim defekti olan dishormonogenezis sonucu oluşur ve tedavi ömür boyu TH replasmanıdır [6]. Geçici KH ise doğumda ve doğumu takip eden aylar hatta yıllar sürebilen tiroid hormon eksikliğinin zamanla düzelmesi ve TH sentezinin normalleşmesi ile karakterize bir durumdur. Geçici KH 'nin başlıca nedenleri iyot yetersizliği, prenatal-perinatal iyot yüklenmesi, plasentayı geçebilen maternal Tiroid Stimulan Hormon (TSH) reseptör antikoları, annenin radyoaktif iyoda veya antitiroid ilaçlara maruz kalması ve geçici dishormonogenezdir [4, 6, 7]. Genel görüşe göre, geçici KH'li vakalarda tedavi daha erken kesilebilmesine rağmen üç yaşına kadar mutlaka tedavi verilmelidir . KH'de klinik bulgular genellikle postnatal 6. haftadan sonra ortaya çıktığı için, klinik bulgulara dayanarak tanı konulan hasta oranı %5'tir [5, 8, 9]. Mental retardasyonu önlemek için KH 'ye erken teşhis konulmalı ve ilk iki haftada tiroksin replasman tedavisine başlanmalıdır. Bu nedenle erken tanı amacıyla tüm dünyada tarama programları başlatılmıştır [5, 10, 11]. Ülkemizde KH, 25 Aralık 2006'dan beri Sağlık Bakanlığı tarama programına dahil edilmiştir [12]. KH vakaları üç yaşını doldurduktan sonra 4-6 hafta boyunca tiroksin tedavisi kesilir ve etiyolojiye yönelik araştırmalarla altta yatan neden saptanarak kalıcı veya geçici KH tanısı konur. Geçici KH tanısı konan hastalarda tedavi kesin bir şekilde sonlandırılır ve kalıcı KH tanısı konan hastaların bu süreçten sonra etiyolojisi ve prognozu aydınlatılabilir. Üç yaş sonrası yapılan bu ayırıcı tanı ile, geçici KH'li çocuklarda

gereksiz uzun süreli takip ve tedavi önlenir ve kalıcı KH'li hastalarda tedavinin düzenlenmesi ve etiolojinin aydınlatılması için uygun bir yol belirlenir [11, 13].

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniğinde KH tanısı ile izlenen olgularda kalıcı ve geçici KH prevalansının saptanması, kalıcı KH'li çocuklarda etiyojilerinin saptanması ve bu hastalarda kalıcı KH için yol gösterebilecek klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların belirlenmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Gelişimi

2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi

Tiroid bezi embriyolojik yaşamın 3. haftasında dil kökündeki endodermden köken alır. Bu doku, kaudal yönde ilerleyerek 7. haftada trakeaya yerleşir. Tiroglossal kanal bu göç esnasında 40. günde atrofiye uğrayarak geriler. İki loblu yapısını 4. Haftada kazanır ve her iki taraftan ultimobronkiyal yapılar ile birleşir. Tiroid bezinde bulunan parafoliküler hücreler (C hücresi), nöral krestten köken alan ultimobronkiyal yapılardan meydana gelir. İntrauterin 8. haftada Tiroid bezinde hücreler tubuler yapı kazanır, 10. haftada foliküller oluşmaya başlar. Foliküller oluşuktan sonra içlerinde kolloid birikimi olur ve yaklaşık 12. haftada iyot bağlama, ardından TH sentezi başlar [14].

2.1.2. Tiroid Bezinin Gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar

Tiroid bezinin gelişiminde ve normal işlev görmesinde çeşitli transkripsiyon faktörleri görev almaktadır. Tiroid bezinin gelişiminde Nkx2-1, Pax8, Foxe1 ve Hhex transkripsiyon faktörleri primer olarak tiroid bezi gelişiminde görevlidirler. Yapılan çalışmalarda bu faktörlerin koordinasyon içerisinde çalışarak tiroid bezini oluşturdukları ve foliküllerin düzgün işlev görmesinde yardımcı oldukları gösterilmiştir. Bu faktörlerden herhangi birinin eksikliği veya işlev bozukluğu tiroid bezinde gelişimsel kusurlara yol açmaktadır [15]. KH'li hastalarda bu transkripsiyon faktör mutasyonları KH takipli hasta popülasyonuna genel olarak bakacak olursak çok düşük bir oranda görülür [16].

Nkx2-1 transkripsiyon faktörünün akciğer gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve pulmoner displazi gelişimi ile ilişkili olmasının yanı sıra tiroid hipoplazisi ile ilişkisi bilinmektedir. Eksikliğinde Tiroid bezinin embriyonal dönemde tomurcuklanmasının olduğu fakat tiroid bezinin gelişmeyip gerilediği bildirilmiştir [17-19].

Pax8 tiroid parafoliküler hücrelerin gelişiminde rol oynar. Ayrıca tiroid agenezisi ve renal ageneziden de sorumlu tutulmaktadır. İlk kez 1998 yılında tiroid agenezili hipotiroidili olgularda mutasyonu saptanmıştır [20].

Foxe1 tiroid bezinin migrasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca bu gen orofarenks epitelinde, timusta ve saç foliküllerinde de ekspres olur. Foxe1 eksikliği olan ratlarda ağır KH saptanmış ve tiroid dokusu ektopik bulunmuştur. Foxe1 gen mutasyonu olan hastalarda tiroid agenezisi de görülebilir. Bu hastalarda yarı damak, koanal atrezi ve saç yapısında değişiklikler de eşlik edebilmektedir [21].

Hhex başlıca hematopoetik hücreler olmak üzere, karaciğer, tiroid dokusu ve beyin gibi birçok dokuda ekspres olur. Tam eksikliği yaşamla bağdaşmamaktadır. Tiroid dokusunda görevi tomurcuğun oluşumu ve progenitör hücrelerin yaşamasının idamesidir [15].

2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezinin fonksiyonel ünitesi foliküldür. Folikül hücresi, tek tabakalı küboid epitel ile çevrili lümeninde kolloid içeren yapıdadır. Yapısal olarak tiroid bezi tek bir arter ile beslenen 20 ila 40 folikül içeren lobüllerden meydana gelir. Folikül içerisindeki kolloid farklı proteinlerin karışımı ile oluşmuş jelatinimsi bir maddedir. İçerisinde bulunan en önemli protein tiroglobulindir (TG). Bunun yanı sıra iyodoproteinler, albümin gibi serum proteinleri de ihtiva eder [22].

Tiroid parankim dokusu üç farklı embriyolojik kökenden orjin alan hücrelerden oluşmaktadır. Bunlardan ilki tiroid hormon biyosentezinden sorumlu olup hücrelerin büyük çoğunluğunu oluşturan folikül hücreleri; ikincisi kalsitonin sentez ve salınımından sorumlu tiroid interstisyumunda lokalize olan mitokondri yönünden oldukça zengin olan paraafoliküler C hücreleri; son olarak da ultimobronkiyal kök hücrelerinden kaynaklanan görevini yitirmiş epitel hücreleridir [23].

2.1.4. Tiroid Hormon Biyosentezi

İyot, tiroid hormon sentezinde gerekli ana moleküldür. Özellikle diyetteki süt, et, tahıl, sebzeler ve iyot içerikli tuzlarla alınır. İnce barsaklarda emilmeden önce indirgenir. İyotun plazmadaki konsantrasyonu 1 µg/dL'den azdır, plazmadan tiroid ve böbrek yolu ile temizlenir. Ayrıca mide, tükürük, ter ve meme bezleri de bir miktar klirensine yardımcı olur. Özellikle emzirme döneminde annenin nutrisyonla aldığı

iyot miktarına bağılı olarak meme bezlerinde yenidoğanın kullanımına hazır şekilde konsantre olur. Yaşa bağılı olarak vücuttaki iyot ihtiyacı değışkendir [24, 25].

Tablo 1: Yaşa göre önerilen günlük iyot miktarları [24]

Okul öncesi (0-6 yaş)	90 µg
Okul çağı (6-12 yaş)	120 µg
12 yaş üzeri ve erişkin	150 µg
Gebe ve emziren kadın	200 µg

İyotun tiroide transportundan,folikül hücrelerinin bazal membranında yer alan ‘sodyum-iyot symporter’ (NIS) isimli bir protein sorumludur [26]. Bu protein iyotu hücre içine iki sodyum iyonu ile aktif olarak taşır. İyot, tiroid bezinde folikül hücrelerine inorganik iyot olarak alınır ve daha sonra metabolik basamakları geçerek tiroid hormon yapımı gerçekleşir [25, 26]. Bu basamaklar özetle şunlardır:

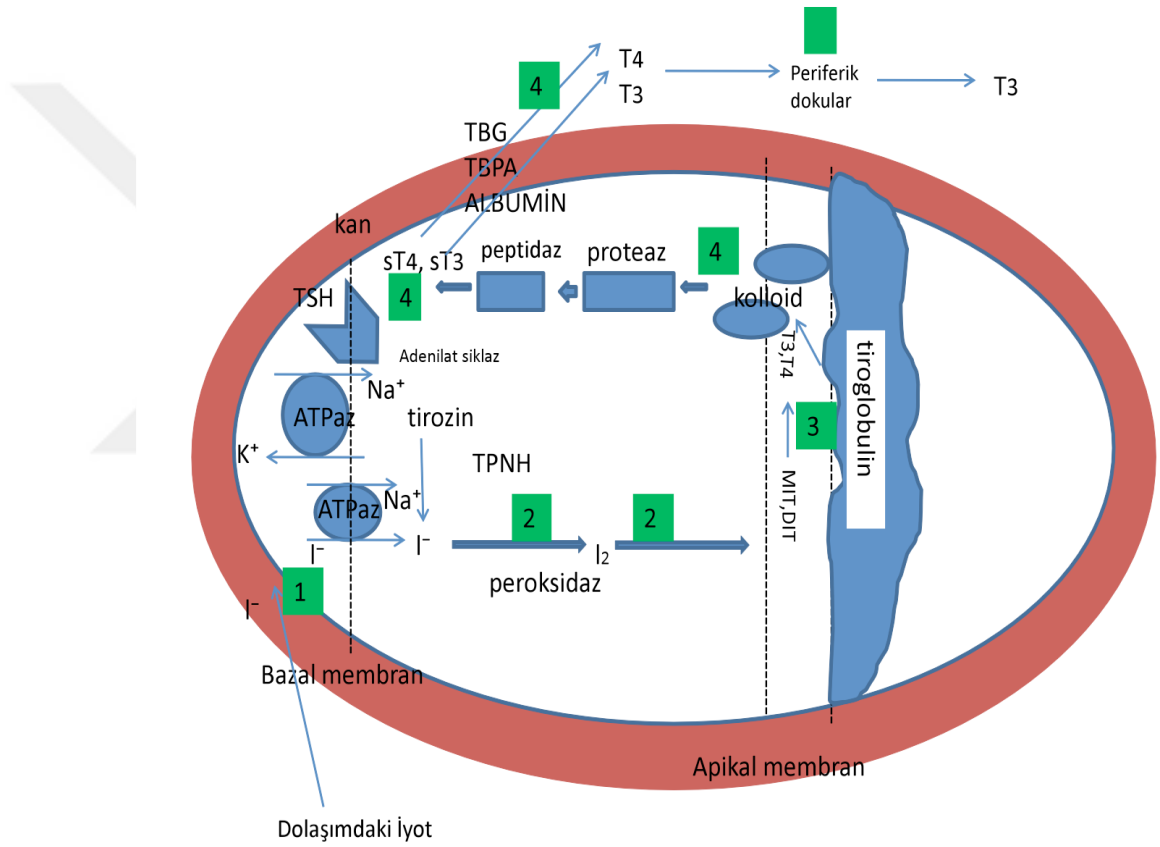
1. İyotun aktif olarak bez tarafından tutulumu ve oksidasyonu
 2. Tiroglobulin üzerindeki tirozinin organifikasyonu
 3. Tiroglobulin içinde iyodotirozinlerin yani monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) ‘lerin birleşerek iyodotironinleri yani triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) meydana getirmesi
 4. Tiroglobulinin proteolizisi sonucu iyodotirozinlerin ile iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma serbestlenmesi
 5. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyonidasyonu sonucunda ortaya çıkan iyotun yeniden tiroid hormon sentezine aktarılması
 6. Deiyonidaz enzimi ile T4’ün T3’e dönüşümünün sağlanması [26-28].
- (Şekil-1)

Deiyonidazlar TH metabolizmasında önemli rol oynarlar. Tiroidde salgılanan en önemli hormon olan T4’ün T3’e dönüşümü periferik dokularda deiyonidazlar aracılığı ile gerçekleşir. Çünkü vücuttaki total T3’ün ancak %20’si tiroidde sentezlenir. Selenoprotein yapıdaki deiyonidazların 3 tipi tanımlanmıştır.[27]

1. Tip 1 Deiyonidaz (D1) : Karaciğer, böbrek ve tiroid dokusunda yer alır. Periferde T4'ün aktif tiroid hormonu olan T3'ün dönüşümünden sorumludur. Karaciğerde reverse T3 (rT3) yapımı da bu enzim aracılığıyla meydana gelir.

2. Tip 2 Deiyonidaz (D2): Merkezi sinir sisteminde ve özellikle hipofizde yer alır. Görevi bulunduğu dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayarak dengeyi T3 lehine korumaktır.

