

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME PARAMETRELERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.SEDANUR SARI TETİK

KÜTAHYA 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bütün asistanlarına karşı her zaman sabırlı ve anlayışlı olan, tez yazım süresince bilgi ve tecrübesinden istifade ettiğim sayın hocam Prof. Dr. Veysel Nijat BAŞ'a ;

Tıp fakültesi ve asistanlık hayatımın büyük bir kısmına şahit olan, mesleki duruşuna ve bilgi birikimine hayran olduğum, tez yazım sürecinde uzakta olsa da maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Rahmi ÖZDEMİR'e;

Tüm eğitimim süresince hem mesleki bilgi ve tecrübelerini hem de manevi desteğini esirgemeyen bütün hocalarıma;

Her zaman her koşulda arkamda olduklarını hissettiğim, beni okutup bugünlere getirmek için her türlü fedakarlığı gösteren anne ve babama;

Hayatıma girdiği ilk günden beri en büyük destekçim ve yol arkadaşım, geçirdiğim bütün zorlu süreçlerde her zaman yanımda olan ve zorlukları benim için kolaylaştıran sevgili eşime ve hayatımın neşesi minik kızım Elif Sena'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Konjenital hipotiroidi (KH), yenidoğan döneminde karşılaşılan en sık endokrinolojik hastalıklardan birisidir ve önlenebilir zekâ geriliğinin en önemli sebebidir. Erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde kalıcı zekâ geriliğine neden olabilir. Bu çalışmada, KH tanısı ile takip edilen olguların etiyolojik dağılımını, antropometrik özelliklerini, tanı ve tedavi başlama yaşlarını, başlanan levotiroksin (LT4) doz düzeyini ve süresini yaş gruplarına göre belirlemek, kalıcı ve geçici KH ile primer KH diğer gruplarını kıyaslamak amaçlanmıştır.

Hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran ve konjenital hipotiroidi tanısı alan 68 hastanın, 41'i (%61) erkek, 27'si (%39) kız, verileri geriye dönük olarak tarandı. Hastalarımızın %73'ü geçici, %27'si kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı aldı. KH tanısı alan hastalarımızın 52'si term (%76), 16'si Preterm (%24) idi. Hastalar etyolojik olarak gruplandırılmak amacıyla USG sonucu ile değerlendirildiğinde agenezi grubunda 4 hasta (%13), hipoplazi grubunda 10 hasta (%45) ve dishormonogenez grubunda ise 9 hasta (%41) mevcuttu. Geri kalan 45 hastamızın USG sonuçları normal olarak değerlendirildi ve bu 3 gruba dahil edilmedi. Hastalarımızın 45 tanesine (%66) ilk 15 gün içinde tedavi başlandı, geri kalan 23 tanesine (%34) ise 15 günden sonra tedavi başlandı. Hastalarımızın 41 tanesinde (%60) topuk kanı taramasında TSH yüksekliği mevcuttu. Hastalar yaşa göre doğum ağırlığı sınıflandırılmasına göre sınıflandırıldığında SGA 4 bebek (%5), AGA 57 bebek (%84) ve LGA 7 bebek (%11) vardı.

Bu çalışma ile konjenital hipotiroidi tanısı ve erken tedavinin önemine , yenidoğan tarama programlarının önemine dikkat çekilmek istenmiştir. KH'nin doğru şekilde sınıflandırılması gereksiz yere uzun süreli ilaç kullanımını önlemek açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: konjenital hipotiroidi, yenidoğan tarama programı, geçici konjenital hipotiroidi, kalıcı konjenital hipotiroidi

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common endocrinological diseases encountered in the neonatal period and is the most important cause of preventable mental retardation. If not diagnosed and treated early, it may cause permanent mental retardation. In this study, it was aimed to determine the etiological distribution, anthropometric characteristics, ages of diagnosis and treatment initiation, levothyroxine (LT4) dose level and duration of the cases followed up with a diagnosis of CH according to age groups, and to compare permanent and transient CH with other groups of primary CH.

The data of 68 patients, 41 (61%) boys and 27 (39%) girls, who applied to the pediatric endocrinology outpatient clinic of our hospital and were diagnosed with congenital hypothyroidism, were retrospectively scanned. 73% of our patients were diagnosed with transient and 27% with permanent congenital hypothyroidism. Of our patients diagnosed with CH, 52 were term (76%) and 16 were preterm (24%). When the patients were evaluated with USG results in order to group them etiologically, there were 4 patients (13%) in the agenesis group, 10 patients (45%) in the hypoplasia group and 9 patients (41%) in the Dyshormonogenesis group. USG results of the remaining 45 patients were evaluated as normal and were not included in these 3 groups. Treatment was started in 45 of our patients (66%) within the first 15 days, and the remaining 23 (34%) were started after 15 days. Elevated heel blood pressure was present in 41 of our patients (60%). When patients were classified according to birth weight classification by age, there were 4 babies with SGA (5%), 57 babies with AGA (84%), and 7 babies with LGA (11%).

This study aimed to draw attention to the importance of diagnosis and early treatment of congenital hypothyroidism and the importance of newborn screening programs. Correct classification of CH is important to prevent unnecessary long-term drug use.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TİROİD BEZİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	2
2.1.1.Tiroid bezinin embriyoloji ve anatomisi.....	2
2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi.....	2
2.1.3.Tiroid hormonunun sentez mekanizması.....	3
2.2.EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3.KONJENİTAL HİPOTİROİDİZM.....	5
2.3.1. Primer hipotiroidizm.....	5
2.3.1.1. Tiroid disgenezisi.....	5
2.3.1.2. Dishormonogenezis.....	6
2.3.1.3. Tiroid uyarıcı hormonuna direnç.....	6
2.3.1.4.Tiroid hormon sentez ve salgı Bozuklukları.....	6
2.3.1.5. Diğer nedenler.....	7
2.3.2 Santral hipotiroidizm.....	7
2.3.3. Geçici konjenital hipotiroidizm.....	8
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	10
2.4.1. Asemptomatik Yenidoğanlar.....	10
2.4.2 Semptomatik Yenidoğanlar.....	11
2.4.3. İlişkili Konjenital Malformasyonlar.....	11
2. 5.YENİDOĞAN TARAMASI.....	12
2.5.1. Topuk kanı alınması.....	13
2.5.2 Yorumlama ve takip.....	15
2.6.TANI.....	16
2.6.1. Tiroid fonksiyon testleri.....	16
2.6.2 Tiroglobulin.....	18
2.6.3. Anti-tiroid Antikorlar.....	18
2.6.4. Tiroid USG.....	19
2.6.5. Tiroid Sintigrafisi.....	19
2.7.TEDAVİ-İZLEM-PROGNOZ.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	37
6. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

D1 : Tip 1 deiyodinaz

D2 : Tip 2 deiyodinaz

D3 : Tip 3 deiyodinaz

DİT : Diiyodotirozin

DUOX2 : Dual oksidaz 2

DUOXA2 : Dual oksidasyon maturasyon faktör 2

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GH : Büyüme hormonu

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

kg : Kilogram

KH : Konjenital hipotiroidi

LH : Luteinize edici hormon

LT₄ : Levotiroksin

mcg : Mikrogram

MCT8 : Monokarboksilaz transporter 8

MİT : Monoiyodotirozin

NIS : Sodyum iyot simporter

rT₃ : Reverse triiyodotironin

SD : Standart deviasyon

SDS : Standart deviasyon skoru

sT₃ : Serbest triiyodotironin

sT₄ : Serbest tetraiyodotironin

T₃ : Triiyodotironin

T₄ : Tetraiyodotironin

Tg : Tiroglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid stimüle edici hormon

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Konjenital hipotiroidi (TSH) Akış Şeması

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri.

Tablo 2: Yaşa Göre L-T4 dozları

Tablo 3: TSH yüksekliği ile başvuran hastaların genel antropometrik ve etyolojik dağılımı

Tablo 4: Kız erkek cinsiyetler arasındaki klinik ve laboratuvar farklılıkları

Tablo 5: Hastaların doğum haftalarına göre değerlendirilmesi

Tablo 6: Tedavi başlanan hastaların 15 gün öncesi ve sonrası başlanmaya göre karşılaştırılması

Tablo 7: KH'li olguların ilaç başlangıç dozlarına göre karşılaştırılması

Tablo 8: Doğum ağırlığına göre SGA-AGA-LGA bebekler arasındaki farklar

Tablo 9: Hastaların görüntüleme parametrelerine göre karşılaştırılması

Tablo 10: Hastaların topuk kanı taraması yüksekliğine göre karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların Geçici-Kalıcı Konjenital hipotiroidi karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların doğum şekillerine göre karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi (KH); yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yeterli miktarda salgılanmaması olarak tanımlanır ve tüm dünyada 1/2000 ile 1/4000 oranıyla çocukluk çağında en sık görülen endokrinolojik hastalıktır (1). Tiroid hormonları enerji metabolizması, termoregülasyon, büyüme-gelişme, kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemi gibi birçok organın ve sistemin gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir. Konjenital hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde değişik derecelerde nörolojik gelişim geriliğine sebep olabilir. Tiroid hormonu fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dentrit oluşumu, miyelinizasyon, sinaps gelişimi ve spesifik nörotransmitter regülasyonunda rol oynar. Bu nedenle konjenital hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde kalıcı zekâ geriliğine neden olması sebebiyle toplum sağlığı açısından yüksek derecede öneme sahiptir (2). Hipotiroidide, neokorteksteki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, eksikliğinde geri dönüşümsüz bilişsel ve motor bozukluklar gelişmektedir (3-8).

Doğumda erken tanı koymak için klinik bulguların belirgin olmaması, bununla birlikte erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların önlenmesi, ulusal tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiştir. Bu amaçla birçok ülkede KH tarama programları uygulanmaya konulmuştur. Ülkemizde 2006 yılı aralık ayından itibaren ulusal tarama programı kapsamında KH taraması yapılmaktadır (9).

Konjenital hipotiroidinin son yıllarda görülme sıklığı artmaktadır. 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 (10). Net olmamakla birlikte çeşitli çalışmalarda geçici KH'nin ülkemizde %25 ile %65 oranı arasında değiştiği bildirilmiştir. Son yıllarda giderek artan sıklığı da göz önüne alındığında konjenital hipotiroidinin bölgesel ve ülke çapında etiyolojik etkenlerini belirlemek daha da önemli hale gelmektedir. Bu çalışmanın amacı Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma

Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine başvuran olgularda KH tanısı alma oranını, tanı alan olguların klinik ve laboratuvar özellikleri ile etiyolojik dağılımlarını belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

2.1.1 Tiroid bezinin embriyoloji ve anatomisi

Tiroid bezi endokrin bir organ olup, embriyolojik hayatta ilk gelişen endokrin bezdir. İki farklı anatomik yapıdan gelişir. Bunlar dil kökü bölgesine denk gelen primitif farinks ve nöral krista hücreleridir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra ilkel farinks tabanında, orta hatta endodermal bir kalınlaşma ile oluşmaya başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül kaudal yönde ilerleyerek trakeanın önündeki son yerleşim bölgesine giderken primordiyal hücreleri dil kökü farengeal tabanındaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal kanalı oluşturur (11). Gebeliğin sekizinci haftasında tiroglossal kanal kaybolur. Tiroglossal kanalın distal ucundaki hücreler, tiroid dokusuna dönüşerek, tiroid bezinin piramidal lobunu oluşturur. Eş zamanlı olarak nöral krest bölgesinden göç eden ektodermal kökenli hücreler, parafoliküler hücreleri (C hücreleri) oluşturur (11). Gebeliğin onuncu haftasında tiroglobulin sentezi başlar. Gebeliğin on birinci haftasında folikül oluşumu ve tiroid hormon sentezi başlar. Gebeliğin son yarısında TSH ve tiroid hormon düzeyleri artar, Otuz beşinci haftadan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgunlaşır ve serum sT4 ve TSH düzeyleri maksimum düzeye ulaşır (11).

2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi

Tiroid bezinin parankimi iki tip hücre içeren epitelden oluşmaktadır:

1. Folikül hücreleri: tüm hücrelerin büyük kısmını oluşturan, tiroid hormon biyosentezinden sorumlu hücrelerdir, (12).

2. Parafoliküler hücreler (C hücreleri): Folikül epitelinin periferinde yer almaktadır ve folikül epiteli ile folikül bazal laminası arasında bulunmaktadır. Bu hücrelerin folikül lümeni ile ilişkisi yoktur. Kalsitonin sentezlenmesinden ve salınımından sorumludur (12).

2.1.3.Tiroid hormonunun sentez mekanizması

Tiroid bezinden hormon üretimi ve salgılanması hipotalamus, hipofiz ve tiroid arasında kurulmuş olan bir eksen içinde kontrol edilir. Hipotalamustan tiotropin releasing hormone (TRH) salgılanır. TRH hipotalamus ön lobundan sentezlenir ve ön hipofize gelerek tiotrop hücrelerden TSH sentez ve salınımını uyarır. TSH'ın, tiroid folikül hücre membranında bulunan G protein bağımlı reseptörü ile etkileşimi sonucunda tiroid hormon sentezi başlar (13).

Monodeiyodinasyon T3 molekülünün dış veya iç halkasında meydana gelebilir. T4 dış halkasının monodeiyodinasyonu ile üretilen T3, tiroid nükleer reseptörü için en yüksek afiniteye sahip tiroid hormon formudur. T4 iç halkasının monodeiyodinasyonu ile aktif olmayan bir metabolit olan 'reverse T3 (rT3)' üretilir. Deiyodinasyon işleminde üç enzim görev alır; tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2) ve tip 3 deiyodinaz (D3). D1 enzimi karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde bulunur. Dolaşımda bulunan T3'ün büyük kısmı bu dokularda üretilir. D2 enzimi santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz, kemik, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, koklea ve retinada bulunur ve bu dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. D3 enzimi ise beyin, plasenta, uterus ve çeşitli fetal dokularda yer alır. Görevi biten T3'ün iç halkasındaki iyodu uzaklaştırarak T3'ü inaktive eder (13).

Tiroid hormon biyosentezinin kontrolünde iyot ve TSH en önemli iki faktördür. İyot eksikliği tiroid hormon sentezinde yetersizlik ile TSH'da yükselmeye ve guatra neden olur. İyotun fazla alınması ise 'Wolff-Chaikoff etkisi' ile tiroid hormon sentezinin baskılanmasına yol açar. Yüksek miktarda iyot alımının H₂O₂ yapımında gerekli olan NADPH oksidaz enzimini inhibe ederek H₂O₂ üretimini ve dolayısıyla Tg iyodinasyonunu azaltması Wolff-Chaikoff etkisi olarak tanımlanır (14).

TSH tiroid hormon sentez ve salınımının hemen her basamağında etkili bir hormondur. TSH hücre membranında bulunan G proteini ile birleştikten sonra cAMP'yi uyarak etkisini gösterir. TSH uyarısı sonucu tiroidin iyot yakalaması artar, tiroid hormon biyosentez basamakları aktive olur ve sonuçta özellikle aktif tiroid hormonu formu olan T3'ün yapımı ve salınımı gerçekleşir (15).

