



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DENİZ ÇARDAK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet ANIK

AYDIN – 2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI
OLGULARIN GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. DENİZ ÇARDAK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ahmet ANIK

AYDIN – 2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında ihtiyaç duyduğum her an mesleki bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan, bu süreçte bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim değerli tez danışman hocam sayın

Doç. Dr. Ahmet Anık'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecinde bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanımız sayın

Doç. Dr. Tolga Ünüvar'a,

Bilgi birikimi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan tüm değerli öğretim üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın

Prof. Dr. Ayşe Fahriye Tosun'a

Uzmanlık eğitimim süresince iyi kötü her süreci birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, her konuda yardımcı olan bölümümüzün tüm hemşire ve personellerine,

Manevi desteğini uzmanlık eğitimim süresince hissettiğim değerli arkadaşım

Dr. Deniz İlğün Gürel'e,

Hayatımın her aşamasında beni destekleyen, her türlü zorluğu yenmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği olan annem Huriye Çardak'a, babam Süleyman Çardak'a, kardeşim Yiğitcan Çardak'a,

Bu zorlu süreçte desteğini her zaman hissettiğim, her konuda yanımda olan sevgili

Uzm. Dr. Ahmet Tanyeri'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
EKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi	2
2.2. Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı	3
2.3. Konjenital Hipotiroidi.....	5
2.3.1. Konjenital Hipotiroidinin Tanımı ve Önemi	5
2.3.2. Konjenital Hipotiroidinin Epidemiyolojisi	5
2.3.3. Konjenital Hipotiroidinin Etiyolojisi.....	6
2.3.3.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi	8
2.3.3.1.1. Primer Kalıcı Konjenital Hipotiroidi	8
2.3.3.1.1.1. Tiroid Disgenezisi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları).....	8
2.3.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezisi	9
2.3.3.1.1.3. TSH Direnci.....	10
2.3.3.1.2. Santral (Sekonder) Hipotiroidi	11
2.3.3.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi	12
2.3.3.2.1. Geçici Konjenital Hipotiroidi Nedenleri	12
2.3.4. Konjenital Hipotiroidide Klinik Semptom ve Bulgular.....	14
2.3.5. Konjenital Hipotiroidinin Tanısı.....	17
2.3.5.1. Laboratuvar Bulguları.....	17

2.3.5.2. İdrar İyot Konsantrasyonu	18
2.3.5.3. Kemik Matürasyonu	19
2.3.5.4. Tiroid Ultrasonografisi	19
2.3.5.5. Tiroid Sintigrafisi.....	19
2.3.6. Konjenital Hipotiroidinin Tarama Programı	20
2.3.7. Konjenital Hipotiroidide Tedavi, İzlem ve Prognoz.....	21
2.3.7.1. Konjenital Hipotiroidide Tedavi.....	21
2.3.7.2. Konjenital Hipotiroidide İzlem.....	22
2.3.7.3. Konjenital Hipotiroidide Prognoz.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Antropometrik Ölçümler	26
3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi.....	27
3.3. Görüntüleme Yöntemleri	27
3.4. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Antropometrik Ölçümler, Demografik ve Klinik Özellikler	29
4.2. Topuk Kanı Sayısı, Zamanı ve Düzeyi.....	30
4.3. Ailede Tiroid Hastalığı ve Akrabalık Öyküsü	31
4.4. İlaç Kullanımı ve İyot Maruziyeti	32
4.5. Başvuruda Olguların Antropometrik Ölçümleri ve Laboratuvar Verileri.....	32
4.6. Başvuruda Olguların Öykü ve Fizik Muayene Bulguları.....	34
4.7. Konjenital Hipotiroidili Olgularda Tiroglobulin ve TRB-Ab Düzeyi.....	35
4.8. Tiroid Bezi Ultrasonografisi	36
4.9. Tiroid Bezi Sintigrafisi	36
4.10. Konjenital Hipotiroidili Olgularda Etiyolojik Sınıflama	36

4.11. Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Olgularda Tedavi.....	36
5. OLGU ve ÖRNEKLER	39
6. TARTIŞMA.....	41
7. SONUÇLAR	50
ÖZET	51
SUMMARY.....	53
KAYNAKLAR	55
EKLER	72



TABLolar DİZİNİ

Tablo I. Konjenital hipotiroidi etiolojisi	7
Tablo II. Tiroid disgenезisi ile ilişkili transkripsiyon faktörleri ile eşlik edebilecek hastalık ve anomaliler	9
Tablo III. TSH, T4, TBG ve TG düzeylerinin yaşla birlikte değişimi	18
Tablo IV. Antropometrik ölçümler, demografik ve klinik özellikler	29
Tablo V. Topuk kanı sayısı, zamanı ve düzeyi	30
Tablo VI. Ailede tiroid hastalığı ve akrabalık öyküsü	31
Tablo VII. Antropometrik ölçümler	33
Tablo VIII. Antropometrik ölçümlere göre persentil değerleri	33
Tablo IX. Başvuruda TSH ve sT4 düzeyleri	34
Tablo X. Başvuruda olguların öykü ve fizik muayene bulguları	35
Tablo XI. Konjenital hipotiroidili olgularda etiolojik sınıflama	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid hormonlarının sentez basamakları.....	4
Şekil 2. Dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidi nedenleri	9
Şekil 3. Tiroid hormonlarının nörolojik gelişim üzerine etkisi	15
Şekil 4. Postnatal ilk haftada TSH, T4, T3 ve rT3 düzeyinin term ve preterm bebeklerde değişimi şeması.....	17
Şekil 5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması.....	21
Şekil 6. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği (ESPE) rehberine göre konjenital hipotiroidiye yaklaşım şeması	25
Şekil 7. Konjenital hipotiroidi tanılı olguların 1. ve 2. tarama TSH sonuçları.....	31
Şekil 8. Konjenital hipotiroidili olgularda etyolojik dağılımı gösteren pasta grafiği	38

KISALTMALAR DİZİNİ

KH	: Konjenital Hipotiroidi
LT4	: Levotiroksin
rT3	: Reverse Triiyodotironin
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin (Tiroksin)
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TG	: Tioglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRB-Ab	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör Blokan Antikor
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör
USG	: Ultrasonografi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Etik kurul onay formu.....	71
Ek 2. Olgu rapor formu	72



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH); yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yetersizliği olarak tanımlanır ve tüm dünyada 1/1400 ile 1/2800 oranında görülen çocukluk çağıının en sık endokrin hastalığıdır (1-6).

Tiroid hormonları enerji metabolizması, termogenezis, büyüme-gelişme, kemik ve santral sinir sistemi gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir. KH erken tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde değişik derecelerde nörolojik gelişim geriliğine yol açmaktadır. Tiroid hormonları nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonun oluşumunda rol oynar. Hipotiroidide, neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (7-12). Doğumda tanı için hastalığa özgü belirgin klinik bulguların olmaması, erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların önlenmesi tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiştir. Bu amaçla birçok ülkede KH tarama programları uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde 2006 yılından beri KH taraması yapılmaktadır (13). KH'nin son yıllarda görülme sıklığı artmıştır (14). Dilli ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada ülkemizde KH oranı 2008 yılında 1/888, 2009 yılında 1/592 ve 2010 yılında 1/469 olarak bildirilmiştir (42). Bahsi geçen çalışmadaki veriler kalıcı veya geçiçi olabilecek KH'nin doğum insidansını göstermektedir. KH'li olguların tekrar değerlendirilerek kalıcı veya geçiçi olarak sınıflandırıldığı bir kayıt sistemi ülke çapında ve bölgesel olarak henüz bulunmamaktadır (144). Net olmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda geçiçi KH'nin ülkemizde %25-65 arasında değiştiği bildirilmiştir (146, 175-178). Son yıllarda giderek artan sıklığıda göz önüne alındığında takip merkezlerindeki verilerin tekrar değerlendirilerek KH'nin bölgesel ve ülke çapında etiyolojik etkenlerini belirlemek dahada önemli hale gelmektedir.

Bu çalışmanın amacı tarama amaçlı alınan topuk kanı örneğinde tiroid stimüle edici hormon (TSH) yüksekliği saptanarak yönlendirilen ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne başvuran

olgularda KH tanı alma oranını, tanı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri ile etiyojik dağılımlarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi

Tiroid bezi embriyolojik olarak ilk oluşan endokrin organdır (16). Embriyonal gelişimin dördüncü haftasında, ilk ve ikinci faringeal cepler arasında, farinksin ventral duvarında bir divertikül belirir. Bu endodermal kalınlıktan oluşan ilkel tiroid dokusu zamanla alt mezenşimal dokuya nüfuz eder, tiroglossal kanaldan aşağı doğru hyoid kemiğe ve trakea kıkırdaklarına ulaşır (17). Gelişmekte olan ikinci ve üçüncü trakeal halkaların önünde istmusuna bağlı sağ ve sol loblara ayrılır. Yedi hafta sonra tiroid kesin şeklini alır ve boyundaki son bölgesine ulaşır. Bu zamana kadar olan tiroglossal kanal normalde dejenere olmuş ve kaybolmuştur. Tiroglossal kanalın proksimalde dil köküne açılan kısmı foramen cecum adlı küçük bir çukur olarak devam eder (16). Embriyolojik yaşamın sekizinci haftasında hücreler tübüler form oluşturur. Onuncu haftada foliküller oluşur. Ardından kolloid birikimi ve 11-12. haftada tiroid hormon sentezi başlar. Bu evrede henüz hipotalamik ve hipofizer kontrol gelişmemiştir (18). Yirminci haftada TSH ve tiroid hormon düzeyleri artar ve 35. haftada erişkin düzeye ulaşır (19).

Histolojik olarak tiroid bezi, tek bir epitel hücre tabakası ile kaplanmış çok sayıda kapalı folikülden (çapı 200-300 mikron) oluşur. Foliküller kolloid içerir. Kolloid özellikle iyotlu glikoprotein, tiroglobülin, tirozin kalıntıları bağlayan ve tiroid hormon sentezi ve depolanmasında görev alan 19s yapıdaki proteinlerden zengindir. Foliküller, her biri bir uç arter tarafından beslenen lobüller oluşturmak üzere gruplar halinde birleşir (20). Tiroid folikülü tek tabaka küboid epitel hücreleri ile döşelidir (21). Tiroid parankim dokusu stroma içinde bulunan 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. En yüksek yüzdeye sahip olan folikül hücreleri tiroid hormon biyosentezini yapar. Kalsitonin sentez ve salınımını yapmakta olan parafoliküler C hücreleri folikül epitel hücreleri arasında ya da tiroid interstisyumunda bulunur. Parafoliküler C hücreleri bol mitokondrilerinin bulunması ve folikül lümenine sınırlarının olmaması ile folikül hücrelerinden ayrılır. Görevini yitirmiş ultimobronkial cisim

artıklarından oluşan epitel hücreleri ise üçüncü hücre grubunu oluşturur (22). Folikül hücrelerince sentezlenen tiroglobulin (TG) folikül lümenine salınır ve burada bulunan kolloid içinde depolanır (23).

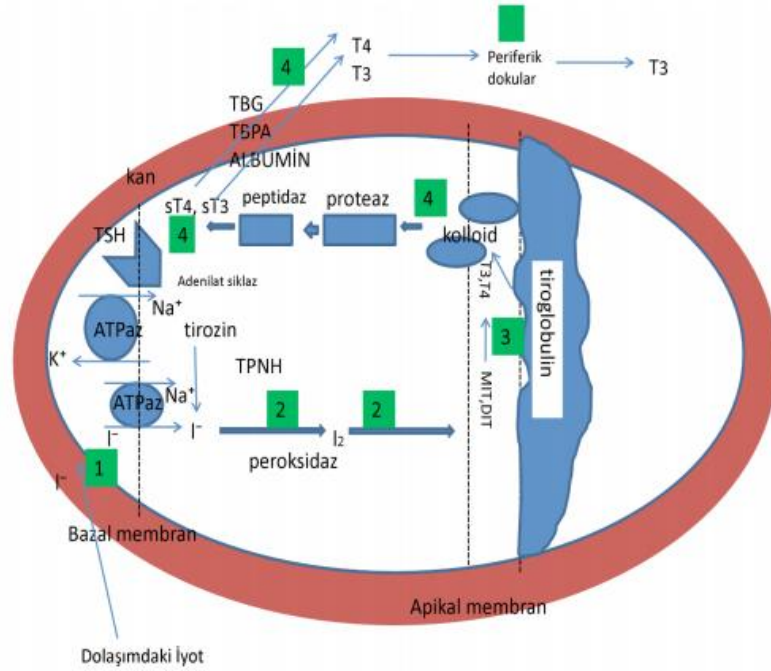
Tiroid bezi anatomik olarak boynun ön kısmında yer alan, at nalı şeklinde iki yan lob ve bunları birleştiren istmusu içeren bir iç salgı bezidir. Erişkin bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Lobların ortalama uzunluğu 2,5-4 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ve genişliği 1,5-2 cm'dir. Kanlanması oldukça fazla olan tiroid bezine dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımı olur. Tiroid bezi başlıca eksternal karotid arterden çıkan superior tiroid arter ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterden beslenir. Superior, lateral ve inferior tiroid venler ise tiroid bezinin venöz drenajını sağlar (24). Yüksek lenfatik drenaja da sahip olan tiroid bezinin innervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik sinirler ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (23).

2.2. Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı

Hipotalamus ön lobundan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezlenir. Portal vasküler sistem aracılığı ile hipofize gelen TRH, tirotrop hücrelerden TSH'nin sentez ve salınımını uyarır. TSH'nin tiroid folikül hücresi membranında bulunan G protein kenetli reseptörüne bağlanması ile tiroid hormon biyosentezi başlar (25). Tiroid hormon biyosentezi tiroid folikül hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Tiroid folikül hücreleri lümenini sınırlayan apikal bir yüzeye ve ektrafoliküler boşluğa bakan bazal (veya bazolateral) bir yüzeye sahiptirler (26). Tiroid hormonları lümeden iki yönlü taşınmayı içeren kompleks bir reaksiyon sonrasında salgılanır (26). Tiroid bezi iki ana iyodotironin üretir: T4; tetraiyodotironin ve T3; triiyodotironin (27-30). Tiroid hormon biyosentezinin birinci basamağında iyodun aktif olarak tiroid folikül hücresi tarafından tutulumu ve oksidasyonu gerçekleşir; iyot elektrokimyasal gradiyent farkı ile folikül hücresinin apikal yüzeyine iner. Apikal yüzeyde TG üzerinde bulunan tirozin moleküllerinin iyodinize olması ile oluşan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) tiroid peroksidaz (TPO) aracılığıyla birleşerek iyodotironinleri (T3, T4) oluşturur. Tiroid içinde kalan iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile iyot ayrışır ve bu iyot tekrar hormon sentezinde kullanılır (31). İnsanlarda, T4 tamamen tiroid içerisinde sentezlenir ve T3 üretiminde işlev görür. Dolaşımdaki T3'ün

sadece %20'si doğrudan salgı bezi tarafından salgılanır. Kalan T3, T4'ün çevresel monodeiyodinasyonundan kaynaklanmaktadır (27-30). Monodeiyodinasyon, iyodotironin molekülünün dış (fenolik) halkasında veya iç (tirosil) halkasında meydana gelebilir. T4'ün dış halkasının monodeiyodinasyonu ile üretilen T3, tiroid nükleer reseptörü için en yüksek afiniteye sahip tiroid hormon formudur. T4'ün iç halkasının monodeiyodinasyonu ile aktif olmayan bir metabolit olan reverse triiyodotironin (rT3) üretilir. Hemen hemen dolaşımdaki tüm rT3, periferik dönüşümden kaynaklanır ve sadece %2-3'ü direk olarak tiroid bezinde üretilir (32).

Deiyodinaz aktivitesi, T3 ve diğer iyodotironinlerin lokal ve sistemik varlığını düzenler. Tiroid hormonu deiyodinasyonuna üç selenoenzim aracılık eder: tercihen karaciğerde olmak üzere böbrek, tiroid ve hipofizde eksprese edilen tip 1 deiyodinaz (D1); anterior hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve plasentada bulunan tip 2 deiyodinaz (D2); plasenta, cilt ve fetal dokuda bulunan tip 3 deiyodinaz (D3) (27-30). D2, T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. D3 enzimi ise görevi biten T3'ün iç halkasındaki iyodu uzaklaştırarak T3'ü inaktive eder (33). İyodotironinlerin yapısına katılması nedeniyle iyot; deiyodinasyonda görevli olan üç selenoenzimi oluşturması nedeniyle selenyum, tiroid hormonlarının yapımı ve metabolizmasında önemlidir (34, 35).



Şekil 1. Tiroid hormon sentez basamakları (36)

Tiroid hormonları dolaşımında plazma proteinlerine bağlanarak dokulara taşınır. En önemli taşıyıcı protein tiroksin bağlayıcı globülinidir (TBG). Diğer önemli taşıyıcı proteinler tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albüminidir (32). Tiroid hormon sentez basamakları **Şekil 1'de** gösterilmiştir (36).

2.3. Konjenital Hipotiroidi

2.3.1. Konjenital Hipotiroidinin Tanımı ve Önemi

Konjenital hipotiroidi yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yetersizliği olarak tanımlanır. Çocukluk çağıının en sık görülen endokrin hastalıklarından biridir. Tiroid hormonları santral sinir sistemi gelişiminde, nöronogenesis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonunda, kortikal tabakanın oluşumunda, dentrit ve aksonal büyümede, sinaptogenesis ve miyelinizasyonun oluşumunda önemli rol oynar. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır. KH önlenabilir zekâ geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Doğumda hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması, tanının doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde konulduğu olgularda tedaviye erken başlanması ile komplikasyonların önlenmesi ve tedavinin hem etkin hem de ucuz olması erken tanı ve tedavi gerektirir.

2.3.2. Konjenital Hipotiroidinin Epidemiyolojisi

Konjenital hipotiroidinin sıklığını etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin başında yenidoğan taramasında kullanılan yöntem gelmektedir. Birincil olarak T4 ile yapılan tarama programlarında sıklık, birincil olarak TSH ile yapılan programlara göre daha az görülür. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde taramanın T4 ile yapıldığı yıllarda KH insidansı oldukça düşükken (1: 55,656) TSH ile taramaya geçiş ile beraber sıklık artarak 1: 3500 olarak değişmiştir (179).

Konjenital hipotiroidi sıklığını etkileyen bir diğer önemli faktör de geçici KH olan bebeklerin son yıllarda sıklığındaki çarpıcı artıştır (13, 37-39). Bölgesel farklılıklar, çevresel ve muhtemel etnik faktörler de sonuçları etkilemektedir (40).

Ülkemizde KH tarama programı ilk kez 1986'da Prof.Dr. Sezer Hatemi tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başlatılmıştır. Daha sonra Hacettepe Üniversitesi, 9 Eylül Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dallarında tarama programları başlatılmıştır. Tarama programlarının geliştirilmesinden sonra konjenital hipotiroidi insidansı 3500-4000'de bir olarak belirlenmiştir. Ülkemizde ilk kez geniş olgu grubunda konjenital hipotiroidi insidansı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1989-1992 yılları arasında 10159 yenidoğanda belirlenmiş olup 1/3386 olarak bulunmuştur. Olgu sayısının 1996'da 25851'e ulaşması ile insidansın 1/1847'ye yükseldiği gözlenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde ise 1991-1992 yılları arasında 30097 yenidoğan taranmış ve insidans 1/2736 olarak belirlenmiştir (41). 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nin yürüttüğü bir çalışmada kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 saptanmıştır (15). 2008-2010 yılları arasında geriye dönük olarak yürütülen bir çalışmada 2008 yılında KH insidansı 1/888, 2009 yılında 1/592, 2010 yılında 1/650 olarak bildirilmiştir (39). Yapılan bir çalışmada ülkemizde KH prevalansının bölgesel farklılıklar gösterdiği, en sık görüldüğü bölgelerin Akdeniz ve Ege bölgeleri olduğu, en az Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde görüldüğü belirlenmiştir. KH insidansı Akdeniz bölgesinde 1/250, Ege bölgesinde 1/373, Güneydoğu Anadolu bölgesinde 1/996 ve Doğu Anadolu bölgesinde 1/807 bulunmuştur. KH tanısının aynı metod kullanılarak konulmasına karşın, aynı ülkenin farklı bölgelerinde insidanda farklılıklar görülmesi, iyot eksikliğinin bölgesel farklılıklar göstermesine bağlanmıştır (42). KH insidansının kızlarda erkeklere oranla neredeyse 2 kat fazla görüldüğü de bildirilmiştir (43).