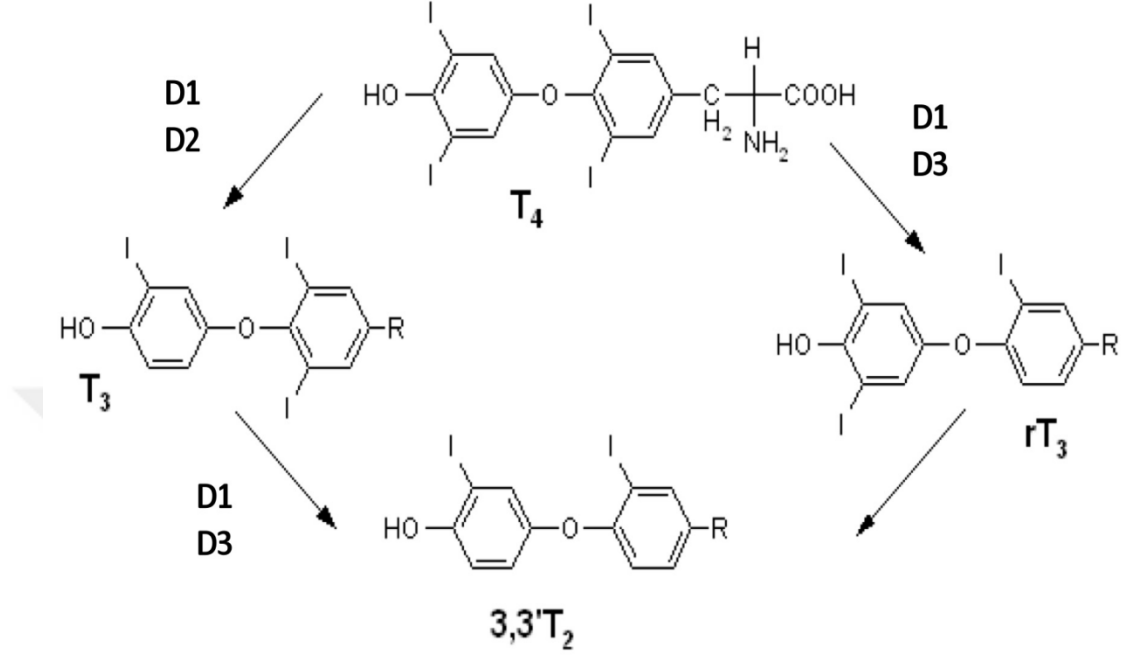
3. Tip 3 Deiyonidaz (D3) : Plasenta, uterus, beyin gibi çeşitli dokularda bulunan bu enzim tiroid hormon yıkımından sorumludur. Plazma T3 düzeyini azaltmak üzere T3'ün rT3'e dönüşümünü sağlar [29] (Şekil 2).



Şekil 1: Tiroid Hormon Sentez Basamakları [30]

1. İyotun tiroid foliküler hücre tarafından tutulması
2. İnorganik iyotun oksidasyonu ve tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerine bağlanması
3. TG içinde MIT ve DIT birleşerek T₃ v3 T₄ oluşması
4. TG proteolizisi, iyodotironinlerin TG'den ayrılması ve dolaşıma verilmesi

5. Deiyonidaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü



Şekil 2: Tiroid Hormon Metabolizmasında Deiyonidazların Rolü. [30]

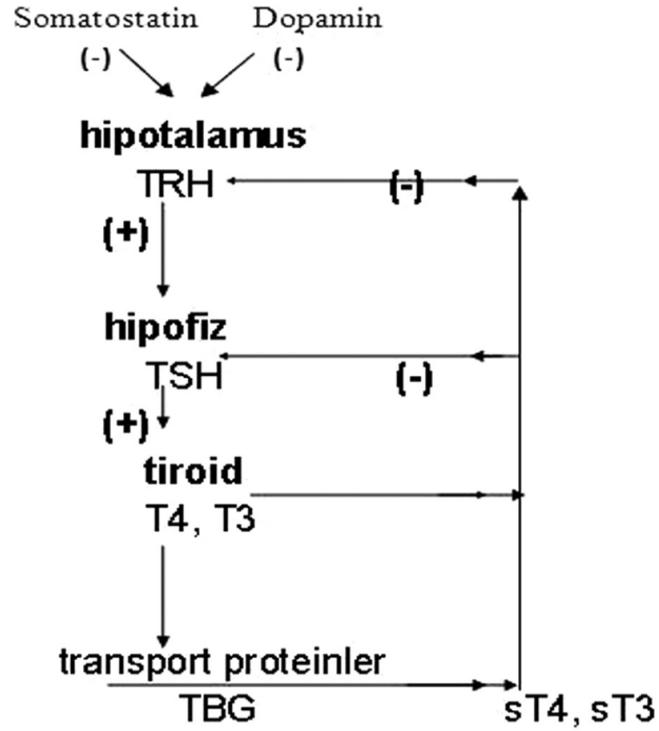
2.1.5. Tiroid Hormon Sentezinin Kontrolü

Tiroid hormon sentezini kontrol eden en önemli unsurlar TSH ve iyottur. TSH, TH sentez ve salınımının hemen hemen her basamağında etkilidir ve etkisini hücre membranında bulunan G proteini ile birleştikten sonra cAMP'yi uyararak gösterir. Bunun sonucunda tiroidin iyot yakalaması artar ve TH sentez basamakları aktive olur. İyotun az alınması, TH sentezinde azlığa ve TSH düzeyinde yükselmeye neden olurken fazla alınması da Wolff-Chaikoff etkisi ile TH yetersizliğine neden olur [31].

Eskiden lipofilik yapıda olan TH'larının hücre içine basit difüzyonla girdiği düşünülmekte idi. Ancak son zamanlarda TH taşıyıcılarının varlığı ortaya konuldu. Tiroid hormonlarına spesifik taşıyıcılar; Organik Anyon Taşıyan Polipeptid1C1 (OATP1C1), Monokarboksilat Taşıyıcı 8 (MTC8) ve Monokarboksilat Taşıyıcı 10 (MTC10) dur. Bu hücre içi taşıyıcılardan sadece MTC8'e bağlı hastalık tanımlanmıştır [32, 33].

2.1.6. Tiroid Hormon Sentezinin Düzenlenmesi

Tiroid hormon sentez ve salınımı hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı (“releasing”) hormon (TRH) hipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını sağlar. TSH tiroid bezinden TH sentez ve salınımını uyarır. Vücuttaki fonksiyonların devamlılığı için T4 ve T3 ün sürekli belirli seviyelerde tutulması gerekmektedir. Bunun sağlanması açısından tiroid bezinde TG’ye bağlı olarak bol miktarda T4 ve T3 depolanır. Serumda ise T4’ün %99.95’den fazlası ve T3’ün %99.5’i değişik serum protein ve lipoproteinlerine bağlıdır. T4’ün yaklaşık %75’i tiroksin bağlayıcı globüline (TBG), %10’u transtiretine (TTR), %12’si albümine ve %3’ü lipoproteinlere bağlanır. T3’ün %80’i TBG’e, %5’i TTR’e, %15’i albümine bağlanır [34]. Proteinlere bağlı kısım hormon rezervini oluştururken, serbest hormonlar dokularda kullanılmaktadırlar. Serbest T4 ve T3 hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif geri bildirim gösterirler [34]. Bu aks Şekil-3’te gösterilmiştir.



Şekil 3: Tiroid Hormon Salınımının Kontrolü (Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı)

[30]

Gebeliğin ilk trimestrinde bu aks olgunlaşır ve zamanla daha fonksiyonel hal alır. Hipotalamus ve önbeyin farklılaşması gebeliğin 3. haftasında, pitüiter sap ve pitüiter bez gebeliğin 5. haftasında farklılaşmaya başlar. Fetal tiroid bezinin hipotalamohipofizer kontrolü gebeliğin 18. haftasında başlar. İlk trimesterde fetüs için tiroid hormonlarının esas kaynağını maternal T4 oluşturur, çünkü gelişimin bu evresinde plasentanın maternal tiroid hormonlarına karşı geçirgenliği artmıştır. Takip eden dönemde plaseenta maternal TH'larına karşı daha az geçirgen olduğundan fetal aks otonom hale gelir. Plaseenta maternal TSH'a geçirgen olmamakla beraber TRH'a karşı geçirgendir ve TRH da sentezleyebilir [35]. Fetüs tiroid ise T3 ve T4 geçişi sınırlıdır. Fakat fetus hipotiroidi olduğunda maternal hormonların fetusa geçişi artar. Hipotiroidik fetusta maternal T4'ün plaseenta aracılığıyla geçişi ile bebeğe doğumda normalin 1/2-1/3'ünü sağlayabildiğini göstermiştir [36]. Aksın ve tiroid bezinin gebelik yaşına göre matürasyonu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Fetusta Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksının Anatomik ve Fonksiyonel Gelişimi [30].

17.Gün	Median ve Lateral tiroid primordium oluşur
3.Hafta	Hipotalamus ve önbeyin farklılaşır
5. Hafta	Hipofiz farklılaşması başlar
10. Hafta	Tiroid iyot tutar ve iyodotironinler yapılmaya başlar
15-18. Hafta	TRH ve TSH sekresyonu başlar
18-20. Hafta	Tiroid T4 sentezler
20-40. Hafta arası	<ul style="list-style-type: none"> • Serum T4 ve sT4 düzeylerinde artış olur • Başlangıçta düşük olan T3 termde 50 ng/dL'ye yükselir • Revers T3 bol miktarda bulunur • TRH ve TSH düzeyleri sürekli artış gösterir • TSH/T4 oranı zaman içinde azalır • Negatif geri bildirim sistemi matürite kazanır
Doğumda	Term bebekte soğukla karşılaşma sonrasında TSH salınım dalgası olur
Postnatal 1. Gün	<ul style="list-style-type: none"> • 30 dakikada TSH pik değeri 70mU/L'ye ulaşır • T4 ve T3 düzeyleri 24-36 saatte pik yapar • 3-5 gün boyunca TSH düzeyleri yüksek kalır
Postnatal 4-5. Hafta	Tiroid Hormon değerleri süt çocuğu düzeylerine iner

2.1.7. Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları

Umbilikal arterde serum T4'ün ortalama düzeyi 10,8 µg/dL (6.6-15 µg/dL), serum serbest T4 ortalama 1,7 ng/dL (2-4.5 ng/dL), serum T3 düzeyi 50 ng/dL (14-86 ng/dL) dir. Serum tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) yüksek olmakla birlikte anne TBG düzeyinden düşüktür [22]. Doğumu takiben ilk 30 dakika içerisinde serum TSH düzeyi yükselerek 60-70 mU/L'ye kadar çıkar, 24 saat içerisinde hızlı bir düşme görülür ve 20 mU/L'nin altına iner [37]. TSH'daki bu hızlı yükselmeden ısı farkı ve TRH yüksekliği sorumludur [38]. Serum T4 ve T3 düzeylerinde de ilk 24 saatte pik gözlenir. T4 umbilikal arter değerlerine göre yaklaşık %50 artarken T3 dramatik bir artış göstererek yaklaşık 4 kat artar. Her iki hormon da ilk hafta tedrici olarak azalır ve 1. ila 4. Hafta sonunda normal değerlerine ulaşır [30].

Prematüre bebeklerde ise hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının ve tiroid bezinin TSH'a yanıtındaki matürasyonunun yetersizliğinden ve tiroglobulinin iyonidasyon kapasitesinin azlığından dolayı gebelik haftasındaki fetüsün özelliklerini taşır. Serum T4 ve sT4 düzeyleri düşüktür, serum TSH ve T3 düzeyleri normal ile düşük saptanabilir. TRH'ya TSH ve T4 yanıtı normaldir. Fakat bu matürasyon yetersizliği klinik olarak konjenital hipotiroidi açısından risk faktörü oluşturur [39]. Rapaport ve arkadaşları [40] tarafından yapılan bir çalışmada zamanında doğan bebeklerdeki T4 ve sT4 düzeylerinin gebeliğin 25-27. haftalarında doğan bebeklerinkine göre 2-3 kat daha yüksek olduğunu bildirilmişlerdir. LaFranchi ve arkadaşlarının [41] yaptıkları bir çalışmada ise serum T4 ve sT4 düzeyleri gebelik haftası veya doğum kilosu ile doğru orantılı bulunmuştur. Bu çalışmaya göre doğum ağırlığı 1000 g'dan düşük bebeklerde kord kanında T4 konsantrasyonu ortalama 5.6 ± 3.0 µg/dL, gebelik yaşı 30 haftanın altında olan prematürelere ise ortalama 6.7 µg/dL, Serbest T4 düzeyi ise ortalama 1.25 ± 0.4 ng/dL bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Gebelik Haftasına Göre Kord Kanındaki T4 ve sT4 Düzeyleri [41].

Gebelik Haftası	T4 ($\mu\text{g/dL}$)	sT4 (ng/dL)
26-29	6.7 ± 1.1	1.25 ± 0.14
30-31	7.8 ± 0.9	1.41 ± 0.13
32-33	8.9 ± 0.8	1.59 ± 0.10
>34	10.4 ± 0.6	1.67 ± 0.07

Prematür bebeklerde doğum sonrası TSH piki ve serum T4 ve T3 düzeylerindeki yükselme matür bebeklerle kıyaslandığında benzer olmakla beraber, düşük doğum ağırlığı olan bebekler ile kıyaslandığında daha az bir pik vardır. Komplikasyonu olmayan prematürelere yaşamın ilk 24 saatinde T4 ve T3 hafif yükselme gösterse de kord kanındaki düzeyin altında bulunur [41, 42]. Gebelik yaşı 30 haftadan büyük prematürelere TSH tedrici artar ve 4 ila 8 hafta sonra miyad bebeklerinki ile aynı düzeye gelir [40]. Buna karşı doğum ağırlığı 1500 gr altı olan prematürelere serum T4 ve sT4 düzeyleri ilk 24 saatten sonra düşmeye başlar. 1-2 haftada en düşük düzeye gelir. Doğumdan sonra 1-3. Günler arasında görülen T4 değerine ancak 4 ila 8 haftada ulaşılır [43].

2.2. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi, tiroid hormon yetersizliği ile karakterize, tedavisi ucuz ve etkili olmasına rağmen tedavi edilmediğinde zeka geriliğine yol açabilen yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik problemdir [4].

2.2.1. Epidemiyoloji

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan tarama programları ile insidansı 1:2000 ile 1:4000 arasında bildirilen sık görülen bir hastalıktır [44, 45]. Mısır'da yayımlanan 731.743 bebeği kapsayan bir çalışmada Kh insidansı 1:2941 bulunmuştur. Bu bebekler arasında kalıcı Kh insidansı ise 1:3587 olarak raporlanmıştır. Geçici KH'li vakalar dahil olduğunda insidans artmaktadır [4, 46]. Ülkemizde 1991-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi vakalarının

toplam insidansı 1:2736 olarak rapor edilmiştir. 2001 yılında yapılan on yıllık tarama sonuçları incelendiğinde kalıcı konjenital hipotiroidi insidansı 1:3344 olarak bildirilmiştir [11]. Down sendromlu hastalarda da artmış bir KH insidansı bildirilmiştir [47].