2.2. EPİDEMIYOLOJİ

Ulusal yenidoğan tarama programları kapsamında tespit edilen konjenital hipotiroidi insidansında son yıllarda artış eğilimi olduğu görülmektedir. İnsidans 1970'lerin ortalarında 1:4000 iken bu oran 2010'da 1:2000'e kadar çıkmıştır. Bu artışın TSH'ya dayalı tarama programlarında TSH sınır değerinin azaltılması nedeniyle daha hafif vakaların da tespiti sonucu olduğu düşünülmektedir (16).

Ulusal ve bölgesel tarama programlarından elde edilen veriler konjenital primer hipotiroidizm insidansının küresel olarak değiştiğini göstermektedir. İnsidans coğrafi konuma ve etnik kökene göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avrupa ülkeleri, Avustralya ve Japonya'daki tarama programlarından gelen raporlar insidansın yenidoğanlarda 1:2000 ila 1:4000 arasında değiştiğini göstermektedir. Güney Asya'daki yenidoğanlarda yaklaşık 1:1200, Doğu Asya'da (Çin ve Vietnam) yenidoğanlarda yaklaşık 1:2380 oranında görülmektedir. Ayrıca, ikiz doğumlarda görülme sıklığı da artmıştır (1:900) (17-18).

Gelişmiş ülkelerde tarama programları sayesinde konjenital hipotiroidili bebekler erken dönemde tanı ve tedavi almaktadır. Buna rağmen, dünya üzerinde tarama programı olmayan ülkelerde konjenital hipotiroidi zekâ geriliğinin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Altta yatan nedene bağlı olarak konjenital hipotiroidi olguları geçici veya kalıcı olabilmektedir. Tarama programlarının uygulanmadığı dönemlerde kalıcı olgular (disgenezi ve dishormonogenezis) olguların %90'ından fazlasını oluştururken, tarama programlarının yaygınlaşması ve TSH ölçümlerinin duyarlılığının artmasıyla

geçici konjenital hipotiroidi olgularının sıklığında giderek artış görülmektedir. Tarama yapılan bölgelerdeki konjenital hipotiroidi sıklığı 2000-3000 canlı doğumda bir iken, tarama öncesi dönemde bu oranın 6700 canlı doğumda bir olduğu bildirilmiştir (17-18).

2.3.KONJENİTAL HİPOTİROIDİZM

Konjenital hipotiroidi etiyolojisinin saptanması tedavinin süresi açısından önem arz etmektedir (19). Kalıcı konjenital hipotiroidi sıklıkla tiroid agenezisi ya da dishormonogenezis nedeniyle oluşur ve bu hastalarda tiroid hormonu tedavisi yaşam boyu devam ettirilmelidir (20-21). Geçici konjenital hipotiroidinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Geçici hipotiroidi olgularında tedavinin daha erken sonlandırılabilceği durumlar olabileceği gibi, bu hastalarda tedavinin 3 yaşına kadar tedavi ettirilmesi ve 3 yaşında değerlendirme yapılması önerilmektedir (22-23).

2.3.1. Primer hipotiroidizm

Konjenital hipotiroidi'nin %85'ini tiroid disgenezisi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis vakaları oluşturur. Tanı anında TSH düzeyi atrezik grupta, dishormonogenetik gruptan daha yüksek; T4 düzeyi ise daha düşük düzeyde bulunmuştur. Tedavi ile en erken TSH düzeyi normalleşen ve en düşük miktarda T4 alan grup ise dishormonogenezisli grup olarak tespit edilmiştir (24).

2.3.1.1. Tiroid disgenezisi

Kalıcı konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni, agenezi, hipoplazi veya ektopiden kaynaklanan tiroid disgenezisidir. Tiroid ektopisi dünya çapındaki disgenezi vakalarının üçte ikisini oluşturmaktadır (25).

Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadik olup, %2-5 oranında ailevi olabilmektedir. Ailevi olanlarda TTF1, TTF2, PAX-8 genleri ile ilgili mutasyonlar mevcuttur. Özellikle agenezi vakalarının tespitinde tiroglobulin düzeyinin düşük bulunmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır (24).

2.3.1.2. Dishormonogenezis

Konjenital hipotiroidi vakalarının %10'unu dishormonogenezis oluşturur. Tiroglobulin düzeyi genellikle artmış olarak bulunur. Genellikle otozomal resesif geçiş gösterirler. İyodun yakalanmasında, hormon sentezlenmesinde ve sekresyon aşamalarında defekt vardır (24).

2.3.1.3. Tiroid uyarıcı hormonuna direnç

Tiroid hormonuna direnç, tiroid hormonu reseptörlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık 1:40.000'dir. Yüksek serum T4, serbest T4, T3 ve serbest T3 seviyeleri ile normal veya hafif yüksek serum TSH seviyeleri ile karakterizedir. Nadiren yenidoğan tarama programları ile TSH düzeyi yüksek hastalar tespit edilebilmektedir. Çocukluk çağındaki tipik bulgular arasında gelişim geriliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu yer alır, ancak hastalarda hipertiroidizmin klinik belirtileri olmayabilir; çoğu hasta için herhangi bir tedavi endikasyonu yoktur (24).

2.3.1.4. Tiroid hormon sentez ve salgı bozuklukları

Heterozigot DUOX2 mutasyonlarının neden olduğu bazı durumlar dışında, tümü otozomal resesif kalıtımla karakterize edilen, tiroid hormonu biyosentezi ve salgılanmasındaki hemen hemen tüm aşamalardaki kalıtsal kusurlar tanımlanmıştır (24). Bu kusurlar şunlardır:

- SLC5A5 genindeki bir mutasyonun neden olduğu iyodürün tiroid foliküler hücrelerine taşınmasındaki kusurlar (26)
- Pendrin genindeki (SLC26A4 (PDS olarak da adlandırılır)) bir mutasyon Apikal membran boyunca taşımada kusurlara neden olur. Pendrin geni apikal membranda klorür/iyodür pompası olarak işlev görür. İyotun hücre dışına taşınmasından ve foliküler kolloid içine taşınmasından sorumludur (27).
- Bozulmuş iyot metabolizmasına sebep olan tiroid peroksidaz enzim defekti (28)

- İyodür oksidasyonu için substrat olan H₂O₂ üretimindeki kusurlara DUOX2 genindeki mutasyonlar veya DUOXA2 geni neden olur (13). DUOX2 mutasyonları; hafif konjenital hipotiroididen, solunum sıkıntısına neden olan büyük guatra kadar geniş bir spektrumda tiroid hastalığına sebep olabilir (24).

2.3.1.5. Diğer nedenler

- Tiroid hormon taşınmasında defektler
- Tiroid hormon metabolizmasında defektler

2.3.2. Santral hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm, hipotalamus veya hipofiz disfonksiyonuna bağlı olarak TSH üretimindeki kusurları ifade eder (24).

Başlangıç T₄, takiplerde TSH yaklaşımını kullanan yenidoğan tarama programları sıklıkla santral hipotiroidizmi tespit edebilir ancak bu amaç için güvenilir değildir. Tek başına TSH taramasına dayalı programlar genellikle santral hipotiroidizm vakalarını yakalayamaz. Santral hipotiroidizm yaklaşık 1:16.404 ila 1:29.000 yenidoğanda görülür (29-30). Santral hipotiroidi diğer konjenital sendromlarla, özellikle optik sinir hipoplazisi/septo-optik displazi gibi orta hat kusurları veya orta hat yarık dudak ve damak kusurları ile ilişkili olabilir ve doğum travması veya asfiksiye bağlı olabilir.

Birçok gendeki mutasyon izole TSH eksikliğinden sorumludur. IGSF1 genindeki mutasyonların, santral hipotiroidizmin en yaygın nedeni olduğu bildirilmektedir. Bu X'e bağlı bozukluk, merkezi hipotiroidizm, gecikmiş pubertal testosteron üretimi, erişkin makro-orşidizm ve değişken prolaktin ve büyüme hormonu eksikliği ile karakterizedir (31). Diğer nadir genetik nedenler, tirotropin salgılayan hormon (TRH) reseptörü veya TSH'nın beta alt birimi için genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (32). X'e bağlı bir gen olan TBL1X genindeki mutasyonlar, santral hipotiroidizm ve işitme kaybı olan yenidoğanlarda bildirilmiştir. IRS4 genindeki mutasyonlar ayrıca X'e bağlı

izole edilmiş TSH eksikliğinde rol oynamıştır; patogenezin anormal leptin sinyali ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (33).

TSH beta alt birimi veya TRH reseptörü genlerinde mutasyon olanlar dışında, santral hipotiroidizmi olan bebeklerin çoğunda diğer hipofiz hormonlarında da eksiklikler vardır. Hipofiz gelişimi ile ilgili transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların neden olduğu konjenital hipopitüitarizmli bebeklerde bazı santral hipotiroidizm vakaları mevcuttur (34). Hipoglisemi veya mikropenis olan bebeklerde başka bir hipofiz hormonu eksikliğinin varlığından özellikle şüphelenilmelidir (24).

Santral hipotiroidizme, hipertiroidisi olan annenin gebelik süresince yeterli tedavi almaması da sebep olabilir (24). Santral hipotiroidizmin bu şekli özellikle annedeki tirotoksikoz gebeliğin 32. haftasından önce ortaya çıktıysa 6 aya kadar sebat edebilir (24). Bir çalışma bu bebeklerin bazılarının muhtemelen maternal hipertiroidizm döneminde yetersiz TSH'ın fetal tiroidin normal büyümesini ve gelişimini inhibe etmesi nedeniyle primer hipotiroidizmi oluştuğunu düşündürmektedir (24).

2.3.3. Geçici konjenital hipotiroidizm

Yaşamın ilk birkaç ayı veya yılında düzelen konjenital hipotiroidizmin (geçici hipotiroidizm) dünya çapında en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot bulunan ülkelerde en yaygın nedenler, gebelik sırasında maternal antitiroid ilaçları, gebelik veya doğum esnasında iyota maruz kalmak ve "gland in situ" dur. Geçici konjenital hipotiroidizm, TSH eşikleri düşük olan yenidoğan tarama programlarında daha sık saptanmaktadır. Fransa'da yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama programının yaklaşık 20 yıllık geçmişinde, hastaların yüzde 40'ında konjenital hipotiroidizmin geçici olduğu görülmüştür (24).

Yenidoğan bebeklerde geçici hipotiroidizmin nedenleri şunlardır:

-İyot eksikliği : Özellikle erken doğmuş bebeklerde iyot eksikliği, Avrupa'da ve annenin diyet iyot alımının az olduğu diğer dünya çapındaki birçok vakanın nedenidir (24).

-İyota maruz kalma : Fetüsün veya yenidoğanın yüksek dozda iyota maruz kalması hipotiroidizme neden olabilir. Örneğin; bebeklere verilen iyotlu kontrast maddeler(35) , iyotlu radyografik kontrast madde ile amniyofetografi (36), hamile annelerde veya bebeklerde kullanılan topikal iyot içeren antiseptik bileşikler (37), anneye amiodaron tedavisi vermek (kardiyak aritmiler için) (38), hamilelik sırasında besin takviyelerinden annenin aşırı iyot alması (39). Özellikle risk altındaki popülasyonlar, deri yoluyla ve/veya kardiyak kateterizasyon veya lenfanjiyografi için kullanılan kontrast maddelerde iyota maruz kalma nedeniyle erken doğan ve doğuştan kalp kusurları veya diğer anomalileri olan bebekleri içerir.

- Maternal bloke edici antikorlar : Otoimmün tiroid hastalığı olan annelerin bebeklerinde TSH reseptör bloke edici antikorların transplasental transferi meydana gelebilir. Aynı anneden doğan birden fazla bebekte (ayrı veya çoğul gebeliklerde) yenidoğan taramasında primer hipotiroidizm saptanırsa, böyle bir tanı düşünülmelidir. Yenidoğan tarama programlarında çıkan pozitif sonuçların yaklaşık 1:180.000 yenidoğanda TSH reseptörünü bloke eden antikorlara bağlı olduğu görülmektedir. Bu hipotiroidizm formu, anneden gelen antikorlar temizlendikçe genellikle bir ila altı ay arasında azalır ve normale döner (40).

- Maternal antitiroid ilaçlar : Hipertiroidili annelere verilen antitiroid ilaçlar da plasentayı geçebilir. Bu ilaçlar günler içinde temizlenir; sonuç olarak, bu bebeklerin çoğu doğumdan birkaç hafta sonra yeniden incelendiklerinde normal tiroid fonksiyon testlerine sahiptir (24).

Tablo 1: Konjenital hipotiroidi sınıflandırması ve nedenleri.

I. Primer konjenital hipotiroidi 1. Tiroid disgenezisi • Tiroid agenezisi • Tiroid hipoplazisi • Ektopik tiroid 2. TSH direnci • TSH reseptör blokan antikolarlar • TSH reseptör mutasyonu • G-protein mutasyonu (GNAS)-psödohipoparatiroidi 3. Dishormonogenez • Sodyum-iyot simporter (NIS) bozukluğu • Pendred sendromu (SLC26A4) • İyot organifikasyon defektleri: • Tiroglobulin sentez defekti • Deiyodinasyon defekti: • Tiroid hormon transport defekti: monokarboksilat transporter 8 (SLC16A2) 4. İyot eksikliği 5. İyot fazlalığı 6. Maternal iyatrojenik nedenler • İyot, Amiodaron • Metimazol, propiltiourasil • Radyoaktif iyot (I131)	II. Santral (sekonder) hipotiroidi 1. İzole TSH eksikliği • TSH β- subunit mutasyonu (TSH düzeyi normal, düşük ya da yüksek olabilir) • TRH reseptör mutasyonu • IGFS1 mutasyonu- X'e bağlı santral hipotiroidi ve makroorşidi 2. Çoklu hipofizer hormon eksikliği • POU1F1 mutasyonu (TSH, GH, prolaktin eksikliği) • PROP1 mutasyonu (TSH, GH, LH, FSH, prolaktin eksikliği ve ACTH değişken) • HESX1 mutasyonu (TSH, GH, LH, FSH, prolaktin ve ACTH eksikliği) • Diğer gen mutasyonları: OTX2, LHX3, LHX4, SOX3, FGF8, FGFR1, GLI2, LEPR)
---	---

2.4.KLİNİK BULGULAR

2.4.1 ASEPTOMATİK YENİDOĞANLAR

Konjenital hipotiroidizmi olan bebeklerin büyük çoğunluğunda (% 95'ten fazla) doğumda hipotiroidizmin klinik belirtileri olsa bile belirgin değildir.