2.3.3. Konjenital Hipotiroidinin Etiyolojisi

Konjenital hipotiroidi 'kalıcı' ve 'geçici' olmak üzere ikiye ayrılır (**Tablo I**). Kalıcı KH'de tiroid hormonlarının sentezindeki yetersizlik yaşam boyu devam eder ve sürekli tedavi gerektirir. Geçici KH'de ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik olur. İlerleyen yıllarda yeterli hormon sentez ve salınımı sağlanır ve tedavi ihtiyacı ortadan kalkar (44, 45). Kalıcı KH primer, sekonder (santral), periferik ve sendromik hipotiroidi olmak üzere dört alt gruba ayrılır.

Tablo I. Konjenital Hipotiroidi Etiyolojisi

<p>I. KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ</p> <p>A. Primer Hipotiroidi</p> <p>1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tiroid agenezisi• Tiroid hipoplazisi• Ektopik tiroid• Tiroid hemigenezisi İlişkili mutasyonlar: <i>TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-8</i> <p>2. Dishor monogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)• Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları -Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (<i>DUOX2, DUOX2A2</i> gen mutasyonları) -Pendrin defekti -Tiroglobülin sentez defekti -İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (<i>DEHAL1, SECISBP2</i> gen mutasyonları) <p>3. TSH bağlanması veya sinyal direnci</p> <ul style="list-style-type: none">• TSH reseptör defekti• G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi <p>B. Santral (sekonder) Hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none">• İzole TSH eksikliği -TSH beta subunit gen mutasyonu• TRH eksikliği -İzole TRH eksikliği -Hipotalamik displazi -Hipotalamik lezyon (hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu)• TRH direnci -TRH reseptör gen mutasyonu• Pitüiter gelişim veya fonksiyon ile ilişkili transkripsiyon faktör eksikliğine bağlı -	<p>hipotiroidi -<i>HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1</i> gen mutasyonları</p> <p>C. Periferik Hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none">• Tiroid hormon direnci -Tiroid hormon beta reseptör mutasyonu -Tiroid hormon alfa reseptör mutasyonu• Tiroid hormon transport bozuklukları -Allan-Herndon-Dudley Sendromu (monokarboksilaz transporter 8 gen mutasyonu) <p>D. Sendromik Hipotiroidi</p> <ul style="list-style-type: none">• Pendred Sendromu -Pendrin gen mutasyonu: hipotiroidi, sağırık, guatr• Bamfort-Lazarus Sendromu -<i>TTF-2</i> mutasyonu: hipotiroidi, yarık damak, dikensi saç• Ektodermal displazi -Hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskinezi• Hipotiroidi -Dismorfizm, postaksiyel polidaktili, intellektüel defisit• Benign korea -Hipotiroidi• Koreoatetoz -<i>NKX2.1/TTF-1</i> gen mutasyonu: hipotiroidi, neonatal respiratuvar distres• Obezite-kolit -Hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik <p>II. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ</p> <ul style="list-style-type: none">• İyot eksikliği (maternal veya neonatal)• İyot yüklenmesi (maternal veya neonatal)• Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar• Maternal antitiroid ilaç kullanımı• Doğumsal hepatik hemanjioma/hemanjioendotelyoma• <i>THOX2</i> veya <i>DUOX2</i> genlerinin heterozigot mutasyonları
---	---

Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları, tiroid hormon sentezindeki bozukluklar ve TSH reseptör ve post-reseptör defektleri primer hipotiroidiye neden olur. TRH üretim ve sinyalizasyonundaki defektler ve TSH üretimindeki defekler ise sekonder (santral) hipotiroidiye yol açar. Tiroid hormon direnci ve tiroid hormon transport bozuklukları periferik hipotiroidiye neden olur. Hipotiroidiye belirli gen mutasyonlarının, sendromik bulgu ve anomalilerin eşlik ettiği durumlar ise sendromik hipotiroidi grubunu oluşturur (44, 45). Kalıcı ve geçici KH etiolojisinde yer alan sebepler **tablo I**'de özetlenmiştir (44).

2.3.3.1. Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

2.3.3.1.1. Primer Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

2.3.3.1.1.1. Tiroid Disgenezisi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)

Tiroid bezinin embriyolojik gelişim sürecinde meydana gelen bir anormallik sonucu oluşur (46). Kalıcı KH vakalarının çoğunluğu (%80-85) tiroid disgenezisinden kaynaklanmaktadır. Tiroid disgenezi vakaları tiroid dokusunun tamamen yok olmasına bağlı (agenezi); olması gerekenden düşük hacimdeki tiroid bezine bağlı (hipoplazi); boyuna inme başarısızlığı sonucu tiroid bezinin olması gerekenden farklı bir lokalizasyonda bulunmasına bağlı (ektopi) görülebilir (47). Tiroid ektopisi kızlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülür (48). Ektopik tiroid çoğunlukla sublingual yerleşim göstermekle birlikte, lingual, intratrakeal, supra veya infra hyoid yerleşimli olabilir (49). Tiroid hemigenezisi tiroid bezinin tek bir lobunun gelişmediği durumdur ve sıklıkla sol lob yoktur (50). Ektopik tiroid en sık görülen tiroid disgenezisi nedenidir. Ektopik tiroid dokusu tiroid sintigrafisi yöntemi ile veya ultrasonografi ile saptanabilir (44, 51).

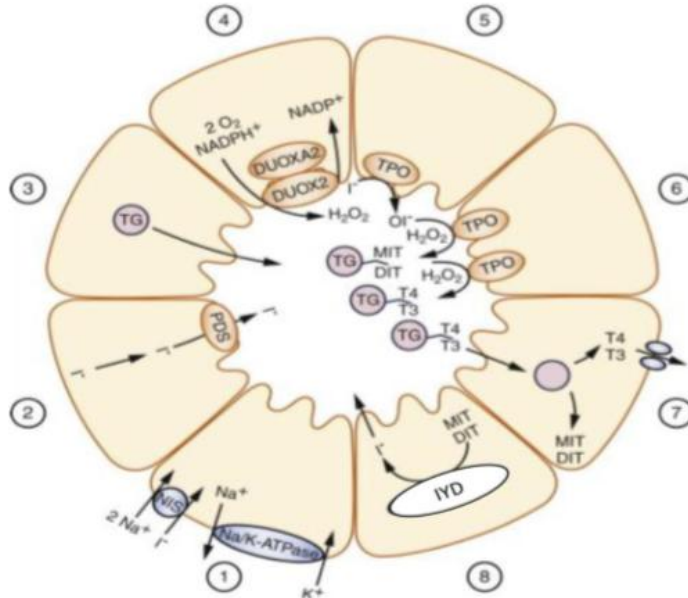
Tiroid disgenezisi genellikle sporadik olarak meydana gelirken, tiroid disgenezisin ailesel olguları *PAX-8*, *NKX2.1 (TTF-1)*, *TTF-2 (FOXE1)*, *NKX2.5*, *JAG1*, *GLIS3* gibi genlerdeki mutasyon ile ilişkilidir (30-33, 51, 52). Tiroid disgenezisi ile ilişkili transkripsiyon faktörleri ve eşlik edebilecek hastalık ve anomaliler **Tablo II**'de belirtilmiştir.

Tablo II. Tiroid disgenезisi ile ilişkili transkripsiyon faktörleri ile eşlik edebilecek hastalık ve anomaliler (54)

Gen	Eşlik edebilecek hastalık ve malformasyonlar
<i>PAX8</i>	Ürogenital sistem anomalileri
<i>NKX2-1</i>	İnterstisyel akciğer hastalığı, kore
<i>FOXE1</i>	Yarık damak, bifid epiglott, koanal atrezi, dikensi saç (Bamfort-Lazarus Sendromu)
<i>NKX2-5</i>	Doğumsal kalp hastalığı
<i>JAG1</i>	Alagille Sendromu, doğumsal kalp hastalığı
<i>GLIS3</i>	Neonatal diyabet, gelişimsel gecikme, konjenital glokom, hepatik fibrozis, polikistik böbrek hastalığı

2.3.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezisi

Kalıcı KH vakalarının %15'i tiroid dishormonogenezine bağlı görülür (54). Tiroid hormonu biyosentezi yolundaki bilinen herhangi bir basamaktaki mutasyonların neden olabileceği heterojen bir hastalıktır (55). Yaygın olarak tek bir gen anormallikleriyle görülen otozomal resesif kalıtım şekli ile ilişkilidir (56). Şekil 2'de tiroid hormon sentez basamakları ve ilişkili hipotiroidi durumları verilmiştir (54).



Şekil 2. Dishormonogenezise bağlı konjenital hipotiroidi nedenleri

1) İyot, Sodyum/İyot Symporter (NIS) tarafından hücreye taşınır. Bu adım, Na⁺/K⁺ ATPase tarafından üretilen bir elektrokimyasal gradyanın oluşturulmasına bağlıdır. NIS'ı kodlayan *SLC5A5* geninde mutasyondan kaynaklanan KH nadir görülür (54).

2) İyot, pendrin ile foliküler lümene taşınır. Pendrin, 7q31 kromozomundaki *SLC26A4* geni tarafından kodlanır. Tiroid foliküler hücresi yanı sıra kohlea apikal yüzeyinde transmembran protein olarak görev alır. *SLC26A4* genindeki mutasyonlar ile KH nedenlerinden biri olan Pendred Sendromu gelişir. Otozomal resesif geçişlidir. Ailesel guatrı ve sekizinci sinir hasarına bağlı sağırlığa neden olabilir (57).

3) TG foliküler lümene salgılanır, burada T4 ve T3 sentezi için matriks görevi görür. Guatr ve hipotirodizm doğumda saptanan bulgulardır (58).

4) Dual Oksidaz 2 (DUOX2 / THOX2) proteini tiroid bezi apikal membranında bulunur ve TPO enzimi için gerekli hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşumuna neden olur. DUOX2'nin normal işlevi için Dual Oksidaz Matürasyon Faktör 2 (DUOXA2) olgunlaşma faktörü gereklidir. TPO enzim sistemi defektleri TPO'nun kalitatif eksikliğini, anormal ve defektif TPO veya H₂O₂ oluşum eksikliğini içerir (59, 60).

5) İyot, TPO enzimi tarafından oksitlenir (54).

6) TPO, MIT ve DIT oluşturmak üzere TG'de seçilen tirozin rezidülerini bağlar, iyodotirozin daha sonra TPO ile birleştirilerek T4 veya T3 oluşturulur (54).

7) TG endositozla hücre içine alınır ve lizozomlarda sindirilir. T4 ve T3, TG'den ayrılarak dolaşıma salınır (54).

8) İyodotirozin deiyodinaz iyot dengesinde önemli enzimlerden biridir ve iyot geri dönüşümünde rol oynar. Rezidü MIT ve DIT, iyodotirozin deiyodinaz tarafından deiyodinize edilir ve inorganik iyot tiroid hormon sentezi için tekrar kullanılır (54).

2.3.3.1.1.3. TSH Direnci

TSH reseptörü G proteini ile kenetli reseptör ailesinden biridir. TSH reseptörünün geni 14. kromozomda lokalizedir ve hücre dışı hormon bağlayıcı bölgesi 9 ekzon tarafından kodlanmaktadır. 10. ekzon reseptörün 7 transmembran ve intraselüler bölgelerini kodlar. Tirotropin reseptör geninin germinal hücre mutasyonlarının son zamanlarda konjenital veya kazanılmış tiroid hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu gendeki defektler asemptomatik hipertropinemiye neden olabileceği gibi iyot alımı olmayan hipoplazik bez ile

karakterize KH'ye de neden olabilmektedir. TSH direnci tiroid bezinde TSH'ye azalmış cevap, artmış TSH düzeyi, normal serbest T4 (sT4) oranı ve tiroid glandının hipoplazisi veya normal olması ile karakterizedir. Olgular subklinik hipotiroidi veya KH ile başvurabilir. Anne ve baba arasında akrabalık insidansının yüksek olduğu Arap ülkelerinde TSH reseptörünün mutasyonları sık olarak görülmektedir (61).

2.3.3.1.2. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Tiroid ekseninin santral konjenital defektleri genellikle hipotalamus veya hipofizin yapısal veya gelişimsel anormallikleri nedeniyle oluşur. Santral KH nadirdir ve görülme sıklığı 29.000'de 1 ile 110.000'de 1 yenidoğan arasında değişmektedir (62, 63). Konjenital hipotiroidinin etkin bir şekilde tarandığı Hollanda'dan bildirilen son veriler, santral konjenital hipotiroidi insidansının 16.000'de 1 kadar yüksek olabileceğini göstermektedir (64, 65). Santral hipotiroidide ön hipofizin diğer hormonlarının da (büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropin, gonadotropinler) eksikliği gözlenebilmektedir. Çoklu ön hipofiz hormon eksiklikleri, santral hipotiroidili olan yenidoğanların yaklaşık %75'inde bulunur (65). Santral hipotiroidi ve çoklu ön hipofiz hormon eksikliği, orta hat defekti (özellikle yarı dudak-damak ve septum pellucidum ve/veya korpus kallosum agenezisi) ile ilişkili olabilir; ve özellikle mikropenis, kolestaz ve hipoglisemili bebeklerde akla gelmelidir (66, 67).

Ön hipofiz bezinden büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropin ve gonadotropinler salgılanır. Bu hormon salgı süreci transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerinin denetimi altındadır. Bu transkripsiyon faktörleri *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *POU1F1*, *PROX1*, *SIX6*, *OTX2*, *PTX2*, *GLI2*, *SOX2* ve *SOX3*'ü içermektedir. Bu genlerdeki mutasyon izole büyüme hormonu eksikliğine yol açabileceği gibi çoklu ön hipofiz hormon eksikliğine de neden olabilmektedir (68, 180). Yakın zamanlı bir çalışmada IGSF1'in, hipofizdeki çeşitli yolları kontrol ederek TRHR ve FSHB ekspresyonunda önemli bir düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Bu gendeki mutasyonlar santral hipotiroidi ve makroorşidizme neden olmaktadır (69-71). Santral hipotiroidi genetik nedenleri arasında TRH reseptörünün mutasyonları, TSH'nin b-alt birimi ve bir başka X'e-bağlı gen olan *TBLIX* genlerindeki mutasyonlar yer almaktadır. Ayrıca hamilelik sırasında maternal hipertiroidiye maruz kalan bebeklerde geçici olarak ortaya çıkabilir (72-74).

2.3.3.2. Geçici Konjenital Hipotiroidi

Geçici KH, doğumda saptanan ancak yaşamın ilk birkaç ayında veya birkaç yıl içinde normale dönebilen geçici bir tiroid hormonu eksikliğini ifade eder. Tanım açık olmasına rağmen dâhil etme tanı ölçütleri eksiktir ve birçok durumda doğumda geçici KH'yi kalıcı KH'den ayırt etmek çok zor olabilir. Bu nedenle birçok bebek yıllarca gereksiz tedavi görmeye devam edebilir. Geçici KH'li birçok vaka bildirilen KH vakalarına dâhil edilmiştir; bu nedenle hastalığın görülme oranı giderek artış göstermiştir (75).

Kuzey Amerika'da, geçici KH 1: 40.000 olarak tahmin edilmiş; bu da tüm KH vakalarının yaklaşık %10'una denk gelmektedir. Son veriler durumun daha yaygın olduğunu göstermektedir (1/11.000-1/12.000), (76). Bu artışın önemli bir kısmı muhtemelen prematür bebeklerin mortalitesindeki azalıştan kaynaklanmaktadır (77).

Ülkemizde Ocak 2007-Haziran 2013 tarihleri arasında kalıcı birincil KH olgularında etiolojinin belirlenmesi amacıyla yürütülen bir çalışmada 48 olgudan 25'i (%52) geçici birincil KH tanısı almıştır (78). Ülkemizde çeşitli çalışmalarda geçici KH sıklığının %25-65 olduğu bildirilmiştir (146, 175-178).

2.3.3.2.1. Geçici Konjenital Hipotiroidi Nedenleri

Bilinen en sık nedenleri arasında iyot eksikliği, iyot fazlalığı, maternal antitiroid ilaçlar ve maternal TSH reseptörü bloke edici antikolar yer almaktadır (37).

İyot eksikliği: Dünya genelinde geçici KH'nin en sık nedeni iyot eksikliğidir. Fetal ve neonatal iyot depoları annenin hamilelik boyunca aldığı iyot miktarı ve anne sütünün iyot içeriğine bağlıdır. İyot içeriği düşük besinlerle beslenen Avrupa ülkelerinde iyot eksikliği daha sıktır (79). Ülkemizde iyotla zenginleştirilmiş sofra tuzu uygulamasının başlatılması ile sıklığı azalmıştır. İyot eksikliği özellikle kırsal bölgelerde sık görülmektedir (80).

Transplasental geçen maternal TSH reseptör blokan antikolar (TRB-Ab): Graves, kronik lenfositik tiroidit gibi otoimmün hastalığı olan annelerden bebeklerine transplasental olarak TRB-Ab'lar geçebilir ve bu antikolar bebeğin TSH reseptörlerini bloke ederek

hipotiroidiye neden olabilir. Yenidoğanlarda görülme oranı yaklaşık olarak 180.000’de birdir (79). Genellikle doğumdan sonraki 3-6 ay içinde maternal antikorlar yok edilir ve hipotiroidide düzelme olur (81, 82).

Antitiroid ilaçlara fetal maruziyet: Hipertiroidik annenin kullandığı metimazol, propiltiourasil gibi ilaçlar plasentayı geçebilir. Bu ilaçlar fetüste tiroid hormon üretimini bozabilir. Bu etkinin doğum sonrası birkaç gün ile iki hafta arası sürdüğü bildirilmiştir (23).

Fetal iyot maruziyeti: Annenin hamilelik sırasında iyot içeren amiodaron kullanması fetüste geçici KH’ye neden olabilir. Bu durum geçicidir ve doğum sonrası yaklaşık beşinci ayda düzelir. Nörolojik etkilenme olabildiği için önem taşımaktadır (83, 84). Annenin iyot içerikli antiseptik kullanımı veya iyot içerikli kontrast maddeye maruz kalması geçici KH’ye neden olabilir. Gebeliği boyunca besinler aracılığı ile de aşırı iyot alımının geçici KH’ye neden olabileceği bildirilmiştir (85). Geçici KH riski, kullanılan iyotlu maddenin cinsi ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada hamilelik sırasında bilgisayarlı tomografide kullanılan iyotlu kontrast maddeye geçici olarak maruz kalan annelerin bebeklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmadığı belirtilmiştir (86).

Neonatal iyot maruziyeti: Yenidoğan döneminde fazla miktarda iyota maruz kalma Wolf-Chaikoff etkisi ile hipotiroidiye neden olabilir. Preterm bebeklerde umbilikal veya santral kateter kullanımının yaygın olması ve konjenital kalp hastalığı nedeniyle kardiyak kateterizasyon uygulanması; tüm bu işlemlerde kateter temizliği için iyotlu antiseptik madde kullanımına bağlı olarak geçici KH oluşabilir (87, 88).