2.2.2. Semptom ve Bulgular

Konjenital hipotiroidinin semptomları hastalığa spesifik olmadığından tanı koymak güçtür; bu durum tarama programının önemini göstermektedir [36]. KH'li bebeklerin yaklaşık %95'inde doğumda klinik bulgular yoktur, bunun nedeni maternal T4'ün bir kısmının plasentayı geçerek umbilikal kord T4 konsantrasyonunu %25-%50 civarında tutması sonucu hiç tiroid üretimi olmayan bebekte dahi semptomları silikleştirebilmesidir [48].

Konjenital hipotiroidide semptomlar belirleyici olmamakla beraber maternal ilaç kullanımı ve gebelik süresi ipucu verebilir. Olguların %20'sinde gebelik süresi 42 haftadan uzun saptamıştır [49]. KH'li bebekler sessiz, gece boyunca uyuyabilen, kabızlık problemleri olan kaba-kalın sesli ağlaması olan hastalardır. Hepatik glukoronil transferaz enziminin immatürasyonuna bağlı olarak 3 haftadan uzun süren uzamış sarılık sık görülür [49, 50]. Yenidoğan taraması ile tanı almış bebeklerde yapılan bir çalışmada en sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü, kabızlık, makroglossi, umbilikal herni, geniş fontanel, kuru cilt ve hipotermi olarak bildirilmiştir [48, 49]. Fizik muayenede en sık bulgular geniş arka fontanel, umbilikal herni, makroglossi ve soğuk cilttir. Yenidoğan döneminde guatr beklenmemekle birlikte pendred sendromunda palpe edilebilen guatr olabilir [51]. Yaşa göre KH semptomları Tablo 4'te verilmiştir.

Yenidoğan döneminden sonra tanı alan hastalarda ise sarılık, ödemli yüz, hipotoni, geniş arka fontanel, umbilikal herni, dolaşım problemi nedeniyle livedo retikularis ve soğuk cilt görülür. Diz grafisinde distal femur epifiz yokluğu saptanabilir [52].

Tablo 4: Yaşa Göre Konjenital Hipotiroidi Semptomları [30].

İlk Haftada Görülen Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Emme güçlüğü• Soğuk cilt• Geniş arka fontanel ve sutur açıklığı
Birinci Ayda Ortaya Çıkan Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Hipotoni• Kuru cilt• Uzamış sarılık• Kabızlık• Kutis marmoratus
Daha Sonraki Dönemlerdeki Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Kaba yüz görünümü, makroglossi• Kaba sesle ağlama, sesli solunum, solunum sıkıntısı• Göbek fıtığı, karın gerginliği• Büyüme gelişmede ve diş çıkarmada gecikme• Motor-mental gerilik• Kuru cilt

2.2.3. Etiyoloji ve Sınıflama

Konjenital hipotiroidi, kalıcı ve geçici olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Kalıcı KH'de tiroid hormonlarının yapımındaki yetersizlik ömür boyu devam eder ve buna paralel olarak ömür boyu tedavi gerekmektedir. Kalıcı KH; kalıcı primer KH, kalıcı sekonder KH, periferik hipotiroidi ve sendromik hipotiroidiler olarak dört ana başlıkta incelenebilir. Genel olarak baktığımızda kalıcı KH'nin büyük çoğunluğunu tiroid disgenezileri oluşturmaktadır. Primer kalıcı KH'de tiroid disgenezileri ve tiroid hormon üretimindeki bozukluklar yani dishormonogenezis yer alır. Sekonder kalıcı KH nedenleri santral nedenlerdir, TRH yapım veya bağlanmasıdaki defektlerden kaynaklı TSH üretim bozukluklarıdır ve genellikle diğer pitüiter hormon yetersizlikleri eşlik etmektedir. Periferik hipotiroidide tiroid hormonunun hücre içerisine girişi, metabolizması veya tiroid hormon direnci söz konusudur. Geçici KH maternal ve neonatal sebeplerden

meydana gelebilir. Bunlar; iyot eksikliği veya iyot yüklenmesi, maternal antitiroid ilaç kullanımı, transplasental geçen TSH reseptör blokan antikörler (TRB-Ab), karaciğer hemanjiyomu ve DUOX2 mutasyonuna bağlı dishormonogenezistir [30]. Dishormonogenezis hem kalıcı hem geçici KH nedenleri arasında yer almaktadır [53, 54]. Konjenital hipotiroidi nedenleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Konjenital Hipotiroidi Sınıflandırması ve Nedenleri [49].

<p>I. KALICI KH</p> <p>A. Primer KH</p> <p>1. Tiroid Disgenezileri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiroid agenezi • Tiroid hipoplazisi • Ektopik tiroid • Tiroid hemigenezi <p>2. Dishormonogenezis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sodyum-iyot symporter bozukluğu • Tiroid Peroksidaz Bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> - Hidrojen peroksit oluşum bozukluğu - Pendrin defekti - Tiroglobulin sentez defekti - İyodotirozin deiyonidaz bozukluğu (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları) <p>3. TSH direnci</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSH reseptör defekti • G-protein mutasyonu <p>B. Santral (sekonder) hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İzole TSH eksikliği (TSH β subunit gen mutasyonu) • TRH eksikliği • TRH direnci • Pitüiter gelişim veya fonksiyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörleri eksikliğine bağlı hipotiroidi (HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları) 	<p>C. Periferik hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiroid hormon direnci • Tiroid hormon transport bozuklukları (Allan-Herndon-Dudley sendromu MCT8 gen mutasyonu) <p>D. Sendromik Hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pendred sendromu (hipotiroidi, sağırılık, guatr) • Pendrin gen mutasyonu • Bamforth-Lazarus sendromu (hipotiroidi, yarı damak, dikensi saç) • Ektodermal displazi (hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskenezi) • Kocher-Debre-Semelaigne sendromu- (musküler psödohipertrofi, hipotiroidi) • Benign korea-hipotiroidi • Koreoatetoz (hipotiroidi, neonatal respiratuar distres) • Obezite-kolit (hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik) <p>II. GEÇİCİ DH</p> <ul style="list-style-type: none"> • İyot eksikliği (maternal ve neonatal) • İyatrojenik (maternal veya neonatal iyot maruziyeti, maternal antitiroid ilaç kullanımı) • Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikörler • Doğumsal hepatik hemanjioma • Dishormonogenezis (THOX2 veya DUOXA2 mutasyonu) • İzole yüksek TSH (hipertirotinemi) (İzole ve Down sendromu ile birlikte) • Prematürite ve perinatal hastalıklar (RDS, sepsis)
---	---

2.2.3.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

2.2.3.1.1. Tiroid Disgenezisi

Embriyolojik gelişim esnasındaki defektler yüzünden tiroid bezinde meydana gelen hastalıklara verilen genel isimdir. Sıklığı yaklaşık 1:4500'dir. Kızlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür [55]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada sıklığı 1:3517 olarak bulunmuştur [56].

Tiroid disgenezileri tiroid agenezisi, ektopik tiroid bezi ve tiroid hipoplazisi olmak üzere üç formda meydana gelebilir. Tiroid agenezisi tiroid bezinin tam yokluğudur. Tiroid hemiagenezisinde tiroidin sadece bir lobu gelişmiştir ve diğeri yoktur, bu vakaların %80 inde sol lob yoktur [57]. Ektopik tiroid, tiroid bezinin embriyolojik gelişim sırasında göçünün tamamlanamamasından dolayı farklı bir yere lokalize olması sonucu oluşur. Ektopik tiroid, disgenezilere bağlı KH'lerin 2/3'ünü oluşturur ve kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazladır [58]. Bu olgularda tiroid kalıntısı genellikle dil kökünden tiroglossal kanal boyunca uzanan bölgede lokalize olur [59, 60]. Genellikle sublingual yerleşimli olup nadiren lingual, supra-infracaroid, intratrakeal hatta üst mediasten, aortik arkın yakını, perikardiyum içi ve interventriküler septumda da bulunabilir [61]. Tiroid hipoplazisi ise tiroidin gerekenden küçük ve işlevce yetersiz olmasıdır.

Tiroid disgenezileri büyük çoğunlukla sporadik vakalardır. Son zamanlardaki çalışmalarda hastaların %2 sinde TTF-1, TTF-2, NKX2.5 ve PAX-8 mutasyonlarına bağlı familial kalıtım saptanmıştır [19, 57, 62]. Bu genler tiroid embriyogenezinde ve tiroid bez fonksiyonlarındaki transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadırlar [60].

1)TTF1: Bu gen mutasyonlarında konjenital hipotiroidi, respiratuvar distres ve ataksi meydana gelir [63, 64]. Ayrıca son zamanlarda benign korea ile görülen KH ile ilişkisi rapor edilmiştir [19, 65].

2) TTF2: Bu gendeki homozigot yanlış anlamlı mutasyon Bamforth-Lazarus sendromu olarak adlandırılan tiroid disgenezisi, koanal atrezi, yarık damak ve dikensi saç ile karakterize bir sendroma neden olur [16, 21].

3) NKX2.5: Kardiyak dokuda eksprese olan bir gen olduğundan kardiyak malformasyonların eşlik ettiği konjenital hipotiroidide mutasyonlarının olduğu düşünülmektedir [66].

4) PAX-8 Tiroidde, mezonefroz ve üreterik çıkıntılarda eksprese edilen bir gendir. Bu mutasyonun bulunduğu vakalarda tiroid disgenezisi, böbrek ve üreteral malformasyonlar görülebilir [67].

2.2.3.1.2. Dishormonogenezis

Tiroid sentez ve salınım bozuklukları kalıcı KH'li hastaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Otozomal resesif kalırlırlar ve sıklığı yaklaşık 1:30000'dir [68]. Ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması sebebiyle daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Dishormonogenezisler guatrli hipotiroidiye neden olabilir. Ancak yenidoğanda guatr çok nadir görülmektedir [69]. Tiroid hormon sentezinde ve salınımındaki basakaların her birinde herediter bozukluklar tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni tiroid peroksidaz aktivitesinde bozukluktur [70]. Tiroid peroksidaz hidrojen peroksit kullanarak iyotu TG'e bağlayarak T3 ve T4 oluşumunu sağlamaktadır. Bu enzimdeki ağır mutasyonlar total iyot organifikasyon defektine (TIOD) yol açar. TIOD tanısı tiroid bezinin yüksek radyoaktif iyot tutulumu ve sodyum perklorit uygulamasıyla %90'dan fazla boşalım ile konulur. Bu enzimdeki daha hafif mutasyonlara ise parsiyel iyot organifikasyon mutasyonu (PIOD) denilir [71]. Pendred sendromu sınıflandırmada sendromik hipotiroidiler içinde yer alsa da iyot organifikasyon bozukluğu mevcut olduğundan bu sendromdaki hipotiroidi nedeni dishormonogenezistir [62].

Yakın zamanda dual oksidaz 2 (DUOX2) ve dual oksidaz matürasyon faktör (DUOXA2) mutasyonları bulunmuştur. Bunlar hidrojen peroksitin yetersiz oluşumu ile dishormonogenezise sebep olurlar ve otozomal dominant olarak kalıtılabilirler, kısmi organifikasyon bozukluklarına yol açarlar. Fenotip heterojendir, kalıcı veya geçici dishormonogenezise sebebiyet verebilir. Bu da dishormonogenezisin hem kalıcı hem geçici KH nedeni olmasını açıklayabilir [72, 73]. Dishormonogenezise sebep olan diğer nedenler NIS'i kodlayan gen mutasyonu sonucu oluşan sodyum-iyot transport bozukluğu ve TG sentezini kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu oluşan tiroglobulin sentez ve aktivite bozukluğudur [74, 75]. Ayrıca DEHAL1 veya SECISBP2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümü azalır ve iyodotirozin deiyonidaz eksikliği oluşabilir [76, 77].

2.2.3.1.3. TSH Direnci

TSH direnci, TSH reseptörüne bağlanmada ve sonrasında hücre içinde etki etmesindeki her basamakta meydana gelebilir. TSH reseptör gen mutasyonları sonucunda ötroid hipertiroitropinemiden tiroid hipoplazisinin eşlik ettiği ağır konjenital hipotiroidiye kadar uzanan bir spektrumda klinik görülebilir [30]. Yapılan çalışmalarla TSH reseptör gen mutasyonlarının aslında önemli bir hastalık grubunu oluşturduğu gösterilmiştir. Japonyada yapılan bir çalışmada genel popülasyonda 1:118000 görülen TSH reseptör mutasyonlarının KH'li hastaların %4,3'ünden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır [78]. Tiroid hipoplazisine neden olan TSH reseptör gen mutasyonu ve bunun dışında dominant kalıtım gösteren başka bir formu da saptanmıştır [58, 79]. Stimülatör guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa ($G\alpha$) mutasyonlarının neden olduğu psödohipoparatiroidi tip 1a TSH sintal iletim bozukluğu yapmaktadır [80].

2.2.3.1.4. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Konjenital santral hipotiroidi TSH üretim bozukluğundan kaynaklanır ve sıklığı 1:25000 ila 1:100000 arasındadır [68]. Santral hipotiroidi genellikle konjenital hipopitüitarizmin bir komponenti olarak karşımıza çıkar. Orta hat defektleriyle birlikte veya daha geniş bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilir. HSEX1, LHX3, LHX4, PIT1 ve PROP1 gen mutasyonları ile birliktelik gösteren konjenital hipopitüitarizm çalışmalarında rapor edilmiştir. TSH eksikliğiyle beraber büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon ve antidiüretik hormon eksikliği de bulunabilir [30].

Nadir olarak özel gen defektleri de santral hipotiroidi yapar. Bunlar TSH beta subunit gen defektinden kaynaklanan izole TSH eksikliği ve TRH reseptör gen mutasyonundan kaynaklanan TRH direncidir [30].