Bunun nedeni maternal tiroksinin (T4) kısmen plasentayı geçebilmesidir. Bunun sonucunda herhangi bir tiroid hormonu üretemeyen bebeklerde bile göbek kordonunda serum T4 konsantrasyonları normal bebeklerinkinin yaklaşık yarısı kadardır (41). Ek olarak, konjenital hipotiroidizmi olan birçok bebek yetersiz tiroid fonksiyonları gösterse de bir tiroid dokusu mevcuttur. Bu hafifletici etkilere rağmen konjenital hipotiroidizmin uterustaki bebeğe çeşitli etkileri olabilir (42).

2.4.2 SEMPTOMATİK YENİDOĞANLAR

Dünyanın yenidoğan tarama programlarının yapılamadığı bölgelerinde doğan bebeklerde tipik olarak yaşamın ilk birkaç ayında hipotiroidizm semptom ve bulguları ortaya çıkar. Bu bulgu ve semptomlar arasında letarji, kaba sesli ağlama, beslenme sorunları, kabızlık, miksödem ve/veya kaba yüz, makroglossi, umbilikal herni, geniş fontanel, hipotoni, kuru cilt, hipotermi ve uzamış sarılık (öncelikle konjuge olmayan hiperbilirubinemi) yer alır (43).

Tiroid dishormonogenezisi olan yenidoğan bebeklerde doğum öncesi ultrasonda veya yenidoğanın klinik muayenesinde saptanan bir guatr olabilir, diğerlerinde ise guatr ancak hayatın ilerleyen dönemlerinde tespit edilebilir.

Bir bebekte santral hipotiroidizm varsa, klinik belirtiler genellikle diğer hipofiz hormonlarının eksiklikleri ile ilişkilidir ve bu klinik belirtiler arasında hipoglisemi (büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon), mikropenis (büyüme hormonu ve/veya gonadotropinler), inmemiş testisler (gonadotropinler) ve daha az sıklıkta diabetes insipidus vardır (44).

2.4.3 İLİŞKİLİ KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

Konjenital hipotiroidizmli hastalarda kalbi, böbrekleri, üriner sistemi, gastrointestinal sistemi ve iskeleti sistemini etkileyen ek konjenital

malformasyonların olma riski orta derecede artmıştır (45). Örnek olarak, konjenital hipotiroidizmi olan 1420 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, diğer konjenital malformasyonların (çoğunlukla kardiyak) prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (46). Konjenital hipotiroidisi olan çocuklarda böbrek ve ürolojik anormallik riskinde artış vardır. Konjenital hipotiroidizmi olan ve yarık damağı olan infantlarda TTF2 gen mutasyonu olabilir (47). Akciğer hastalığı ve/veya ataksi de dahil olmak üzere kalıcı nörolojik problemi olan infantlar NKX2-1 gen mutasyonu için şüphelidir (48). Konjenital hipotiroidizm vakalarında neonatal diabetes mellitus, konjenital glokom, hepatik fibrozis ve polikistik böbrekler ile ilişkili GLIS3 mutasyonları tanımlanmıştır (49). JAG1 mutasyonları genellikle Alagille sendromu tip 1 olan hastalarda rapor edilmiştir ve bazı vakaları tiroid hipoplazisi ile ilişkilidir (50).

2.5.YENİDOĞAN TARAMASI

Tüm yenidoğanların taranması artık Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ülkeleri, Japonya, Avustralya ve Yeni Zelanda'da rutindir; tarama programları ayrıca Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Afrika'daki birçok ülkede uygulanmakta ve geliştirilmektedir (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık dört milyon infant taranmakta ve bu da konjenital hipotiroidizmli yılda 2000 infantın saptanmasına yol açmaktadır (51). Dünyada yılda yaklaşık 130 milyon bebek doğmakta ve bunlardan 37 milyonu (%29) taranmaktadır. Yılda yaklaşık 12.000 hipotiroidili bebeğin tespit edildiği tahmin edilmektedir.

Konjenital hipotiroidi; önlenebilir zekâ geriliğinin en sık nedenini oluşturması, erken tanı ve tedavi ile nörolojik sekellerin önlenmesi, tedavinin ucuz, kolay ve etkili olması; hasta bebeklerin %95'den fazlasında yenidoğan döneminde hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması nedeni ile yenidoğan taraması gerekli ve önemlidir. Ülkemizde 2006 yılının aralık ayında fenilketonüri taraması ile birlikte KH taraması uygulanmaya başlanmıştır (15).

Ülkemizde ilk kez geniş olgu grubunda konjenital hipotiroidizm 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 (52).

Konjenital hipotiroidizmi olan çoğu vaka tiroid bezi oluşumundaki veya tiroid hormonun sentezindeki anormalliklerden kaynaklanır. Yenidoğan tarama programları yüksek TSH seviyelerini ve/veya azalmış tiroksin (T4) konsantrasyonlarını tespit etmek için tasarlanmıştır (53).

Primer olarak TSH testini kullanan stratejiler (refleks T4 ile) veya primer olarak serbest T4 testi (refleks TSH ile) ağır primer hipotiroidizmi tespit etmede benzer bir doğruluğa sahiptir (53). Bu stratejiler gecikmiş TSH artışı olan konjenital hipotiroidizmi tespit etmede daha az başarılıdır (50). Gecikmiş TSH artışı olan konjenital hipotiroidizm vakaları, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve yenidoğan yoğun bakım yatışı olan bebeklerde sık görülür. Olası mekanizmalar şunlardır; hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının geç olgunlaşması, tiroid dışı hastalıklar, steroid gibi TSH sekresyonunu baskılayabilen ilaçlara maruz kalma (53).

2.5.1. Topuk kanı alınması

Topuktan iğne yapıldıktan sonra tarama için kan Guthrie kağıdına alınır ve ardından test için merkezi bir laboratuvara gönderilir. Miadında doğan bebekler için ilk numune genellikle doğumdan 24-72 saat sonra alınır. 2. topuk kanı genellikle doğumdan sonraki 1-3 hafta içinde gönderilir. Taramada konjenital hipotiroidi haricinde ülkemizde sık görülen fenilketonüri, kistik fibrozis, biyotidinaz eksikliği gibi hastalıklar da taranmaktadır. Ayrıca son yıllarda bu taramaya spinal musküler atrofi (SMA) hastalığı da eklenmiştir.

2.topuk kanı taramasının gerekli olduğu durumlar: (54)

- Preterm veya çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1500 gr)
- Hasta görünümlü olanlar
- Down sendromu
- Monozigotik ikiz
- 1.taramadan önce kan transfüzyonu olan bebekler

Preterm infantlarda tiroid fizyolojisindeki gelişimsel değişiklikler, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının immatür oluşunun, ilk taramada yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç oranları nedeniyle daha titiz bir tarama prosedürü gereklidir.

Down sendromlu bebekler için artmış konjenital hipotiroidi insidansı sebebiyle standart tarama programına ek olarak 3-4 haftalıkken serum TSH ve T4 düzeylerinin ölçülmesi, sonrasında 6. Ve 12. Aylarda tekrar bakılması ve yılda bir tekrarlanması şeklinde bir tarama stratejisi önerilmiştir (55).

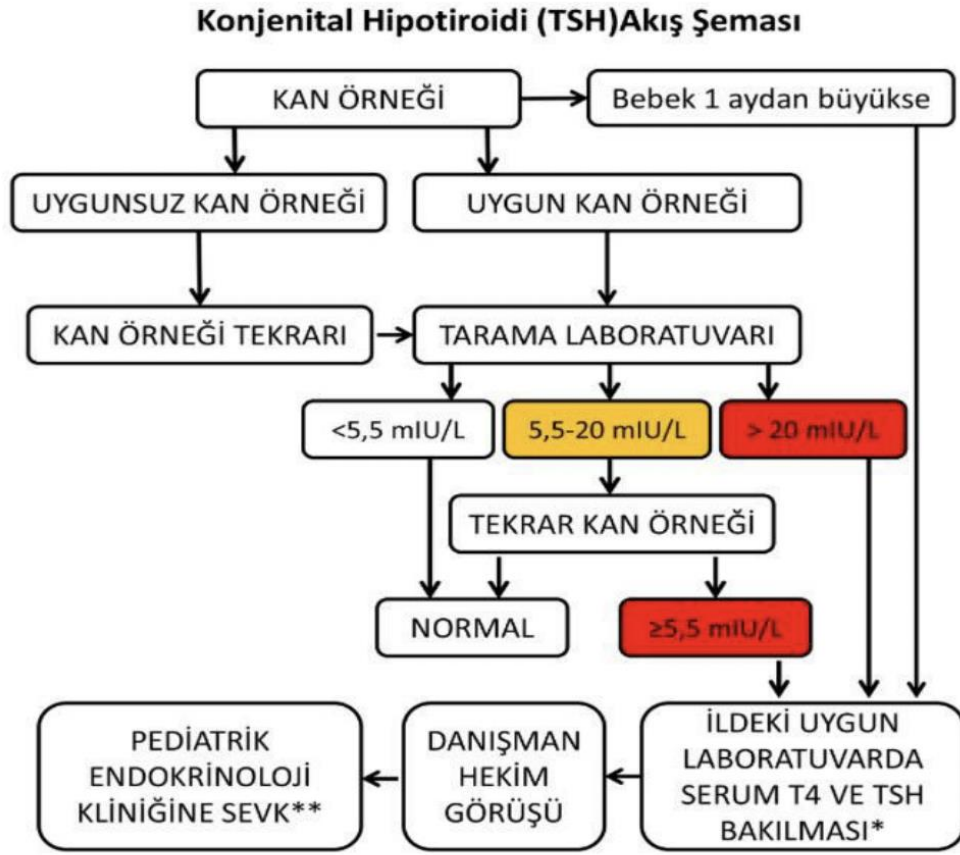
Topuk kanı taramasında 3 ana strateji mevcuttur.

- İlk olarak st4 daha sonra TSH ölçülmesi
- Başlangıçta TSH ölçülmesi
- Eş zamanlı TSH ve sT4 ölçülmesi

Çoğu program, ilk T4/akabinde TSH testi yaklaşımıyla başlamıştır, ancak birçoğu ilk TSH ölçümüne dayanan programlara geçmiştir. Her iki yaklaşım da konjenital primer hipotiroidizmi olan bebeklerin çoğunu tespit eder ve her birinin avantajları ve dezavantajları vardır.

Kan TSH konsantrasyonunda gecikmeli artış olan bebekler ve santral hipotiroidizmi olanlar, ilk T4/akabinde TSH tahlil yöntemiyle daha güvenilir bir şekilde saptanırken, subklinik hipotiroidizmi olan bebekler (yüksek kan TSH, normal kan T4), TSH testi ile daha güvenilir bir şekilde tespit edilir (29-30).

Şekil 1: Konjenital hipotiroidi (TSH) Akış Şeması



* İlin koşullarına göre devlet hastanesi veya merkez laboratuvarında bakılabilir. İstemi bebeğin bağlı bulunduğu aile hekimi veya müdürlüğün uygun gördüğü bir hekim yapabilir.

** Sonuçların ardından aile ile görüşülüp; bebek hasta ise aile, pediatrik endokrin kliniklerinden kendileri için uygun olanına "Yenidoğan Tarama Programı Web uygulamasında yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte standart sevk formu" doldurularak yönlendirilir ve bebeğin takibi için bağlı bulunulan aile hekimine bilgi verilir. Aile hekimi, aile ile temasa geçerek hasta bebeğin pediatrik endokrinoloji kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akıbeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından "Klinik Tanı Giriş" bölümünden kaydedilir.

2.5.2. Yorumlama ve takip

Bazı yenidoğan tarama programları sonuçları serum örneğinden, bazıları tam kan örneğinden vermektedir. Tam kan ünitesindeki TSH sonuçları, karşılık gelen serum değerlerinin yaklaşık yarısına eşdeğerdir. Yüksek hematokrit değerleri TSH konsantrasyonunda azalmaya sebep olabilir. Sınırdan sonucu olan bebeklerde tekrar değerlendirilmelidir.

Yenidoğan taramasında TSH belli bir değerin üstünde , serum TSH değeri >20 mIU/L olan bebekler mümkün olan en kısa sürede (genelde birinci haftada) tekrar değerlendirme için çağırılır. Taramada TSH değeri çok yüksekse (>40 mIU/L) hastadan venöz kan örneği alınamayacaksa veya alınan venöz kan örneğinin sonucu aynı gün içinde çıkmayacaksa sonuçlar beklenmeden Levotiroksin tedavisine başlanır (54).

Taramanın duyarlılığı hipotiroidinin türüne ve taramada kullanılan tekniğe bağlıdır. Yenidoğan taramasının santral hipotiroidizmi saptamada duyarlılığı düşüktür. Sadece TSH kullanılarak yapılan tarama programlarında genelde tespit edilememektedir. Üstelik primer olarak sT4 düzeyini kullanan programlar bile birçok konjenital santral hipotiroidi vakasını tespit etmekte başarısız olur çünkü bu bebeklerin erken dönemde genellikle eşik değerlerin üzerinde T4 seviyeleri vardır (56).

Serbest T4 düzeyi ölçümüne dayanan tarama programları ise subklinik hipotiroidi vakalarını saptamada yetersiz kalmaktadır (24).

Tarama testleri monokoryonik monozigotik ikizlerde normal bulunabilir. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, çoğu monokoryonik monozigotik ikiz konjenital hipotiroidi açısından uyumsuz olabilir. Öyle ki paylaşılan kan akışı, etkilenen ikizdeki tiroid fonksiyonunu geçici olarak normalleştirebilir. Bu nedenle aynı cinsiyetteki ikizlerde çoğunlukla ikinci bir tarama testi önerilir (24).

2.6.TANI

Vakaların çoğunda, hipotiroidizm tanısı, serum tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarıyla netleştirilebilir (24). Hipotiroidi tanısı doğrulanırsa diğer tetkikler (tiroid radyonüklid uptake ve taraması, ultrasonografi, serum tiroglobulin, tiroid otoantikorları için testler veya idrarda iyot atılımı gibi) nedenini belirlemek için yapılabilir (24).

2.6.1. Tiroid fonksiyon testleri

Yenidoğan taramasında normal olmayan sonuçlar çıktığında, hipotiroidizm tanısını doğrulamak veya dışlamak için bir kan örneği alınmalı ve bu örnekten TSH ve serbest tiroksin (serbest T4) ölçülmelidir (24). Bu strateji bir tarama programı tarafından tespit edilemeyen ancak klinik semptomlar nedeniyle hipotiroidizm şüphesi olan yenidoğanlarda da geçerlidir (24). Bu testlerin sonuçları hipotiroidi tipini ve tedavi yaklaşımını belirlemeye yardımcı olur ve şu şekilde yorumlanabilir:

Yüksek TSH, düşük serbest T4: Serum testlerindeki bu sonuçlar, primer hipotiroidizm tanısını gösterir (24). Tedavi geciktirilmeden hemen başlanır (24). Normal bebeklerde yaşamın ilk birkaç haftasında doğumdan hemen sonra meydana gelen TSH salınımındaki artış nedeniyle serum T4 konsantrasyonunun yetişkinlere göre daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (24). Serum TSH konsantrasyonları doğum sonrası yaklaşık 30.dakika civarında zirve yaparak 60 ila 80 mIU/L'ye kadar yükselir (24). Doğumdan 24 saat sonra hızla 20 mIU/L'ye kadar düşer ve sonra bir hafta içinde daha yavaş bir şekilde 6 ila 10 mIU/L'ye düşer (24). Yaşamın bir ila dört günü arasında, serum total T4 için normal aralık yaklaşık 10 ila 22 mcg/dL (129 - 283 nmol/L)'dir ve serum serbest T4 için normal aralık yaklaşık 2 ila 5 ng/dL (25 ila 64 pmol/L)'dir. Dört haftalıktan sonra, serum toplam T4 için normal aralık 7 ila 16 mcg/dL (90 ila 206 nmol/L) 'dir ve serum serbest T4 için normal aralık 0,8 ila 2,0 ng/dL (10 ila 26 pmol/L) 'dir (24).