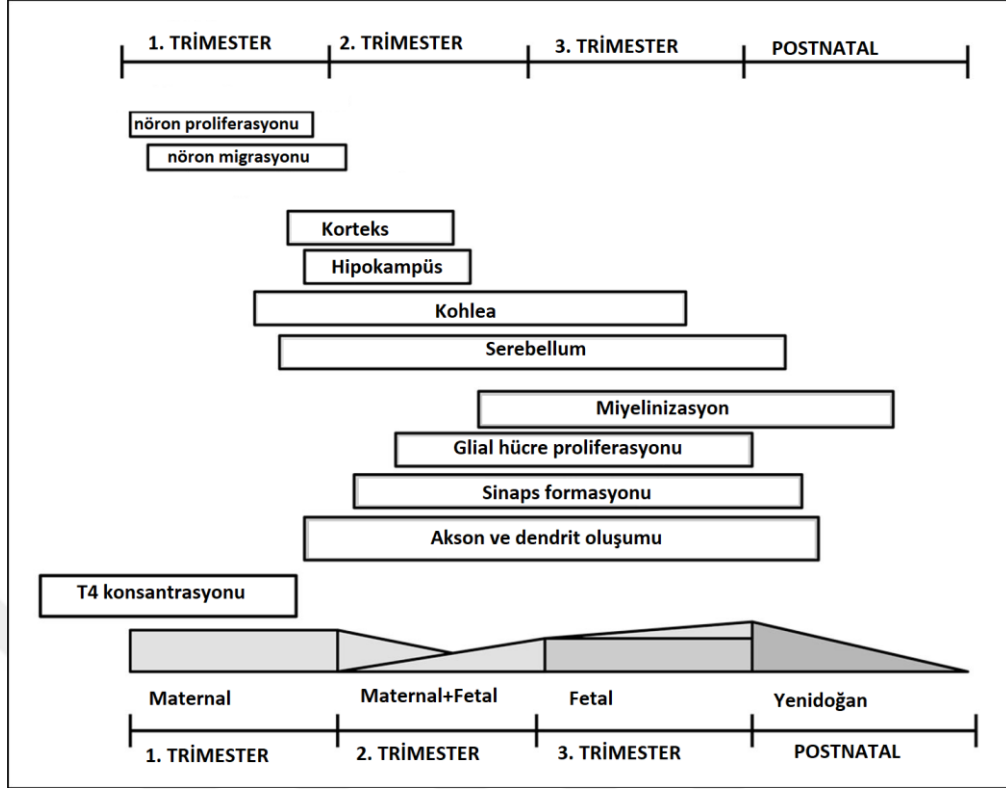
Hepatik hemanjiomlar: Konjenital dev karaciğer hemanjiomları fazla miktarda D3 enzimi üretirse tüketim tipi hipotiroidi oluşturabilir. Tiroid hormonlarından serum T4 düzeyi düşük, TSH düzeyi artmış ve rT3 düzeyi artmış bulunur. Bu durumda tiroid fonksiyon testlerini ötiroid halde tutabilmek için yüksek doz T4 desteği gerekir. Hemanjiom boyutu gerileyince veya hemanjiomun opere edilmesi ile hipotiroidi düzelir (89, 90).

Dual oksidaz gen mutasyonları: DUOX2 genindeki homozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ve dual oksidaz matürasyon faktör 1'deki heterozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar geçici konjenital hipotiroidinin nadir nedenlerindedir (91). DUOXA2 geni ile ilişkili mutasyonların daha çok kalıcı konjenital hipotiroidiye neden olduğu bildirilmiştir (91).

Prematürite: Geçici KH preterm bebeklerde daha sık görülür. Pretermlerde fetal dönemde yeteri kadar iyot depolanmaması, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam olarak gelişmemiş olması ve periferde T4-T3 dönüşümünün daha az olması gibi nedenlerle geçici hipotiroidiye eğilim vardır (92).

2.3.4. Konjenital Hipotiroidide Klinik Semptom ve Bulgular

Tiroid hormonları fetal ve postnatal dönemde beyin gelişimi üzerinde önemli yere sahiptir. Santral sinir sistemi gelişiminin tiroid hormonlarına duyarlı hale gelme zamanı tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının nöron proliferasyonu ve gelişimi üzerine etkilerinin ilk trimesterde başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Fetal tiroid hormon üretiminin henüz başlamadığı ilk trimesterde fütüs maternal tiroid hormonlarına bağımlıdır (93). Tiroid hormonlarının, birinci trimesterde başlayan nöron proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkileri olduğu gibi ilerleyen dönemlerde korteks, serebellum, kohlea, hipokampus gibi santral sistemi bileşenlerinin gelişimi, akson miyelinizasyonu, dendrit ve sinaps oluşumu, nöron göçü üzerine de etkileri olmaktadır (94, 95). Tiroid hormonları, serebral kortekste nöron dağılımı için gerekli olan Reelin proteininin gen ekspresyonunun regülasyonunda, serebellumda granüler hücrelerin dış germinal tabakadan iç germinal tabakaya göçünde, serebrum ve serebellumda piramidal hücreler ile purkinje hücrelerinin gelişiminde, oligodendrositlerin farklılaşması, miyelin genlerinin ekspresyonu ve miyelinizasyonunda etkilidir (96), (**Şekil 3**).



Şekil 3. Tiroid hormonlarının nörolojik gelişim üzerine etkisi (97)

Konjenital hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgu yoktur veya siliktir. Bu nedenle olguların yalnızca %5'i klinik bulgular ile tanı alabilir. Bunun nedeni maternal T4'ün bir kısmının plasentayı geçerek komplet agenezili bir bebekte dahi umbilikal kord serum T4 konsantrasyonunu normal bebeklerin %25-50 düzeyinde tutmasıdır. Diğer yandan KH'li bebeklerin çoğu kısıtlı da olsa fonksiyon gösteren bir tiroid dokusuna sahiptir. Bu hafifletici etkilere rağmen KH intrauterin etkilenmelere neden olabilir.

Sıklıkla doğumdan sonraki ilk 6 haftada hipotoni, gece boyunca uyuyabilme, beslenme güçlüğü, beslenirken sık sık uykuya dalma, peroral siyanoz, periorbital ödem, büyük dil, burun tıkanıklığı, umbilikal herni, boğuk sesle ağlama, soğuk el ve ayaklar, kuru cilt görülebilir (98). Bu belirtilere ek olarak 3 haftadan uzun süren yenidoğan sarılığı, gebelik süresinin 42 haftadan uzun olması, kabızlık, geniş ön ve/veya arka fontanel gibi bulgular görülebilir (99). 3 haftadan uzun süren uzamış sarılık hepatik glukoronil transferaz enziminin immatürasyonuna bağlı olarak sık görülür (44, 100). Olgularda genelde doğum boy ve ağırlığı normal sınırlardadır. Baş çevresi ve doğum ağırlığı bu bebeklerin 1/3'ünde 90 percentilin üzerindedir (101). Yenidoğan döneminde guatr beklenmemekle birlikte fizik muayenede

palpabl tiroid bezinin varlığı, hipotiroidinin hormon üretimindeki anormalliğe bağlı olduğunu gösterir (45).

Yenidoğan taraması ile tanı alan bebeklerde geriye dönük bakıldığında görülen semptomlar; uzamış sarılık, beslenme güçlüğü, letarji, umbilikal herni, makroglossi, kabızlık, livedo retikularis ve hipotermidir (102, 103). Diz grafisinde distal femur epifiz yokluğu saptanabilir (104). Tanı anında en sık görülen semptomlar uzamış sarılık, letarji, beslenme güçlüğü ve kabızlıktır (102, 103). Belirgin klinik semptomların yavaş gelişimi yenidoğan taramasının önemini ortaya çıkarmaktadır (105). KH tiroid dışı konjenital anomaliler ile birlikte görülebilir. Olivieri ve ark.'nın bir çalışmasında doğumsal hipotiroidiye eşlik eden konjenital anomali insidansı %8,4 olarak saptanmıştır (105). Başta konjenital kalp hastalıkları olmak üzere, nörolojik ve genitoüriner anomaliler, dikensi saç ve yarı damak malformasyonlarının da sıklığı artmaktadır (105, 107). Tiroid hormonlarının kohlear gelişim üzerinde etkilerinden dolayı konjenital hipotiroidili olguların %10'unda işitme problemlerinin görülebileceği bildirilmiştir (108).

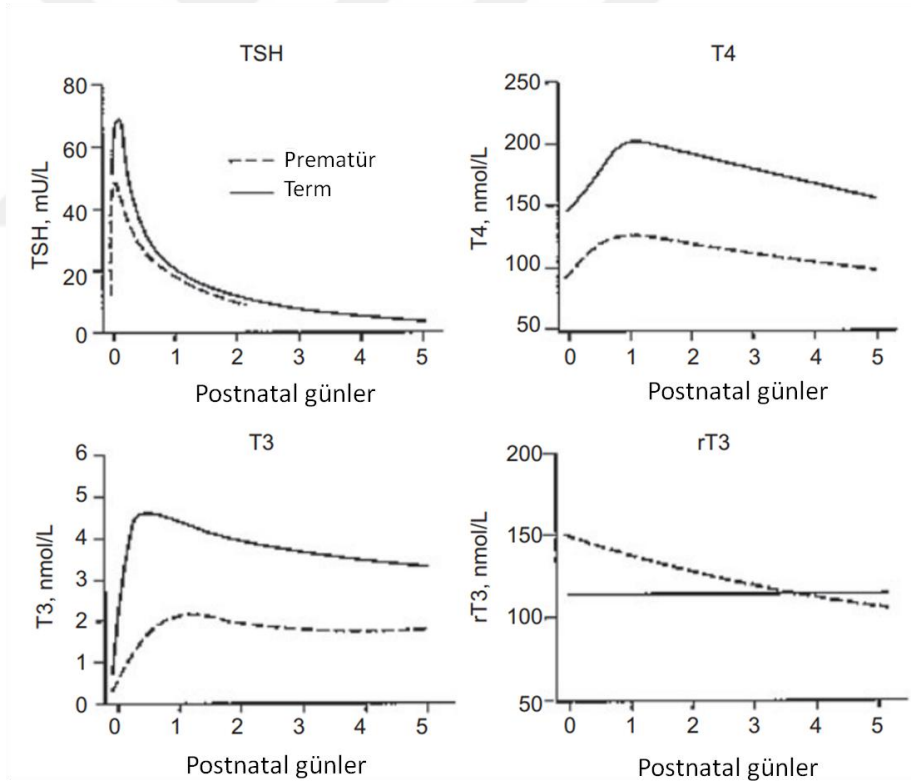
Konjenital hipotiroidili olgularda sebep genetik kaynaklı olduğunda bazı mutasyonlarla beraber spesifik sendromik özellikler görülebilir. *PAX8* mutasyonunda renal agenezi, atnalı böbrek gibi ürogenital anomaliler; *NKX2.1* mutasyonunda interstisyel akciğer hastalığı ve kore; *FOXE1* mutasyonunda yarı damak, bifid epiglot, dikensi saç; *JAG1* mutasyonunda Alagille sendromu; *GLIS3* mutasyonunda neonatal diyabet, konjenital glokom, karaciğer ve böbrek anormallikleri eşlik eden bulgulardır (107, 109-112). Down sendromlu hastalarda KH insidansının artmış olması nedeni ile fizik muayenede down sendromu stigmaları görülebilir (113).

Geç tanı alan veya tedavi uyumsuzluğu olan olgularda, yürüme, konuşma, oturma, diş çıkarma, fontanel kapanması gecikir; erken puberte, makroorşidizm, galaktore, anemi, büyüme geriliği görülebilir (114).

2.3.5. Konjenital Hipotiroidinin Tanısı

2.3.5.1. Laboratuvar Bulguları

Tarama testi anormal olan olgulara hızlıca ayrıntılı hormonal inceleme yapılmalıdır. Tiroid hormon değerleri yorumlanırken gebelik haftası ve postnatal yaş dikkate alınmalıdır. sT4 ve TSH ölçümleri yapılır. TSH düzeyleri doğumdan hemen sonra ısı değişikliği sonucu otuz dakika içinde 60-70 mIU/L'ye kadar yükselir, 24 saat içinde hızlı bir düşüşe geçerek hayatın ilk günlerinde 39 mIU/L civarında olabilir. Daha sonra yavaşça azalarak ikinci haftadan itibaren TSH üst sınırı yaklaşık 10 mIU/L'ye iner (115). İyot eksikliği olan bölgelerde TSH yüksekliği daha belirgindir ve daha geç düşer (118, 119). Postnatal ilk haftada TSH, T4, T3 ve rT3 düzeyinin term ve preterm bebeklerde değişimi **şekil 4**'te gösterilmiştir (37).



Şekil 4. Postnatal ilk haftada TSH, T4, T3 ve rT3 düzeyinin term ve preterm bebeklerde değişimi

TSH'nin hızlı yükselişi ile ilişkili olarak serum total T4 düzeyi de dört saat içinde 16µg/dL (205nmol/L)'ye kadar yükselir (115). Yaşamın 1. ile 4. günleri arasında total T4 için normal aralık 10-22 mcg/dL (129-283 nmol/L) ve sT4 için normal aralık 2-4,9 ng/dL (26-63,1 pmol/L)'dir. İki ile dördüncü hafta arasında total T4 normal değeri 7-16 mcg/dL ve sT4 için normal aralık 0,9-2,6 ng/dL (12-33 pmol/L)'dir. Yaşa göre tiroid hormon düzeyleri **tablo III**'te verilmiştir (36, 181).

Tablo III. TSH, T4, TBG ve TG düzeylerinin yaşla birlikte değişimi

YAŞ	TSH (µIU/mL)	T4 (µg/dL)	sT4 (µg/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)	2-4,9	3,0 (0,8-5,2)	45 (1-110)
1-4 Hafta	2,3 (0,5-6,5)	12,7 (8,2-17,2)	0,9-2,6	2,8 (0,6-5,0)	
1-12 Ay	2,3 (0,5-6,5)	11,1 (5,9-16,3)	0,9-2,6	2,6 (1,6-3,6)	
1-5 Yaş	2,0 (0,6-6,3)	10,5 (7,3-15,0)	0,9-2,6	2,1 (1,4-2,8)	
6-10 yaş	1,9 (0,6-6,3)	9,3 (6,4-13,3)	0,9-2,6	2,1 (1,4-2,8)	35 (2-65)
11-15 yaş	1,9 (0,9-6,3)	8,1 (5,5-11,7)	0,8-2,2	2,1 (1,4-2,8)	18 (2-36)
16-20 yaş	1,5 (0,5-6,0)	8,0 (4,2-11,8)	0,8-2,3	2,1 (1,4-2,8)	18 (2-36)

TSH değeri yüksek ve sT4 değeri normal/düşük olan olgular konjenital hipotiroidi tanısı almaktadır. Düşük T4 ve düşük/normal TSH düzeyleri saptandığında santral hipotiroidi akla getirilmelidir. TBG düşüklüğü ve prematürite de benzer laboratuvar bulgularıyla karşımıza gelmektedir. Prematüre bebeklerde yaşamın ilk haftalarında T4 konsantrasyonları düşük ve beklenen TSH artışının görülmediği bu dönem ötiroid hipotiroidinemi tablosu olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerde bu sonuçlar saptandığında 2 hafta sonra T4 ve TSH tekrar kontrol edilmelidir. Santral hipotiroidi düşünülen olgularda TRH'a TSH yanıtı bakılmalı ve bozuksa diğer hipofiz fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir (116-121, 182).

2.3.5.2. İdrar İyot Konsantrasyonu

İdrar iyot konsantrasyonu iyot eksikliğini ve aşırı iyot maruziyetini gösterir. İdrar iyot düzeyi 10 mcg/dl'nin üzerinde olmalıdır. Bu düzey 5-10 mcg/dl arasında olursa hafif, 2-5 mcg/dl arasında olursa orta, 2 mcg/dl'nin altında olursa da ağır iyot eksikliği olarak değerlendirilir. 20 mcg/dl'nin üzerindeki değerler ise iyot yüklenmesini yansıtır (122).

2.3.5.3. Kemik Matürasyonu

Kemik matürasyonu yenidoğan döneminde diz grafisi ile değerlendirilir. Distal femur ve proksimal tibial epifizler düzgün gelişmişse 40. gebelik haftasını, proksimal tibial epifiz yeni çıkmışsa 37-38. gebelik haftasını, sadece distal femur epifiz çekirdeği varsa 36. gebelik haftasını gösterir (123). Kemik matürasyonunda gecikme intrauterin dönemde hipotiroidinin gelişmiş olduğunu gösterir. Daha çok tiroid agenezili olgularda görülür ve kötü prognoza işaret eder (124, 125).

2.3.5.4. Tiroid Ultrasonografisi

Konjenital hipotiroidili olgularda görüntüleme yöntemi olarak kullanışlı, noninvaziv ve pratik bir yöntem olduğundan klinik pratikte tiroid ultrasonografisi (USG) tercih edilmektedir. USG ile tiroid volümü, tiroidin yerleşim yeri ve parankim yapısı değerlendirilir. (126). Ektopik bezlerin görüntülenmesinde USG, sintigrafi kadar güvenilir sonuç vermez (127). Son yıllarda doppler USG'nin de ektopik tiroid bezini görüntülemeye başarılı olduğu bildirilmiştir fakat klinik pratikte pek kullanılmamaktadır (128).

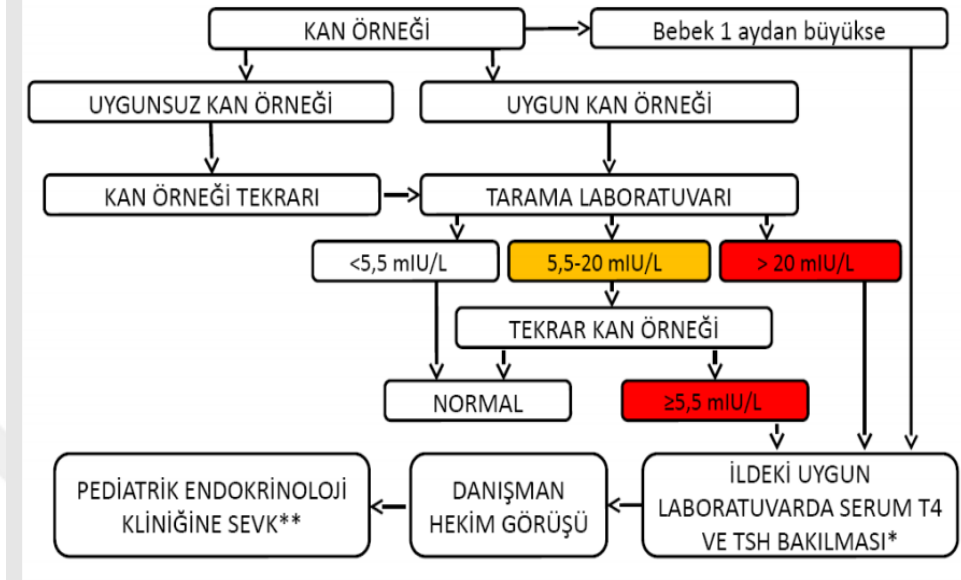
2.3.5.5. Tiroid Sintigrafisi

Radyoaktivite maruziyetini en aza indirmek için sintigrafi I123 veya Teknesyum-99m ile yapılır; tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Sintigrafik görüntüleme ile tiroid bezi agenezisi, hipoplazisi, hemiagenezisi ve ektopik tiroid bezi saptamak mümkündür. Sintigrafik inceleme, sonuçların etkilenmemesi için tiroksin tedavisinden önce veya tedavinin ilk günlerinde yapılmalıdır (129). USG'de tiroid bezinin görüldüğü fakat sintigrafide tespit edilmediği olgularda TSHR mutasyonu, iyot tutulum bozuklukları veya maternal TRB-Ab nedeni ile radyonüklid tutulumunun olmaması, tiroidin kistik dejenerasyonu gibi nedenler düşünülebilir (130). Bu verilerle agenezi tanısı koyabilmek için tek başına sintigrafi yeterli olmadığı için KH tanısında USG ve sintigrafinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (11, 131).

2.3.6. Konjenital Hipotiroidinin Tarama Programı

Konjenital hipotiroidi; önlenebilir mental retardasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Tedavinin ucuz, kolay ve etkili olduğu bu hastalıkta bebeklerin %95'ten fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgu saptanmaz. Bu nedenle taramanın gerekli ve önemli olduğu bir hastalıktır (11). KH için ülkemizde 1980'lerden başlayarak çeşitli yerel tarama programları yürütülmüş, 2006 yılı Aralık ayında Sağlık Bakanlığının girişimi ile rutin ulusal tarama programı başlatılmıştır. Yenidoğan tarama testi için özel filtre kâğıdına emdirilmiş topuk kanı veya direkt olarak uygun test tüpüne alınmış kan kullanılır. Filtre kâğıdına alınan örnekler oda ısısında kurutulmalı, aşırı sıcaktan korunmalı ve yabancı maddeler ile temas ettirilmemelidir. KH'de 3 tarama stratejisi bulunmaktadır; primer olarak T4'e dayalı, primer olarak TSH'ye dayalı ve kombine olarak hem T4 hem TSH'nin kullanıldığı yöntem. Dünyada en yaygın olarak kullanılan yöntem, ülkemizde de olduğu gibi yaşamın ilk haftasında (3-5. günler arası) topuktan alınan kan örneğinde TSH ölçümü yapılmasıdır (44, 132). TSH'ye dayalı tarama programlarında santral hipotiroidi tanısı atlanabilir. Ayrıca gecikmiş TSH yüksekliği ile ilişkili hipotiroidi tablolarında 3- 5. günlerde TSH yüksekliği olmayacağı için tanı atlanabilir (133). Ülkemizde erken taburculuk nedeni ile ilk alınan topuk kanı 24-48 saat içinde alınmış olmasından dolayı TSH çalışılmamakta ve 1. haftanın sonunda topuk kanı tekrarlanmakta, bu 2. topuk kanında bakılan TSH değeri temel alınmaktadır. Postnatal 3. günden sonra alınan topuk kanında TSH 5,5 mIU/L altında ise normal kabul edilir. 5,5-20 mIU/L aralığında saptanırsa ikinci topuk kanı örneği alınır. İkinci örnekte kapiller TSH değeri 5,5-20 mIU/L arasında saptanan hastalar ve ilk kapiller TSH değeri 20 mIU/L üzerinde olanlar venöz sT4, TSH bakılması için üst merkeze sevk edilir (134).