2.2.3.1.5. Periferik Hipotiroidi

Tiroid hormon salgılanmasının yeterli olduğu fakat periferik dokularda TH aktivitesine direnç olması durumudur. Bu vakaların büyük çoğunluğundan tiroid hormon reseptör beta ($TR\ \beta$)'yı kodlayan genlerdeki mutasyon sorumludur. Bu mutasyon dominant kalıtılır, etkilenmiş vakalar genellikle ötroid olmakla beraber

hipotiroidi de görülebilir. TSH baskılanması olmadan T4 ve T3 yükselmiştir ve tarama testlerinde tespit edilemezler. Bu nedenle genellikle yenidoğan döneminde tanı almaları zordur [68]. Bir diğer durum da MCT8 mutasyonu sonucu hipotiroidi, mental retardasyon ve kuadripleji kliniği ile karakterize Allon-Herndon-Dudley sendromudur. Bu sendromda T3'ün nöronlara girişinin bozulması sonucu düşük T4, normal TSH ve artmış T3 düzeyinin olması karakteristik laboratuvar bulgusudur [72].

2.2.3.1.6. Sendromik Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi çeşitli malformasyon ve sendromlarla bir arada görülebilir. En sık görülen malformasyon kardiyak anomaliler olmak üzere diğer doğumsal malformasyonların kontrol grubuna göre dört kat artmış olduğu 1420 bebeğin incelendiği bir çalışmada bildirilmiştir [81]. Ayrıca dikensi saç, nörolojik anomaliler, yarı damak ve genitoüriner malformasyonlar da görülebilir [51, 81, 82]. Down sendromunda da KH insidansı artmış olarak bildirilmiştir [47]. KH ile birlikteliği en iyi bilinen sendrom sensörionöral sağırılık, hipotiroidi ve guatrın olduğu pendrin gen mutasyonu sonucu oluşan Pendred sendromudur [62]. Bamforth-Lazarus sendromunda ise TTF-2 mutasyonu sonucu tiroid disgenезisi, yarı damak, dikensi saç ve koanal atrezi görülür [63]. Kocher-Debre-Semelaigne sendromu KH'li hastaların uzun süreli tedavisiz kalması sonucu oluşur. Proksimal kas güçsüzlüğü ile prezente olur, tiroid hormon replasmanına iyi yanıt verir [83]. NKX2.1 gen mutasyonunda ise KH ile birlikte respiratuvar distres sendromu (RDS), benign korea ve ataksi görülebilir [64, 84]. Diğer sendromik hipotiroidiler Tablo-3 te gösterilmiştir.

2.2.3.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi

Geçici konjenital hipotiroidi Avrupa'da 1:100 insidans ile 1:50000 görülen Kuzey Amerika'dan daha siktir [68]. Fransa'da yapılan bir çalışmada 20 yıllık yenidoğan tarama programının sonucunda geçici KH insidansı %40 olarak raporlanmıştır [44]. Ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Geçici KH nedenleri:

2.2.3.2.1. İyot Eksikliği

Genellikle annelerin yetersiz iyot içerikli beslenmesinden kaynaklanmaktadır. Avrupa ülkelerinde prematüre bebeklerde daha sık görülür [44, 55].

2.2.3.2.2. İyatrojenik

Hipertiroidili anneye verilen antitiroid ilaçların plasental geçişi sonucu neonatal TH sentezinde azalma olabilir. Maternal antitiroid ilaç kullanan annelerin bebeklerinde TH sentezinde azalma etkisi postnatal iki haftaya kadar, bu bebeklerin ötroid hale gelmesi iki haftadan birkaç aya kadar sürebilir [30]. Antitiroid ilaçlar haricinde maternal ilaç kullanımında özellikle amiodaron tedavisi gören annelerin bebeklerinde geçici KH oluşabilir. Bu geçici KH tablosu 4-5 ay devam edebilir [85, 86]. Fetusun veya yenidoğanın aşırı iyota maruz kalması da geçici KH'ye neden olur. Anneye radyografik kontrastla yapılan amniyofetografi sonrasında da bebekte geçici KH oluşabilir. Bununla birlikte iyot içeren antiseptiklerin kullanımı özellikle prematüre bebeklerde geçici KH oluşturabilir. Prematüre bebeklerde yapılan girişimlerde iyot içeren antiseptikler kullanılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü geçici KH riski iyota maruziyet süresi ve iyot miktarı ile yakın ilişkilidir [87, 88].

2.2.3.2.3. Anneden Bebeğe Transplasental Geçen TRB-Ab

Maternal antitiroid antikolar transplasental geçişle neonatal tiroid bezinde TSH reseptörlerini bloke ederek geçici KH ye neden olur. Bu etki maternal antikolar elimine edilene kadar yani postnatal 6 aya kadar devam edebilir [89, 90].

2.2.3.2.4. Doğumsal Hepatik Hemanjioma

Konjenital karaciğer hemanjiyonları yüksek miktarlarda tip 3 iyodotiroinin deiyonidaz enzimi üreterek tüketim tipi hipotiroidi oluştururlar. Bunun sonucunda T4 düzeyi düşük, revers T3 ve TSH yükselmiş bulunur. Tümör gerileyince hipotiroidi düzelir [91]. TSH düzeyini normale getirmek için çok yüksek dozda tiroid hormon replasmanı gereklidir [92].

2.2.3.2.5. Dishormonogenezis

Hem kalıcı hem geçici konjenital hipotiroidi sebebidir. DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları heterojen bir fenotip sergilediğinden geçici KH sebebiyet verebilirler [53, 54].

2.2.3.2.6. İzole yüksek TSH (hipertirotinemi)

Yüksek TSH düzeyleri ile birlikte düşük veya normal T4 düzeyleri ile karakterizedir. En sık prematüre bebeklerde görülür. Soğuk etkisiyle artış, guatrojenler, iyot yetmezliği ve iyot maruziyeti suçlanmaktadır. Tedavi başlanması klinisyenin görüşüne ve semptomlara bağlıdır [93, 94].

2.2.3.2.7. Prematürite

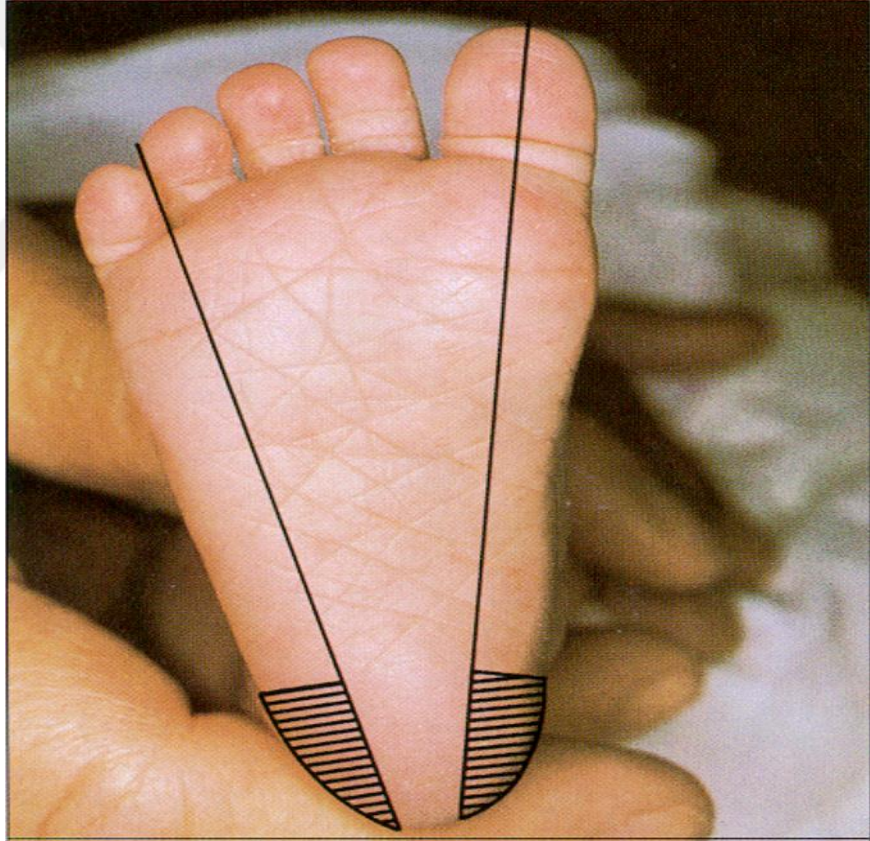
Prematüre bebeklerde hipotalamo-hipofizer aksın matürasyon yetersizliği, TBG eksikliği ve gecikmiş TSH yükselmesi sebepleriyle geçici konjenital hipotiroidi tablosu görülebilir. Özellikle 30. gestasyon haftasından küçük bebeklerde daha sık görülür. RDS gibi komplikasyonu olan bebeklerde ve dopamin infüzyonu, yüksek doz steroid kullanımı, iyotlu antiseptik kullanımı öyküsü olan prematürelere konjenital hipotiroidi görülme ihtimali artmaktadır [93-95].

2.3. Tanı

2.3.1. Yenidoğan Tarama Programı

Konjenital hipotiroidi yenidoğan tarama programı ilk kez 1974 yılında Quebec, Pittsburg ve Pensilvanya'da başlatılmış ve diğer ülkeler de bunu takip etmiştir [93]. Ülkemizde ise 25 Aralık 2006 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan tarama programına alınmıştır [30]. Ülkemizde KH için tarama programı başlatılmadan önce yapılan bir pilot çalışmada 30097 yenidoğanda TSH bakılmış ve KH insidansı 1:2736, ortalama tedavi başlangıç süresi 23 gün bulunmuştur [96]. Tanı programı öncesi Avrupa'da KH tanı ve sıklığı 1:6500-6900 olarak bildirilmiş ve bu hastaların %8 ile %29 unda düşük IQ veya öğrenme güçlüğü saptanmıştır [97, 98]. Yenidoğan tarama programlarının başlaması ile önceki veriler değerlendirildiğinde bu oranlar belirgin değişiklik göstermiştir [97]. KH taraması için kan örneği postnatal 2-5 günde veya bebek sağlık merkezinden taburcu edildiğinde

yapılmaktadır. Ülkemizde evde doğumlar da göz önüne alındığında aile hekimleri tarafından 7-10 günlükken bebeğin annesinin kayıtlı olduğu aile hekimi tarafından alınmaktadır [30]. Ülkemizde tarama topuktan filtre kağıdına alınan kandan TSH ölçümüne dayalı olarak yapılmaktadır. Topuk kanının alınma yeri Şekil 2 de gösterilmiştir. En son yapılmakta olan TSH assay teknikleri ile yanlış pozitif sonuçlar ve geri çağırma oranları azalmıştır [93]. Prematüre bebekler ve kritik hastalarda ilk taramada yükselmiş TSH olmayabilir. Bu nedenle bu hastalarda ikinci bir tarama yapılarak gecikmiş TSH yükselmesi saptanması amaçlanmalıdır [99]. Sonuç olarak geç klinik verebilen ve tedavi geciktiğinde mental retardasyonla sonuçlanabilecek KH için tarama yapılması önemlidir ve tarama sonucuna bakılmaksızın semptomatik olan bebekler mutlaka tetkik edilmelidir [98].



Şekil 4: KH taraması için topuğun plantar yüzünün medial veya lateral kısmı kullanılmalıdır [30].

2.3.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH, T4 ve sT4 düzeylerinin ölçümü ve yaşa göre değerlendirilmesi ile tanı konulur. Yaşa göre düşük T4 ve sT4, yüksek TSH düzeyleri konjenital hipotiroidi tanısını doğrular. Yaşamın 1. ile 4. Günleri arasında total T4 için normal aralık 10-22 mcg/dL (129-283 nmol/L) ve sT4 için normal aralık 2-5 ng/dL (25-64 pmol/L) 'dir. 2-4. Hafta arasında total T4 normal değeri 7-16mcg/dL ve sT4 için normal aralık 0,8-2 ng/dL (10-26 pmol/L) 'dir. Doğumdan sonra ısı değişikliği sonucu oluşan TSH dalgası nedeniyle TSH düzeyi hayatın ilk günlerinde 39 mU/L 'ye kadar yükselebilir. Bu sebeple tanısız amaçlı tiroid fonksiyon testleri bir veya iki haftalıkken alınır, bu dönemde TSH üst sınırı 10 mU/L 'dir. Aynı zamanda bütün hormonlar hayatın ilk günlerinde yüksek olup, 2-4 haftalıkken normal düzeye gelirler. Bu sebeple en sağlıklı ölçüm zamanı postnatal 2-4 haftadır [30]. Yaşa göre tiroid hormon düzeyleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: TSH, T4, TBG ve TG düzeylerinin yaşla birlikte değişimi [30].

YAŞ	TSH (μ IU/mL)	T4 (μ g/dL)	TBG (mg/dL)	TG (ng/mL)
Kord Kanı	10.0 (1-20)	10.8 (6.6-15.0)	3.0 (0.8-5.2)	24 (2-54)
1-3 Gün	12.0 (1-20)	16.5 (11.0-21.5)	3.0 (0.8-5.2)	45 (1-110)
1-4 Hafta	2.3 (0.5-6.5)	12.7 (8.2-17.2)	2.8 (0.6-5.0)	
1-12 Ay	2.3 (0.5-6.5)	11.1 (5.9-16.3)	2.6 (1.6-3.6)	
1-5 Yaş	2.0 (0.6-6.3)	10.5 (7.3-15.0)	2.1 (1.4-2.8)	
6-10 yaş	1.9 (0.6-6.3)	9.3 (6.4-13.3)	2.1 (1.4-2.8)	35 (2-65)
11-15 yaş	1.9 (0.9-6.3)	8.1 (5.5-11.7)	2.1 (1.4-2.8)	18 (2-36)
16-20 yaş	1.5 (0.5-6.0)	8.0 (4.2-11.8)	2.1 (1.4-2.8)	18 (2-36)

2.3.4. Tiroglobulin

Tiroglobulin düzeyi tiroid dokusunun miktarını yansıtır, genel olarak TSH yükseldiğinde artmış aktivite ile yükselme eğilimindedir. Buna ek olarak enflamasyonla dolaşıma daha fazla geçer. Tiroid agenezili olgularda postnatal birkaç

hafta sonra ölçülemeyecek düzeylere gelir. Bir çalışmada tiroid agenezili vakalarda en düşük (ortalama 12 ng/mL), ektojik tiroidli vakalarda orta seviyede (ortalama 92 ng/mL) ve dishormonogenezisli vakalarda en yüksek (ortalama 226 ng/mL) olarak raporlanmıştır [100]. Artmış TG düzeyi özellikle dishormonogenezis ve iyot eksikliğinde tanısal değer taşır [101].