Yüksek TSH, normal serbest T4 veya toplam T4: Serum testindeki bu sonuçlar subklinik hipotiroidizmi tanımlar. TSH önemli ölçüde yükselirse (örn. >20 mIU/L), tedavi başlatılmalıdır. Serum TSH'nin normalden az yüksek olduğu durumlarda (örneğin, 6 ila 20 mIU/L), bir hafta içinde serum TSH ve serbest T4'ü tekrarlayarak dikkatli bir şekilde izlem gerekmektedir. Bazı bebeklerde bu yaklaşımla tedaviye gerek kalmaksızın TSH'ı normale gelecektir. Bununla birlikte, serum TSH dört haftalıkken >10 mIU/L kalırsa,

merkezi sinir sisteminin gelişimi önemli ölçüde yeterli T4 miktarlarına bağlı olduğundan tiroid hormon tedavisine başlanması önerilmez (24).

Düşük veya normal TSH, düşük serbest T4: Serum testindeki bu sonuçlar santral hipotiroidizmi gösterir . Bu bulguları olan bebekler prematüre ise veya bu bulguları açıklayan tiroid dışı bir hastalığı olduğu durumlar haricinde tedaviye hemen başlanmalıdır (24). Nadiren de olsa bu bulguları olan bebeklerin takibinde santral hipotiroidizm değil de primer hipotiroidizmi olduğu bulunmuştur çünkü serum TSH'daki beklenen artış gecikir, ancak her iki durumda da tedavi endikasyonu vardır (57).

2.6.2. Tiroglobulin

Tiroglobulin seviyeleri tiroid dokusunun miktarını gösterir, genellikle TSH seviyeleri arttığında yükselme eğilimindedir. Bununla birlikte enflamasyonla dolaşıma daha fazla aktarılmaktadır. Tiroid agenezisi olan hastalarda doğumdan birkaç hafta sonra sonrasında ölçülemeyecek kadar düşük seviyelere gelir. Bir çalışmada tiroid agenezili olgularda en düşük (ortalama 12 ng/mL), ektopik tiroidi olan olgularda orta seviyede (ortalama 92 ng/mL) ve dishormonogenezisli olgularda en yüksek (ortalama 226 ng/mL) şeklinde gösterilmiştir (58). Yükselmiş TG seviyesi özellikle dishormonogenezis ve iyot eksikliği olan olgularda tanısal açıdan büyük değer taşır (59).

2.6.3. Anti-tiroid Antikorlar

Otoimmün tiroidit üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5'inde izlenir ve bu olguların anti-tiroglobulin (anti-TG) veya antitiroid-peroksidaz (anti-TPO) antikorları mevcuttur. Maternal otoimmün tiroiditli hastalarda TRB-Ab üretimi olabilir ve bu antikor plasentadan fetusa geçip TSH bağlanmasını engelleyerek fetal tiroid dokusunun gelişimini engeller (60). Maternal TRB-Ab üretimi ender rastlanmakla birlikte yenidoğanlarda 1:100000 oranında geçici KH'ye neden olur. Bu nedenle TRB-Ab bakılması, aşikâr otoimmün tiroid hastalığı olan, önceki bebeklerinde geçici KH bulunan gebe annelere tavsiye edilir (15).

Santral adrenal yetmezlik ile santral hipotiroidizm ilişkili olabilir; hastalar tiroid hormon tedavisi başlanmadan önce adrenal yetmezlik açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (24). Adrenal yetmezlik ve hipotiroidinin aynı anda olduğu ekarte edilemezse, bir adrenal krizin tetiklenme ihtimaline karşın levotiroksin tedavisi başlanmadan önce glukokortikoid tedavisine başlanması uygundur (24).

2.6.4. Tiroid USG

Klinikte KH'li olgulara yapılan ilk radyolojik tetkik genellikle tiroid ultrasonografi (USG)'dir. Tiroid USG ile dishormonogenezis şüphesi olan bir olguda büyümüş tiroid bezi izlenebilir, ancak bu durum çok enderdir. Tiroid USG tiroid agenezi tanısının kesinleşmesi için gerekli olmakla beraber ektopik tiroid bezlerin görüntülenmesinde sintigrafi kadar efektif sonuç vermeyebilir (59).

Yapılan araştırmalarda sintigrafi ile ektopik tiroid bezi saptanan olguların yaklaşık %90'ında renkli akım doppler ultrasonografi ile ektopik tiroid bezinin gösterilebildiği belirtilmekle birlikte klinik uygulamalarda renkli doppler ultrasonografi çok sık kullanılmamaktadır (61).

2.6.5 Tiroid Sintigrafisi

Yenidoğanlarda, tiroid dokusuna ve vücuda yüksek dozda radyasyon verdiğinden I-131'in kullanımı yoktur, radyoaktivite maruziyetini en aza indirmek için I-123 ve Tc99m kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisi tiroid bezin boyutu ve lokalizasyonu konusunda kesin bilgi verir. Kalıcı KH'li vakalarda agenezi, ektopi, hipoplazi açısından ayırıcı tanının yapılmasında altın standarttır. Yapılan bir araştırmada tiroid sintigrafisinin ektopik tiroid bezini göstermede duyarlılığının %91.7 olduğu gösterilmiştir. Geçici KH düşünülen olgularda ise normal yerleşimli dokuda artmış tutulum izlenmesi dishormonogenezis yönünden anlamlıdır (62).

2.7-TEDAVİ – İZLEM- PROGNOZ

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgularda tedavide temel amaç klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturarak normal büyümeyi ve nörolojik gelişimi sağlamaktır. Tedavide ilk seçenek oral yolla kullanılan LT4'dür. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gündür (63). Tanı konur konmaz tedavi başlanmalıdır. İdeal olan en kısa sürede, mümkünse yaşamın ilk 15 günü içerisinde tedavinin başlanmasıdır. Tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognoz ile ilişkili bulunmuştur (63).

LT4'ün sabahları aç karnına (yemekten yarım saat-1saat önce) tek doz olarak alınması önerilmektedir. Yiyecekler ile alındığında emilimi azalmaktadır. Demir, kalsiyum, aliminyum hidroksit, kolestiramin içeren ilaçlar, soya proteini içeren formül mamalar LT4 emilimini bozmaktadır (64).

Konjenital hipotiroidili bebeklerin izleminde serum TSH ve sT4 düzeyleri ölçülmektedir. Tedavide optimal tiroid hormon düzeyinin sağlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Düşük sT4 düzeyi gibi sT4 yüksekliğine de meydan verilmemelidir (65). İzlemde serum TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta, serum sT4 düzeyinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması hedeflenmektedir (66).

Tablo 2: Yaşa göre L-T4 dozları

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

Konjenital hipotiroidi tedavisinde, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği sT4 ve TSH ölçüm aralıkları; tedavi başladıktan iki ve dört hafta sonra, hayatın ilk altı ayında her bir ila iki ayda bir, altı ay ile üç yaş arasında her üç ila dört ayda bir, üç yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar her altı ila 12 ayda bir şeklindedir. Doz değişikliklerinden iki hafta sonra, tedaviye uyumda şüphe veya anormal sonuçlar varsa daha sık aralıklarla kontrol önerilmektedir (63).

Konjenital hipotiroidinin kalıcı olduğu tiroid agenezisi, ektopik tiroid veya dishormonogez gibi durumlarda ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. Geçici hipotiroidi düşünülen olgularda ise 3 yaş sonrası LT4 tedavisi bir ay süreyle kesilir. Bu süre sonunda tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilir. Periyodik takiplere devam edilerek büyüme ve gelişme değerlendirilir. Hipotiroidi düşündüren klinik bulgu varlığında testler tekrarlanır ve gerekirse tedavi tekrar başlanır ve etiyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanır. Üç yaşında 2 mcg/kg/gün'den daha az dozda LT4 kullanan hastaların geçici KH olma olasılığı yüksektir (67).

Uygun tedavi edilen KH olgularında nörolojik ve gelişimsel prognoz çok iyidir ve yaşamın ileri dönemlerinde IQ skorları normal bebekler ile benzer bulunmuştur (68-69). Ancak birkaç çalışmada erken teşhis ve hormon replasmanına rağmen IQ skorlarında hafif düşüklük ve nöromotor defisitler gösterilmiştir (69).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine 2019-2024 yılları arasında başvuran, konjenital hipotiroidi ön tanısı ile yönlendirilen ya da insidental olarak konjenital hipotiroidi tanısı konulan 68 bebek çalışmaya alındı. Çalışmanın etik kurul onayı 16.08.2023 tarihinde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Yapılan çalışmaya dahil edilme kriterleri; 0-36 ay arasında, yenidoğan tarama programlarında veya venöz kanlarında TSH yüksekliği çıkıp konjenital hipotiroidi tanısı alan, tedavi başlanarak takibe alınan ve takiplerine düzenli

gelen hastalar olarak belirlendi. Takiplerine düzenli gelmeyen, veri eksikliği olan hastalar, sendromik hastalar, santral hipotiroidisi olan hastalar ve takiplerinde TSH düzeyleri kendiliğinden düşüp 'gecikmiş eksen maturasyonu' olarak kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta verileri hastane elektronik veri tabanı kullanılarak geriye yönelik tarandı. Nedene yönelik değerlendirme amacıyla; olgulardan tiroid fonksiyon testleri, Anti TPO ve Anti-TG değerleri ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle çalışıldı. Etiyolojiyi belirlemek amacıyla tiroid ultrasonografisi verileri kaydedildi. Hastalıkların doğumdaki boy uzunlukları ,vücut ağırlıkları ve baş çevreleri kaydedildi. Hastaların takibi sırasında başlanan L tiroksin dozu ve günlük toplam kullanılan ilaç dozu hesaplandı. Takipleri sırasında 15.gün ve 30.gün TSH değerleri ölçüldü. Tedavi kesimi yapılan olgularda kaçınıcı ayda tedavi kesildiği, tedavi kesimi yaparken kullanılan ilaç dozu ve tedavi kesildikten sonra tekrar başlanıp başlanmadığı not edildi. Böylece kalıcı ve geçici konjenital hipotiroidi insidansı belirlenebildi. Kalıcı ve geçici hipotiroidi tanı almış çocukların klinik özellikleri (başvurudaki TSH düzeyi ve venöz tiroid işlevleri vs) açısından karşılaştırıldı. Hastaların yenidoğan tarama programlarındaki TSH sonuçları kaydedildi.

3.1.Antropometrik Veriler

Çalışmaya alınan olgularımızın doğumdaki antropometrik verileri (ağırlık, ağırlık persentili, ağırlık SDS, boy, boy persentili, boy SDS, baş çevresi, baş çevresi persentili, baş çevresi SDS), gebelik haftası, postnatal yaşı, doğum şekli kaydedildi. Ağırlık ölçümü için on kilograma kadar Seca marka (SECA 762 model) elektronik bebek terazisi, on kilogramın üzerinde olanlar için Beurer marka elektronik tartı kullanıldı. Boy ölçümü; iki yaşına kadar yatar pozisyonda, iki yaşından sonra ayakta, ayakkabılar çıkarılıp uygun pozisyon verilerek Harpenden Stadiometresi ile yapıldı. Ağırlık, boy ve baş çevresi persentil ve SDS değerleri; ülkemiz verilerine göre değerlendirildi.

3.2. Laboratuvar Örneklerinin ve Görüntüleme Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastanemizde çalışılan laboratuvar değerlerinin referans aralıkları:

TSH ve sT4 kemilüminesans immunoassay yöntem ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihaz ile ölçüldü. TSH: 0,38-5,33 mIU/L , Serbest T4 (sT4): 0,61-1,12 ng/dL , Serbest T3 (sT3): 2,5-3,9 ng/dL arasında normal kabul edildi. ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle yapılan ölçümlere göre anti-TPO< 9 ve anti- TG< 4 negatif olarak kabul edildi.

Tiroid USG Samsung Marka HS50 Model Renkli Doppler Cihazı kullanılarak 3 boyutlu olacak şekilde yapıldı. Tiroid volümü her lob için elips cisimlerin hacim formülü (en x boy x derinlik x $\pi/6$ (0.52)) kullanılarak belirlendi. Toplam tiroid hacmi, iki lobun hacimlerinin toplamıydı. Tiroid volümleri ülkemizde aynı yaş grubundaki normal çocukların verileri ile kıyaslanarak standart deviasyon değerleri belirlendi. Hastalar bu verilere göre sınıflandırıldı.

3.3 İstatistiksel Yöntem

Çalışma süresince elde edilen veriler MS-Excel programına kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 27 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) değerleri hesaplandı. Ek olarak, dağılımda aşırı uç değerlerin varlığında ortanca değer verildi. Ki-Kare testi gözlenen frekanslar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığının test edilmesinde kullanıldı. Normal dağılan ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında 'student t testi', normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerde 'Mann Whitney U' ve 'Kruskal Wallis' testi kullanıldı. Post-Hoc analiz sonuçlarında 'Bonferroni' düzeltmesi yapıldı. Normalite testine göre normal dağılım değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için 'Pearson' korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için 'Spearman' korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerin anlamlılık ölçütü %95 güven aralığında $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Etyolojik Dağılım ve Antropometrik Veriler

TSH yüksekliği ile başvuran 118 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi ve yeterli veri elde edilemeyen hastalar dışlanarak toplam 68 hasta çalışmaya dahil edilerek konjenital hipotiroidi teşhisi konuldu.

Çalışmaya dahil edilen toplam 68 hastanın 41 tanesi (%60) erkek, 27 tanesi (%40) kızdı. Doğum haftalarına göre 52 tanesi (%76) term, 16 tanesi (%24) ise pretermdi. Hastaların doğum haftaları minimum 28 hafta ,maksimum 41 hafta, ortalama olarak 37,7 ($\pm 2,3$) haftaydı. Doğum ağırlıkları minimum 1250 gr, maksimum 4460 gr, ortalama olarak 31306 (± 573) gr'dı. Doğum ağırlıkları ortalama 57,7 persentil , doğum ağırlığı Z skoru ortalama 0,6 SDS idi. Doğum baş çevreleri ortalama 34,3 cm ($\pm 1,6$), doğum baş çevresi ortalama 73 persentil , doğum baş çevresi Z skoru ortalama 0,85 SDS idi. Doğum boyları ortalama 48,8 cm ($\pm 2,3$), doğum boyları ortalama 58 persentil , doğum boy Z skoru ortalama 0,41 SDS idi.