Konjenital hipotiroidi taraması sonuçlarının değerlendirilmesi



Şekil 5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması (134)

2.3.7. Konjenital Hipotiroidide Tedavi, İzlem ve Prognoz

2.3.7.1. Konjenital Hipotiroidide Tedavi

Tedavide temel amaç tiroid hormon düzeylerini en kısa zamanda normal sınırlara getirerek klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturmaktır. Böylece hastanın normal nörolojik gelişimi ve büyümesi sağlanmış olur. Oral yolla kullanılan levotiroksin (LT4) tedavide ilk seçenektir. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (ESPE) başlangıçta 10-15 µg/kg/gün (max 50 µg/g) LT4 dozu önermektedir. Kullanım kolaylığı için tabletin ezilmesi ve 1-2 ml su veya anne sütü ile karıştırılması ve oral yoldan uygulanması tavsiye edilmektedir. Yenidoğan tarama sonuçlarında kapiller TSH ≥ 40 mIU/L olan bebeklerde, doğrulayıcı test tekrarı ya da tiroid görüntülemesini beklemeden tedavi başlanmalıdır (135). Özellikle agenezi, düşük T4 ve/veya yüksek TSH düzeyi bulunan ve kemik olgunlaşması geri olan bebeklerde tedaviye doğum sonrası ilk 14 günde ve yüksek dozda başlanması önemlidir. Kapiller TSH

taramasında TSH \leq 40 mIU/L geldiğinde, venöz kan tetkiki yapılması için hastanın tedavi kararı 1 gün ertelenebilir.

Venöz TSH sonucunda sT4 yaşa ve doğum haftasına göre düşük gelirse hızlıca tedavi başlanmalıdır. TSH>20 mIU/L, sT4 normal sonuçlanırsa yine LT4 tedavisi hızlıca başlanmalıdır. Tedavide amaç total T4 ve sT4 düzeylerini yaşa göre normal aralık değerlerin üst yarısında tutmak ve TSH'yi baskılamaktır. Serum T4 ve sT4 düzeyi ile ilgili önerilen düzeyler ölçüm metoduna göre değişir. sT4'ün normal üst sınıra yakın, TSH düzeyinin de 0,5-3 mIU/L arasında tutulması amaçlanır (133).

Tabletler aç karnına hergün aynı saatte aynı yöntem ile verilmelidir. Demir, soya proteini, kalsiyum, sükralfat gibi besin ve ilaçlar ilacın emilimini bozduğu için iyi sorgulanmalıdır. Aile uyumu, tedavi başlanması ve tedavinin diğer basamakları kadar önemlidir. Bu nedenle ebeveynler hastalığın nedenleri, tedaviye ve klinik takiplere uyumun önemi konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

2.3.7.2. Konjenital Hipotiroidide İzlem

Erken tanı tek başına nörolojik gelişimin normal olması için yeterli değildir. Hayatın ilk iki-üç yılında tedavi optimize edilmezse nörolojik gelişim olumsuz etkilenebilir. İzlemlerde sT4 ve TSH, TG (gerekirse) düzeyleri, fizik muayene ve belirli aralıklarla kemik yaşı değerlendirilir. İlk laboratuvar incelemesi tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra yapılmalıdır. TSH normal aralığa gelinceye kadar yakın takibe devam edilmelidir. Hayatın ilk 6 ayında 1 ila 2 ayda bir; 6 ay ile 3 yaş arasında her 3 ila 4 ayda bir; 3 yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar her 6 ila 12 ayda bir; tedavi dozunda değişiklik yapılması halinde 2-4 hafta sonra kontrol önerilmektedir. Düzenli kontroller büyüme tamamlanıncaya dek sürdürülmelidir. Tedavi sırasında bir kez TSH baskılanmaksızın sadece sT4 düzeyi yüksek saptanırsa doz değiştirilmemelidir. Doz ayarlamaları yapılırken tiroid hormonları, bebeğin gelişimi, fizik muayene bulguları birlikte değerlendirilmeli, özellikle uykusuzluk, huzursuzluk, aşırı terleme gibi belirtiler sorgulanmalıdır. İlacın düzenli olarak aç karna verildiğinden ve emilimi etkileyecek başka ilaç kullanımı olmadığından emin olunmalıdır. Hipotiroidi tanısı ile izlenen hastalarda konuşma gecikmesi fark edilirse okul çağı öncesi

işitme değerlendirilmesinin ayrıntılı yapılması gerekmektedir. Tanı açısından engel bir durum yoksa hastanın izlem süresince LT4 dozu yükselmediyse, kalıcı KH açısından net bir etiyoloji gösterilemediyse, tiroid aksı 3 yaşında tekrar değerlendirilmelidir. Kalıcı hipotiroidi varlığını kanıtlamak için, hastanın LT4 tedavisi kesilir veya doz 2-3 hafta süresince %30 düzeyinde azaltılır. Ardından sT4 ve TSH ölçülür, TSH düzeyinin >10 mIU/L olacak şekilde yükselmesi hastanın kalıcı hipotiroidi tanısını kesinleştirir (136).

2.3.7.3. Konjenital Hipotiroidide Prognoz

Tedaviye başlama zamanı nörolojik prognozu ve IQ (“Intelligence Quotient”: zekâ derecesi) değerlerini doğrudan etkilemektedir (98, 137). Tarama programları ile KH tanısı erken konulabilmektedir (138, 139).

Erken ve uygun dozda yeterli süre tedavi alan KH’li bebeklerin uzun dönem izlemlerinde global IQ skorları normal bebekler ile benzer bulunmuştur (138, 140). Bunun yanı sıra özellikle ağır hipotiroidili bebeklerde T4 düzeyinin normalleşme süresi bir haftadan fazla sürdüğünde zekâ puanlarında düşme olduğu rapor edilmiştir (141).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH yüksekliği saptanarak 01.01.2017–31.07.2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne yönlendirilen olgular dâhil edildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (**Ek-1**).

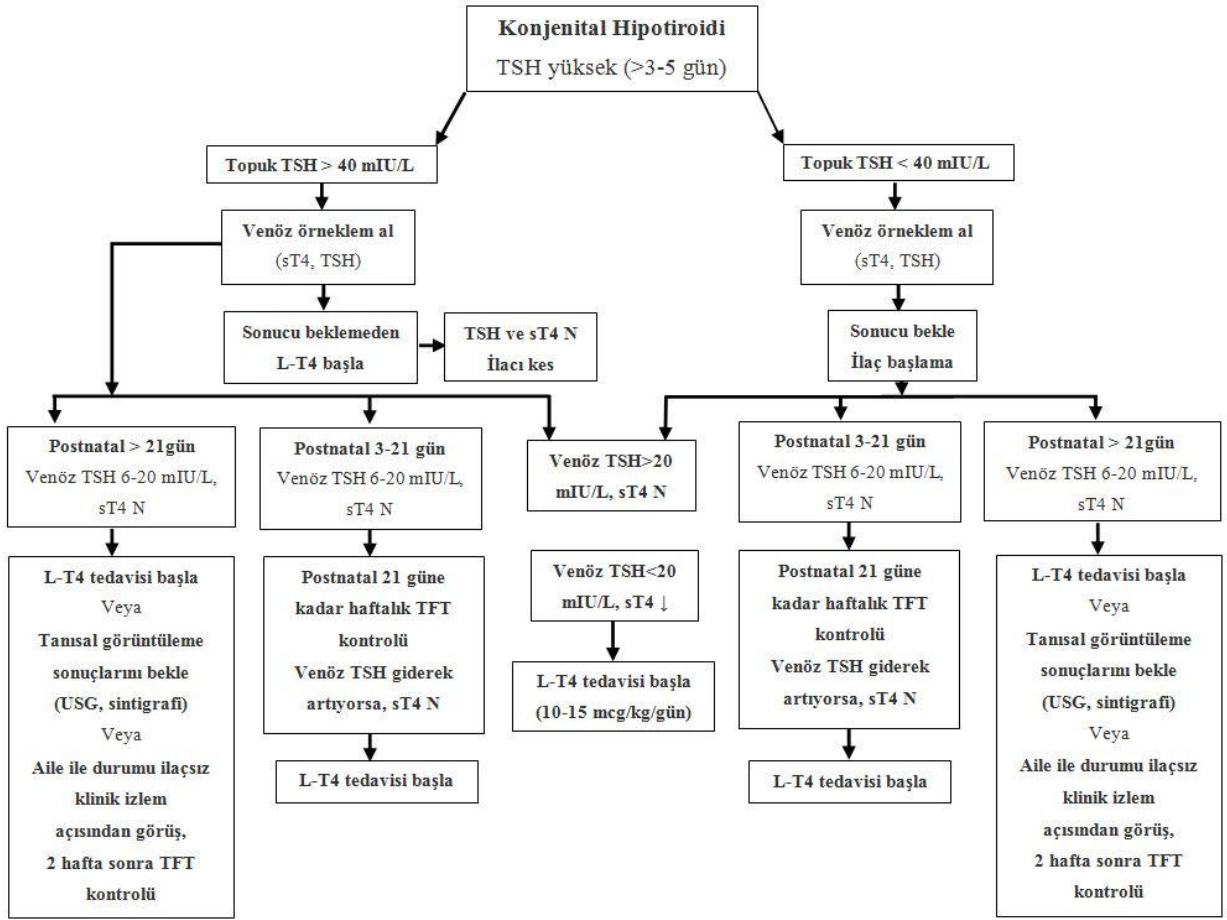
Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 1) Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH değeri $\geq 5,5$ mIU/L saptanarak yönlendirilen tüm olgular
- 2) KH tanı kriterlerini karşılayarak tanı alan ve tedavi başlangıcından en fazla 1 gün sonra dış merkezden yönlendirilen hastalar

KH kabul edilen hastalar:

- Venöz TSH düzeyi >20 mIU/L ve sT4 düzeyi normal veya düşük ($<0,7$ ng/dL) saptanan ve LT4 başlananlar
- Venöz sT4 düzeyi normal sınırlarda (0,7-1,48 ng/dl) olup TSH düzeyi 6-20 mIU/L arasında olanlarda sT4 ve TSH değerleri postnatal 21. güne kadar haftalık bakılarak sT4 düzeyi normal ve TSH düzeyinde artış olanlar (**Şekil 6**).

Çalışmaya dâhil edilen olguların bilgileri geriye dönük olarak hastane arşiv sisteminden elde edildi. Her hastanın bilgilerini kaydetmek üzere bir olgu rapor formu oluşturuldu (**Ek-2**). Bilgiler bu forma ayrıntılı olarak kaydedildi. Olguların T.C. kimlik numarası, adı-soyadı, cinsiyeti, ikametgâh yeri, doğum tarihi, başvuru tarihi, postnatal yaşı (gün), doğum haftası ve doğum ağırlığı (gram) hastane bilgi sisteminden öğrenildi. Topuk kanının alınma tarihleri ve sonuçları not edildi.



Şekil 6. Avrupa Çocuk Endokrinolojisi Derneği (ESPE) rehberine göre konjenital hipotiroidiye yaklaşım şeması (183)

Olgu rapor formuna gebeliğin tekil ya da çoğul olma durumu, annenin yaşı, annede tiroid hastalığı olup olmadığı ve tiroid hastalığı varsa tanının ne olduğu, annenin gebelikte hastalık geçirip geçirmediği ve varsa tanısı, ilaç kullanımı, ameliyat geçirme durumu, ailede tiroid hastalığı olup olmadığı, tiroid hastalığı varsa kimde olduğu ve tanının ne olduğu, anne baba arasında akrabalık öyküsü, göbek bakımında iyotlu antiseptik kullanılıp kullanılmadığı kaydedildi. Perinatal olay ayrıntıları ve Respiratuar Distres Sendromu (RDS) olanlar not edildi. İşitme testinden geçip kalma durumu kaydedildi. KH'nin klinik bulgularına yönelik yakınmalarda letarji, hipoaktivite, hipotoni, beslenme güçlüğü, beslenirken uykuya dalma, kabızlık, karında distansiyon, göbek fıtığı, uzamış sarılık, zayıf sesle ağlama, hipotermi, kutis marmoratus, burun tıkanıklığı, kuru ve kaba cilt yapısı olup olmadığı; fizik muayenede ise özellikle dismorfizm bulguları, guatr, kardiyak üfürüm, umbilikal herni, kaba

yüz ve varsa eşlik eden anomali olup olmadığı araştırıldı. Başvuru sırasındaki vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), baş çevresi (cm) ile birlikte antropometrik verilerin standart deviasyon skorları (SDS) kaydedildi.

Laboratuvar testlerinde tanı anındaki serum sT4 ve TSH değerleri ile beraber serum TG düzeyleri, annede tiroid hastalığı olanlarda TRB-Ab düzeyi; görüntüleme tetkiklerinden USG'de tiroid bezinin lokalizasyonu, volümü, parankim ekojenitesi ve varsa yer kaplayan lezyon varlığı; sintigrafide ise tiroid bezinin lokalizasyonu ve aktivitesi kaydedildi. Merkezimize KH tanısı ve/veya ön tanısı ile başvuran tüm olgulara görüntüleme tetkikleri aynı gün yapılmıştı. Tiroid USG ve/veya tiroid sintigrafisi sonuçlarına göre kalıcı KH tanısı alan hastalar tiroid agenezisi, ektopik tiroid bezi ve tiroid hipoplazisi olarak sınıflandırıldı. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü olanlarda tiroid sintigrafisinde uptake artışı varsa veya akrabalık öyküsü olmayanlarda tiroid sintigrafisinde uptake artışı ile birlikte tiroid USG'de hiperplazi olması durumunda olgular dishormonogenezis olarak kabul edildi. Geri kalan hastalar olası dishormonogenezis veya olası geçici KH hastaları içeren ötopik tiroid sınıflamasında yer aldı. Verilen başlangıç LT4 dozu mcg/kg/gün olarak kaydedildi.

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgular Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisine uygun olarak tedavi başlangıcından 2 ve 4 hafta sonra, ilk 6 ayda ayda bir, 6 ay-1 yaş arası 2 ayda bir, 1-3 yaş arası ve sonrasında 3 ayda bir kontrole çağrılarak takibe alınmıştı. Kontrole gelen olguların her başvurusunda antropometrik ölçümleri yapılmış, serum TSH ve sT4 düzeylerine bakılmıştı.

3.1. Antropometrik Ölçümler

Olguların poliklinik değerlendirmelerinde Charder MS-3500 model dijital ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları, mekanik kumpas ile boyları, mezura ile baş çevreleri ölçülmüştü. Türk çocukları referans alınarak hazırlanan ÇEDD-ÇÖZÜM otomatik yazılım programına hastaların doğum tarihi, muayene tarihi, cinsiyeti, boy, ağırlık ve baş çevresi ölçüm değerleri girilerek SDS ve persentil değerleri saptanmıştı (142).

3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid stimüle edici hormon ve sT4 kemiluminometrik yöntem ile Abbott Architect i2000 marka cihazla hastanemiz merkez laboratuvarında ölçülmüştü. TG düzeyi Alab Ankara Laboratuvarı'nda immunoassay yöntem ile ROCHE cobas 601 marka cihazda; Synlab Ankara Laboratuvarı'nda immunoassay yöntem ile ROCHE cobas E411 marka cihazda ölçülmüştü.

Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör Blokan Antikor düzeyi Synlab Ankara Laboratuvarı'nda radyoimmunassay yöntem ile STRATEC-GAMA READER cihazda; Alab Ankara Laboratuvarı'nda radyoimmunassay yöntem ile TRAC ETİMAX cihazda ölçülmüştü.

Referans Aralıkları

TSH düzeyi: 0,35-4,94 uIU/mL

sT4 düzeyi: 0,7-1,48 ng/dL

TG düzeyi (Electrochemiluminescence Immunoassay "ECLIA" yöntemi):

- SYNLAB' a göre: 3,5-77 ng/mL
- ALAB' a göre: 0-60 ng/mL

TRB-Ab düzeyi: pozitif >14 U/L, negatif < 9 U/L, ara değer 9-14 U/L

3.3. Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid ultrasonografisi hastanemizin Radyoloji Anabilim Dalında Samsung Medison RS80A Prestige (Samsung Medison Co. Ltd., Seul, Kore) ultrason sistemine ait 3-12 MHz frekans aralığında L3-12A geniş bant yüksek çözünürlüklü lineer prob kullanılarak Pediatrik Radyoloji ile ilgilenen aynı öğretim üyesi tarafından yapılmıştır. Tiroid bezi her iki lobu için en uzun longitudinal (D1), ön-arka (D2), transvers (D3) çap ve istmus kalınlığı ayrı ayrı ölçülerek kaydedilmiştir (**Örnek 1**). Ayrıca bez parankim ekojenitesi ve eşlik eden solidistik lezyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Verilen boyut bilgileri ÇEDD-ÇÖZÜM programına girilerek her iki lob ve tüm bez için aşağıdaki formüle göre otomatik oluşturulan mililitre cinsinden volüm bulundu (142).

Elipsoid cisimlerin volüm formülü: en x boy x derinlik x $\pi/6$ (0,523)

Tiroid bez volümünün tüm bez (total) için 0,526–1,849 ml, sağ lob için 0,228–0,931 ml ve sol lob için 0,294–0,959 ml değerleri arasında olması normal kabul edildi (143). Bu değerlerin altında olması hipoplazi, üstünde olması hiperplazi olarak kabul edildi.

Tiroid sintigrafisi hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Siemens syngo.via marka cihaz ve gamma kamera ile 500-750 μ Ci Teknesyum 99m Perteknetat intravenöz enjeksiyonundan 20 dk sonra alınmıştı. Görüntüleme anterior pozisyonda, boyun bölgesi kolimatör görüş alanı içerisine girecek şekilde ve toplam 5 dakikalık görüntüler alınarak yapılmıştı. Görüntüler Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda aynı öğretim üyesi tarafından değerlendirilmiş olup bezin anatomik lokalizasyonu ve aktivite tutulumu (azalmış, artmış, normal) değerlendirilmişti (**Örnek 2**).

Görüntüleme yöntemi ile agenezi, ektopi veya hipoplazi saptanan hastalar disgenezi olarak sınıflanırken, akrabalık öyküsü olup tiroid bezinde artmış aktivitesi olan veya akrabalık olmayıp artmış aktivite ve hiperplazi saptanan olgular dishormonogenezis olarak sınıflandırıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar, normal dağılan değişkenler bakımından bağımsız iki örneklem t testi ile normal dağılmayan değişkenler bakımından ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler arasında bağımsızlık olup olmadığı ki kare analizi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri “ortalama \pm standart sapma”, normal dağılmayan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise “medyan (25-75. persentil)” şeklinde gösterildi. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise frekans (%) ile belirtildi. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 135 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 48'i (%35,6) KH tanısı alırken, 87 (%64,4) olgu sağlıklı olarak değerlendirildi.

4.1. Antropometrik Ölçümler, Demografik ve Klinik özellikler

Toplam 135 olgunun 55'i kız (%40,7), 80'i erkekti (%59,3). Doğum haftası ortalama $38,4 \pm 1,7$ hafta olup 105'i term (%77,8), 30'u pretermdi (%22,2). Doğum ağırlığı ortalaması $3163,5 \pm 474$ gramdı (**Tablo IV**).