2.3.5. Antitiroid Antikorlar

Maternal otoimmün tiroidit üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5'inde görülür ve bu hastalar antitiroglobulin veya antitiroid-peroksidaz (anti-TPO) antikorlarına sahiptir. Maternal otoimmün tiroiditler TRB-Ab üretimi yapabilir ve bu antikor plasentadan fetusa geçip TSH bağlanmasını bloklayarak fetal tiroid bezinin gelişimini baskılar [102]. Maternal TRB-Ab üretimi nadir görülmekle birlikte yenidoğanlarda 1:100000 oranında geçici KH'ye sebebiyet verir [90]. Bu sebeple TRB-Ab ölçümü bilinen otoimmün tiroid hastalığı olan, önceki bebeklerinde geçici KH bulunan gebe annelere önerilir [30].

2.3.6. İdrar İyot Konsantrasyonu

Ülkemizde olduğu gibi endemik iyot eksikliği olan bölgede doğan veya iyota maruziyet öyküsü olan KH'li bebeklerde idrarda iyot konsantrasyonu ölçümü iyot eksikliği veya iyot maruziyetini gösterir [30].

2.3.7. Tiroid USG

Klinik pratikte KH'li bebeklerde yapılan ilk görüntüleme yöntemi tiroid ultrasonografi (USG)'dir. Tiroid USG ile dishormonogenezis düşünülen bir yenidoğanda büyümüş tiroid bezi saptanabilir, ancak bu durum çok nadirdir. Tiroid USG tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için gerekli olmakla birlikte ektojik bezlerin gösterilmesinde sintigrafi kadar iyi sonuç vermez [100]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sintigrafi ile ektojik tiroid saptanan bebeklerin yaklaşık %90'ında renkli akım doppler ultrasonografi ile ektojik tiroidin saptanabildiği rapor edilmekle birlikte klinik pratikte renkli akım doppler ultrasonografi kullanılmamaktadır [103].

2.3.8. Tiroid Sintigrafisi

Yenidoğanlarda, tiroid dokusuna ve vücuda yüksek dozda radyasyon verdiği için I-131'in kullanımı yoktur, radyoaktivite maruziyetini en aza indirmek için I-123 ve Tc99m kullanılır. Tiroid sintigrafisi bezin boyutu ve lokalizasyonu hakkında net bilgi verir. Kalıcı KH'li vakalarda agenezi, ektopi, hipoplazi ayırımında altın standarttır. Perry ve arkadaşlarının [104] yaptığı bir çalışmada tiroid sintigrafisinin ektopik tiroid bezini saptamada sensitivitesinin %91.7 olduğunu raporlamışlardır. Geçici KH düşünülen vakalarda ise normal yerleşimli bezde artmış tutulum dishormonogenezis düşündürür [100, 105].

2.4. Tedavi ve İzlem

Tedavide amaç tiroid hormon düzeyini normal sınırlara getirerek, klinik ve laboratuvar anlamda en kısa zamanda ötroidi oluşturmak, böylelikle hastanın normal nörolojik gelişimini sağlamaktır [30].

Tedavide oral levotiroksin (L-T4) ilk seçenektir. T3 biyolojik olarak daha aktif olmasına rağmen beyindeki T3'ün büyük kısmı T4'ün lokal deiyonidasyonu sonucu oluştuğu için rutin tedavide T3'ün kullanımı yoktur. Tedavinin erken başlanması nörolojik prognoz açısından kritik önem taşır. Tedavi başlama yaşı ile IQ arasında yakın ilişki mevcuttur [48, 106]. 11 farklı çalışmayı irdeleyen bir raporda; TH tedavisi başlama yaşı yaşamın ilk 12-30. gününde olan bebeklerin, yaşamın 30. Gününden sonra tedavi başlanan bebeklere kıyasla ortalama IQ seviyelerinin 15.7 puan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [52].

Amerikan Pediatri Akademisi L-T4 başlama dozunu 10-15 mcg/kg/gün olarak önermektedir. Yaşlara göre önerilen L-T4 tedavi dozları Tablo 7'de verilmiştir [93].

Tablo 7: Yaşlara Göre L-T4 Dozları [93].

YAŞ	L-T4 DOZU (mcg/kg)
0-3 Ay	10-15
3-6 Ay	8-10
6-12 Ay	6-8
1-3 Yaş	4-6
3-10 Yaş	3-4
10-15 Yaş	2-4
>15 Yaş	2-3
Erişkin	1.5

Yiyecekler emilimi azalttığı için L-T4 aç karnına günde tek doz sabah alınmalıdır. Başlangıç dozu genellikle 37.5-50 mcg/gün'dür. Tedaviye 50 mcg/gün ile başlanan bebeklerin 37.5 mcg/gün ile başlananalara kıyasla IQ skorlarının 11 puan daha yüksek olduğu raporlanmıştır [107]. Term yenidoğanda 50 mcg/gün ile tedaviye başlanır ve primer amaç serum T4 konsantrasyonunu >10 mcg/dL veya sT4 düzeyini yaşa göre normal aralığın üst yarısına ulaştırmaktır. Bununla beraber uygun doz ayarlanması dengede tutulmalıdır, çünkü yüksek doz L-T4 tedavisi kraniyosinotiz gibi komplikasyonlara neden olabilir [108, 109]. İzlemede hasta birkaç ay aralıklarla TSH ve T4 ölçümleri için çağırılır, ilk 1 yaşta serum T4 düzeyi 10-16 mcg/dL aralığında, TSH <5 mU/L tutulması hedeflenir. Amerikan Pediatri Akademisinin tiroid fonksiyon testleri (TFT) izlem önerileri Tablo 8'de verilmiştir [93].

Tablo 8: Amerikan Pediatri Akademisinin Önerdiği TFT ölçüm aralıkları [93]

Tedavi başlangıcından	2-4 hafta sonra
Hayatın ilk 6 ayında	Her 1 veya 2 ayda bir
6 ay ile 3 yaş arasında	Her 3 veya 4 ayda bir
3 yaş sonrası	Her 6-12 ayda bir
Doz değişikliklerinde	2 hafta sonra
Tedavi uyumsuzluğu- anormal sonuçlar	Daha sık aralıklarla

Sonuç olarak hastanın kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı görüntüleme yöntemleriyle kesin olarak kanıtlanmışsa ömür boyu tedavi verilir. Bunun dışındaki hastalar şüpheli geçici hipotiroidi olarak değerlendirilmelidir. Hastanın kalıcı veya şüpheli geçici hipotiroidi grubundan olması tedaviyi değiştirmemektedir. Şüpheli geçici hipotiroidi olarak takip edilen tüm hastalarda beyin matürasyonunun tamamlandığı üç yaşta 4-6 hafta tedavi kesilmelidir. Tedavi kesildikten 4 ila 6 hafta sonra hasta kontrole çağırılmalıdır. Yapılan kontrolde TSH>20 mU/L ise hasta kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirilip ömür boyu tedaviye devam edilir, TSH<20mU/L altında olan ve T4 yaşa göre normal saptanan hastalar geçici konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilip takibe alınmalıdır [30].



3. MATERYAL ve METOD

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2013- Ağustos 2017 tarihleri arasında konjenital hipotiroidi tanısı ile tedavi başlanan ve en az üç yıl takip edilen 106 hasta (42 kız, 64 erkek) çalışmaya dahil edildi. Başka merkezlerde tedavi başlanan, tanı anındaki tiroid fonksiyon testleri ve başlanan tedavi dozu bilinmeyen, merkezimizde tanı alıp tedavisini başka bir klinikte devam ettiren veya takiplerine çeşitli sebeplerle üç yıl devam etmeyen ve 3 yaş sınırını doldurmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların yaşı (hafta olarak) , gestasyonel haftası, aile hikayesi, polikliniğe başvuru sebepleri kaydedildi. Tanı anında, tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yılında ve tedavi kesildikten 4-6 hafta sonra bakılan TSH, FT4, FT3, boy SDS, kilo SDS ve tedavi dozları not edildi. Çekilen Tiroid USG ve Tc 99m sintigrafi sonuçları not edildi.

Tiroid USG ve/veya tiroid sintigrafisi ile kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalar görüntüleme sonuçlarına göre tiroid agenezisi, ektopik tiroid bezi ve tiroid hipoplazisi olarak sınıflandırıldı. Görüntüleme yöntemleriyle kalıcı konjenital hipotiroidi olduğu kanıtlanmayıp, 3 yaşında tedavi kesilen hastalardan TSH >20 mIU/ml olan hastalar kalıcı, TSH <20 mIU/ml ve yaşa göre FT4 düzeyi normal düzeylerde olan hastalar geçici hipotiroidi olarak sınıflandırıldı. Geçici konjenital hipotiroidi tanısı alan hastaların öykülerinde göbeğe iyotlu antiseptik kullanım öyküsü olanlar iyatrojenik iyot maruziyeti, annesinde antitiroid ilaç kullanımı öyküsü olanlar maternal ilaç kullanımı, tanı anında TSH yüksek, FT4 ve FT3 normal olanlar izole TSH yüksekliği olarak sınıflandırıldı. Dishormonogenezis hem kalıcı hem geçici hipotiroidi yapabileceğinden grup ayırımı yapılmaksızın tanı anındaki tiroglobulin düzeyi 110 ng/mL üzerinde olan hastalar dishormonogenezis olarak sınıflandırıldı. Bu kriterlere uymayan hastalar etyolojisi henüz netleştirilemeyen/bilinmeyen olarak değerlendirildi.

3.1. Laboratuvar İncelemeleri

TSH, FT4, FT3, ve tiroglobulin düzeylerinin ölçülmesinde Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" yöntemi ile Roche Cobas E601

cihazı ile analiz edildi. TSH düzeyi normal aralığı 0.5-10 μ IU/ml, FT4 düzeyi normal aralığı 11-21.5 ng/dL, FT3 düzeyi normal aralığı 2.65-9.68 pmol/L, tirogloublin düzeyi normal aralığı 1-110 ng/mL olarak kabul edildi.

3.2. Sınırlılıklar

Hastalarımızın tümüne Denver-II gelişimsel tarama testi uygulanmasına rağmen bu test sonuçlarının hasta dosyalarına kaydedilmemiş olması, tedavi sürecinde zeka gelişimini değerlendirmemize engel teşkil etmiştir. Ayrıca hastanemizde idrarda iyot düzeyi bakılmadığından iyot eksikliği tanısı koymamız ve dishormonogenezis/iyot eksikliği ayırıcı tanısı yapmamız mümkün olmamıştır.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

Verilerimizin istatiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Science) 24 paket programında yapıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi uygulandı.

Kategorik değişkenlerin birbirleri ile kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanılıp, sayı ve yüzde ile gösterildi. Çalışmadaki parametrelerin birbirleriyle ilişkilerine bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı, $p \leq 0.01$ ileri düzeyde anlamlı, $p \leq 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 106 vakanın 64'ü (%60.4) erkek, 42'si (%39,6) kız hastalardan oluşmaktaydı. Erkek/kız oranı:1.52 idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 44'ünde (%41.5) kalıcı konjenital hipotiroidi, 62'sinde (%58.5) ise geçici konjenital hipotiroidi saptandı. Kalıcı KH tanısı alan hastaların 15'i (%34) tiroid disgenezileri grubundaydı. Bu hastaların 6'sı (%13.6) tiroid agenezisi, 6'sı tiroid hipoplazisi (13.6) ve 3'ü (%6.8) ektopik tiroid bezi idi. Ektopik tiroid bezi tanısı alan hastalarımızın tamamında sublingual yerleşim mevcuttu. Ayrıca hastaların 2'sinde (%4.5) santral hipotiroidi, 2'sinde (%4.5) prematürite, 7'sinde (%15.9) dishormonogenezis saptanırken 18'inde (%40.9) etyoloji aydınlatılamamıştı. Kalıcı KH'li hastaların etiyolojilerine göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Geçici KH tanısı alan hastaların 9'unda (%14.5) iyot maruziyeti, 7'sinde (%11.3) izole TSH yüksekliği, 2'sinde (%3.2) annede antitiroid ilaç kullanımı, 6'sında (%9.7) prematürite, 24'ünde (%38.7) dishormonogenezis etiyolojide saptanırken 14 'ünde (%22.6) etyoloji henüz aydınlatılamamıştır. Geçici KH'li hastaların etiyolojik dağılımı Tablo 10'da verilmiştir. Her iki grup birlikte ele alındığında 31 hasta (%29.2) dishormonogenezis tanısı almıştı.

Hastaların ortanca gestasyonel yaşları kalıcı hipotiroidili vakalarda 37 (34-39) hafta, geçici konjenital hipotiroidili vakalarda 37 (29-42) hafta olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,724$). Hastaların ortanca tanı alma yaşı sırasıyla kalıcı KH'li vakalarda 6 (1-260) hafta, geçici KH'li vakalarda a 4 (1-80) hafta idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Hastaların 96'sında (%90,5) aile hikayesi yoktu, kalıcı KH'li 8 hastada (%7,5) ailede agenezi veya hipotiroidi öyküleri vardı, iki grup arasında aile öyküleri açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,05$).