Toplam 68 hastadan bakılan ilk TSH değeri ; minimum 7,06 mIU/L, maksimum 73,2 mIU/L, ortalama olarak 30,11 ($\pm 14,5$) mIU/L olarak ölçüldü. Serbest T4 değeri minimum 0,17 ng/dL, maksimum 1,44 ng/dL, ortalama 0,87 ($\pm 0,2$) ng/dL olarak ölçüldü. Serbest T3 değeri ise 29 hastadan bakılmış olup ortalaması 3,74 ($\pm 0,6$) ng/dL olarak bulundu.

L-Tiroksin başlanan hastalarımıza minimum 2,7 mcg/kg/gün, maksimum 15 mcg/kg/gün, ortalama olarak 9,92 ($\pm 3,9$) mcg/kg /gün dozundan olacak şekilde ilaç başlandı. Günlük başlanan toplam ilaç dozu 12,5-50 mcg/gün arasında, ortalama olarak ise 34,33 mcg/gün ($\pm 12,6$) idi.

Hastaların takiplerinde ölçülen 15.gün TSH değeri ortalama 2,5 (± 4) mIU/L, 30.Gün TSH değeri ortalama 1,61 ($\pm 1,7$) mIU/L olarak hesaplandı.

Tablo 3: Konjenital Hipotiroidi tanılı hastaların genel antropometrik verileri ve etyolojik dağılımı

	(n)	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Doğum Haftası	68	28	41	37,72	2,3
Doğum Ağırlığı (gr)	68	1250	4460	3106	573,9
Doğum Ağırlığı Persantil	68	1	99	57,77	26,1
Doğum Ağırlığı Z Skoru	68	-2,33	2,29	0,26	0,8
Doğum Baş Çevresi (cm)	68	27,50	39,00	34,35	1,6
Doğum Baş Çevresi Persantil	68	18	99	73,74	21,2
Doğum Baş Çevresi Z Skoru	68	-0,89	3,21	0,85	0,8
Doğum Boyu (cm)	68	39,0	53,5	48,86	2,3
Doğum Boyu Persantil	68	1	99	62,83	26,1
Doğum Boyu Z Skoru	68	-2,10	2,74	0,41	0,8
Başlangıç TSH(mIU/L)	68	7,06	73,20	30,11	14,5
Serbest T4 (ng/dL)	68	0,17	1,44	0,87	0,2
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	68	2,70	15,00	9,92	3,9
Günlük Toplam Doz (mcg/gün)	68	12,5	50	34,33	12,6
Tedavi Başlangıç Günü	68	4	70	16,37	13,2
15.Gün TSH(mIU/L)	68	0,03	19,30	2,5	4
30.Gün TSH(mIU/L)	68	0,01	8,15	1,61	1,7

4.2. Konjenital hipotiroidili hastaların cinsiyetlere göre klinik ve demografik özellikleri

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 68 hastanın 41'i (%60) erkek, 27'si (%40) kız cinsiyetti. Erkeklerde bakılan ortalama TSH değeri 28,3 mIU/L, kızlarda bakılan ortalama TSH değeri 32,84 mIU/L olarak bulundu. Kızlarda ölçülen ortalama TSH değeri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Serbest T4 düzeylerinde ise erkeklerde ortalama 0,90 ng/dL, kızlarda ise 0,83 ng/dL ile anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kız erkek cinsiyet arasında ilaç başlangıç dozu (mcg/kg/gün), 15.gün ve 30.gün TSH değerleri, 3 boyutlu USG ile ölçülmüş tiroid bezi hacimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İlaç başlangıç günü erkeklerde ortalama

19,41 gün, kızlarda ortalama 11,74 gün olarak hesaplanmış olup, erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Antropometrik verilerden doğum ağırlığı, persantili ve Z skoru, doğum baş çevresi, persantili ve Z Skoru, doğum boyu persantili ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Doğum boyları ise erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 4: Kız erkek cinsiyetler arasındaki klinik ve laboratuvar farklılıkları

	Gruplar	(n)	Ortalama	SD	P Değeri
Doğum Haftası	Erkek	41	38,02	1,8	0,1
	Kız	27	37,26	2,9	
Doğum Ağırlığı (gr)	Erkek	41	3163,66	517,1	0,3
	Kız	27	3018,44	651,2	
Doğum Ağırlığı Persantil	Erkek	41	54,65	27,5	0,2
	Kız	27	62,52	23,4	
Doğum Ağırlığı Z Skoru	Erkek	41	0,15	0,9	0,2
	Kız	27	0,42	0,7	
Doğum Baş Çevresi(cm)	Erkek	41	34,65	1,3	0,05
	Kız	27	33,88	1,8	
Doğum Baş Çevresi Persantil	Erkek	41	72,95	21,1	0,7
	Kız	27	74,93	21,7	
Doğum Baş Çevresi Z Skoru	Erkek	41	0,80	0,8	0,5
	Kız	27	0,93	0,9	
Doğum Boyu (cm)	Erkek	41	49,36	1,8	0,03
	Kız	27	48,11	2,8	
Doğum Boy Persantil	Erkek	41	62,09	25,5	0,7
	Kız	27	63,96	27,5	
Doğum Boy Z Skoru	Erkek	41	0,38	0,9	0,7
	Kız	27	0,46	0,8	
Başlangıç TSH (mIU/L)	Erkek	41	28,31	15,9	0,2
	Kız	27	32,84	11,9	
Serbest T4	Erkek	41	0,90	0,2	0,3
	Kız	27	0,83	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	Erkek	41	9,59	4,1	0,4
	Kız	27	10,42	3,7	
Günlük Toplam Doz	Erkek	41	34,87	12,2	0,6
	Kız	27	33,51	13,3	
İlaç Başlangıç Günü	Erkek	41	19,41	15,2	0,01
	Kız	27	11,74	7,6	
15.Gün TSH (mIU/L)	Erkek	41	3,06	4,5	0,1
	Kız	27	1,63	2,9	
30.Gün TSH (mIU/L)	Erkek	41	1,61	1,8	0,9
	Kız	27	1,61	1,5	
Tiroid Bezi Boyutu(SDS) (USG Ölçümlerine Göre)	Erkek	34	-0,40	1,7	0,7
	Kız	19	-0,58	1,6	

4.3. Konjenital Hipotiroidili hastaların doğum haftalarına göre karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 37 hafta 0 gün ve üzeri bebekler term, 36 hafta 6 gün ve altı bebekler preterm olarak değerlendirildi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarımızın 52'si (%76) term, 16'sı (%24) pretermdi.

Başlangıç TSH'ları term bebeklerde pretermilere oranla anlamlı şekilde daha yüksekti, Serbest T4 değerleri pretermelerde daha düşük termelerde daha yüksekti ancak anlamlı bir farklılık yoktu. Kilogram başına başlanan ilaç başlangıç dozlarında ve günlük toplam ilaç dozlarında, 15.gün ve 30.gün TSH değerlerinde ve tiroid bez hacimlerinde anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 5: Hastaların doğum haftalarına göre değerlendirilmesi

	Gruplar	(n)	Ortalama	SD	P Değeri
Başlangıç TSH(mIU/L)	Preterm	16	23,4	13,4	0,03
	Term	52	32,17	14,4	
Serbest T4	Preterm	16	0,85	0,2	0,6
	Term	52	0,88	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	Preterm	16	9,56	4,2	0,6
	Term	52	10,02	3,9	
Günlük Toplam Doz	Preterm	16	32,03	15,1	0,4
	Term	52	35,04	11,8	
İlaç Başlangıç Günü	Preterm	16	20,06	17,9	0,2
	Term	52	15,23	11,4	
15.gün TSH Değeri(mIU/L)	Preterm	16	1,93	1,9	0,5
	Term	52	2,67	4,4	
30.gün TSH Değeri(mIU/L)	Preterm	16	1,64	1,5	0,9
	Term	52	1,60	1,7	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	Preterm	11	-0,52	1,7	0,9
	Term	42	-0,45	1,6	

4.4. Konjenital hipotiroidili hastaların tedavi başlangıç günlerine göre karşılaştırılması

Hastalarımız 15 günden önce tedavi başlananlar ve 15 günden sonra tedavi başlananlar olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalarımıza en erken 4.günde, en geç 70. günde, ortalama olarak ise 16. günde tedavi başlanmıştı.

15 günden önce tedavi başlanan grup ile 15 günden sonra tedavi başlanan grup başlangıç TSH'ları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. 15 günden önce tedavi başlanan grupta TSH değerleri daha yüksekti ($p<0,001$). Serbest T4 düzeyleri, ilaç başlangıç dozları, günlük alınan toplam doz, 15.gün TSH ve 30.gün TSH değerleri ve USG ölçümlerindeki tiroid bez hacimleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 6: Hastaların tedavi başlangıç günlerine göre karşılaştırılması

	Gruplar	N	Ortalama	SD	P Değeri
Başlangıç TSH(mIU/L)	<15 Gün	45	34,18	13,7	<0,001
	>15 Gün	23	22,14	12,9	
Serbest T4	<15 Gün	45	0,88	0,2	0,7
	>15 Gün	23	0,86	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	<15 Gün	45	10,29	3,3	0,2
	>15 Gün	23	9,18	4,9	
Günlük Toplam Doz (mcg)	<15 Gün	45	34,66	12,1	0,7
	>15 Gün	23	33,69	13,8	
15.Gün TSH(mIU/L)	<15 Gün	45	2,34	4	0,6
	>15 Gün	23	2,79	4,1	
30.Gün TSH(mIU/L)	<15 Gün	45	1,38	1,3	0,1
	>15 Gün	23	2,06	2,2	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	<15 Gün	33	-0,37	1,8	0,6
	>15 Gün	20	-0,62	1,4	

Hastalarımız ilaç başlangıç dozlarına göre 10 mcg/kg üzeri, 8-10 mcg/kg arası, 6-8 mcg/kg arası ve 6 mcg/kg altı olarak 4 gruba ayrıldı.

Başlangıç TSH düzeyleri 10 mcg/kg ve üzerinde ilaç başlanan hasta grubunda ortalama 37,54 mIU/L ile diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Serbest T4 düzeyi ortalama 0,77 ng/dL ile 10 mcg /kg ve üzerinde ilaç başlanan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p= 0,007$).

İlaç başlangıç günü, 10 mcg/kg ve üzeri dozlarda ilaç başlanan hastalarda ortalama 13 gün, 8-10 mcg/kg dozunda ilaç başlananlarda ortalama 11 gün, 6-8 mcg/kg dozunda ilaç başlananlarda ortalama 17 gün, 6 mcg/kg ve altında dozlarda başlananlarda ortalama 47 gün olarak bulundu. Bu 4 grup arasında ilaç başlangıç günlerinde anlamlı bir farklılık mevcuttu. 6 mcg/kg ve altı dozlarda ilaç başlanan grupta tedavi daha geç başlanmıştı ($p<0,001$). İlaç

başlangıç günü bu 4 grup arasında en erken 4. gün, en geç 180. gün olarak saptandı.

Hastalardan ölçülen 15.gün TSH değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. 30.gün TSH değeri 10 mcg/kg ve üzerinde ilaç başlanan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Bu 4 grup arasında doğum ağırlığı, doğum ağırlığı persantili ve z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p<0,05$). Doğum baş çevresi karşılaştırmasında anlamlı farklılık yokken, doğum baş çevresi persantili ve z skoru arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Doğum boyu karşılaştırılmasında ve tedavi kesilme dozlarında anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 7: KH'li olguların ilaç başlangıç dozlarına göre karşılaştırması

	mcg/kg	(n)	Ortalama	SD	Minimum	Maximum	P Değeri
Doğum Haftası	>10	37	37,54	2,6	28	40	0,6
	8-10	11	37,82	1,9	35	41	
	6-8	10	38,60	1,1	37	40	
	<6	10	37,40	2,6	33	40	
Doğum Ağırlığı (gr)	>10	37	3059,59	600,3	1250	3880	0,1
	8-10	11	3052,55	516,9	2350	4200	
	6-8	10	3469,50	473,2	2740	4460	
	<6	10	2973	557,6	2150	4110	
Doğum Ağırlığı Persantil	>10	37	58,72	24	2	95	0,3
	8-10	11	54,73	29,4	1	96	
	6-8	10	67,60	25,6	27	99	
	<6	10	47,80	30,1	7	96	
Doğum Ağırlığı Z Skoru	>10	37	0,24	0,7	-2,15	1,65	0,4
	8-10	11	0,08	1,1	-2,33	1,84	
	6-8	10	0,67	0,9	-0,59	2,29	
	<6	10	0,11	1	-1,46	1,77	
Doğum Baş Çevresi (cm)	>10	37	34,32	1,8	27,50	39,00	0,3
	8-10	11	34,18	1,2	32,00	36,00	
	6-8	10	35,10	1,5	34,00	38,50	
	<6	10	33,90	1,3	32,00	36,00	
Doğum Baş Çevresi Persantil	>10	37	74,32	22,5	18	99	0,7
	8-10	11	69,18	24,2	24	98	
	6-8	10	79,40	17,2	53	99	
	<6	10	70,90	17,8	43	90	
Doğum Baş Çevresi Z Skoru	>10	37	0,87	0,8	-0,89	2,69	0,3
	8-10	11	0,65	0,8	-0,71	2,20	
	6-8	10	1,23	1	0,08	3,21	
	<6	10	0,63	0,5	-0,17	1,30	
Doğum Boyu (cm)	>10	37	48,81	2,6	39,0	52,0	0,9
	8-10	11	48,95	1,9	47,0	53,5	
	6-8	10	49,25	1,5	46,0	51,0	
	<6	10	48,60	2,6	42,0	52,0	
Doğum Boyu Persantil	>10	37	66,32	26,3	1	98	

	8-10	11	59,64	27,8	18	99	0,6
	6-8	10	57,48	26	4	92	
	<6	10	58,80	25,6	22	94	
Doğum Boyu Z Skoru	>10	37	0,51	0,9	-2,10	2,05	0,7
	8-10	11	0,40	1	-0,92	2,74	
	6-8	10	0,19	0,8	-1,77	1,42	
	<6	10	0,30	0,7	-0,76	1,57	
Başlangıç TSH(mIU/L)	>10	37	37,69	11,9	7,95	73,20	<0,001
	8-10	11	26,11	12,3	7,62	45,70	
	6-8	10	23,01	12,2	7,06	44,75	
	<6	10	13,55	8,6	7,16	36,24	
Serbest T4 (ng/dL)	>10	37	0,77	0,2	0,17	1,35	0,007
	8-10	11	0,93	0,1	0,71	1,18	
	6-8	10	0,98	0,2	0,65	1,42	
	<6	10	1,05	0,2	0,61	1,44	
Tedavi Başlangıç Günü	>10	37	13,89	8,4	4	50	<0,001
	8-10	11	8,45	2,9	4	14	
	6-8	10	19,80	12,5	4	41	
	<6	10	30,80	22,5	7	70	
15.Gün TSH(mIU/L)	>10	37	1,88	4,6	0,03	19,30	0,4
	8-10	11	2,58	1,9	0,78	6,07	
	6-8	10	3,30	3,9	0,03	14,00	
	<6	10	3,89	2,9	1,09	11,30	
30.Gün TSH(mIU/L)	>10	37	0,96	1,3	0,01	4,96	<0,001
	8-10	11	1,58	0,9	0,17	2,95	
	6-8	10	2,21	1,7	0,01	4,70	
	<6	10	3,43	2	1,09	8,15	

4.5. Hastaların doğum ağırlıklarına göre klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi

Doğum haftasına göre ağırlık sınıflandırmasında 10 Persantil ve altındaki bebekler SGA, 10-90 Persantil arasındaki bebekler AGA, 90 Persantil ve üzerindeki bebekler ise LGA olarak tanımlanır.