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 48 [19 (%39,6) kız; 29 (%60,4) erkek] olgunun ortalama doğum haftası $38,7 \pm 1,7$ hafta olup olguların 40'ı term (%83,3), 8'i pretermdi (%16,7). Doğum ağırlığı ortalaması $3130,1 \pm 455,3$ gramdı (**Tablo IV**).

Sağlıklı 87 [36 (%41,4) kız; 51 (%58,6) erkek] olgunun ortalama doğum haftası $38,2 \pm 1,7$ hafta olup olguların 65'i term (%74,7), 22'si pretermdi (%25,3). Doğum ağırlığı ortalaması $3182,1 \pm 485,6$ gramdı. KH tanısı alan grup ile sağlıklı grup arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, term/preterm oranı ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$), (**Tablo IV**).

Tablo IV. Antropometrik ölçümler, demografik ve klinik özellikler

		Tüm Grup n: 135	Konjenital Hipotiroidi (KH) n: 48	Sağlıklı Grup (SG) n: 87	KH / SG p değeri
Cinsiyet	Erkek	80 (% 59,3)	29 (% 60,4)	51 (% 58,6)	0,984
	Kız	55 (% 40,7)	19 (% 39,6)	36 (% 41,4)	
Doğum Haftası	Preterm	30 (% 22,2)	8 (% 16,7)	22 (% 25,3)	0,349
	Term	105 (% 77,8)	40 (% 83,3)	65 (% 74,7)	
Doğum Haftası		$38,4 \pm 1,7$	$38,7 \pm 1,7$	$38,3 \pm 1,7$	0,138
Doğum Ağırlığı		$3163,6 \pm 474$	$3130,1 \pm 455,3$	$3182,1 \pm 485,6$	0,544

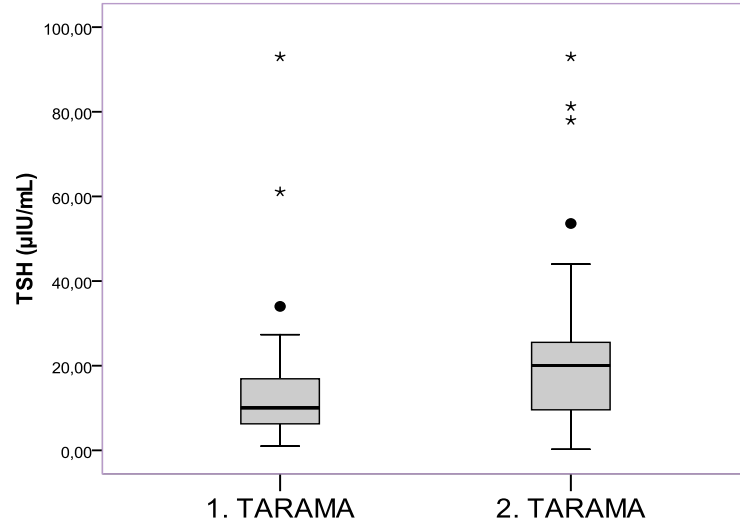
4.2. Topuk Kanı Sayısı, Zamanı ve Düzeyi

Tarafımıza yönlendirilen toplam 135 olgunun 133'ünde birinci kapiller (topuk kanı) TSH sonucuna ulaşıldı. 24 olgunun birinci topuk kanı sonucu yazılmamıştı, 2 olgunun ise birinci ve ikinci topuk kanı sonucuna ulaşılamadı. Geriye kalan toplam 109 olgudan 34'ü KH tanısı alırken, 75'i sağlıklı grup içerisinde yer aldı. Bu 109 olgunun birinci tarama zamanı $5,83\pm 3,45$ gün, TSH düzeyi $11,64\pm 11,75$ $\mu\text{IU/mL}$ 'ydi. KH tanısı alan olguların birinci tarama zamanı 6 gün (4-8), TSH düzeyi $10,22$ $\mu\text{IU/mL}$ (6,47-17,69) idi. Sağlıklı grupta birinci tarama zamanı 4 gün (3-8), TSH düzeyi $7,7$ $\mu\text{IU/mL}$ (6,34-11,09) idi. KH tanısı alan grup ve sağlıklı grupta birinci tarama zamanı arasında istatistiksel anlamlı fark varken ($p=0,023$), TSH düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,08$), (**Tablo V**).

Tüm grupta ikinci TSH tarama sonucu 107 olguda öğrenilebildi. Sonucu öğrenilemeyen 28 hastanın 15'i sağlıklı grupta, 13'ü KH tanısı alan gruptaydı. Sonucu olan 107 olgunun 35'i hasta, 72'si sağlıklı gruptaydı. Tüm olgularda ikinci topuk kanı tarama zamanı $10,76\pm 5,16$ gün, TSH düzeyi $16,31\pm 15,84$ $\mu\text{IU/mL}$ 'ydi. KH'li grupta ikinci tarama zamanı 10 gün (8-14), TSH düzeyi $20,06$ $\mu\text{IU/mL}$ (9,5-25,63) idi. Sağlıklı grupta ikinci tarama zamanı 10 gün (6,25-14), TSH düzeyi $9,06$ $\mu\text{IU/mL}$ (6,48-14,82) idi. KH tanısı alan grup ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında ikinci tarama TSH sonucu açısından istatistiksel anlamlı farklılık varken ($p=0,001$), ikinci tarama zamanı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,714$), (**Tablo V**), (**Şekil 7**).

Tablo IV. Topuk kanı sayısı, zamanı ve düzeyi

		Tüm Grup	Konjenital Hipotiroidi (KH)	Sağlıklı Grup (SG)	KH / SG
		n: 135	n: 48	n: 87	p değeri
1.tarama	Sayı	109	34	75	
	Gün	$5,83\pm 3,45$	6 (4-8)	4 (3-8)	0,023
	TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	$11,64\pm 11,75$	$10,22$ (6,47-17,69)	$7,7$ (6,34-11,09)	0,783
2.tarama	Sayı	107	35	72	
	Gün	$10,76\pm 5,16$	10 (8-14)	10 (6,25-14)	0,714
	TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	$16,31\pm 15,84$	$20,06$ (9,5-25,63)	$9,06$ (6,48-14,82)	0,001



Şekil 7. Konjenital hipotiroidi tanılı olguların 1. ve 2. tarama TSH sonuçları

4.3. Ailede Tiroid Hastalığı ve Akrabalık Öyküsü

Tüm grupta 55 (%40,7) olguda ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. KH'li 48 olgunun 17'sinde (%34,4) ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Dördünde annede hipotiroidi, 4'ünde kardeşte KH, 9'unda ikinci derece akrabada tiroid hastalığı vardı. Sağlıklı gruptaki 87 olgunun 38'inde (%43,7) ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. 19'unda annede tiroid hastalığı, 5'inde kardeşte KH, 14'ünde ikinci derece akrabada tiroid hastalığı vardı. Konjenital hipotiroidili grup ile sağlıklı grup arasında ailede tiroid hastalığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,809$), (Tablo VI).

Tablo V. Ailede tiroid hastalığı ve akrabalık öyküsü

		Tüm Grup n:135	Konjenital Hipotiroidi (KH) n:48	Sağlıklı Grup (SG) n: 87	KH / SG p değeri
Ailede Tiroid Hastalığı	Toplam	55 (% 40,7)	17 (% 35,4)	38 (% 43,7)	0,809
	Anne	23 (% 41,8)	4 (% 23,5)	19 (% 50)	
	Akraba	23 (% 41,8)	9 (% 53)	14 (% 36,8)	
	Kardeş	9 (% 16,4)	4 (% 23,5)	5 (% 13,2)	
Akrabalık öyküsü		29 (% 21,5)	11 (% 22,9)	18 (% 20,7)	0,934

Tüm grupta 29 (%21,5) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. KH tanısı alan 11 (%22,9) olguda, sağlıklı grupta 18 (%20,7) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,934$), (**Tablo VI**).

4.4. İlaç Kullanımı ve İyot Maruziyeti

İyot maruziyeti tüm grupta 16 (%11,9) olguda mevcuttu. Bu maruziyet tüm olgularda göbek bakımı için kullanılan iyot içerikli antiseptik aracılığıyla idi. KH'li olguların 5'inde (%10,4), sağlıklı olguların ise 11'inde (%12,6) iyot maruziyeti vardı. KH tanısı alan grup ile sağlıklı grup arasında iyot maruziyeti açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,916$).

Tüm grupta toplamda 116 (%85,9) olgunun annesi gebelikte ilaç kullanmıştı. KH'li grupta 43 (%89,6), sağlıklı grupta 73 (%83,9) olgunun annesinde ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. KH'li grupta 4 hastanın annesi hipotiroidi nedeni ile LT4, 2 hastanın annesi düşük riski nedeniyle progesteron, 2 hastanın annesi idrar yolu enfeksiyonu sebebiyle antibiyotik, 1 olgunun annesi gestasyonel diyabet nedeni ile insülin kullanmaktaydı.

4.5. Başvuruda Olguların Antropometrik Ölçümleri ve Laboratuvar Verileri

135 olgunun başvuruda ortalama yaşı $19,05 \pm 9,87$ gündü. KH'li grubun hastaneye başvuruda ortalama yaşı $17,31 \pm 9,92$ gün, sağlıklı grubun $20,01 \pm 9,77$ gündü. Hastaneye başvuru yaşı açısından KH tanısı alan grup ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,096$), (**Tablo VII**).

Tüm grubun başvuruda ortalama vücut ağırlığı $3,64 \pm 0,76$ kg, KH'li grubun ortalama vücut ağırlığı $3,47 \pm 0,83$ kg, sağlıklı grubun ortalama vücut ağırlığı $3,74 \pm 0,71$ kg'dı. Başvuruda KH tanısı alan grup ile sağlıklı grubun vücut ağırlığı benzerdi ($p=0,053$), (**Tablo VII**).

Tüm grubun başvuruda ortalama boyu 52,73±2,59 cm, KH'li olguların boyu 52 cm (51-54), sağlıklı grubun boyu 53 cm (51-55) idi. Başvuruda KH tanısı alan grup ile sağlıklı grup arasında boy açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,036), (**Tablo VII**).

Tüm grubun başvuruda ortalama baş çevresi 35,64±1,68 cm, KH'li olguların baş çevresi 35,5 cm (34-36,94), sağlıklı grubun baş çevresi 36 cm (35-37) idi. Başvuruda KH tanısı alan grup ile sağlıklı grubun baş çevresi benzerdi (p=0,157), (**Tablo VII**).

Tablo VII. Antropometrik ölçümler

	Tüm Grup n:135	Konjenital Hipotiroidi (KH) n:48	Sağlıklı Grup (SG) n: 87	KH / SG p değeri
Postnatal Yaş (gün)	19,05±9,87	17,31±9,92	20,01±9,77	0,096
Vücut Ağırlığı (kg)	3,64±0,76	3,47±0,83	3,74±0,71	0,053
Boy (cm)	52,73±2,59	52 (51-54)	53 (51-55)	0,036
Baş Çevresi (cm)	35,64±1,68	35,5 (34-36,94)	36 (35-37)	0,157

Ağırlık bakımından tüm olguların 11'i (%8,1) <3.p, 123'ü (%91,1) 3-97.p arasında ve 1 (%0,7) olgu >97.p olarak saptandı. Boy değerlendirmesinde tüm olguların 2'si (%1,5) <3.p, 131'i (%97) 3-97.p arasında ve 2 (%1,5) olgu >97.p olarak saptandı. Baş çevresi değerlendirmesinde <3.p olan 14 (%10,4), 3-97.p arasında olan 121 (%89,6) kişi vardı ve >97.p olan olgu yoktu (**Tablo VIII**).

Tablo VIII. Antropometrik ölçümlere göre persentil değerleri

	<3.p	3-97.p	>97.p
Vücut Ağırlığı (kg)	11 (% 8,1)	123 (% 91,1)	1 (%0,7)
Boy (cm)	2 (% 1,5)	131 (% 97)	2 (% 1,5)
Baş çevresi (cm)	14 (% 10,4)	121 (% 89,6)	--

Tanı sırasındaki TSH düzeyi tüm grupta $24,33 \pm 41$ $\mu\text{IU/mL}$, KH'li grupta $62,94 \pm 49,33$ $\mu\text{IU/mL}$, sağlıklı grupta ise $3,1$ $\mu\text{IU/mL}$ ($0,77-4,81$) idi. KH tanısı alan grup ile sağlık grup arasında başvuru TSH düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$), (**Tablo IX**).

Başvuruda ortalama sT4 düzeyi tüm grupta $0,93 \pm 0,27$ ng/dL, KH'li grupta $0,63$ ng/dL ($0,22-1,22$), sağlıklı grupta $1,09 \pm 0,14$ ng/dL'ydı. KH'li grupta 30 (%62,5) olgunun sT4 düzeyi başvuruda düşük ($< 0,7$ ng/dL), 18 (%37,5) olgunun normaldi ($> 0,7$ ng/dL). Sağlıklı grupta tüm olguların başvuru sırasındaki sT4 düzeyi normaldi. KH tanısı alan grup ile sağlıklı grubun başvuru sırasındaki sT4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$), (**Tablo IX**).

Tablo IVI. Başvuruda TSH ve sT4 düzeyleri

	Tüm Grup n:135	Konjenital Hipotiroidi (KH) n:48	Sağlıklı Grup (SG) n: 87	KH / SG p değeri
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	$24,33 \pm 41$	$62,94 \pm 49,33$	$3,1$ ($0,77-4,81$)	$< 0,001$
sT4 (ng/dL)	$0,93 \pm 0,27$	$0,63$ ($0,22-1,22$)	$1,09 \pm 0,14$	
Düşük ($< 0,7$ ng/dL)	30 (% 22,2)	30 (% 62,5)	0 (% 0)	$< 0,001$
Normal ($> 0,7$ ng/dL)	105 (% 77,8)	18 (% 37,5)	87 (% 100)	

4.6. Başvuruda Olguların Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 48 olgunun 33'ünde (%68,8) KH'yi düşündüren yakınma; 18 (%37,5) olguda sarılık, 9 (%18,8) olguda emme güçlüğü, 6 (%12,5) olguda kabızlık mevcuttu. Fizik muayenede; 3 (%6,3) olguda kaba yüz, 2 (%4,2) olguda umbilikal herni, 18 (%60) olguda sarılık saptanmıştı. Tanı alan KH'li olguların 2'sinde (%4,1) fizik muayenede guatr vardı (**Olgu 1**), (**Tablo X**).

Sağlıklı grupta 87 olgunun 32'sinde (%36,8) KH'yi düşündüren yakınma; 22 (%25,3) olguda sarılık, 6 (%6,9) olguda emme güçlüğü, 4 (%4,6) olguda kabızlık mevcuttu.

Fizik muayenede 2 (%2,3) olguda kaba yüz, 12 (%40) olguda sarılık, 1 (%1,1) olguda umbilikal herni vardı (**Tablo X**).KH tanısı alan grup ile sağlıklı grup arasında KH'yi düşündürülen bulgulardan olan sarılık açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p= 0,003), (**Tablo X**).

Tüm grupta işitme testinden geçen hasta sayısı 130 (%96,3), işitme testinden kalan hasta sayısı 5 (%3,7)'ti. KH tanısı alan 2 (%4,2), sağlıklı gruptaki 3 (%3,4) olgu işitme testinden kalmıştı. Tüm grupta RDS öyküsü olan hasta sayısı 4 (%3)'tü. KH tanısı alan 1 (%2,1), sağlıklı gruptaki 3 (%3,4) olguda RDS öyküsü mevcuttu. Başvuru anındaki anne yaşı ortalaması tüm grupta 29,11±6,53 yıl, KH tanısı alan grupta 29,75±6,91 yıl ve sağlıklı grupta 28,76±6,33 yıldı.

Tablo X. Başvuruda Olguların Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

		Tüm Grup n:135	Konjenital Hipotiroidi (KH) n:48	Sağlıklı Grup (SG) n: 87
Öykü	Emme güçlüğü	15 (% 11,1)	9 (% 18,8)	6 (% 6,9)
	Sarılık	40 (% 29,6)	18 (% 37,5)	22 (% 25,3)
	Kabızlık	10 (% 7,40)	6 (% 12,5)	4 (% 4,6)
Fizik Muayene	Sarılık	30 (% 22,2)	18 (% 60)	12 (% 40)
	Umbilikal herni	3 (% 2,2)	2 (% 4,2)	1 (% 1,1)
	Kaba yüz	5 (% 3,7)	3 (% 6,3)	2 (% 2,3)

4.7. Konjenital Hipotiroidili Olgularda Tiroglobulin ve TRB-Ab Düzeyi

Konjenital hipotiroidili 48 olgunun 26'sında TG düzeyi bakılabilmişti. Ortalama TG düzeyi 756±738 ng/mL olup olguların 2'sinde normal (%7,7), 24'ünde (%92,3) yüksekti. Olguların hiçbirinde TG düzeyi düşük saptanmamıştı.

Konjenital hipotiroidili olguların 4'ünde annede hipotiroidi öyküsü mevcuttu. Bakılan TRB-Ab düzeyi bu 4 olguda negatifti.

4.8. Tiroid Bezi Ultrasonografisi

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 48 olgudan 44'üne (%91,7) tiroid USG yapılabildiği. Dört (%9) olguda tiroid bezi normal lokalizasyonda görüntülenememişti. Bu 4 olgudan 1'inde tiroid sintigrafisinde agenezi, 3'ünde sublingual yerleşimli ektopik tiroid bezi saptanmıştı. Diğer 40 olgunun tiroid bezi total volümü $1,93\pm 3,7$ ml, sağ lob tiroid bezi $1\pm 1,2$ ml, sol lob tiroid bezi $1\pm 1,9$ ml hesaplandı. 11 olguda (%25) hipoplazi, 20 olguda (%45,5) normal tiroid bezi, 9 olguda (% 20,5) hiperplazi saptanmıştı.

4.9. Tiroid Bezi Sintigrafisi

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 45 (%93,8) olguya tiroid sintigrafisi ile görüntüleme yapılabildiği: 11 (%8,1) olguda normal, 23 (%17) olguda artmış ve 4 (%3) olguda azalmış aktivite tutulumu görüldü. Üç (%2,2) olguda tiroid bezi ektopik (dil kökü) yerleşimli iken, 4 (%2,9) olguda bezde tutulum görülmedi.

4.10. Konjenital Hipotiroidili Olgularda Etiyolojik Sınıflama

Etiyolojik sınıflaması yapılabilen KH'li 45 olgunun birinde (%2,2) agenezi, 3 (%6,7) olguda ektopi, 12 (%26,6) olguda hipoplazi olmak üzere toplam 16 (%35,5) olguda disgenezi saptanırken, 11 (%24,5) olgu ise dishormonogenezis olarak sınıflandırıldı. Kalan 18 (%40) olgu ektopik tiroid gurubunda yer aldı. KH tanısı alan olgularda etiyolojik dağılım **tablo XI** ve **şekil 8**'de gösterilmiştir.

4.11. Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Olgularda Tedavi

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 48 olguya ortalama $12,7\pm 2,5$ mcg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlanmıştı. Dış merkezde tanı alıp tedavi başlandıktan sonra yönlendirilen bir olgu vardı. Bu olguya $11,6$ mcg/kg/gün LT4 tedavisi başlanmıştı.