Tablo 9: Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların etyolojilerine göre dağılımı

Kalıcı Hipotiroidi	Erkek (n=23)	Kız (n=21)	Toplam (n=44)
Tiroid Agenezisi	%8.7 (2)	%19 (4)	%13.6 (6)
Ektopik Tiroid	%4.3 (1)	%9.5 (2)	%6.8 (3)
Tiroid Hipoplazisi	%13 (3)	%14.3 (3)	%13.6 (6)
Santral Hipotiroidi	%8.7 (2)	0	%4.5 (2)
Prematürite	0	%9.5 (2)	%4.5 (2)
Dishormonogenezis	%17.4 (4)	%14.3 (3)	%15.9 (7)
Etyolojisi Bilinmeyen	%47.8 (11)	%33.3 (11)	%40.9 (18)
Toplam	%100 (23)	%100 (21)	%100 (44)

Tablo 10: Geçici konjenital hipotiroidli hastaların etyolojilerine göre dağılımı

Geçici Hipotiroidi	Erkek (n=41)	Kız (n=21)	Toplam (n=62)
İyot Maruziyeti	%17.1 (7)	%9.5 (2)	%14.5 (9)
İzole TSH Yüksekliği (Hipertirotropinemi)	%9.8 (4)	%14.3 (3)	%11.3 (7)
Annede Antitiroid İlaç	0	%9.5 (2)	%3.2 (2)
Prematürite	%4.9 (2)	%19 (4)	%9.7 (6)
Dishormonogenezis	%41.5 (17)	%33.3 (7)	%38.7 (24)
Etyolojisi bilinmeyen	%28.6 (11)	%14.3 (3)	%22.6 (14)
Toplam	%100 (41)	%100 (21)	%100 (62)

Çalışmamızdaki hastaların polikliniğe başvuru sebepleri sırasıyla kontrol amaçlı (%27.4), tarama testinde TSH yüksekliği (%27.4), down sendromu (%10.4), prematürite (%9.4), sarılık (%8.5), kabızlık (%8.5), büyüme gelişme geriliği (%4.7), fontanel erken kapanması (%1.8), yarı damak dudak (%0.9) ve postmatürite (%0.9) idi. Semptomatik olan hastalarda en sık sarılık ve kabızlık şikayetleri bulunmaktaydı. İki grup arasında polikliniğe başvuru sebeplerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,287$). 11 hastamız (10,4) Down sendromu nedeniyle polikliniğimize başvurmuştu ve bu hastalardan 7'si (%6,6) kalıcı, 4'ü (%3,8) geçici hipotiroidi tanısı aldı.

Çalışmamızdaki hastalara çekilen Tiroid USG'ler geçici hipotiroidili hastaların tamamında normal saptanırken her iki grup ele alındığında normal saptanma oranı %86,7 idi. Gruplar arası istatistiksel fark ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,001$). Tc99m sintigrafileri ise toplam 31 (29,2) hastaya çekilmişti. Çekilen sintigrafilerin %51,6'sı normal saptandı. Çekilen sintigrafiler ele alındığında 14 hasta (%13,2) kalıcı konjenital hipotiroidi, 17 hasta (%16) geçici konjenital hipotiroidi grubundaydı. Geçici hipotiroidili hastaların %7.6'sında artmış tutulum izlendi. İki grup arasında sintigrafilerde anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0,05$).

Hastalarımızda tanı anında yapılan tetkiklerde tiroglobulin düzeyi geçici konjenital hipotiroidili hastalarda kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalara kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,050$). Tanı anındaki TSH, FT4 ve FT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p=0,955$, $p=0,532$, $p=0,23$). TSH düzeyleri tanı anında iki grup arasında anlamlı fark göstermedi. Ancak takip esnasında birinci, ikinci, üçüncü yıllarda ve tedavi kesilen hastalardaki 1 ay sonraki kontrolde kalıcı hipotiroidili hastalarda TSH düzeyleri daha yüksek seyretmekteydi ve aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı (sırası ile $p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$). Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların tiroglobulin ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalarımızda kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların serum FT4 düzeyleri arasında tanı ve takip sürecinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların T4 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 11: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların tiroglobulin ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P Değeri
	Hipotiroidi	Hipotiroidi	
Tiroglobulin düzeyi (ng/mL)	104,67±25,63	310,4±86,87	0,050
Tanı esnasındaki TSH Düzeyi (µIU/ml)	51±6,36	51,43±4,52	0,955
1. Yıldaki TSH Düzeyi (µIU/ml)	10,46±3,35	2,26±0,335	0,005
2. Yıldaki TSH Düzeyi (µIU/ml)	10,52±2,85	2,56±0,236	0,001
3. Yıldaki TSH Düzeyi (µIU/ml)	16,17±4,48	3,07±1,9	0,001
Tedavi kesildikten 1 ay Sonraki TSH Düzeyi (µIU/ml)	14,99±3,36	4,01±2,91	<0,001

Tablo 12: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların T4 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P Değeri
	Hipotiroidi	Hipotiroidi	
Tanı esnasındaki FT4 Düzeyi (µg/dl)	11,45±6,15	10,74±5,53	0,532
1. Yıldaki FT4 Düzeyi (µg/dl)	18,53±3,81	19,73±6,5	0,275
2. Yıldaki FT4 Düzeyi (µg/dl)	18,45±3,75	18,95±3,71	0,130
3. Yıldaki FT4 Düzeyi (µg/dl)	18,8±2,85	18,99±2,002	0,698
Tedavi Kesildikten 1 ay sonraki FT4 Düzeyi (µg/dl)	18,82±2,96	18,13±2,63	0,208

Çalışmamızdaki hastalarda tanı esnasında iki grup arasında FT3 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.23$). Takipte birinci, üçüncü yıllarda ve tedavi kesildikten bir ay sonraki kontrolde kalıcı konjenital hipotiroidili hastalarda geçici konjenital hipotiroidili hastalara kıyasla serum FT3 düzeyi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,017$, $p=0,032$). İkinci yılda yapılan ölçümlerde anlamlı fark yoktu ($p=0.130$). Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastalarda T3 düzeyi karşılaştırması Tablo 13'de verilmiştir.

Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili grupların arasında tedavi başlangıcında ihtiyaç duyulan ilaç dozunda anlamlı fark bulunmazken ($p=0,23$) tedavinin birinci, ikinci, üçüncü yılında ve tedavi kesildikten bir ay sonraki kontrollerde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların ihtiyaç duyulan ilaç dozları karşılaştırması tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 13: Kalıcı ve geçici hipotiroidili hastalarda FT3 düzeyi karşılaştırması

Değişken	Kalıcı	Geçici	P Değeri
	Hipotiroidi	Hipotiroidi	
Tanı esnasındaki FT3 Düzeyi (pg/ml)	5,28±3,94	6,03±2,39	0,230
1. Yıldaki FT3 Düzeyi (pg/ml)	5,8±1,2	6,43±0,9	0,003
2. Yıldaki FT3 Düzeyi (pg/ml)	6,13±0,99	6,47±1,23	0,130
3. Yıldaki FT3 Düzeyi (pg/ml)	6,21±1,13	6,74±1,06	0,017
Tedavi Kesildikten 1 ay sonraki FT3 Düzeyi (pg/ml)	6,24±0,89	6,68±1,13	0,032

Tablo 14: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların ihtiyaç duyulan ilaç dozları karşılaştırması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P Değeri
Tanı esnasında başlanan İlaç dozu (mcg/kg)	7,48±2,66	8,39±3,23	0,128
1. Yıldaki ilaç Dozu(mcg/kg)	2,99±1,19	1,976±0,89	<0,001
2. Yıldaki ilaç Dozu(mcg/kg)	2,46±0,99	1,19±0,64	<0,001
3. Yıldaki ilaç Dozu(mcg/kg)	2,07±1,21	0,69±0,295	<0,001
Tedavi Kesildikten 1 ay sonraki ilaç Dozu(mcg/kg)	1,914±1,099	0	<0,001

Çalışmamızdaki hastalarda tanı anında ve sonrasında kilo SDS'lerinde iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (sırasıyla p=0.238, p=0.695, p=0.457, p=0.652).

Hastaların tanı anındaki boy SDS'leri karşılaştırıldığında kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların boy SDS'leri geçici konjenital hipotiroidili hastalara kıyasla daha geriydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.037). Tedavi başlandıktan sonra birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda ise bu fark ortadan kalkmıştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırası ile p=0,177, p=0,584, p=0,589). Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların boy ve kilo SDS karşılaştırması tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidili hastaların boy ve kilo SDS karşılaştırması

Değişken	Kalıcı Hipotiroidi	Geçici Hipotiroidi	P Değeri
Tanı esnasındaki Boy SDS	-0,877±1,288	-0,35±1,24	0,037
Tanı esnasındaki Kilo SDS	-0,73±1,3	-0,35±1,78	0,238
1. Yıldaki Boy SDS	-0,66±1,24	-0,35±1,1	0,177
1. Yıldaki Kilo SDS	-0,685±1,1	-0,6±1,07	0,695
2. Yıldaki Boy SDS	-0,67±0,98	-0,56±0,995	0,584
2. Yıldaki Kilo SDS	-0,406±1,096	-0,57±1,125	0,457
3. Yıldaki Boy SDS	-0,81±0,95	-0,708±1,01	0,589
3. Yıldaki Kilo SDS	-0,46±1,16	-0,55±1,055	0,652

Hastaların tedavisi kesildikten bir ay sonra bakılan TSH düzeyleri ve ihtiyaç duyulan ilaç dozları kalıcı KH grubunda geçici KH grubuna göre yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (her ikisi de $p<0,001$). Hastaların tedavi kesildikten bir ay sonraki serbest T4 düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,208$).

Polikliniğimize başvuran tüm hastalar değerlendirildiğinde tanı anındaki TSH düzeyi ile tedavi esnasında birinci yıldaki ihtiyaç duyulan tedavi dozu arasında korelasyon saptanırken, ikinci ve üçüncü yıllardaki ihtiyaç duyulan tedavi dozları arasında korelasyon saptanmadı (sırası ile $p=0,002$, $p=0,399$, $p=0,364$).

Hastaların tanı esnasındaki FT4 düzeyi ile birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki ihtiyaç duyulan ilaç dozları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (sırası ile $p=0,286$, $p=0,638$, $p=0,688$). Ancak hastaların tanı anındaki FT3 düzeyleri ile birinci, ikinci ve üçüncü yıllardaki ihtiyaç duyulan ilaç dozları arasındaki korelasyon ileri düzeyde anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,01$).

5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde en sık rastlanan endokrinolojik problemdir. Tedavisi kolay, ucuz ve güvenilir olmasına rağmen tedavi edilmediğinde mental retardasyon, ataksi, spastik displeji, hipotoni, strabismus, öğrenme güçlükleri ve dikkat eksikliği gibi nörolojik sekellere yol açabilir. Bu yüzden erken tanı konulup tedavi başlanması önemlidir [3, 42, 95]. KH insidansı dünyada 1:3000-1:4000 olarak belirtilmiştir [93, 95].

Gaudino ve arkadaşları [44] 79 KH'li hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların % 32'sinde geçici, % 68'inde kalıcı KH tespit etmişlerdir. İran'da yapılan bir çalışmada ise Hashemipour ve arkadaşları [110] geçici KH oranını % 40 olarak rapor etmişlerdir. Tamam M ve arkadaşlarının [111] Türkiye'de yaptıkları 182 hastayı kapsayan çalışmalarında % 70 kalıcı KH, % 30 oranında ise geçici KH saptanmıştır. Türkiye'de yapılan ve 48 hastayı kapsayan bir diğer çalışmada [112] ise kalıcı KH oranı % 47.8 , geçici KH oranı % 52.2 olarak tespit edilmiştir. Literatürde genel olarak kalıcı hipotiroidi oranları yüksek olmakla beraber, geçici hipotiroidi oranlarının mevcut oranlardan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların % 41.5'inde kalıcı KH, %58.5'inde ise geçici KH saptandı. Geçici KH olgularımız arasında en sık saptanan patoloji ise % 38,7 ile dishormonogenezis idi. Çalışmamızda geçici KH oranının yüksek olması literatürde bulunan oranlarla uyumlu değildi. Fakat birçok çalışmada belirtildiği gibi geçici KH oranlarının özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde tahmin edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir [42, 93, 113, 114]. Biz çalışmamızda geçici KH ve dishormonogenezis oranının yüksek olmasını bölgemizde akraba evliliğinin sık olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Fort ve arkadaşları [115] KH ile takip edilen Down sendromlu hastaların %72.7'sinde kalıcı, % 27.3'ünde ise geçici KH tespit etmişlerdir. Aynı zamanda Down sendromlu bebeklerde KH görülme sıklığının 28-35 kat arttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki 11 (%10,4) Down sendromlu olgunun 7'si (%6,6) kalıcı, 4'ü (%3,8) geçici KH idi ve literatürle uyumluydu. Fakat çalışma popülasyonumuzdaki Down sendromlu hasta sayısı az olduğundan bu hastalardaki KH sıklığı ve sebepleri ile ilgili daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde genel populasyonda bizim bölgemiz gibi iyot eksikliği olmayan bölgelerde kalıcı konjenital hipotiroidinin en sık sebebi yaklaşık %75 oranında tiroid disgenezileri olarak belirtilmektedir [42, 93]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada KH oranı % 56,7 saptanırken (tamam ve arkadaşların), bir diğer çalışmada ise % 52,2 olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kalıcı KH’li olguların % 34’ünde tiroid disgenezileri saptanmıştır. Bunun nedeni net olarak açıklanamamıştır. Ancak hasta popülasyonumuzun dar olmasına bağlı olabilir.