Bu çalışmada SGA 4 bebek (%5), AGA 57 bebek (%84), LGA 7 bebek (%11) vardı. 3 grup arasında karşılaştırılan başlangıç TSH, ilaç başlangıç dozu ve günü arasında anlamlı farklılık yoktu. 15.gün TSH değerleri ve. 30. gün TSH değerleri arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu, AGA grubunda daha düşük, SGA grubunda ise daha yüksekti ($p<0,05$). Ancak hasta dağılımı homojen olmadığından sonuç anlamlı olmayabilir.

Tablo 8: Doğum ağırlığına göre SGA-AGA-LGA bebekler arasındaki farklar

		(n)	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P Değeri
Başlangıç TSH (mIU/L)	SGA	4	36,89	10,6	22,2	46	0,3
	AGA	57	30,42	14,5	7,06	73,2	
	LGA	7	23,67	16,1	8,31	47	
Serbest T4 (ng/dL)	SGA	4	1,17	0,2	0,87	1,37	0,03
	AGA	57	0,84	0,2	0,17	1,44	
	LGA	7	0,97	0,3	0,36	1,42	
İlaç Başlangıç Günü	SGA	4	16,50	12	6	32	0,2
	AGA	57	15,42	11,6	4	70	
	LGA	7	24,00	23,4	4	70	
15.Gün TSH (mIU/L)	SGA	4	7,52	8	0,23	17,1	0,02
	AGA	57	2,27	3,6	0,03	19,3	
	LGA	7	1,45	1,2	0,27	3,2	
30.Gün TSH (mIU/L)	SGA	4	4,57	2,7	1,43	8,15	<0,001
	AGA	57	1,30	1,4	0,01	5,47	
	LGA	7	2,43	1,7	0,02	4,62	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	SGA	4	10,17	5,9	2,7	15	0,1
	AGA	57	10,23	3,7	3	15	
	LGA	7	7,21	4,1	3	15	
Günlük Toplam Doz	SGA	4	28,12	11,9	12,5	37,5	0,5
	AGA	57	35,04	12,7	12,5	50	
	LGA	7	32,14	12,1	25	50	
Tedavi Kesilme Zamanı (ay)	SGA	4	32	13,4	12	41	0,1
	AGA	41	37,12	6,8	4	53	
	LGA	4	29,5	14,4	8	39	
Tedavi Kesilme Dozu	SGA	4	1,92	0,6	1,10	2,5	0,07
	AGA	42	1,32	0,5	,50	2,7	
	LGA	5	1,53	0,09	1,45	1,66	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	SGA	3	-1,05	0,07	-1,12	-0,97	0,6
	AGA	44	-0,38	1,8	-2,87	3,9	
	LGA	6	-0,83	0,7	-2,28	-0,29	

SGA: Small for gestational age AGA: Average for gestational age LGA: Large for gestational age

4.6. Hastaların görüntüleme sonuçlarına göre karşılaştırılması

Hastalardan 3 boyutlu USG verisine ulaşılabilen toplam 62 hasta mevcuttu. Bu hastalar USG'deki boyutların standart deviasyonuna göre 3 gruba ayrıldı. USG'de bez görünmeyen hastalar agenezi grubunu, -2 SD altında olan hastalar hipoplazi grubunu, +2 SD üzerindeki hastalar ise Dishormonogenez grubunu oluşturdu. USG'de -2SD ile +2SD arasında kalan hastalar normal USG kabul edilerek bu gruplara dahil edilmedi. Agenezi grubunda 4 hasta (%13), hipoplazi grubunda 10 hasta (%45) ve dishormonogenez grubunda ise 9 hasta (%41) mevcuttu.

Hastaların başlangıç TSH, serbest T4 değerleri, ilaç başlangıç dozları ve günleri, 15. gün ve 30. gün TSH değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. İlaç başlangıç dozu ilaç başlangıç günleri agenezi grubunda ortalama 11 gün, hipoplazi grubunda 17 gün, dishormonogenez grubunda ortalama 18 gün olarak hesaplandı, bu 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında diğer antropometrik ölçümler, tedavi kesilme zamanı ve dozu arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 9: Hastaların görüntüleme parametrelerine göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P Değeri
İlk TSH (mIU/L)	Agenezi	4	32,72	4,1	27,90	35,46	0,5
	Hipoplazi	10	29,43	15,4	7,95	49	
	Dishormonogenez	9	36,18	14,4	7,16	49	
Serbest T4	Agenezi	4	0,87	0,1	0,71	1,06	0,9
	Hipoplazi	9	0,89	0,2	0,47	1,18	
	Dishormonogenez	9	0,86	0,2	0,33	1,22	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	Agenezi	4	14,33	1,1	13	15	0,3
	Hipoplazi	10	11,28	3,1	6	15	
	Dishormonogenez	9	11,22	3,5	4	15	
İlaç Başlangıç Günü	Agenezi	4	11,33	3,2	9	15	0,7
	Hipoplazi	10	17,50	12,7	6	50	
	Dishormonogenez	9	18,22	19,7	5	70	
15.Gün TSH (mIU/L)	Agenezi	4	0,32	0,4	0,04	0,84	0,5
	Hipoplazi	10	0,94	1,4	0,04	4,54	
	Dishormonogenez	9	2,76	6,3	0,04	19,30	
30.Gün TSH (mIU/L)	Agenezi	4	,25	,41	0,01	0,74	0,1
	Hipoplazi	9	1,74	1,7	0,02	4,80	
	Dishormonogenez	9	,67	0,9	0,02	2,58	
Doğum Ağırlığı (gr)	Agenezi	4	3046,67	68	2970	3100	0,5
	Hipoplazi	10	3122,50	403,5	2520	3515	
	Dishormonogenez	9	3291,11	443,6	2400	3780	
Doğum Ağırlığı Persantil	Agenezi	4	52,67	22,8	39	79	0,7
	Hipoplazi	10	61,10	27,9	11	90	
	Dishormonogenez	8	65,13	17,2	34	83	
Doğum Ağırlığı Z Skoru	Agenezi	4	0,14	0,5	-0,20	,82	0,6
	Hipoplazi	10	0,33	0,8	-1,22	1,28	
	Dishormonogenez	8	0,55	0,3	0,04	0,98	
Doğum Baş Çevresi(cm)	Agenezi	4	34,66	0,5	34	35,00	0,9
	Hipoplazi	9	34,50	1,1	33	36,50	
	Dishormonogenez	7	34,42	0,7	33	35,00	
Doğum Baş Çevresi Persantil	Agenezi	4	86,67	11,3	74	96	0,6
	Hipoplazi	9	75,56	24,8	24	99	
	Dishormonogenez	7	75,57	14,4	47	90	
Doğum Baş Çevresi Z Skoru	Agenezi	4	1,24	0,5	0,66	1,78	0,6
	Hipoplazi	9	1,04	1	-0,71	2,69	
	Dishormonogenez	7	0,75	0,4	-0,07	1,29	
Doğum Boy(cm)	Agenezi	4	48	1	47	49,0	0,1
	Hipoplazi	9	49,05	1,5	47	51,5	
	Dishormonogenez	8	49,8	1,3	48	52,0	
Doğum Boy Persantil	Agenezi	4	44	34,2	19	83	

Doğum Boy Z Skoru	Hipoplazi	9	66,22	24,7	22	98	0,08
	Dishormonogenez	7	80,57	9,6	64	89	
	Agenezi	4	-0,13	0,9	-0,85	0,96	0,1
	Hipoplazi	9	0,56	0,8	-0,77	2,05	
	Dishormonogenez	7	0,90	0,3	0,37	1,23	
Tedavi Kesilme Zamanı(ay)	Agenezi	0	.	.	.	.	0,4
	Hipoplazi	5	37,80	3,2	35	43	
	Dishormonogenez	8	32,88	12,1	4	45	
Tedavi Kesilme Dozu (mcg/kg)	Agenezi	0	.	.	.	.	0,4
	Hipoplazi	6	1,19	0,2	0,80	1,47	
	Dishormonogenez	8	1,04	0,3	0,70	1,80	

4.7. Hastaların topuk kanı taraması sonuçlarına göre karşılaştırılması

Toplam 68 hastanın 41 tanesinde topuk kanında yükseklik vardı. Geri kalan 27 hastanın tarama sonuçları normaldi. Topuk kanı taramasında yükseklik olanların ortalama TSH değeri 35,64 mIU/L , topuk kanında yükseklik olmayanların ortalama TSH değeri 21,71 mIU/L olarak ölçüldü. Topuk kanında taramasında yükseklik olan hastaların ortalama TSH değeri, yükseklik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Hastaların tanı anında ölçülen serbest T4 düzeyleri topuk kanı yüksekliği olan grupta 0,79 ng/dL, topuk kanında yükseklik olmayan grupta 0,99 ng/dL olarak ölçüldü. Serbest T4 düzeyi topuk kanı yüksekliği olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Topuk kanı taramasında yükseklik olan hastaların ilaç başlama günleri ortalama 12,6 gün iken yükseklik olmayan hastaların ortalama ilaç başlama günleri 22,07 gün olarak hesaplandı. Topuk kanında yükseklik olan grupta tedavi başlama günü anlamlı olarak daha erkendi ($p<0,05$). Topuk kanında yükseklik olan grupta ilaç başlangıç dozu 11,15 mcg/kg, topuk kanında yükseklik olmayan grupta ise 8,05 mcg/kg olarak hesaplandı. Topuk kanında yükseklik olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Hastaların 15.gün TSH değerleri arasında anlamlı bir farklılık yokken, 30.gün TSH değeri topuk kanında yükseklik olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$).

Tablo 10: Hastaların topuk kanı taraması yüksekliğine göre karşılaştırılması

	Gruplar	(n)	Ortalama	SD	P Değeri
Başlangıç TSH (mIU/L)	Var	41	35,64	12,4	<0,001
	Yok	27	21,71	13,7	
Serbest T4 (ng/dL)	Var	41	0,79	0,2	0,002
	Yok	27	0,99	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	Var	41	11,15	3,7	0,001
	Yok	27	8,05	3,5	
Günlük Toplam Doz	Var	41	38,04	12,4	0,002
	Yok	27	28,70	10,8	
İlaç Başlangıç Günü	Var	41	12,61	6,1	0,03
	Yok	27	22,07	18,4	
15.Gün TSH (mIU/L)	Var	41	2,58	4,9	0,8
	Yok	27	2,36	1,7	
30.Gün TSH (mIU/L)	Var	41	1,27	1,8	0,04
	Yok	27	2,12	1,4	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	Var	31	-0,18	1,9	0,1
	Yok	22	-0,86	1,2	

Var: topuk kanı taramasında TSH değeri 5,5 mIU/L üzerinde çıkanlar
Yok: topuk kanı taramasında TSH değeri 5,5 mIU/L altında çıkanlar

4.8. Geçici Kalıcı Konjenital Hipotiroidi karşılaştırılması

Toplam 68 hastamızın 18 tanesi (%26) kalıcı KH, 50 tanesi (%74) ise geçici KH tanısı aldı. Kalıcı KH grubunda ortalama başlangıç TSH 33,79 mIU/L, geçici KH grubunda ise 28,78 mIU/L olarak hesaplandı. Serbest T4 kalıcı KH grubunda 0,79 ng/dl, geçici KH grubunda ise 0,9 ng/dl ve her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında tedavi başlangıç günleri, 15.gün ve 30.gün TSH'ları, tiroid bezi hacimleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Kilogram başına verilen ilaç başlangıç dozları (mcg/kg) arasında anlamlı farklılık yokken günlük kullanılan ilaç dozu kalıcı KH grubunda daha yüksekti ($p<0,05$).

Hastaların doğum ağırlığı persantilleri ve Z skorları kalıcı KH grubunda daha yüksekti ($p<0,05$) doğum boyları(cm), doğum boyu persantili ve Z skoru, doğum baş çevresi (cm), doğum baş çevresi persantili ve Z skoru arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 11: Hastaların geçici-kalıcı konjenital hipotiroidi karşılaştırması

	Gruplar	(n)	Ortalama	SD	P Değeri
Başlangıç TSH (mIU/L)	Kalıcı	18	33,79	14,3	0,2
	Geçici	50	28,78	14,5	
Serbest T4 (ng/dL)	Kalıcı	18	0,79	0,2	0,1
	Geçici	50	0,9	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	Kalıcı	18	10,9	3,4	0,2
	Geçici	50	9,56	4,1	
Günlük Toplam Doz	Kalıcı	18	40,27	12,5	0,01
	Geçici	50	32,2	12	
İlaç Başlangıç Günü	Kalıcı	18	13,44	10,2	0,2
	Geçici	50	17,42	14,1	
15.Gün TSH (mIU/L)	Kalıcı	18	1,84	3,3	0,4
	Geçici	50	2,73	4,2	
30.Gün TSH (mIU/L)	Kalıcı	18	1,24	1,5	0,2
	Geçici	50	1,74	1,7	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	Kalıcı	12	-1,25	1,8	0,06
	Geçici	41	-0,24	1,5	
Doğum Haftası	Kalıcı	18	37,72	3,1	0,9
	Geçici	50	37,72	2	
Doğum Ağırlığı(gr)	Kalıcı	18	3201,39	663,8	0,4
	Geçici	50	3071,66	541,2	
Doğum Ağırlığı Persantil	Kalıcı	18	68,83	23,5	0,03
	Geçici	50	53,79	26	
Doğum Ağırlığı Z Skoru	Kalıcı	18	0,61	0,7	0,04
	Geçici	50	0,13	0,9	
Doğum Baş Çevresi(cm)	Kalıcı	18	34,55	1,8	0,5
	Geçici	50	34,28	1,5	
Doğum Baş Çevresi Persantil	Kalıcı	18	76,17	22,3	0,5
	Geçici	50	72,86	21,04	
Doğum Baş Çevresi Z Skoru	Kalıcı	18	0,97	0,9	0,5
	Geçici	50	0,81	0,8	
Doğum Boyu (cm)	Kalıcı	18	48,66	2,8	0,6
	Geçici	50	48,94	2,2	
Doğum Boy Persantil	Kalıcı	18	63,11	29,7	0,9
	Geçici	50	62,74	25	
Doğum Boy Z Skoru	Kalıcı	18	0,44	0,9	0,8
	Geçici	50	0,4	0,8	

4.9. Hastaların doğum şekline göre karşılaştırılması

Hastalarımızın 25 tanesinin doğum şekli NSVD, 43 tanesinin ise C/S idi.