Tablo XI. Konjenital hipotiroidili olgularda etiyolojik sınıflama (n=45)

ETİYOLOJİ	ULTRASONOGRAFİ	SİNTİGRAFİ
-----------	----------------	------------

1) Tiroid Disgenezi: 16 (% 35,5)

Agenezi: 1 (%2,2)	Bez dokusu izlenmedi	Bez tutulumu yok
Ek topi: 3 (% 6,7)	Bez dokusu izlenmedi	Dil kökü yerleşimli
Hipoplazi: 12 (% 26,6)	Hipoplazi: 11	Azalmış aktivite: 3 Artmış Aktivite: 1 Normal Aktivite: 4 Bez tutulumu yok: 3
	Normal: 1	Azalmış Aktivite: 1

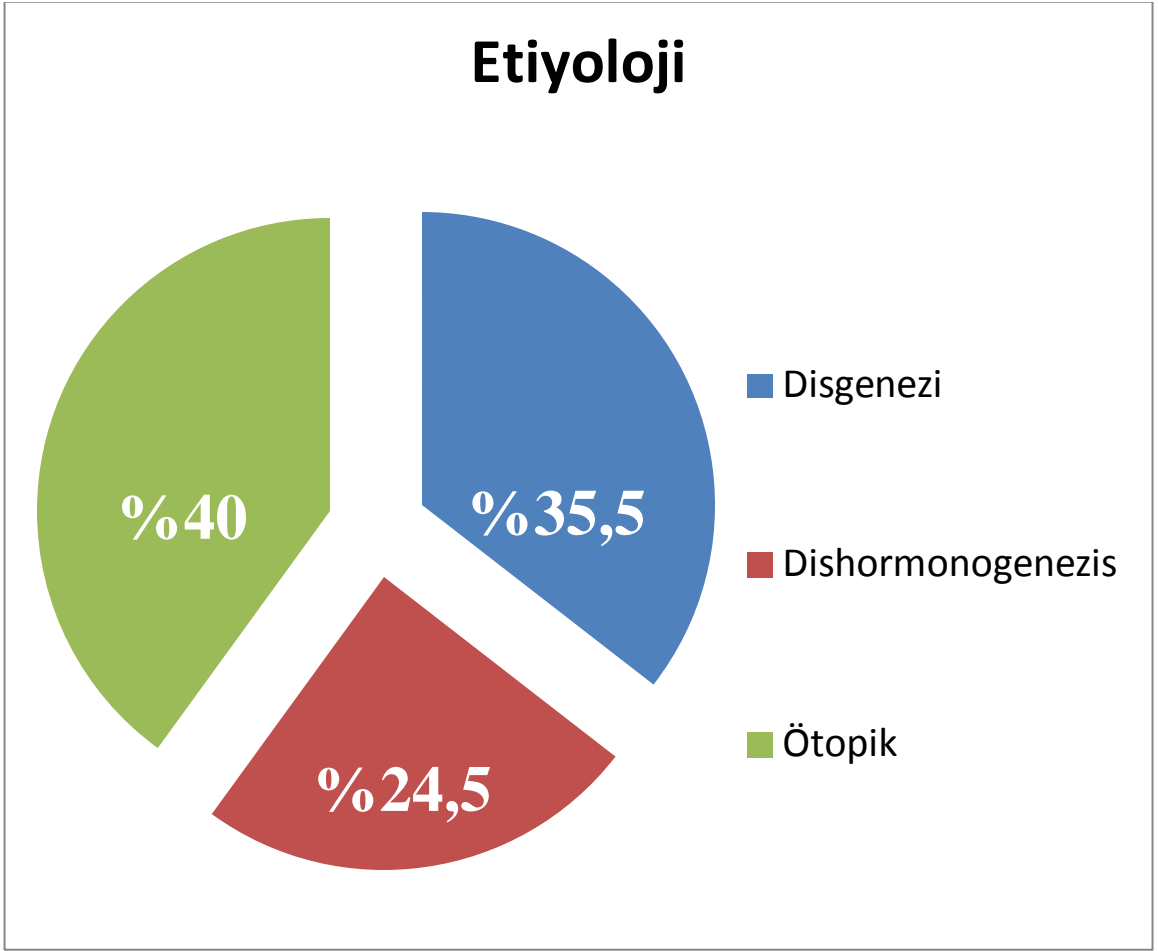
2) Tiroid Dishormonogenezis: 11 (% 24,5)

Akrabalık	Var: 7	Artmış Aktivite: 7
	Yok: 4	Hiperplazi: 4 Artmış Aktivite: 4

3) Ötopik Tiroid: 18 (% 40)

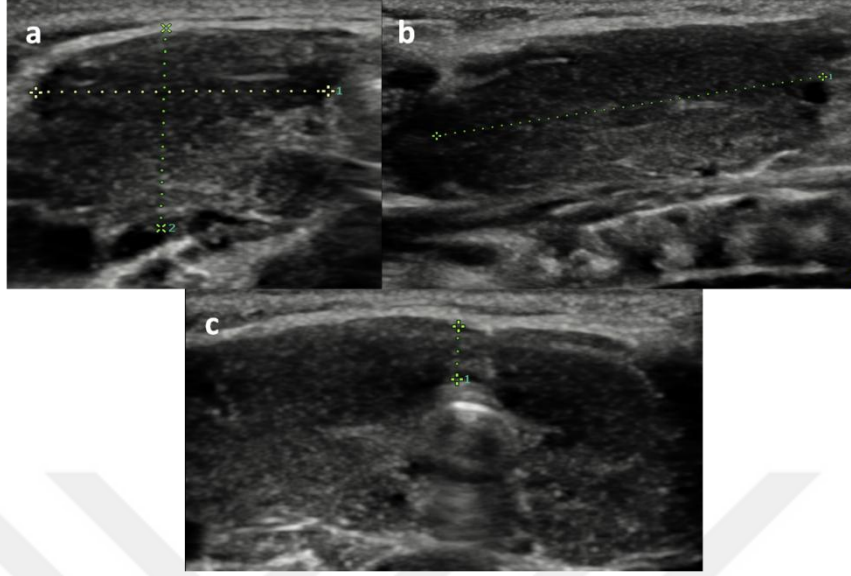
18 olgu	Normal: 10*	Artmış aktivite: 11
	Hiperplazi: 2 Normal: 5	Normal Aktivite: 7

* Sintigrafide tiroid bezinde artmış aktivitesi olan bir olguya USG yapılmamıştı.



Şekil 8. Konjenital hipotiroidili olgularda etiyolojik dağılımı gösteren pasta grafiği

5. OLGU ve ÖRNEKLER



Örnek 1: Konjenital hipotirodi tanısı almış olguya ait tiroid ultrasonografisi:

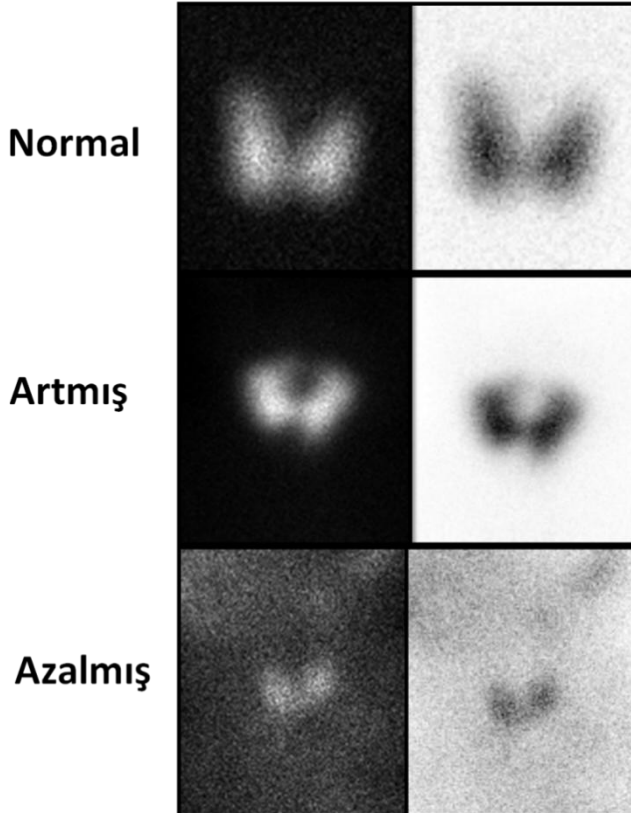
a) Tiroid bezi sağ lob aksiyel plan görüntüsü: ön-arka ve transvers çap

b) Tiroid bezi sağ lob sagittal plan görüntüsü: longitudinal çap

c) İstmus kalınlığı

Tiroid bezi total volümü 8,17 ml, sağ lob 4,84 ml, sol lob 3,33 ml hesaplanmıştır.

USG'ye göre parankimi heterojen olan bez beklenenden büyüktü.



Örnek 2: Tiroid bezi teknesyum-

99m perteknetat sintigrafisi:

Tiroid bezinin anatomik lokasyonu ve teknesyum uptake'ine göre sırasıyla normal, artmış ve azalmış bez aktivitesi gösterilmiştir.



Olgu 1: Fizik muayenede guatr saptanan konjenital hipotiroidili 2 farklı hasta

6. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi çocukluk çağının en sık görülen endokrin hastalığıdır. Tüm dünyada 1/1400 ile 1/2800 oranında görülür (1-6). KH erken tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde değişik derecelerde nörolojik gelişim geriliğine yol açmaktadır (7-12). Tanının doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde konulduğu olgularda tedaviye erken başlanması komplikasyonları önlemektedir. Tedavinin etkin ve ucuz olması tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiştir. Bu amaçla birçok ülkede KH tarama programı uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde 2006 yılından beri KH taraması yapılmaktadır (13). Ülkemizde 2008-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada KH insidansı 1/650 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KH insidansının bölgesel farklılıklar gösterdiği, en sık görüldüğü bölgelerin Akdeniz ve Ege bölgesi olduğu, en az Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde görüldüğü belirlenmiştir. KH insidansı Akdeniz bölgesinde 1/250, Ege bölgesinde 1/373, Güneydoğu Anadolu bölgesinde 1/996 ve Doğu Anadolu bölgesinde 1/807 bulunmuştur (42). Kara ve ark. 2008-2010 yılları arasında Karadeniz bölgesinin 6 ilini (Tokat, Çorum, Amasya, Sinop, Ordu, Samsun) kapsayan geriye dönük çalışmalarında KH insidansı 1/600 olarak bildirilmiştir. Bu 6 il arasındaki KH dağılımında farklılık saptanmamıştır (144). Çevresel faktörler ve demografik yapı gibi etmenler KH görülme insidansının bölgeler arasında farklılık göstermesine sebep olmaktadır. Biz bu çalışmayla ulusal KH tarama programından endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen olgularda geriye dönük olarak Aydın ilinde KH tanı oranını ve etiyolojik dağılımını saptamayı amaçladık. Çalışmamızda yaklaşık 2 yıllık zaman dilimindeki yönlendirilen toplam 135 olgunun 48'i (% 35,6) KH tanısı almıştı. Bu oran Adana ilinde Mayıs 2012-Haziran 2016 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada %17,9; Ankara ilinde Mayıs 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında yapılan başka bir çalışmada %44 olarak bildirilmiştir (145, 146).

Çalışmamızda KH tanısı alan olgulardan yaklaşık 2/3'ü erkekti. 1984 yılında 811.917 yenidoğan ile yapılan çok merkezli bir çalışmada KH'nin kızlarda yaklaşık 2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (43). 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada kız olmanın kalıcı KH riskini 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (147). Buna karşın çalışmamızda erkek olanlarda KH daha sık görüldü. Son dönem yapılan benzer çalışmaların birçoğunda bizim verilerimize uyan sonuçlar bildirilmiştir. 2009, 2013, 2014 ve 2018 yıllarında yapılan

çalışmalarda sırasıyla %51 (n: 194), %54,2 (n: 48), %52 (n: 550) ve %53,8 (n: 223) oranında erkek KH'li olgu bildirilmiştir (145, 148-150). Kız çocuklarda disgenezinin daha sık olduğu bilindiğinden ve çalışmamızda disgenezi göreceli olarak az saptandığından erkek sıklığının daha fazla olmasının disgenezi dışı nedenlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde, dünya çapında genel olarak kabul gördüğü gibi doğumdan sonraki 3. ve 5. günler arasında topuk kanı alınması önerilmektedir (44, 132). Çalışmamızda üçüncü günden önce birinci topuk kanı alınan 34 olgudan 15'inde TSH sonucu yazılıydı. Bu 15 olgunun hepsinde TSH değeri 5,5 µIU/ml'den yüksekti; bu olgulardan yalnızca 1 tanesi bakılan venöz TSH ile KH tanısı almıştı. Üçüncü ve beşinci günler arasında topuk kanı alınan 53 olgudan 51'inde TSH sonucu yazılıydı. Sonucu yazılı 51 olgunun 49'unda TSH değeri 5,5 µIU/ml'den yüksekti. Bu 49 olgudan ise 16'sı KH tanısı almıştı. Üçüncü günden önce bakılan topuk kanında %94 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır. Önerilen 3.ve 5. günler arasında alınan topuk kanı için bu oran %68 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız topuk kanının önerilen zamanında alınmasını desteklemektedir. Üçüncü günden önce alınan topuk kanında fizyolojik olarak TSH düzeyi yüksek olduğundan yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Taramanın etkinliğinin artırılabilmesi için taramanın klavuzlara uygun olarak uygulanması önemli bir noktadır. Topuk kanının 5. günden sonra alınmasının kalıcı KH tanısı için yalancı pozitiflik oranını arttırması beklenmez ancak tanı gecikmesinin olası komplikasyonları açısından risk oluşturur. Çalışmamızda olguların %35'inde birinci topuk kanına 5. günden sonra bakılmıştı. Yapılan çalışmaların birçoğunda birinci topuk kanı tarama zamanı yaklaşık 10. gün olarak görülmektedir (145, 151). Tarama zamanındaki gecikme son yıllarda artan prematüre doğum oranı ve bunla ilişkili aksaklıklara bağlı olabilir. Birinci topuk kanında yüksek TSH saptanması ya da uygunsuz numune olması durumunda ikinci topuk kanı alınmaktadır. Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) olgularda birinci topuk kanı TSH düzeyi normal olsa dahi ikinci topuk kanı taramasının yapılması gerektiği bildirilmiştir (154).

Konjenital hipotiroidi tarama programlarında değişen oranlarda yalancı pozitiflik görülmektedir. Farklı programlarda geri çağırma oranları %0,01 ile %13,3 arasında değişmektedir. Bu geniş aralıktaki farklılığın arkasında tarama programı protokolü (TSH, T4 veya her ikisinin kullanımı), protokolde kabul gören eşik değerler, farklı laboratuvar

tekniklerin kullanılması, tarama yapılan bölgedeki sosyokültürel değişkenler, tarama yapılan alanın büyüklüğü, bölgedeki iyot durumu ve insan kaynaklı hatalar yer almaktadır (149). Kuşdal ve ark.'nın çalışmasında kapiller topuk kanı TSH düzeyi ile yapılan taramada eşik değer 15 mIU/L alınmış ve geri çağırılma oranı %13,3 saptanmıştır (159). Zeinalzadeh ve ark.'nın çalışmasında ise geri çağırılma oranı %2,5 saptanmıştır. Çalışmalarında geri çağırılma oranı, TSH eşik değerinin 20 mIU/L olarak alındığı 2008 yılında %1,9 iken 15 mIU/L'ye düşürüldüğü 2009 ve 2010 yıllarında sırasıyla %2,8 ve %3,8 olarak belirtilmiştir (153). Dorreh ve ark.'nın 2006-2012 yılları arasında kapsayan çalışmasında, venöz TSH eşik değeri 5 mIU/L kabul edildiğinde geri çağırılma oranı %4,8 ve yalancı pozitiflik %1,2 saptanmıştır (155).

Çalışmamızda birinci ve ikinci topuk kanı TSH düzeyi ortalaması KH'li olgularda sağlıklı olgulara göre daha yüksek olmakla birlikte, birinci topuk kanı TSH düzeyi için KH'li olgular ile sağlıklı grup arasında fark saptanmadı. İkinci topuk kanı TSH düzeyi için bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. KH'li olgularda ikinci topuk kanı TSH düzeyi ilk bakılına göre yüksek bulunurken sağlıklı grupta birinci-ikinci TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlarımıza dayanarak birinci ve ikinci topuk kanı TSH düzeyi arasında anlamlı yükselme olmayan olgularda venöz TSH düzeyinin normal beklenen öngörüsü oluşturulabilir ancak yine de topuk kanı TSH düzeyi normalin üzerinde olduğu için venöz TSH düzeyine bakma gerekliliği ortadan kalkmamaktadır. Bu konuyu vurgulayan literatürde benzer bir çalışmaya rastlamadık.

Konjenital hipotiroidinin ailesel faktörlerle ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Şirin ve ark.'nın çalışmasında istatistiksel anlamlılığı kanıtlanmış bu faktörler için en kilit değişkenler akrabalık, ailede mevcut tiroid hastalığı ve KH'li kişi olması gösterilmiştir. Çalışmalarında yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda KH'li bebek olma riskini akrabalık olmasının 3 kat, ailede tiroid hastalığı varlığının 3,2 kat, ailede KH öyküsünün 4,7 kat arttırdığı belirtilmiştir (152). Başka bir toplum tabanlı olgu kontrol çalışmasında ailede tiroid hastalığı öyküsü ile bebekte KH varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen KH'li olgularda kontrol grubuna göre aile öyküsü daha fazla bulunmuştur (147). Dorreh ve ark.'nın çalışmasında KH'li olguların %14'ünde ailede tiroid hastalığı, %5,3'ünde annede tiroid hastalığı öyküsü belirtilmiştir. KH ile ailede tiroid hastalığı

ve KH'li kişi öyküsü olmasının anlamlı ilişkisi bulunmuştur ($p=0,037$), (155). Çalışmamızda sağlıklı grup ile KH'li grup arasında ailede tiroid hastalığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum bahsi geçen çalışmalarla uyumsuzdur. Bu duruma birçok olayın neden olabileceği düşünülmüştür. Birincisi, ailedeki tiroid hastalığının çoğu aile tarafından detaylandırılmaması nedeni ile tiroid hastalığının cinsi belirlenememiştir. Bu nedenle de iki grup arasında karşılaştırılan veri homojen olmayabilir. İkincisi ailelerde ve akrabalarda tanı konulmamış olası tiroid hastalığının da verileri etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda anne-baba arasında akrabalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akrabalık oranı bölgesel, kültürel ve etnik özelliklere göre farklılık göstermektedir. Olivieri ve ark.'nın yaptığı çalışmada KH'li olgularda akrabalık oranı Afrikalılarda %24, Asyalılarda %13, Hispaniklerde %9, İtalyanlarda %2, Batı Avrupalılarda %1,6 bulunmuştur (105). Şirin ve ark.'nın Ankara ilinde yaptıkları çalışmada KH'li olguların %50'sinde ebeveynlerde kan bağı olduğu bildirilmiştir (152). Bizim çalışmamıza benzer bir sonuçla Dorreh ve ark.'nın İran'da yaptığı çalışmada KH'li olgularda anne ve baba arasında akrabalık oranı %26 (105/414) olarak bulunmuş ve akrabalık öyküsü ile KH arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (155). Buna karşın Hemati ve ark.'nın İran'ın farklı bir bölgesinde yaptığı çalışmada KH'li olguların %63,5'ünde birinci derece, %37,3'ünde ikinci derece akrabalık olduğu belirtilmiştir (156).