Literatürde kalıcı konjenital hipotiroidinin kızlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir [52, 116]. Bizim çalışmamızda ise kalıcı KH erkek/kız oranı: 1,1 idi. Literatüre uyumlu olarak disgenezili hastalarda kızlar çoğunlukta idi ve erkek/kız oranı: 0,67 ile kız lehineydi. Bu farklılığın çalışma popülasyonunun dar olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Ordookhani ve arkadaşlarının [117] yaptığı bir çalışmada geçici konjenital hipotiroidide en sık rastlanan bulgunun artmış idrar iyot düzeyi olduğunu belirtmişlerdir. Bunu normal vajinal yolla doğum esnasında veya sezaryen esnasında anneye kullanılan iyotlu antiseptik kullanımına veya yenidoğana uygulanan iyotlu antiseptik kullanımına bağlamışlardır. İyot atılımı fazla olan hastada tiroid hormon sentez ve salınımındaki bozuklukların geçici konjenital hipotiroidiye neden olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki geçici konjenital hipotiroidili hastalarda saptadığımız en sık sebep ise dishormonogenezis idi. Ancak çalışmamızda idrarda iyot düzeyi bakılmadığından iyot eksikliği sıklığı belirtilememiştir. Çalışmanın yapıldığı il endemik iyot eksikliği görülen bir şehir olmamasına rağmen hastanemize çevre illerden ve başka bölgelerden birçok hasta geldiğinden dolayı dishormonogenezis olarak değerlendirdiğimiz hastaların bir kısmının iyot eksikliği olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde [44, 118] prematürite geçici konjenital hipotiroidi için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada [112] kalıcı ve geçici KH grupları arasında gestasyonel yaş açısından fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kalıcı ve geçici hipotiroidi grupları karşılaştırıldığında gestasyonel yaş açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda kalıcı KH’li hastaların tedaviye başlama zamanlarının geçici KH’li hastalara kıyasla daha erken olduğu belirtilmiştir [110]. Bizim

çalışmamızda ise bunun aksine geçici KH'li hastaların tanı konma yaşı kalıcı KH'li hastalara göre daha erkendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun sebebi ise kalıcı KH grubundaki hastaların bir çoğunun tarama programı sonucuna rağmen polikliniğe başvurmaması ve semptomlar ortaya çıktığında başvurdukları diğer polikliniklerde rastlantısal olarak tanı konulup tarafımıza yönlendirilmesi olabilir. Bu durum tarama testinin önemini göstermekle beraber sadece tarama testi yapmanın yetersiz olduğunu, tarama testi şüpheli dahi olsa hastaların ivedilikle çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Konjenital hipotiroidili hastalar yenidoğan döneminde genellikle asemptomatiktir ve hastaların sadece %5 gibi düşük bir kısmında semptom görülmektedir [42]. En sık görülen bulgular beslenme güçlüğü, hipotoni, kuru cilt, uzamış sarılık, kabızlık, kaba sesle ağlama, umbilikal herni ve geniş arka fontaneldir [95, 119]. Bizim çalışmamızda hastaların % 28'i sarılık, kabızlık, hipotoni gibi semptomlarla polikliniğimize başvurmuştu. En sık saptanan semptomlar ise uzamış sarılık ve kabızlıktı. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu tarama testi sonucuyla polikliniğe yönlendirilen (% 27) ve tarama testi sonucunu beklemeden rutin muayene amaçlı polikliniğimize başvuran hastalardan (% 27) oluşmaktaydı. Bu da tarama testinin önemini ve tarama testinin başladığı Aralık 2006'dan bu yana halkımızın hipotiroidi konusunda daha bilinçli davrandığını göstermektedir.

Tamam M ve arkadaşlarının [111] Türkiye'de yaptıkları 54 geçici KH'li içeren bir çalışmada hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi normal bulunmuştur. Briet ve arkadaşlarının [120] Fransa'da yaptıkları bir çalışmada ise geçici konjenital hipotiroidili grupta olguların tamamında tiroid ultrasonografisi normal saptanırken, 12 hastanın üçünde tiroid sintigrafisinde patoloji (iki hastada azalmış tutulum, bir hastada bezin üst kısmında da olan tutulum) saptandığı raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise geçici KH'li grupta tiroid ultrasonografilerinin tamamı normal saptanırken, 62 geçici KH'li hastanın 8'inde (% 13) tiroid sintigrafisinde patoloji (6 hastada artmış, 2 hastada azalmış tutulum) saptandı. Çalışmamızda kalıcı KH'li hastaların tiroid ultrasonografi ve tiroid sintigrafilerinde saptanan patolojiler geçici KH'li hastalarımıza göre çok daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu verilere dayanarak tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografileri normal saptanan hastaların geçici konjenital

hipotiroidi olma ihtimallerinin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Buradaki asıl sorun görüntüleme yöntemleri normal raporlanan kalıcı KH'li hastaların seyrinin önceden tespit edilemeyişidir. Fakat tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi normal saptanan hastalarda bilinen başka bir patoloji de yoksa şüpheli geçici KH olarak düşünülüp, üç yaşından sonra tedaviyi keserek geçici-kalıcı KH ayırımı yapmak daha sağlıklı bir yol olacaktır.

Literatürde tanı esnasındaki TSH, T4 ve T3 düzeylerine bakarak konjenital hipotiroidinin kalıcı veya geçici olduğunu öngörme ile ilgili farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada [111] tanı esnasında kalıcı hipotiroidi grubunda geçici hipotiroidi grubuna kıyasla TSH düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, serbest T4 düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada [52] T4 düzeyleri hastaların etiyojileri ile uyumlu olarak kalıcı KH'li hastalarda daha düşük saptanmıştır. Silva ve arkadaşlarının [121] yaptıkları çalışmalarında ise başlangıç TSH düzeylerinin hastalığın geçici ve kalıcı ayırımı yapmada belirleyici olamayacağını göstermiştir. Yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada [112] tanı esnasındaki TSH, FT4, FT3 düzeylerinin farklılık göstermediği ve kalıcı geçici ayırımı yapmada kullanılamayacağı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tanı esnasındaki serum TSH, FT4 ve FT3 seviyelerinin kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Literatürdeki birçok çalışmada takip esnasında serum TSH ve FT4 düzeyi bakıldığı, FT3 düzeyi takipte kullanılmadığı görülmüştür [110, 111, 113]. Bizim çalışmamızda ise takip esnasında tüm hastalara FT3 düzeyi de bakıldığı fark edilmiştir. Çalışmamızda tanı esnasındaki FT3 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Fakat takip esnasında kalıcı KH'li hastaların geçici KH'li hastalara kıyasla FT3 düzeyleri daha düşük seyretmekteydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum net olarak açıklanamamakla birlikte kalıcı KH'li hastalarda periferde T4'ün T3'e dönüşümünde problemlere bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda hasta takibinde serbest T3 seviyesinin bakılmasının rutinde yeri olmamakla birlikte takip esnasındaki düşük FT3 düzeylerinin kalıcı konjenital hipotiroidi lehine değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Rovet ve Elrich [122], kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların tedavisinde uzun süre ve yüksek dozda tedavi gerektiğini belirtmişlerdir. Yang ve arkadaşları [123] da geçici konjenital hipotiroidili hastalarda düşük doz L-tiroksin tedavisinin yeterli olduğunu göstermişlerdir. Skordis ve arkadaşları [52] da geçici konjenital hipotiroidi grubundaki hastaların ötiroid olarak takip edilebilmeleri için kalıcı konjenital hipotiroidi grubuna göre daha az L-tiroksin dozuna ihtiyacı olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak takipte kalıcı KH'li hastaların kullandıkları L-tiroksin dozunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Kalıcı KH grubundaki hastalar daha yüksek dozda ilaç kullanmalarına rağmen TSH düzeyleri geçici KH'li gruba göre anlamlı daha yüksek seyretmekteydi. Bu bilgiler doğrultusunda takipte fazla ilaç dozuna ihtiyaç duyan ve buna rağmen TSH düzeyleri yüksek seyreden hastaların kalıcı konjenital hipotiroidi lehine düşünülebileceğini, ihtiyaç duyulan ilaç dozunun ve serum TSH düzeylerinin prognoz hakkında bilgi verebileceğini söyleyebiliriz.

Kang ve arkadaşlarının [124] yaptıkları bir çalışmada tedavi kesildikten sonra bakılan TSH düzeylerinin beklendiği üzere kalıcı konjenital hipotiroidili grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kalıcı KH grubunda tedavi kesildikten sonraki TSH düzeyleri anlamlı olarak yüksek seyretti, fakat gruplar arasında FT4 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yang ve arkadaşları [123] geçici hipotiroidili hastalarda düşük doz tedavinin normal büyüme ve gelişmede yeterli olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda tanı anındaki ve takip süresince hastaların kilo SDS'lerinde gruplar arasında farklılık yoktu. Tanı anındaki boy SDS ise kalıcı KH grubunda geçici KH grubuna kıyasla anlamlı olarak düşüktü. Hastalarımızın takip esnasındaki boy SDS'lerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların tanı esnasında düşük olan boy SDS'lerinin uygun tedaviyle normale gelmesi tedavinin mental gelişime ek olarak fiziksel gelişim için de ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada olgu sayısı sınırlı olmasına rağmen geçici KH oranı daha yüksek saptanmıştır. Geçici KH'lilerin büyük çoğunluğunda dishormonogenezis saptanmıştır. KH tanısıyla izlenen olgularda geçici KH tanısının

konulması gereksiz ve uzun süreli tedavileri önlemesi açısından önemlidir. Çalışmamızda tanı anındaki tiroid hormonu seviyelerinin kalıcı ve geçici KH ayırımında belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Ancak üç yaşında tedavi kesildiğinde ihtiyaç duyulan ilaç dozunun ve TSH düzeyinin yüksek olması kalıcı KH'yi öngörmeye bir kriter olarak kullanılabilir. Ayrıca takip esnasındaki Ft3 düzeyinin düşük seyretmesi kalıcı KH'yi ayırt etmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda hastaların % 41.5'inde kalıcı konjenital hipotiroidi, %58.5'inde ise geçici konjenital hipotiroidi saptandı. Erkek/kız oranı:1,5 idi. Down sendromlu 11 olgudan 7'sinde (%63,6) kalıcı, 4'ü (%36,4) geçici konjenital hipotiroidi tespit edildi.

2. Çalışmamızdaki hastalarda kalıcı hipotiroidilerin en sık sebebi tiroid disgenezileriydi (%34). Geçici konjenital hipotiroidili hastalarda saptadığımız en sık sebep ise dishormonogenezis (%38,7) idi.

3. Çalışmamızda hastaların %28'inde başvuru anında konjenital hipotiroidiye ait semptomlar mevcuttu ve en sık saptanan semptomlar uzamış sarılık ve kabızlıktı. Hastaların büyük çoğunluğunun tarama testi sonucuyla polikliniğe yönlendirilen (%27) ve tarama testi sonucunu beklemeden rutin muayene amaçlı polikliniğimize başvuran hastalar (% 27) oluşturmaktaydı.

4. Hastalarımızda geçici KH'li grupta tiroid ultrasonografilerinin tamamı normal saptandı. 62 geçici KH'li hastanın sadece 8'inde tiroid sintigrafisinde patoloji (6 hastada artmış, 2 hastada azalmış tutulum) saptandı. Bu bilgilere dayanarak tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografileri normal saptanan hastaların geçici konjenital hipotiroidi lehine değerlendirilebileceğini söyleyebiliriz.

5. Hastalarımızda tanı esnasındaki serum TSH, FT4 ve FT3 seviyelerinin kalıcı ve geçici KH grupları arasında anlamlı fark yoktu. Bu bilgiler ışığında, tanı esnasında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin kalıcı ve geçici KH ayırıcı tanısında belirleyici olmadığını söyleyebiliriz.

6. Çalışmamızda geçici KH grubunda kalıcı KH grubuna kıyasla tiroglobulin düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Tiroglobulin düzeyinin tanı esnasında yüksek olması tanı koydurucu olmasa da geçici konjenital hipotiroidi lehine değerlendirilebilir.

7. Hastalarımızda takip esnasında kalıcı KH'li hastaların geçici KH'li hastalara kıyasla FT3 düzeyleri daha düşük seyretmekteydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tanı koydurucu olmamakla ve rutin pratikte kullanılmamakla birlikte hasta takibinde düşük FT3 düzeylerinin kalıcı konjenital hipotiroidi lehine değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

8. Kalıcı konjenital hipotiroidili hastaların tanı esnasında düşük olan boy SDS'lerinin uygun tedaviyle normale gelmesi tedavinin mental gelişime ek olarak fiziksel gelişim için de ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

9. Konjenital hipotiroidinin etyolojisini, insidansını, geliştirilebilecek tanı yöntemlerini ve altta yatan başka faktörlerin de açığa kavuşturulması için daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Andersson, M., B. de Benoist, and L. Rogers, *Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2010. **24**(1): p. 1-11.
2. Kolođlu, S. and B. Kolođlu, *Türkiye'de endemik guatr*. Elif Matbaacılık, Ankara, 1984: p. 1-64.
3. FISHER, D.A. and A. GRUETERS, *Thyroid disorders in childhood and adolescence*, in *Pediatric Endocrinology (Third Edition)*. 2008, Elsevier. p. 227-253.
4. LaFranchi, S.H., *Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(10): p. 2959-2967.
5. Kurtoğlu S. and Akın MA *Konjenital hipotiroidizm*. In: Kurtoğlu S, editor. *Yenidoğan dönemi endokrin hastalıkları*. İstanbul. 2011: p. 449–73.
6. Rastogvi M. and LaFranchi. SH, *Congenital hypothyroidism*. . Orphanet J Rare Dis., 2010: p. 5:17.
7. Nair PS., Sobhakumar S., and Kailas L., *Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism*. Indian Pediatr. , 2010: p. 47:757–60.
8. LaFranchi S. , *Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management*. . Thyroid. , 1999: p. 9:735–43.
9. Van Vliet G. *Neonatal hypothyroidism: Treatment and outcome*. . Thyroid. , 1999: p. 9:79–84.
10. Fisher DA, D.J., Folley TP, Jr, et al, *Screening for congenital hypothyroidism: result of screening one million North American infants*. J Pediatr. , 1979: p. 94:700–5.
11. Yordam M, C.A., Hatun S, et al, *Screening for congenital hypothyroidim in Turkey*. Eur J Pediatr. , 1995: p. 154:614–6.
12. Eren, E., et al., *Evaluation of the patients with congenital hypothyroidism:effect of the national screening program/ Konjenital hipotiroidili olgularin degerlendirilmesi:ulusal tarama programinin etkisi*. The Journal of Current Pediatrics, 2011. **9**(1): p. 28-34.