Hastalardan bakılan başlangıç TSH, serbest T4, ilaç başlangıç dozu, günlük toplam doz, ilaç başlangıç günü, 15.gün ve 30.TSH değerleri, tiroid bez hacimleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Hastaların doğum şekillerine göre karşılaştırılması

	Gruplar	(n)	Ortalama	SD	P Değeri
Başlangıç TSH (mIU/L)	NSVD	25	31,51	15,2	0,5
	C/S	43	29,29	14,3	
Serbest T4 (ng/dL)	NSVD	25	0,86	0,3	0,7
	C/S	43	0,88	0,2	
İlaç Başlangıç Dozu (mcg/kg)	NSVD	25	9,84	4,2	0,9
	C/S	43	9,96	3,8	
Günlük Toplam Doz	NSVD	25	34,50	13,6	0,4
	C/S	43	34,24	12,1	
İlaç Başlangıç Günü	NSVD	25	15	8,1	0,5
	C/S	43	17,16	15,5	
15.Gün TSH (mIU/L)	NSVD	25	3	4,1	0,4
	C/S	43	2,2	3,9	
30.Gün TSH (mIU/L)	NSVD	25	1,3	1,7	0,9
	C/S	43	1,79	1,6	
Tiroid Bezi Hacmi (SDS) (USG ölçümlerine göre)	NSVD	18	-0,9	1,3	0,5
	C/S	35	-0,24	1,8	

5. TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, çocukluk çağıının en sık görülen endokrinolojik hastalığıdır. Önlenebilir zekâ geriliğinin en önemli sebeplerinden biridir. 2006 Aralık ayından beri yenidoğan tarama programı kapsamında ülkemizde topuk kanından taranmaktadır. Bu tez çalışmasında üçüncü basamak bir sağlık merkezinde çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen , yenidoğan tarama programından veya venöz kanlarında TSH yüksekliği görülen yenidoğanların klinik özellikleri değerlendirildi.

Yapılan çalışmalarda 2008-2010 yılları arasında Türkiye’de konjenital hipotiroidi insidansı 1:650 olarak bildirilmiştir (70). Chen ve arkadaşlarının Çin’de yaptıkları bir çalışmada KH oranı 1:1136 olarak görülmüştür (71). Hashemipour ve ark. yaptıkları bir araştırmada KH İnsidansı 1:357, Dorreh ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada ise KH insidansı 1:307 olarak görülmüştür(72-77). Harris ve ark. Amerika’nın New York eyaletinde yaptıkları çalışmada KH insidansı 1:2372 olarak bulunmuştur (78). Konjenital hipotiroidi geçici ve kalıcı olarak 2 gruba ayrılır. Kalıcı konjenital hipotiroidide tiroid fonksiyonlarındaki bozukluk ömür boyu devam eder ve bu hastalar sürekli L-tiroksin tedavisi kullanmak zorundadır. Geçici konjenital hipotiroidide ise tiroid fonksiyonlarındaki bozukluklar bir süre sonra düzelmektedir (21). Bu neden ile bebeklerin beyin gelişimlerinin önemli bir ölçüde tamamlandığı üç yaş civarında levotiroksin tedavisi kesilerek TFT sonuçları ile hastalar tekrar değerlendirilir. Tedavi kesildikten sonra normal TSH ve ST4 değerleri varsa geçici konjenital hipotiroidi; yüksek TSH ve düşük T4 değerleri varsa kalıcı konjenital hipotiroidi olarak değerlendirilir (79).

Tarama programlarının yaygınlaşması ve TSH ölçümlerinin duyarlılığının artması ile geçici KH olgularının sıklığında artış tespit edilmiştir (24). Tezel ve ark.’larının yaptığı çalışmada 1987 yılında doğan bebeklerin %4,7’si tarama programına dahil edilmişken, bu rakam 2008 yılında %95 seviyelerine çıkmıştır (80).

Primer kalıcı KH'nin en sık nedeninin tiroid disgenezisi olduğu ve bu olgularının yaklaşık %33'ünün tiroid agenezisi, %66'sının ise hipoplazi ve ektopik tiroid olduğu bilinmektedir (1). Kendirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar %70 oranda kalıcı, %30 oranda geçici konjenital hipotiroidi tanısı almıştır (81). 2008-2010 yılları arasında Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi başlanan 122 bebeğin 59'u (%48) kalıcı hipotiroidi 63'ü (%52) geçici hipotiroidi tanısı almıştır(70). Kalıcı KH oranı Tamam ve arkadaşlarının çalışmalarında %53,2; Ünüvar ve arkadaşlarının çalışmasında %54 olarak tespit edilmiştir (82-83). Gaudino ve ark.'nın 1981-2002 yılları arasında yaptıkları, 79 KH'li infantın dahil edildiği çalışmada hastaların %38'sinde geçici, %62'inde kalıcı KH rapor edilmiştir (84). Ghasemi ve ark.'nın 2002-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada ise geçici KH oranının kalıcı KH oranından dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (85). Hashemipour ve ark. yaptıkları çalışmada %59,8 hastaya kalıcı KH, %40.2 hastaya ise geçici KH tanısı konulmuş , kalıcı KH hastalarının %58.8'i dishormonogenez, %42,2'si tiroid disgenezisi olarak kabul edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarımızın %26'sı kalıcı, %74'ü ise geçici konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Bizim çalışmamızda birçok çalışmanın aksine geçici konjenital hipotiroidi vakaları çoğunlukta idi. Tüm bu çalışmalardaki geçici KH oranındaki değişkenlikler, bölgelere özgü farklı geçici KH nedenlerinin yanı sıra etnik ve çevresel faktörlerdeki farklılıktan kaynaklanabildiği gibi çalışmaya dahil edilen toplam olgu sayıları ile de ilgili olabilir.

Tamam ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları 182 olguyu kapsayan çalışmalarında, kalıcı KH oranı (%64) geçiciden (%36) daha yüksek bulunmuş; kalıcı KH'li olgularının %23'ü tiroid agenezisi, %33'ü tiroid ektopisi ve %44'ü ise dishormonogenez olarak bildirilmiştir(82). Bezen ve ark.'nın 2007-2013 arasında yaptıkları 48 olguyu kapsayan çalışmalarında, %48'i kalıcı, %52'si geçici KH ve kalıcı KH'li olguların %52'si disgenezi, %35'i hipoplazi, %17'si ektopi, %48'i ise dishormonogenez olarak bildirilmiştir (86). Kara ve ark.'nın 2008-2010 yılları arasında yaptıkları çalışmada, 122 KH'li olgunun, %48'si kalıcı ve %52'si geçici KH ve kalıcı KH'li olguların %61'i

disgenezi ve %39'u dishormonogenez olarak bildirilmiştir (70). Oron ve ark.'nın 2000-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada, 142 olgunun %88'i kalıcı KH ve %12'si geçici KH; kalıcı KH'li olguların ise %41'i tiroid disgenezisi olarak bildirilmiştir (87). Chen ve ark.'nın 2009-2018 yılları arasında Çin'de toplam 608 hasta ile yaptıkları çalışmada kalıcı KH oranı %80 ve geçici KH oranı %20 olarak bildirilmiş ve tiroid disgenezi oranı %29 olarak raporlanmıştır (71). Çalışmamızda tiroid USG verilerine ulaşılan hastalarımızın %13'ü agenezi, %45'i hipoplazi, %41'i ise dishormonogenez tanısı aldı. Dishormonogenez oranı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber agenezi oranı diğer çalışmalara oranla daha düşük bulundu.

Literatürde konjenital hipotiroidi vakalarının cinsiyetlere göre dağılımını inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında anlamlı farklar çıkarken bazı çalışmalarda ise anlamlı farklar çıkmamıştır. Kor ve ark.'nın 223 hasta ile yaptıkları çalışmada , KH'li erkeklerin oranı, kızlardan fazla olarak bildirilmiştir (88). Orta Karadeniz'de yapılan bir çalışmada, kalıcı KH'li olguların %60'ı kız ve %40'ı erkek, geçici KH'li olguların ise %37,5'i kız ve %62,5'i erkek olarak bildirilmiştir (70). Skordis ve ark.'nın 1990-2000 yılları arasında Yunanistan'da yaptığı çalışmada, kalıcı KH sıklığının kızlarda iki kat fazla olduğu saptanmıştır (89). Dilli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada konjenital hipotiroidi tanısı alanlarda cinsiyet açısından bir fark saptamamışlardır (10). Hashemipour ve ark. 256 hasta dahil ederek yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranı 0.7 (110:146) idi (72). Dorreh ve ark. yaptıkları çalışmada erkek oranı %51,2, kız oranı %48,8 olarak görülmüştür ve cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (77). Çalışmamızda tüm konjenital hipotiroidi tanısı konulan hastalarımızın %40'ı kız, %60'ı ise erkekti. Bunların içinde kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı alanlar arasında kızlar %66, erkekler ise %33 orandaydı. Geçici konjenital hipotiroidi tanısı alanlarda ise kızlar %30, erkekler %70 orandaydı. Çalışmamızda geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidi olgularının cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık vardı. Geçici KH grubunda erkekler, kalıcı KH grubunda ise kızlar anlamlı şekilde çoğunlukta idi.

Donbaloğlu ve ark.'nın Ankara'da 2015-2018 yılları arasında yaptıkları çalışmada, KH olan ve KH olmayan gruplar arasında doğum haftası açısından fark olmadığı bildirilmiştir (90). Şirin ve ark.'nın Ankara'da yaptıkları bir çalışmada bebeklerin KH tanısı alma durumu ile doğum haftaları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (91). Hashemipour ve ark. Yaptıkları çalışmada geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidilerde doğum haftası açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (72). Dorreh ve ark. Yaptıkları çalışmada da doğum haftasına göre geçici kalıcı KH grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(77). Çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışma ile benzer şekilde kalıcı ve geçici KH gruplarında doğum haftaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde doğum şekli ile KH arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren birçok çalışma olmakla beraber sezaryen yönteminde anneye uygulanan iyodun KH ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür(24). Çin'de yapılan bir çalışmada, KH'li olguların %59'unun doğum şekli normal spontan vajinal yol iken %41'inin sezaryen olarak raporlanmıştır (73). İran'ın bir şehrinde yapılan bir çalışmada ise kalıcı ve geçici KH'li olgular doğum şekli açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (85). Dorreh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise literatürün aksine geçici ve kalıcı KH gruplarında doğum haftası açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır, geçici KH grubunda da kalıcı KH grubunda da spontan vajinal yol istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (77). Çalışmamıza dahil edilen KH tanılı hastaların %36'sının doğum şekli NSVD, %64'ünün doğum şekli ise C/S idi. Kalıcı ve geçici KH grubunun her ikisinde de C/S oranı daha yüksekti ancak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Literatürde doğum ağırlığı düştükçe KH insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada SGA olan infantlarda SGA olmayanlara göre KH görülme ihtimali 6.975 kat artmıştır (74). Kore'de yapılan bir çalışmada TSH düzeyleri SGA olan infantlarda AGA olanlara göre belirgin bir şekilde daha yüksek, aynı zamanda serbest T4 düzeyleri ise SGA olan infantlarda AGA olanlara göre daha düşük bulunmuştur (75). Anık ve ark.'nın

yaptıkları bir çalışmada, kalıcı ve geçici KH'li olgular doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (76). Dorreh ve ark. İran'da yaptıkları çalışmada doğum KH vakalarında doğum ağırlıklarına göre anlamlı farklılık bulunamamıştır (77). Çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde doğum ağırlığına göre geçici-kalıcı KH arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Konjenital hipotiroidi tanı koyulduktan sonra ivedilikle tedavi başlanması gereken bir hastalıktır. Anık ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama tedavi başlangıç günü geçici ve kalıcı KH grubunda aynı ve ortalama 18 gündü (99). Dorreh ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi başlangıç günü ortalama 22,7 (± 11) gün olarak hesaplanmıştır (77). Kendirci ve ark.'nın 2009-2011 yılları arasında yaptığı çalışmada 114 KH'li bebeğin tanı ve tedavi başlama yaşı 19,7 $\pm$ 8,3 (5-60) gün olarak raporlanmış olup, kalıcı KH grubunda 18,9 $\pm$ 7,7 gün ve geçici KH grubunda ise 21,8 $\pm$ 8 gün olarak bildirilmiş ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (81). Orta Karadeniz'de yapılan başka bir çalışmada, 63 kalıcı KH grubunda tanı ve tedavi başlama yaşı 7-72 gün (ortanca 18 gün), geçici KH grubunda ise 3-58 gün (ortanca 18 gün) olarak bildirilmiş ve her iki grup tanı ve tedavi başlama yaşı yönünden kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır (70). Kanada'da yapılan başka bir çalışmada, agenezi olan grubun tanı ve tedavi başlama yaşı 12 (3- 25) gün, disgenezi olan grubun 12 (8-145) gün ve dishormonogenez olan grubun ise 13 (7-130) gün olarak ve bu üç grup tanı yaşı açısından kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (92). Çalışmamıza dahil edilen KH'li olguların ortalama tedavi başlangıç gününün kalıcı KH grubunda geçici KH grubuna göre daha erken olduğu tespit edildi. Etiyolojik olarak değerlendirildiğinde en erken tedavi başlanan grup agenezi grubu, sonrasında hipoplazi grubu, en geç tedavi başlanan grup ise dishormonogenez grubu olarak görüldü. Ancak literatürdeki birçok veriyle benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Ülkemizde 2006 yılından beri, yaşamın ilk haftasında topuk kanından TSH ölçümü yapılarak KH tarama programı uygulanmaktadır (93). 2016 yılında

yenidoğan taramasında TSH eşik değeri 5.5 mIU/L olarak güncellenmiştir; 5.5 mIU/L ile 20 mIU/L arasındaki değerlerde ise tekrarlanan örnekte TSH değeri 5.5 mIU/L'nin üzerinde saptanan veya ilk kan örneğinde 20 mIU/L'nin üzerinde saptanan tüm olgular, serum sT4 ve TSH bakılmak üzere uygun merkezlere yönlendirilir (9). Eren ve ark.'nın 2000-2009 yılları arasında yaptığı ve KH'li olgularda ulusal tarama programının etkisini araştırdığı çalışmada tarama öncesi KH tanı yaşı 292 ± 632 gün (8-3240 gün), tarama programı sonrası $35,2 \pm 48,3$ gün olarak bildirilmiş ve tarama programı sayesinde tanı ve tedavi yaşının önemli ölçüde erkene kaydığı gösterilmiştir (95). Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalarımızın %60'ında topuk kanında yükseklik vardı, kalan hastalarımızın topuk kanı taraması normal sonuçlanmıştı. Topuk kanında yükseklik olan grupta tedaviye başlama günü, topuk kanında yükseklik olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha erkendi. Bu çalışma ile literatürle benzer şekilde topuk kanı taramasının erken tanı ve tedavi açısından gerekliliği gösterilmiştir.