Çalışmamızda iyot maruziyeti mevcut olan tüm olgularda bu maruziyet göbek bakımında antiseptik amaçlı kullanılan povidon-iyot çözeltisi aracılığıyla idi. J. Bauer ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yüksek iyot içeren topikal iyot bazlı antiseptik, antitiroid amaçlı kullanılan ilaçlar ve radyokontrast maddelerin kullanımının hipotiroidiye neden olduğu belirtilmiştir (157). Abduljabbar ve ark.'nın çalışmasında iyot fazlalığı ya da eksikliği geçici hipotiroidi nedenleri arasında gösterilmiştir ve iyot fazlalığı için de povidon-iyot çözeltisi nedenlerden biri olarak bahsedilmiştir (158). Kara ve ark.'nın Karadeniz Bölgesi'nde yaptığı çalışmada, iyot fazlalığının genellikle yaklaşık 10 gün süren Wolff-Chaikoff etkisiyle geçici hipotiroidizmi indüklediği ve bunun iyot içeren antiseptikler, iyotlu kontrast madde ve amiodaronun kullanımından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (144). Çalışmamızda KH'li olguların 5'inde (%10,4) iyot maruziyeti mevcuttu. Bu olgularda iyot fazlalığına bağlı geçici hipotiroidi olabileceği düşünüldü. Göbek bakımında antiseptik amaçlı povidon-iyot içeren

çözelti kullanımını KH'ye neden olabileceği için bu konuda farkındalık oluşturulması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda olguların yaklaşık üçte biri ilk 14 gün içerisinde tarafımıza başvurmuştu. Kor ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaneye başvuru ortalama yaşı tüm grupta $24,54 \pm 13,46$ (4-168) gün, KH'li grupta $19,87 \pm 7,63$ (4-51) gün, sağlıklı grupta $26,40 \pm 15,12$ (7-168) gün; ilk bir ay içerisinde tanı alma oranı ise %88,4 olarak belirtilmiştir (145). Peltek Kendirci ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı $19,7 \pm 8,30$ (5-60) gün olup çalışmamıza benzerlik göstermektedir (146). Kuşdal ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı $38,1 \pm 58$ (4-342) gün olarak belirtilmiştir. Çalışmalarında birinci topuk kanı alınma zamanı ve tedavi başlanma zamanı arasında geçen sürenin $35,6 \pm 58,6$ gün olduğu belirtilerek, zamanın çoğunun topuk kanı sonuçlarının değerlendirilmesi ve olguların geri çağrılarak hastaneye yönlendirilmesi sürecinde kaybedildiği bildirilmiştir (159). Erken tanı ve tedavi tarama programının en önemli amacıdır. Bongers-Schokking ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk 13 gün içerisinde KH tanısı konularak uygun dozda tedavi başlanan olgularda sağlıklı gruba göre nörogelişimsel fark olmadığı bildirilmiştir (160). LaFranchi ve ark.'nın 11 farklı çalışmanın verilerini analiz ettikleri çalışmalarında, ilk 30 günde KH tanısı alarak tedavi başlanan olguların ortalama IQ skorunun, 30 günden sonra KH tanısı alarak tedavi başlanan olgulara kıyasla 15,7 puan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (137). Tarım ve ark.'nın tarama programı öncesi 1000 KH'li olgunun verilerini değerlendirerek yaptıkları çalışmalarında ilk bir ayda KH tanı oranının %3,1 kadar düşük olduğu rapor edilmiştir (161). Eren ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tarama öncesi KH ortalama tanı yaşı 292 gün, tarama programı sonrası 35,2 gün olarak belirlenmiştir (174). Tarama programı sonrası tanı zamanı anlamlı olarak daha erkene kaymakla birlikte birçok çalışmanın ortak sonucu, asıl hedeflenen ilk iki hafta içerisinde tanı alma oranının hala çok düşük olduğu yönündedir.

Çalışmamızda KH'li grupta venöz TSH değeri sağlıklı gruba göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Hemati ve ark.'nın çalışmasında KH'li olgularda ilk ölçüm ortalama TSH düzeyi $42,26 \pm 46,86$ mIU/L olarak saptanmıştır (156). Peltek Kendirci ve ark.'nın çalışmasında ortalama venöz TSH düzeyi KH'li olgularda $55,2 \pm 33,5$ µIU/mL (0,77-4,81) idi (146). Bezen ve ark.'nın çalışmasında tanı anındaki venöz TSH kalıcı hipotiroidili grupta $47,6 \pm 34,1$ mIU/mL, geçici hipotiroidili grupta $38,9 \pm 51,2$ mIU/mL belirtilmiştir (150). Kor ve

ark.'nın çalışmasında venöz TSH toplamda $15,89 \pm 28,69$ $\mu\text{IU/mL}$, KH'li grupta $67,26 \pm 34,38$ $\mu\text{IU/mL}$ ve sağlıklı grupta $3,26 \pm 1,09$ $\mu\text{IU/mL}$ 'ydi (145). Kiess ve ark.'nın hipotiroidizm saptanan 223 hastayı kapsayan çalışmasında ortalama venöz TSH düzeyi $67,26$ $\mu\text{IU/mL}$ (10,7-100) olarak belirtilmiştir (162). Çalışmamızda, tanı anındaki venöz TSH düzeyleri literatürdeki birçok çalışmayla benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda ortalama sT4 düzeyi KH'li olgularda sağlıklara göre düşüktü. KH'li grupta sT4 düzeyi düşük olgu sayısı sT4 düzeyi normal olgu sayısından fazla saptandı. Sağlıklı gruptaki olguların tümünde sT4 düzeyi normaldi. Bezen ve ark.'nın çalışmasında KH'li grupta sT4 düzeyi $0,98 \pm 0,32$ ng/dL bulunmuştur (150). Kor ve ark.'nın çalışmasında KH tanısı alan 223 hastanın ortalama sT4 düzeyi $0,61$ ng/dL (0-1,4) idi (145). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi KH'li olguların tanı anındaki sT4 düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda KH'li olguların yaklaşık yarısında bakılan TG düzeyi büyük oranda yüksek saptanmıştı. Olguların hiçbirinde TG düzeyi düşük saptanmamıştı. Kara ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tiroglobülin düzeyinin geçici KH'li grupta kalıcı KH'li gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu sonucun geçici KH'li grupta iyot eksikliği veya iyot organifikasyon defeklerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (144). TG düzeyi agenezi, hipoplazi ve TG sentez defektinde düşük, ektopide hafif yüksek, dishormonogeneziste çok yüksek bulunmaktadır (163, 164). Çalışmamızda disgenezi dışı 32 olgudan 18'ine TG bakılmıştı. Literatürle uyumlu olarak bu 18 olgunun 17'sinde TG düzeyi yüksek olarak bulundu. Literatürden farklı olarak disgenezi grubunda bulunan 13 olgudan TG bakılan 8'inde (1 ektopi, 7 hipoplazi) TG düzeyi düşük değildi. Bu durum TG düzeyi için kabul edilen laboratuvar referans değerleriyle ilişkilendirilmiştir.

TRB-Ab transplasental geçişinden kaynaklanan maternal antikör aracılı konjenital hipotiroidi, KH'nin yaklaşık %5'ini oluşturur (165). Çalışmamızda annede hipotiroidi öyküsü olup TRB-Ab bakılan KH'li olguların hepsinde TRB-Ab negatifti. Brown ve ark.'nın yaptığı çalışmada annesinde tiroid hastalığı olan 9 olguda TRB-Ab pozitif bildirilmiştir (166). Bahsi geçen çalışmada bizim metodumuza benzer şekilde yalnızca annede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda TRB-Ab bakılmıştır. Literatürde tüm KH'li olgularda TRB-Ab'un bakıldığı

çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan Bona ve ark.'nın İtalya'da yaptıkları çalışmada TRB-Ab pozitifliği %5,5, Bogner ve ark.'nın Almanya'da yaptıkları çalışmada ise TRB-Ab pozitifliği %8,5 oranında bulunmuştur (167, 168). KH tanısı alan olgularda etiyojolojiyi tanımlamak adına yalnızca annede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda değil, annede tanı konulmamış tiroid hastalığı ihtimaline karşı rutinde TRB-Ab bakılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da ultrasonografide hipoplazi saptandığı halde sintigrafide tutulum gözlenmeyen 3 olguda bu durumun transplasental TRB-Ab ilişkili veya daha nadir olan doğumsal sorunlara bağlı olabileceği (iyot tutulum defekti veya TSH reseptör mutasyonu) düşünüldü.

Konjenital hipotiroidinin klinik bulguları erken dönemde genellikle mevcut değildir. Bu durumun en önemli nedeni maternal tiroid hormonlarının plasentadan geçerek bebeğe olan koruyucu etkilerden kaynaklanmaktadır. Büyük dil, kısık sesle ağlama, kaba yüz, göbek fitiği, hipotoni, soğuk eller ve ayaklar gibi klasik özelliklerin birçoğu başta göze çarpmaz ve zaman içinde gelişir. Etkilenen bebeklerde sıklıkla büyük ön fontanel ve/veya arka fontanel görülür. Bu bulgulara ek olarak yenidoğanda KH tanısını düşünmeyi gerektiren spesifik olmayan bulgular olarak uzamış konjuge olmayan hiperbilirubinemi, 42 haftadan daha uzun gebelik, kabızlık ve hipotermi görülebilmektedir (158). Çalışmamızda KH tanısı alan olgularda KH'yi düşündüren fizik muayene bulguları ve yakınmalar içinde çoğunluğunu sarılık oluşturmaktaydı. Tarım ve Yordam'ın yaptığı çalışmada tarama programından önce 1964 ve 1989 yılları arasında KH'li olguların hastaneye en sık başvuru nedeni olarak büyüme geriliği (%26,7) ve konuşma bozukluğu (%21,4) gösterilmiştir (161). Karamizadeh ve ark.'nın çalışmasında KH'li olgulara en fazla eşlik eden klinik bulgunun %73 (31/43) oranla uzamış sarılık olduğu ve bir (%2,3) olguda guatr saptandığı bildirilmiştir (169). Özgelen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 2007 yılından sonra KH'li olguların hastaneye en sık başvuru nedeninin %28,5 oranla uzamış sarılık olduğu bildirilmiştir (170). KH'yi düşündüren klinik bulgular tanı alan hastalarımızın çoğunluğunda mevcuttu. Bu bulgulardan en sık görüleni sarılıktı. Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran yenidoğanlarda başta uzamış sarılık olmak üzere fizik muayene ve klinik bulguların konjenital hipotiroidiyi düşündürmesi halinde tiroid fonksiyon testlerine bakılması hastalığın erken tanınması açısından önemli bir yere sahiptir.

Tiroid disgenezisi genellikle sporadiktir ve çoğu vakanın altında yatan neden bilinmemektedir. Tiroid bezi oluşumunda rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin her biri diğer organ sistemlerinin gelişmesinde de rol almaktadır. Bu genlerde oluşacak mutasyonlar sonucu ek konjenital bozukluklar eşlik edebilir. NKX2.1 genindeki mutasyonlarda KH ile birlikte interstisyel akciğer hastalığı görülebilmektedir (54). Çalışmamızda RDS öyküsü olan KH'li olgudan bu nedenle genetik NKX2.1 geni dizi analizinin yapılması planlanmıştır. Pendrin tiroid foliküler hücresi yanı sıra kohlea apikal yüzeyinde transmembran protein olarak görev aldığı için *SLC26A4* genindeki mutasyonlar sonucu KH ve sağırılığın bir arada görüldüğü Pendred Sendromu gelişebilmektedir (57). Çalışmamızda KH tanısı alan ve işitme testinden kalan olgulardan *SLC26A4* geni dizi analizinin yapılması planlanmıştır.

Çalışmamızdaki KH'li olguların etiyolojik sebeplerinden %40'ı ötopik tiroid bezi ile ilişkili iken tiroid disgenezisinin sıklığı %35,5 ve dishormonogenezisi sıklığı %24,5 olarak bulunmuştur. Bekhit ve ark.'nın Ocak 2003-Aralık 2011 tarihleri arasında 248 hasta ile Mısır'da yaptığı çalışmada olguların 161'i (%65) disgenezi (107 ektopik, 28 agenezi, 26 hipoplazi), 87'si (%35) dishormonogenezis tanısı almıştır (171). Oron ve ark.'nın 2000-2012 yılları arasında 142 hasta ile İsrail'de yaptığı çalışmada olguların 58'i (%41) disgenezi [22 (%15,5) ektopik tiroid bezi ve 36 (%25,5) agenezi], 84'ü (%59) dishormonogenezis tanısı almıştır (172). Bezen ve ark.'nın Ocak 2007-Haziran 2013 tarihleri arasında 48 olgu ile Edirne ilinde yaptığı çalışmada olguların 12'si (%52,2) disgenezi (8 hipoplazi, 4 ektopi), 11'i (%47,8) dishormonogenezis tanısı almıştır (150). Son olarak Ankara'da 48 olgu ile yapılan yakın zamanlı bir çalışmada 16 (%33,3) olgu disgenezi [14 (%29,16) hipoplazi, 1 (%2,01) agenezi, 1 (%2,01) ektopi], 16 (%33,3) olgu dishormonogenezis ve 16 (%33,3) olgu "olası dishormonogenezis ve geçiçi hipotiroidi" tanısı almıştır (173). Literatürde KH'li olgularda etiyolojik dağılımı belirlemeyi amaçlayan çok sayıda çalışma mevcuttur. Etiyolojik dağılım multiparametrik değişkenlere bağımlı olduğundan yapılan çalışmalar arasında disgenezi, dishormonogenezis ve ötopik tiroid oranları çok değişkendir. Bu değişkenliklerin en önemli nedeninin tanımlama olduğu düşünülmüştür. Disgenezi tanımlanırken bazı çalışmalarda ultrasonografik, bazılarında sintigrafik verilerin kullanılması; çalışmamızda olduğu gibi dishormonogenezis tanısının moleküler olarak doğrulanmamış olması etiyolojik dağılımı önemli ölçüde etkiler. Lokal ve ulusal daha geniş ölçekli çalışmalar bu konudaki bilgilerimizi

arttıracaktır. Ancak ötopik olguların oranının çalışmamızda çok sık saptanması KH etiyojisinde geçici nedenlerin sık rastlanan önemli bir neden olabileceğini düşündürmüştür.

Konjenital hipotiroidide LT4 tedavisinin 10-15 mcg/kg/g'den başlayarak 16 yaş üzerinde 1,7 mcg/kg/g'e kadar azaltılması önerilmektedir (157). Dorreh ve ark.'nın yaptığı çalışmada kalıcı KH'li grupta LT4 tedavi dozu 30,93±13,25 mcg/gün; geçici KH'li grupta 31.04±12.46 mcg/gün saptanmıştır (155). Bezen ve ark. çalışmasında kalıcı KH'li grupta LT4 tedavi dozu 8,4±2,7 mcg/kg/gün; geçici KH'li grupta 7,7±2,2 mcg/kg/gün olarak belirtilmiştir (150). Bizim çalışmamızda LT4 başlangıç tedavi dozları literatürle uyumlu olarak 10-15 mcg/kg/g dozunda saptanmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır: (i) Hasta gruplarındaki etiyojik dağılım görüntüleme bulguları ve akrabalık ilişkisine göre yapılmıştır. Dishormoneenezisin kesin tanısı için gerekli moleküler analiz testleri yapılamamıştır, (ii) İdrarda iyot atılımına bakılmamış olup iyot fazlalığı veya iyot eksikliği vakaları gösterilememiştir, (iii) Olguların hepsinin 3 yıllık izlemi olmadığından kalıcı veya geçici hipotiroidi durumları ilgili yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak KH'nin en sık saptanabilir nedenlerini disgenezi ve dishormonogenezi oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık yarısında tiroid bezinin ötopik olması geçici KH nedenlerinin tahmin edilenden daha fazla olabileceğini düşündürmüştür. Olguların yaklaşık 1/3'üne ilk 2 haftada tedavi başlanabildiği göz önüne alındığında taramadan hasta yönlendirmenin daha hızlı olması gerektiği ve bu konuda iyileştirmelere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

7. SONUÇLAR

- 1) Üçüncü günden önce alınan topuk kanı TSH düzeyinde yüksek oranda yalancı pozitiflik saptandı.
- 2) KH'li olgulardaki birinci topuk kanı TSH düzeyi sağlıklı olgularinkine benzerken, ikinci topuk kanı daha yüksek saptandı.
- 3) Ailede tiroid hastalığı ve kan bağı varlığının KH ile ilişkisi saptanmadı.
- 4) KH tanısı alan olgulardan yaklaşık 2/3'ü erkekti.
- 5) Topuk kanı TSH düzeyi yüksek çıkıp yönlendirilen olguların yaklaşık üçte biri ilk 14 gün içerisinde tarafımıza başvurmuştu.
- 6) KH'li olguların 5'inde (%10,4) göbek bakımında antiseptik amaçlı kullanılan povidon-iyot çözeltisi aracılığıyla iyot maruziyeti vardı.
- 7) KH'yi düşündüren klinik bulgular hastaların çoğunluğunda mevcuttu; en sık görülen sarılıktı, olguların birinde sağırılık birinde RDS öyküsü mevcuttu.
- 8) KH'li olgularda sağlıklılara göre venöz TSH yüksek, sT4 düşük saptandı.
- 9) KH'li olguların hiçbirinde disgenezi grubu dâhil olmak üzere TG düzeyi düşük saptanmadı.
- 10) Annede hipotiroidi öyküsü olan KH'li olgularda TRB-Ab negatifti.
- 11) KH'li olguların etiyolojik sebeplerinden %46,7 ötopik tiroid, %28,9 tiroid disgenezisi ve %24,4 tiroid dishormonogeneziydi.

ÖZET

KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANILI OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada ulusal konjenital hipotiroidi (KH) tarama programından endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017-Temmuz 2019 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'na yönlendirilen toplam 135 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bilgileri, ultrasonografi ve sintigrafi sonuçları geriye dönük olarak hastane arşiv sisteminden elde edildi.

Bulgular: Toplam 135 olgunun 48'i (%35,6) konjenital hipotiroidi tanısı aldı. KH'li hastaların 19'u (%39,6) kız; 29'u (%60,4) erkekti. Ortalama doğum haftası $38,7 \pm 1,7$ hafta; 40'ı term (%83,3), 8'i preterm (%16,7). Ortalama doğum ağırlığı $3130,1 \pm 455,3$ gramdı. Hastaların 4'ünde (%23,5) annede, 17'sinde (%34,4) ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü 11 (%22,9) hastada vardı ve sağlıklı olgulara göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,934$). Hastaların 5'inde (%10,4) göbek bakımı için kullanılan topikal povidon-iyot içerikli antiseptik sebebiyle iyot maruziyeti vardı. Birinci ve ikinci topuk kanı alınma zamanı sırasıyla 6 gün (4-8) ve 10 gündü (8-14). Tedavi başlanma zamanı ortalama $17,31 \pm 9,92$ gündü. Serbest T4 düzeyi 30 (%62,5) hastada düşüktü. 27 (%56,2) hastada hipotiroidiyi düşündüren klinik bulgu ve 2 (%4,1) olguda fizik muayenede guatr saptanmıştı. TG bakılan 26 hastanın ortalama düzeyi 756 ± 738 ng/mL'ydi; 2'sinde (%7,7) normal, 24'ünde (%92,3) yüksek bulundu. Annede tiroid hastalığı olan 4 hastada TRB-Ab negatifti. Yapılan görüntüleme tetkikleri sonuçları ve akrabalık ilişkisine göre 48 KH'li olgunun 45'inde etiyolojik neden bulundu: 16'sı (%35,5) disgenezi [1 (%2,2) agenezi, 3 (%6,7) ektopi, 12 (%26,6) hipoplazi], 11'i (%24,5) dishormonogenezis, 18'i (%40) ötopik tiroid tanısı aldı. KH tanısı alan olgulara $12,7 \pm 2,5$ mcg/kg/gün dozunda LT4

tedavisi başlanmıştı. Tanı alan olgularda tedavi başlanma zamanı %30,4'ünde ilk 14 gün içerisinde, %93,3'ünde ilk 30 gün içerisindeydi.

Sonuç: Konjenital hipotiroidinin en sık saptanabilir nedenlerini disgenezi ve dishormonogenezi oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık yarısında tiroid bezinin ötopik olması geçici KH nedenlerinin tahmin edilenden daha fazla olabileceğini düşündürmüştür. Olguların yaklaşık 1/3'üne ilk 2 haftada tedavi başlanabildiği göz önüne alındığında taramadan hasta yönlendirmenin daha hızlı olması gerektiği ve bu konuda iyileştirmelere ihtiyaç olduğu düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidi, neonatal tarama programı, etiyooloji

İletişim Adresi: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Aydın/TÜRKİYE, **E-mail:** deniizcardak@gmail.com

SUMMARY

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Aim: The aim of this study was to evaluate cases referred from the congenital hypothyroidism (CH) newborn screening program.

Material and Method: 135 cases that referred to Aydın Adnan Menderes University Medical School Department of Pediatric Endocrinology between January 2017–July 2019 were included in the study. The demographic, clinical and laboratory features of the cases, and thyroid imaging (ultrasonography and sintigraphy) results were collected from the hospital records.

Findings: 48 of 135 cases (35.6%) were diagnosed as CH. 19 (39,6%) of CH patients were girls and 29 (60.4%) were boys. Mean birth week was 38.7 ± 1.7 week; 40 were term (83.3%), 8 were preterm (16.7%). Mean birth weight was 3130.1 ± 455.3 gr. Mother of 4 patients (23.5%) has thyroid disease and 17 patients (34.4%) has thyroid disorder family history. 11 patients (22.9%) have consanguinity between the parents. Five patients (%10.4) had iodine exposure due to topical povidone-iodine containing antiseptic used for umbilical care. Time of first heel stick test was 6 day (4-8) and second heel stick test was 10 day (8-12). The mean onset of treatment was 17.31 ± 9.92 days. Free T4 levels were low in 30 (62.5%) patients. Clinical findings suggesting hypothyroidism were detected in 27 patients (56.2%) and goiter was detected in 2 patients (4.1%). Mean thyroglobulin level in 26 patients was 756 ± 738 ng/mL; it was normal in 2 patients (7.7%) and high in 24 (92.3%). TRB-Ab was negative in 4 patients whose mother has thyroid disease. According to imaging findings 16 (35.5%) patients were diagnosed as dysgenesis [1 (2.2%) agenesis, 3 (6.7%) ectopia, 12 (26.6%) hypoplasia), 11 were as dyshormonogenesis (24.5%), 18 were as eutopic thyroid (40%). Mean levothyroxine dose was 12.7 ± 2.5 mcg/kg/day and the mean onset of treatment in 30.4% of diagnosed patients were in first 14 days and 93.3% were in first 30 days.