13. Nair PS, S.S., Kailas L. , *Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism*. Indian Pediatr. , 2010: p. 47:757–60.
14. AE, P., *Normal development of the hypothalamic pituitary thyroidaxis In: Braverman LE, Utiger RD (eds) The thyroid: A fundamental and clinical text (8th edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, , 2000: p. 7-19.
15. Fagman H, N.M., *Morphogenesis of the thyroid gland*. MolCell Endocrinol, 2010: p. 323(1):35-54.
16. Al Taji, E., et al., *Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism*. European journal of endocrinology, 2007. **156**(5): p. 521-529.
17. Kimura, S., et al., *The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary*. Genes & development, 1996. **10**(1): p. 60-69.
18. Kimura, S., J.M. Ward, and P. Minoo, *Thyroid-specific enhancer-binding protein/thyroid transcription factor 1 is not required for the initial specification of the thyroid and lung primordia*. Biochimie, 1999. **81**(4): p. 321-327.
19. Krude, H., et al., *Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency*. The Journal of clinical investigation, 2002. **109**(4): p. 475-480.
20. Macchia, P.E., et al., *PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis*. Nature genetics, 1998. **19**(1): p. 83.
21. Bamforth, J., et al., *Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate*. Journal of medical genetics, 1989. **26**(1): p. 49-51.
22. Larsen, P. and T. DAVIS, *SCHLUMBERGER & MJ, HAY ID. Thyroid physiology and diagnostics evaluation of patients with thyroid disorders*. William's Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2003.

23. Di Lauro, R. and M. De Felice, *Thyroid gland: anatomy and development*. Philadelphia: Saunders, 2001.
24. WHO, U., *ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. Geneva. World Health Organization,(WHO/NHD/01.1), 2001.
25. Zimmermann, M.B., *Iodine deficiency*. Endocrine reviews, 2009. **30**(4): p. 376-408.
26. Eskandari, S., et al., *Thyroid Na⁺/I⁻ symporter Mechanism, stoichiometry, and specificity*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(43): p. 27230-27238.
27. Dunn, J.T. and A.D. Dunn, *Update on intrathyroidal iodine metabolism*. Thyroid, 2001. **11**(5): p. 407-414.
28. OPPENHEIMER, J.H., H.L. SCHWARTZ, and M.I. SURKS, *Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1975. **41**(2): p. 319-324.
29. Damiano, F., et al., *Action of Thyroid Hormones, T3 and T2, on Hepatic Fatty Acids: Differences in Metabolic Effects and Molecular Mechanisms*. International journal of molecular sciences, 2017. **18**(4): p. 744.
30. Cinaz, P., et al., *Çocuk Endokrinolojisi*, ed. P. Cinaz. 2014, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 283-345.
31. Corvilain, B., J. Van Sande, and J.E. Dumont, *Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the "Wolff-Chaikoff" effect is caused by inhibition of H₂O₂ generation*. Biochemical and biophysical research communications, 1988. **154**(3): p. 1287-1292.
32. Visser, W.E., E.C. Friesema, and T.J. Visser, *Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns*. Molecular endocrinology, 2011. **25**(1): p. 1-14.
33. Friesema, E.C., W.E. Visser, and T.J. Visser, *Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8*. Molecular and cellular endocrinology, 2010. **322**(1-2): p. 107-113.

34. Benvenga, S., *Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding*. The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 2005: p. 97.
35. Burrow, G.N., D.A. Fisher, and P.R. Larsen, *Maternal and fetal thyroid function*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(16): p. 1072-1078.
36. Vulsmas, T., M.H. Gons, and J.J. de Vijlder, *Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(1): p. 13-16.
37. Brook, C. and P. Hindmarsh, *Growth assessment purpose and interpretation*. Clinical Pediatric Endocrinology, Blackwell Science, London, 2001: p. 115-23.
38. Sizonenko, P., et al., *Pediatric endocrinology*. Pediatric Endocrinology (Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds). Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: p. 88-99.
39. Leviton, A., et al., *Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage*. The Journal of pediatrics, 1999. **134**(6): p. 706-711.
40. Rapaport, R., S.R. Rose, and M. Freemark, *Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment*. The Journal of pediatrics, 2001. **139**(2): p. 182-188.
41. LaFRANCHI, S., *Thyroid function in the preterm infant*. Thyroid, 1999. **9**(1): p. 71-78.
42. Fisher, D.A. and A.H. Klein, *Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn*. New England Journal of Medicine, 1981. **304**(12): p. 702-712.
43. Frank, J.E., et al., *Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening*. The Journal of pediatrics, 1996. **128**(4): p. 548-554.
44. Gaudino, R., et al., *Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study*. Clinical endocrinology, 2005. **62**(4): p. 444-448.
45. Harris, K.B. and K.A. Pass, *Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States*. Molecular genetics and metabolism, 2007. **91**(3): p. 268-277.

46. Bekhit, O.E. and R.M. Yousef, *Permanent and transient congenital hypothyroidism in Fayoum, Egypt: a descriptive retrospective study*. PloS one, 2013. **8**(6): p. e68048.
47. Roberts, H.E., et al., Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979 - 1992. American Journal of Medical Genetics Part A, 1997. **71**(1): p. 29-32.
48. Alm, J., et al., *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**(6453): p. 1171-1175.
49. Rastogi, M.V. and S.H. LaFranchi, *Congenital hypothyroidism*. Orphanet journal of rare diseases, 2010. **5**(1): p. 17.
50. Grant, D., et al., *Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features*. Archives of disease in childhood, 1992. **67**(1): p. 87-90.
51. Law, W., et al., *Congenital hypothyroidism in Wales (1982–1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment*. Clinical endocrinology, 1998. **48**(2): p. 201-207.
52. Skordis, N., et al., *High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. **18**(5): p. 453-462.
53. Maruo, Y., et al., *Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(11): p. 4261-4267.
54. Hular, I., et al., *A single copy of the recently identified dual oxidase maturation factor (DUOXA) 1 gene produces only mild transient hypothyroidism in a patient with a novel biallelic DUOXA2 mutation and monoallelic DUOXA1 deletion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(5): p. E841-E845.
55. Delange, F., et al., *Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants*. The Journal of pediatrics, 1984. **105**(3): p. 462-469.

56. Yordam, N., et al., *Results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey: Hacettepe experience*. Horm Res, 2003. **60**: p. 100.
57. Castanet, M., et al., *Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(6): p. 441-442.
58. Biebermann, H., et al., *Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(10): p. 3471-3480.
59. Castanet, M., et al., *Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(5): p. 2009-2014.
60. De Felice, M. and R. Di Lauro, *Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms*. Endocrine reviews, 2004. **25**(5): p. 722-746.
61. Bubuteishvili, L., et al., *Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism*. The Journal of pediatrics, 2003. **143**(6): p. 759-764.
62. Kopp, P., *Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2000. **1**(1-2): p. 109-121.
63. Clifton-Bligh, R.J., et al., *Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia*. Nature genetics, 1998. **19**(4): p. 399.
64. Pohlenz, J., et al., *Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice*. The Journal of clinical investigation, 2002. **109**(4): p. 469-473.
65. Moya, C.M., et al., *Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and*

- benign chorea but not pulmonary distress*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(5): p. 1832-1841.
66. Dentice, M., et al., *Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(4): p. 1428-1433.
67. Trueba, S.S., et al., *PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(1): p. 455-462.
68. LaFranchi, S., et al., *Clinical features and detection of congenital hypothyroidism*. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, 2009.
69. Bikker, H., F. Baas, and J.J. de Vijlder, *Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(2): p. 649-653.
70. Avbelj, M., et al., *High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis*. European journal of endocrinology, 2007. **156**(5): p. 511-519.
71. Bakker, B., et al., *Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(10): p. 3708-3712.
72. Moreno, J.C., et al., *Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(2): p. 95-102.
73. Zamproni, I., et al., *Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(2): p. 605-610.
74. Pohlenz, J. and S. Refetoff, *Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism*. Biochimie, 1999. **81**(5): p. 469-476.

75. Gutnisky, V.J., et al., *Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS34-1G> C and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene in affected individuals of a Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthesis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 646-657.
76. Dumitrescu, A.M., et al., *Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism*. Nature genetics, 2005. **37**(11): p. 1247.
77. Moreno, J.C., et al., *Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(17): p. 1811-1818.
78. Cangul, H., et al., *Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism*. Clinical endocrinology, 2010. **73**(5): p. 671-677.
79. Grasberger, H., et al., *Identification of a locus for nongoitrous congenital hypothyroidism on chromosome 15q25. 3-26.1*. Human genetics, 2005. **118**(3-4): p. 348.
80. Lania, A.G., G. Mantovani, and A. Spada, *Mechanisms of disease: mutations of G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine diseases*. Nature Reviews Endocrinology, 2006. **2**(12): p. 681.
81. Olivieri, A., et al., *A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 557-562.
82. Kumar, J., et al., *Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism*. The Journal of pediatrics, 2009. **154**(2): p. 263-266.
83. Tashko, V., et al., *Kocher-Debre Semelaigne syndrome*. Clinical pediatrics, 1999. **38**(2): p. 113-115.
84. Ferrara, A.M., et al., *A novel NKX2. 1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea*. Thyroid, 2008. **18**(9): p. 1005-1009.

85. Lomenick, J.P., W.A. Jackson, and P.F. Backeljauw, *Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism*. Journal of perinatology, 2004. **24**(6): p. 397.
86. Bartalena, L., et al., *Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment*. Journal of endocrinological investigation, 2001. **24**(2): p. 116-130.
87. Cosman, B.C., et al., *Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele*. Journal of pediatric surgery, 1988. **23**(4): p. 356-358.
88. Rodesch, F., et al., *Adverse effect of amniocentesis on fetal thyroid function*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1976. **126**(6): p. 723-726.
89. Pacaud, D., et al., *Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism*. The Journal of pediatrics, 1995. **127**(2): p. 275-277.
90. Brown, R.S., et al., *Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **77**(4): p. 1005-1008.
91. Huang, S.A., et al., *Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(3): p. 185-189.
92. Mouat, F., et al., *Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2008. **21**(7): p. 701-704.
93. Rose, S.R., et al., *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. Pediatrics, 2006. **117**(6): p. 2290-2303.
94. Yordam, N. and A. Ozon, *Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures*. Pediatric endocrinology reviews: PER, 2003. **1**: p. 177-84; discussion 184.
95. Brown, R.S. and S. Huang, *12 The thyroid and its disorders*. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, 2005: p. 218.

96. Yordam, N., et al., *Screening for congenital hypothyroidism in Turkey*. European journal of pediatrics, 1995. **154**(8): p. 614-616.
97. Grosse, S.D. and G. Van Vliet, *Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level?* Archives of disease in childhood, 2011: p. archdischild190280.
98. Simpser, T. and R. Rapaport, *Update on some aspects of neonatal thyroid disease*. Journal of clinical research in pediatric endocrinology, 2010. **2**(3): p. 95.
99. Mandel, S.J., et al., *Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant*. Thyroid, 2000. **10**(8): p. 693-695.
100. Muir, A., et al., *Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism*. Am J Dis Child, 1988. **142**(2): p. 214-6.
101. Knudsen, N., et al., *Serum Tg—a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(8): p. 3599-3603.
102. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 489-499.
103. Ohnishi, H., et al., *Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(11): p. 5145-5149.
104. Perry, R.J., et al., *Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning*. Archives of disease in childhood, 2006. **91**(12): p. 972-976.
105. Schoen, E.J., et al., *The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. e683-e688.

106. LaFranchi, S.H. and J. Austin, *How should we be treating children with congenital hypothyroidism?* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2007. **20**(5): p. 559-578.
107. Selva, K.A., et al., *Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH.* The Journal of pediatrics, 2005. **147**(6): p. 775-780.
108. Weichsel Jr, M.E., *Thyroid hormone replacement therapy in the perinatal period: Neurologic considerations.* 1978, Mosby.
109. Rovet, J.F., R.M. Ehrlich, and D.-L. Sorbara, *Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates.* The Journal of pediatrics, 1989. **114**(1): p. 63-68.
110. Hashemipour, M., et al., *Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan–Iran.* Journal of Medical Screening, 2009. **16**(1): p. 11-16.
111. Tamam, M., et al., *Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children.* Pediatrics International, 2009. **51**(4): p. 464-468.
112. Bezen, D., et al., *Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases.* Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi, 2017. **52**(2): p. 85.
113. Lombard, F., et al., *Severe hypothyroidism after contrast enema in premature infants.* European journal of pediatrics, 2009. **168**(4): p. 499-500.
114. Weber, G., et al., *Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study.* Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 1998. **79**(1): p. F70-F72.
115. Fort, P., et al., *Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome.* The Journal of pediatrics, 1984. **104**(4): p. 545-549.
116. van Tijn, D.A., et al., *Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(6): p. 3350-3359.
117. Ordoorkhani, A., et al., *Transient congenital hypothyroidism in an iodine-replete area is not related to parental consanguinity, mode of delivery, goitrogens, iodine exposure, or thyrotropin receptor autoantibodies.* Journal of endocrinological investigation, 2008. **31**(1): p. 29-34.

118. Medda, E., et al., *Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003)*. European journal of endocrinology, 2005. **153**(6): p. 765-773.
119. POĞLU, N.H., D. BÜYÜKKAYHAN, and S. KURTOĞLU, *Yenidoğan dönemi tiroid hastalıkları*. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci, 2006. **2**(10): p. 63-82.
120. Briët, J.M., et al., *Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age*. Pediatrics, 2001. **107**(4): p. 712-718.
121. Silva, L.O., et al., *Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2005. **49**(4): p. 521-528.
122. Rovet, J.F. and R.M. Ehrlich, *Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism*. The Journal of pediatrics, 1995. **126**(3): p. 380-386.
123. Yang, R.-l., et al., *Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism*. Journal of Zhejiang University SCIENCE B, 2005. **6**(12): p. 1206.
124. Kang, M.-J., et al., *Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism*. Pediatrics & Neonatology, 2017. **58**(5): p. 442-448.

EK

**DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

185

KARAR

Prof. Dr. Yusuf Kenan HASPOLAT, Dr. Sercan Yücel YANMAZ, Uzm. Dr. Edip UNAL isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Konjenital hipotiroidi tanısıyla takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Clinical and laboratory features of patients with congenital hypothyroidism" planned by Yusuf Kenan HASPOLAT, Sercan Yücel YANMAZ, Edip UNAL has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) : Tarih (Date): 13.10.2017 Saat (Hour): 14:00-15:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF) Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÖNYANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Hakan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zaferan YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezgi AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veyis BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüsü/DIYARBAKIR
Telefon: +90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks: +90.412. 248 84 40 kuruletik@diyar@gmail.com

Scanned by CamScanner