Result: Dysgenesis and dyshormonogenesis are the most common detectable causes of congenital hypothyroidism. The normal localization of the thyroid gland in about half of the patients suggests that transient causes of CH may be more common than expected. Considering that only 1/3 of the patients were treated in the first 2 weeks, it was thought that referral of patients is still an important problem and should be faster.

Key words: Congenital hypothyroidism, neonatal screening program, etiology

Contact address: Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Aydın/TURKEY, **E-mail:** deniizcardak@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):p.42.
2. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(6):p.806-10.
3. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van VG. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):p.2422-9.
4. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):p.3155-60.
5. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3-4):p.274-280.
6. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):p.185-92.
7. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation *J Endocrinol.* 2014 Jun;221(3):R87-R103.
8. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm.* 2005;71: 95-122.
9. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011;209:1-8.
10. Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:121-7.
11. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:193-208.
12. Tata JR. A hormone for all seasons. *Perspect Biol Med* 2007;50: 89-103.
13. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr.*1995;154:614-616.

14. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Delshad H, Mehrabi Y, Amouzegar A, et al. Evaluation of the congenital hypothyroidism screening programme in Iran: a 3-year retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Mar;104(2):F176-F181.
15. Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1 Suppl 2: p. 177-84.
16. Khatawkar AV, Awati SM. Thyroid gland - Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *IAIM*, 2015; 2(9): 165-171.
17. Fancy T, Gallagher D III, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 43: 221–227.
18. Sadler TW (ed). *Medical Embriology*. Philedlphia: Wolter Kluwer, 2012: 274.
19. Pintar J, Allerand C. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Thyroid.* 2000;2:7-19.
20. Hooper M. Thyroid. In: Iain MCA, Leadingham CM (eds). *Jamieson and Kay's text book of surgical Physiology* 4 th edition, London; Churchill Livingstone, 1988, p. 95-107.
21. Larsen PR DT, Schlumberger MJ, Hay ID. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Williams' Textbook of Endocrinology* (10th edition). 2003:331–73.
22. Di Lauro R, De Felice M. Thyroid gland: anatomy and development. *Endocrinology Philadelphia: Saunders.* 2001:1268-78.
23. Gardner DGS, Greenspan D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill Medical*; 2007.
24. *Physiology Arthur C Guyton. Textbook of Medical Physiology* 7nd ed. Textbook of Medical Physiology WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; Part III: 1291-301.
25. Sperling MA. *Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book.* 3th ed. Elsevier Health Sciences. 2008;p.227-35.
26. Maenhaut C, Christophe D, Vassart, G, Dumont J, Roger PP, Opitz R. Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Jul 15.
27. Bianco AC. Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology.* 2011 Sep;152(9):3306-11.

28. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 deiodinase and consumptive hypothyroidism: a common mechanism for a rare disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Sep 4;4:115.
29. Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol*. 2011 Jun;209(3):283-97.
30. Orozco A, Valverde RC, Olvera A & Garcí'a GC. Iodothyronine deiodinases: a functional and evolutionary perspective. *J Endocrinol*. 2012 Nov;215(2):207-19.
31. Dunn A, Pellitteri, PK. Thyroid physiology. *Endocrine Surgery of the Head and Neck*, New York, 2003:50.
32. Larsen PR, Zavacki AM. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J*. 2013;1(4):232-242. 2013.
33. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23:38–89.
34. Sperling MA. *Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book*. 4th ed. Elsevier Health Sciences. 2012;p.190-2.
35. Aydın M, Kara C, Yurdakök M (ed). *Tiroid bezinin gelişimi ve işlevleri*. Yurdakök Pediatri, Ankara: 2017; vol.22:p.4000.
36. Cinaz P ve ark. *Çocuk Endokrinolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi; s. 283-345.
37. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):13-29.
38. Mengreli C, Yiannakou L, Pantelakis S. The screening programme for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Mar;394:47-51.
39. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm-Res*. 38: 230-5, 1992.
40. Abduljabbar M, Al Shahri A, Afifi A. Is umbilical cord blood total thyroxin measurement effective in newborn screening for hypothyroidism?. *J Med Screen* 2009;16:119 – 23.
41. Oya Ercan, Sağlam Çocuk İzlemi Sempozyum Dizisi No: 35 • Ekim 2003; s. 59-64.

42. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U, et al. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):73-9.
43. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*. 1979;63:180–191.
44. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;17:1 – 22.
45. Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. Reprinted from www.thyroidmanager.org, 2009: chapter 15B. .
46. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for Assessment and Management of Total Cardiovascular Risk. World Health Organization, Geneva. 2007.
47. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis – still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4069 – 71.
48. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009 – 14. .
49. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003;143(6):759–64.
50. Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Wartofsky L, Ruchala M. Hemiagenesis: Incidence, Clinical Significance, and Genetic Background. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. 102(9):p.3124-3137.
51. Deeb A, Elkadry I, Attia S, Al Suwaidi H, Obaid L, Schoenmakers NA. Biochemical, radiological, and genetic characterization of congenital hypothyroidism in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:801-6.
52. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17. .
53. Tashko V, Davachi F, Baboci R, Drishti G, Hoxha P. Kocher-Debre Semelaigne syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:113 – 5.

54. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):p.1-18.
55. Ferrara AM, De Michele G, Salvatore E, Di Maio L, Zampella E, et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid* 2008;18:1005 – 9.
56. Kopp P. Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid* 1999;9:65 – 9.
57. Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:323-7.
58. Mittal K, Rafiq MA, Rafiullah R, et al. Mutations in the genes for thyroglobulin and thyroid peroxidase cause thyroid dysmorphogenesis and autosomal-recessive intellectual disability. *J Hum Genet* 2016;61:867-72.
59. Fu C, Xie B, Zhang S, et al. Mutation screening of the TPO gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism. *BMJ Open* 2016;6:e010719.
60. Fu C, Zhang S, Su J, et al. Mutation screening of DUOX2 in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1219-24.
61. Hüseyin Anıl Korkmaz, Doç.Dr., Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, Manisa, Türkiye; *Smyrna Tıp Dergisi, Konjenital Hipotiroidizme Yaklaşım*, 22.02.2018;s.63.
62. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979;94(5): 700–5.
63. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;109(6):959–64.
64. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *s.l.: Pediatrics* 2005;116(1):168-73.
65. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3350–9.

66. Brown RS, Bhatia V, Hayes E. An apparent cluster of congenital hypopituitarism in central Massachusetts: magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:12 – 8.
67. Dattani ML, Martinez-Barbera J, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, et al. Molecular genetics of septo-optic dysplasia. *Horm Res* 2000;53(Suppl 1):26 – 33.
68. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, et al. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol* 2015;227(3):R51–71.
69. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet* 2012;44(12):1375–81.
70. Garcia M, Barrio R, Garcia-Lavandeira M, et al. The syndrome of central hypothyroidism and macroorchidism: IGSF1 controls TRHR and FSHB expression by differential modulation of pituitary TGFbeta and Activin pathways. *Sci Rep* 2017;7:42937.
71. Turgeon MO, Silander TL, Doycheva D, et al. TRH action is impaired in pituitaries of male IGSF1-deficient mice. *Endocrinology* 2017;158(4):815–30.
72. Collu R, Tang J, Castagne J, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1561–5.
73. Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, et al. Molecular spectrum of TSHbeta subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3):410–8.
74. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, et al. Mutations in TBL1X are associated with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4564–73.
75. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010;125(Suppl 2):S54 – 63.
76. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:444 – 8.
77. Fisher D. Next generation newborn screening for congenital hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3797 – 9.

78. Diğdem Bezen, Emine Dilek, Neşe Torun, Filiz Tütüncüler. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars.* 2017; 52(2): 85-91.
79. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):p.349-358.
80. Gönç EN, Alikasıfoğlu A, Cinaz P, Darendeliler F (ed). *Temel Çocuk Endokrinoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.
81. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr* 2013;162:177-82.
82. Zakarija M, McKenzie J, Eidson M. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):p.123946.
83. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(2):p.116-30.
84. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol.* 2004;24(6):p.397-9.
85. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Syder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr.* 2012;161(4):p.760-2.
86. Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, McCann M, Townsend JE, LeRoy AJ. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(1):p. 268-71.
87. Thaker VV, Leung AM, Braverman LE, Brown RS, Levine B. Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):p.3521-6.
88. Linder N, Sela B, German B, Davidovitch N, Kuint J, Hegesh J. Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(3):p.F239-40.

89. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich PW. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* 2000;343(3):p.185-9.
90. Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(7):p.701-3.
91. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):p. s.l.: 2008;93(11):p.4261-7.
92. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(5):p.453-61.
93. Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 14 Suppl 6:1453-62.
94. Nunez A, Bedregal P, Becerra C, Glob LF. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. *Rev Med Chil.* 2017;145(12):1579-1587.
95. Manriquez OM, Nagel BL, Vivanco WX. Neurological evaluation in patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Rev chil pediatr.* 1998;69:56-9.
96. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid.* 2003;13(11):1005-12.
97. Nunez A, Bedregal P, Becerra C, Glob LF. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. *Rev Med Chil.* 2017;145(12):1579-1587.
98. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1171.
99. LaFranchi SH. Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:33-51.
100. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. 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.

101. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):201-7.
102. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992,67 (1):87.
103. Fisher DA: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983, 102 (5):653-654.
104. Skordis N, Toumba M, Savva SC, 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.
105. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, 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. s.l. : (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557-62.
106. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):201-7.
107. Kumar J, Gordillo R, Kaskel Fj, et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2009;154:263.
108. Lichtenberger-Geslin L, Santos SD, Hassani Y, Ecosse E, Den-Abbeele TV, Leger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3644-52.
109. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev*. 2014. 26:p.60-78.
110. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):p. 1428-33.
111. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L. JAG1 Loss-Of Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):p.861-70.

112. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006;38(6):p.682-7.
113. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet.* 1997;71(1): p. 29-32.
114. Skordis N, Toumba M, Savva SC, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 May;18(5):453-61.
115. Brown RS, Huang SA, Fisher DA: The maturation of thyroid function in the perinatal period and during childhood. Lippincott Williams and Wilkins,2005, pp 1013-1028.
116. Fisher DA, Grueters A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: *Pediatric Endocrinology* (3th ed). Sperling MA (ed), Saunders Elsevier, Philadelphia,2008:198-226.
117. Di Vall SA, Wondisford FE. TRH testin in its infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93 (2):378-379.
118. Rose SR. Improved diagnosis of mild hypothyroidism using timeof-day normal ranges for thyrotropin. *J Pediatr* 2010; 157:662.
119. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid funs ction tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1678.
120. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, et al. Ihyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Nietab* 2009; 94:4187.
121. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992;29:32-39.
122. Kurtoglu S, Akın L, Akın MA, Çoban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(6):p.275-7.
123. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S. *Pediatric Endokrinoloji.* Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003;261-360.
124. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient

- hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 2004;93(10):p.1301-6.
125. Newland CJ, Swift PGF, Lamont AC. Congenital hypothyroidism-correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J.* 1991;67(788):p.553-6.
 126. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr.* 1991;150(6):p.395-9.
 127. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child.* 1988; 142(2): p. 214-6.
 128. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):p.5145-9.
 129. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2004. 114(6):p.e683-8.
 130. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2004;144(5):p.643-7. .
 131. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 2006;91(12): p.972-6.
 132. LaFranchi S. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 20 10;33 (Suppl 2):S 225-233.
 133. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2290-303.
 134. Sağlık Bakanlığı 2014, Neonatal tarama programı genelgesi 2014/7 www.saglik.gov.tr.

135. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):80-103.
136. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015 Oct;100(5):260-3.
137. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *JPediatrEndocrinol* 2007, 20 (5): 559-578.
138. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 187-213.
139. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on treatment in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr.* 1989 Jan;114(1):63-8.
140. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatric Res.* 1996;39:561.
141. Ramos HE, Morandini M, Carré A, et al. Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations: risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care *Eur J Endocrinol.* 2011 Feb;164(2):309-14.
142. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(2):182-184.
143. Mikołajczak A, Borszewska-Kornacka MK, Bokinić R. Sonographic Reference Ranges for the Thyroid Gland in Euthyroid Term Newborns. *Am J Perinatol.* 2015 Nov;32(13):1257-62.
144. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *leJ Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(2):170-179.
145. Kor Y, Kor D, Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 31(6): 619–624.

146. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. *Turk J Med Sci.* 2015;45:745–50.
147. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population casecontrol study (1997-2003). *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):765-73.
148. Majid Aminzadeh. Higher prevalence of permanent congenital hypothyroidism in the Southwest of Iran mostly caused by dys hormonogenesis: a five-year follow-up study. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62/6.
149. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, et al. Worldwide Recall Rate in Newborn Screening Programs for Congenital Hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2017 Jun 25;15(3):e55451.
150. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tütüncüler F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars.* 2017 Jun 1;52(2):85-91.
151. Jaruratanasirikul S, Janjindamai W, Sriplung H. Congenital hypothyroidism in preterm infants: a 3- to 8-year longitudinal study in southern Thailand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Aug 29.
152. Hülya Şirin, Seçil Özkan, E. Füsün Kardeşahin, Selmur Topal, Sibel Bilgin. Ankara İlinde Yapılan Yuvalandırılmış Olgu-Kontrol Çalışmasında 2009 Yılında Konjenital Hipotiroidi Tanısı Alan Yenidoğanlarda Risk Faktörleri ve Tarama Testinin Değerlendirilmesi. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2(2):78-83.
153. Zeinalzadeh AH, Talebi M. Neonatal screening for Congenital hypothyroidism in East Azerbaijan, Iran: the first report. *J Med Screen* 2012;19:123-126. Epub 2012 Oct 11
154. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2016 Nov;175(5):395-402.
155. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):105-10.
156. Hemati Z, Hashemipour M, Hovsepian S, et al. Congenital hypothyroidism in different cities of the Isfahan province: A descriptive retrospective study. *J Educ Health Promot.* 2019 Jul 29;8:137.

157. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):51-62.
158. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):13-29.
159. Kuşdal Y, Yeşiltepe GM, Özsü E, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation. *Turkish J Pediatr*. 2012;54:590–5.
160. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136(3):292-7.
161. Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *The Turk J Pediatr*. 1992;34:197–202.
162. Kiess W, Penke M, Gesing J, Stoltze A, Körner A, Pfäffle R, Kratzsch J. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jun 27;31(6):595-596.
163. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 161-85.
164. Fisher DA. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International* 2002;3:1-14.
165. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):735-40.
166. Brown RS, Bellasario RL, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1147-1151.
167. Bona G, Chiovato L, Campra D, Paniccia P, Zaffaroni M, Costa L, et al. Thyroid autoimmunity: Really an important cause of sporadic congenital hypothyroidism? *Panminerva Med*. 1991;33:145–51.
168. Bogner U, Gruters A, Sigle B, Helge H, Dcheusener H. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:671–5.
169. Karamizadeh Z, Saneifard H, Amirhakimi G, Karamifar H, Alavi M. Evaluation of congenital hypothyroidism in fars province, iran. *Iran J Pediatr*. 2012;22(1):107–12.
170. Ozgelen S, Nijat Bas V, Cetinkaya S, Aycan Z. What has national screening program changed in cases with congenital hypothyroidism? *Iran J Pediatr*. 2014;24(3):255–60.

171. Bekhit OE, Yousef RM. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Fayoum, Egypt: a descriptive retrospective study. PLoS One. 2013 Jun 28;8(6):e68048.
172. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Dec 1;103(12):4428-4436.
173. Donbalođlu Z, Savař-Erdeve ř, řetinkaya S, Aycan Z. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(2):73-9.
174. Eren E, Sağlam H, Zengin A, Göl Y, Papatya-Çakır ED. Konjenital Hipotiroidili Olguların Değerlendirilmesi: Ulusal Tarama Programının Etkisi. J Curr Pediatr. 2011;9:28–33.
175. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. Int J Clin Pract 2005;59:336-341.
176. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan I, Tarım O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. Pediatr Int 2007;49:76-79.
177. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, Sanli Y, Kuyumcu S. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. Pediatr Int 2009;51:464- 468.
178. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Atař A, Büyükgebiz A, Böber E. Monitoring and prognostic evaluation of patients with congenital hypothyroidism treated in a pediatric endocrinology unit. Turk J Pediatr 2013;55:384-390.
179. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. J Inherit Metab Dis. 2010 Oct;33(Suppl2):S225-33.
180. Le Dafniet M, Blumberg-Tick J, Gozlan H, Barret A, Joubert Bression D, Peillon F. Altered balance between thyrotropin-releasing hormone and dopamine in prolactinomas and other pituitary tumors compared to normal pituitaries. J Clin Endocrinol Metab. 1989 Aug;69(2):267-71.
181. Kliegman RM, Stanton B, Geme J ST, Schor NF. The endocrine system. Stephen H, LaFranchi, Stephen A. Huang. Nelson textbook of pediatrics, 20th ed. Elsevier Health Sciences, 2016: p. 2670.
182. N Hatipođlu ve ark. Yenidoğan Dönemi Tiroid Hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006, 2(10):63-82.

183. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):80-103.



EKLER

Ek 1. Etik kurul onay formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/08/2019-E.51020



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Doç.Dr. Ahmet ANIK
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.08.2019 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 7 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

KARAR 7

Protokol No : 2019/125
Sorumlu Yürütücü : Doç.Dr. Ahmet ANIK
Çocuk Sağ. ve Hast. AD

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Ahmet ANIK'ın "Konjenital hipotiroidi tanılı olguların geriye dönük değerlendirilmesi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/en/Vision/Dogrula/ACBF4KU>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüsü Tıp Fakültesi Merkez Kampüsü Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:
<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/>

Bilgi İçin: Tulay Şahin

Unvan: Sağlık Teknikeri

Ek 2. Olgu rapor formu

Konjenital Hipotiroidi Hastalarının Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri

Kimlik Bilgileri

Ad-Soyad: TC Kimlik No:
İkamet yeri: Telefon:
Doğum Tarihi: Başvuru Tarihi:
Cinsiyet:
Topuk kanı 1. TSH Alınma Tarihi: Sonuç:
Topuk kanı 2. TSH Alınma Tarihi: Sonuç:

Antenatal Öykü

Gebelik haftası: Doğum Kilosu: Gebelik: Tekiz Çoğul

Gebelikte geçirilen hastalıklar:

Annenin yaşı:

Annede tiroid hastalığı Var Yok

(varsa, ayrıntı:)

Gebelikte kullanılan ilaçlar:

(varsa özelliklerini; tanı, tarihi, kullandığı ilaç, ameliyat vs belirtiniz):

Bebeğe göbek bakımında batticon kullanımı Var Yok

Akrabalık Var Yok

Ailede tiroid hastalığı Var Yok

(varsa özelliklerini belirtiniz):

Perinatal olay (Hipoksi, Sepsis, Kan değişimi vs):

Öykü-Fizik Muayene

Bebeğin yakınmaları: Emme güçlüğü: Sarılık: Kabızlık:

RDS: İşitme testi: Geçti Kaldı

Ağırlık: (.....SDS) Boy: (.....SDS) Baş çevresi: (.....SDS)

Kaba yüz: Sarılık: Umbilikal herni: Üfürüm:

Dismorfizm:

Ek bulgu:

Laboratuvar

Serbest T4: TSH: Tiroglobulin:

TRAB (annede tiroid hastalığı var ise istenecek):

Görüntüleme

Tiroid sintigrafisi:

Tiroid Ultrasonografisi: Sol lob

Sağ lob:

Volüm:

Tedavi

L-tiroksin dozu: mcg/G (..... mcg/kg/G)