Konjenital hipotiroidili hastalar yenidoğan döneminde genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, beslenme güçlüğü, hipotoni, kuru cilt, uzamış sarılık, kabızlık, kaba sesle ağlama, umblikal herni ve geniş arka fontanel olabilir (13). Ünüvar ve ark.'nın 1997-2007 yılları arasında İzmir'de yaptıkları çalışmada, en sık başvuru şikâyeti uzamış sarılık olarak bildirilmiştir (83). Tarım ve ark.'nın 1964-1989 yılları arasında Ankara'da 1000 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, olguların başlıca şikayetleri büyüme geriliği, konuşamama ve yürüyememe iken, hekim tarafından en sık tespit edilen semptomlar hipotoni, kabızlık, kreteni ve makroglossi olarak bildirilmiştir (96). Bu çalışma, tarama programından önce yapıldığı için olgularda daha belirgin bir semptomatik yelpaze saptanmıştır. Ülkemizde KH tarama programı uygulanmaya başladıktan sonra yapılan çalışmalardan biri, Donbaloğlu ve ark. tarafından 2015-2018 yılları arasında yapılmış; çalışmada en sık başvuru şikâyeti TSH yüksekliği, kabızlık ve uzamış sarılık olarak raporlanmıştır (90). 2000-2009 yılları arasında, KH'li olgularda ulusal tarama programının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tarama öncesi dönemde en sık başvuru nedenleri, %36 olguda kabızlık ve %31,5 olguda sarılık iken, tarama sonrası

dönemde ise en sık başvuru nedeni TSH yüksekliği olarak bildirilmiştir (95). Saoud ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, en sık bildirilen belirti ve bulgular; kretenoid yüz, büyüme geriliği, sarılık, hipotoni ve nöropsikomotor gelişimde gecikme idi (97). Bizim çalışmamızda polikliniğe başvuran hastaların başvuru şikayetleri çoğunlukla ulusal tarama programından topuk kanı yüksekliği veya bakılan venöz TSH değerlerinde yükseklik olması sebebiyle başvurdukları görülmektedir.

Konjenital hipotiroidi önlenabilir zekâ geriliğinin en önemli sebebidir, tanısı konulur konulmaz, kalıcı sekelleri önlemek için hemen tedavi başlanmalıdır. LT4 tedavisinin hem dozu hem de zamanlaması nörolojik prognoz açısından kritiktir (1). Yapılan bir çalışmada, tedavinin başlangıcında ve altı ay ara ile üç yaşına kadar tüm kontrollerde, geçici KH olgularında kalıcı olanlara göre LT4 dozlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu raporlanmış ve takip sürecinde ihtiyaç duyulan LT4 dozunun yüksek olmasının kalıcı KH'yi öngörmeye bir kriter olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (70). Yapılan başka bir çalışmada, kalıcı KH grubunda, geçici KH grubuna göre ötiroid durum için ihtiyaç duyulan LT4 dozlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (81). Itonaga ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında, kalıcı KH'li tiroid disgenezili grubun, kalıcı KH'li ötopik gruba göre LT4 başlangıç dozunun anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir (98). Delvecchio ve ark.'nın 2015 yılında yayımlanan ve yaptıkları çok merkezli çalışmalarında, KH'li tiroid ektopisi/agenezisi olan olguların, ötopik gruba göre LT4 ihtiyacının anlamlı derecede daha fazla olduğu ve bu olguların daha sık doz ayarlamaya ihtiyaç duyabilecekleri, bu nedenle daha sık laboratuvar ve klinik değerlendirmeye ihtiyaç duyabilecekleri bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok verinin aksine geçici ve kalıcı KH grupları arasında tedavi başlangıç dozu ve tedavi kesilme ilaç dozlarında anlamlı bir farklılık yoktu. Tedavi başlangıç günü kalıcı KH grubunda daha erken olmasına rağmen anlamlı bir farklılık değildi. Aynı şekilde literatürdeki birçok vakanın aksine disgenezi ve dishormonogenez grupları arasında da ilaç başlangıç dozları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Konjenital hipotiroidi tedavisinde, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gün 'dür ve tanı konulduğunda hemen tedavi başlanmalıdır. Tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognoz ile ilişkili olabilir (63). Bununla birlikte, önerilen doz aralıklarının uygun kullanımı ile hipertiroidi gelişimi konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır. Yüksek dozlarda uygulanan LT4 dozları neonatal tirotoksikoz, kraniyosinostoz, nörolojik semptomlar ve entelektüel bozukluklara neden olabilir (66). Schokking ve ark.'nın 2013 yılında yayımlanan çalışmalarında, aşırı tedavi ($\geq 9,5$ mcg/kg/gün LT4) alan olguların 11 yaşındaki IQ değerlerinin, almayan olgulara göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (66). Campos ve ark.'nın 1995 yılında Kaliforniya'da yaptıkları çalışmalarında, KH tedavisi için önerilen LT4 dozu iyatrojenik hipertiroidi riski nedeniyle sorgulanmış; önerilen dozdan daha düşük ve önerilen dozda LT4 ile tedavi edilen iki grubun IQ'ları arasında 5 yıllık takip sonrasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (100). Kliniğimizde, tedavi başlanan konjenital hipotiroidili olgularımız yakın izleme alınmış ve klinik, laboratuvar bulgularına göre LT4 doz ayarlamaları yapılmıştır ve bu sayede biyokimyasal hipertiroidiye giren olgularımız saptanmış ve hipertiroidi kliniği gelişmesine meydan verilmemiş, ayrıca kontrollerde de ötiroidi sağlanmıştır.

Yenidoğan ve erken bebeklik dönemlerinde tiroid fonksiyon bozuklukları sık görülen endokrinolojik bir problemdir. Yapılan bu çalışma ile konjenital hipotiroidi tanısını mümkün olan en erken sürede koymak, en uygun dozda ve zamanda ilaç tedavisi başlamak, izlemlerde ötiroidiyi sağlamak ve kalıcı sekellere meydan vermemek için yakın aralıklarla kontrol etmenin önemi vurgulanmaya çalışıldı. Ulusal tarama programları kapsamında hastaların erken tanı ve tedaviye ulaşabildiği, bu sayede klinik seyrin daha iyi olduğu, hastaların nörolojik sekel kalmadan takip ve tedavilerine devam edildiği, dolayısıyla yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesi ve daha da yaygınlaştırılması için çalışmalara devam edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

6. KAYNAKLAR

1. Wassner AJ, Smith J. Hypothyroidism. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Edited by Kliegman R. Elsevier; 2020. p: 2914-2922.
2. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. Clin Perinatol. 2018 Mar; 45(1): 1-18.
3. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation J Endocrinol. 2014 Jun;221(3):R87-R103.
4. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. Vitam Horm. 2005;71: 95-122.
5. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. J Endocrinol 2011;209:1-8.
6. 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.
7. Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:193-208.
8. Tata JR. A hormone for all seasons. Perspect Biol Med 2007;50: 89-103.
9. 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.
10. 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.
11. Dattani M, Gevers E. Endocrinology of fetal development. Williams textbook of endocrinology. 13th ed. Edited by Melmed S. Elsevier; 2015. p: 849-892.
12. Ross M, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6th ed. Edited by Baykal B. Palme yayıncılık; 2017, Ankara. p: 755.

13. Peters C and Schoenmakers N. The thyroid and its disorders. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 7th ed. Edited by Dattani MT, Brook CGD. WileyBlackwell; 2019. p: 289-317.
14. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the 'Wolff-Chaikoff effect' is caused by inhibition of H₂O₂ generation. Biochem Biophys Res Commun 1988; 154: 1287-1292.
15. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T, ed. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri; 2014, İstanbul. p: 283-345.
16. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71: 739-745.
17. Ford G, La Franchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a world wide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 28: 175–87.
18. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Leger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid 2021; 31: 387–419.
19. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function 244 İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):239-44 Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. Thyroid. 2018;28(8):959-67
20. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital Hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.syf.449-73.
21. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:17.

22. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, 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. <https://doi.org/10.1159/000358198>
23. Asena M, Demiral M, Unal E, Ocal M, Demirbilek H, Ozbek MN. Validity of 6(th) month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient-Permanent Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020.
24. LaFranchi S, Hoppin AG, Geffner ME. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism, 2021.
25. D A Fisher Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report PMID: 6842320
26. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* 1998; 101 (5): 1028-1035.
27. Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, Vincent C, Dubrulle F, Dhaenens CM, Wémeau JL. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 2014; 24 (4): 639-648.
28. B Bakker · H Bikker, T Vulsma, J S de Randamie, B M Wiedijk, J J De Vijlder. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update)
29. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986; 109 (6): 959-964.

30. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6): 3350-3359.
31. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, Bonomi M, Ballieux BE, Turgeon MO, et al. IGSF1 Clinical Care Group. IGSF1 Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (4): 1627-1636.
32. Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, Kommareddi S, de Lacerda L, Sandrini R, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest* 1996; 97 (5): 1250-1256.
33. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, Watson PJ, Fairall L, Joustra SD, et al. Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (12): 4564-4573.
34. Elyse Pine-Twaddell ¹, Christopher J Romero, Sally Radovick. Vertical transmission of hypopituitarism: critical importance of appropriate interpretation of thyroid function tests and levothyroxine therapy during pregnancy 2013
35. F Delange, A Dalhem, P Bourdoux, R Lagasse, D Glinioer, D A Fisher, P G Walfish, A M Ermans Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants 1984 Sep;105(3):462-9.
36. F Rodesch, M Camus, A M Ermans, J Dodion, F Delange Adverse effect of amniocentesis on fetal thyroid function 1976 Nov 15;126(6):723-6.
37. B C Cosman ¹, J N Schullinger, J J Bell, J A Regan Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele 1988 Apr;23(4):356-8.
38. L Bartalena ¹, F Bogazzi, L E Braverman, E Martino Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment 2001 Feb;24(2):116-30.

39. Kara J Connelly¹, Bruce A Boston, Elizabeth N Pearce, David Sesser, David Snyder, Lewis E Braverman, Sam Pino, Stephen H LaFranchi Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion 2012 Oct;161(4):760-2.
40. R S Brown¹, R L Bellisario, E Mitchell, P Keating, D Botero Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots 1993 Oct;77(4):1005-8.
41. T Vulsma , M H Gons, J J de Vijlder Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis 1989 Jul 6;321(1):13-6
42. Iris Shoham¹, Barak Aricha-Tamir, Adi Y Weintraub, Moshe Mazor, Arnon Wiznitzer, Gershon Holcberg, Eyal Sheiner Fetal heart rate tracing patterns associated with congenital hypothyroidism 2009 Jul;201(1):48.e1-4.
43. S H LaFranchi, W H Murphey, T P Foley Jr, P R Larsen, N R Buist Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program 1979 Feb;63(2):180-91.
44. Charlotte A Heinen , Monique Losekoot , Yu Sun , Peter J Watson , Louise Fairall ·Sjoerd D Joustra , Nitash Zwaveling-Soonawala , Wilma Oostdijk , Erica L T van den Akker , Mariëlle Alders , Gijs W E Santen , Rick R van Rijn , Wouter A Dreschler , Olga V Surovtseva , Nienke R Biermasz , Raoul C Hennekam , Jan M Wit , John W R Schwabe , Anita Boelen , Eric Fliers , A S Paul van Trotsenburg Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. 2016 Dec;101(12):4564-4573.
45. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. Am J Med Genet 1992; 44 (1): 57-60.
46. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism:

- data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 557-562.
47. Castanet M, Park SM, Smith A, Bost M, Léger J, Lyonnet S, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet* 2002; 11 (17): 2051-2059.
48. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr* 2004; 145 (2): 190-193.
49. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38 (6): 682-687.
50. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, et al. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (3): 861-870.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Grand Rounds: Newborn screening and improved outcomes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 390-396.
52. Ercan O. Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp eğitimi etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 2003; 35: 59-64
53. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27: 63-69.
54. Susan R Rose , Ari J Wassner , Kupper A Wintergerst , Nana-Hawa Yayah-Jones , Robert J Hopkin , Janet Chuang , Jessica R Smith , Katherine Abell , Stephen H LaFranchi ; SECTION ON ENDOCRINOLOGY EXECUTIVE COMMITTEE; COUNCIL ON GENETICS EXECUTIVE COMMITTEE Congenital Hypothyroidism: Screening and Management 2023 Jan 1;151(1):e2022060419.

55. van Trotsenburg AS, Kempers MJ, Endert E, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid* 2006; 16: 671-680
56. Todd D Nebesio , Michael P McKenna , Zeina M Nabhan , Erica A Eugster Newborn screening results in children with central hypothyroidism 2010 Jun;156(6):990-993.
57. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143: 587-591.
58. Muir, A. (1988). Thyroid Scanning, Ultrasound, and Serum Thyroglobulin in Determining the Origin of Congenital Hypothyroidism. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 142(2), 214.
59. Knudsen, N., Bülow, I., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2001). Serum Tg—A Sensitive Marker of Thyroid Abnormalities and Iodine Deficiency in Epidemiological Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(8), 3599-3603.
60. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T 4 , and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489-499.
61. Ohnishi, H., Sato, H., Noda, H., Inomata, H., & Sasaki, N. (2003). Color Doppler Ultrasonography: Diagnosis of Ectopic Thyroid Gland in Patients with Congenital Hypothyroidism Caused by Thyroid Dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5145-5149.
62. Schoen, E. J., Clapp, W., To, T. T., & Fireman, B. H. (2004). The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (¹²³I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, 114(6), e683-e688

63. 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; 117 (6): 2290-303.
64. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism; comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005; 147(6): 775-780.
65. Chorazy PA, Himelhoch S, Hoopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of literature. *Pediatrics*. 1995;96: 148-150.
66. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11): 4499-4506.
67. Léger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of longterm outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2): 67-77.
68. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4): 1395-1402.
69. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatric Res*. 1996; 39:561.
70. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: an analysis on frequency and natural course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8: 170–179
71. Chen J, Lin S, Zeng G, Wang W, Lin Z, Xu C, He Y, Shi J, Zhou X, Niu C, Che L. Epidemiologic characteristics and risk factors for congenital

- hypothyroidism from 2009 to 2018 in Xiamen, China. *Endocr Pract*. 2020 Jun 2;26(6): 585-594
72. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, Gharapetian A, Talaei M, Amini M. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen*. 2009;16(1): 11-16.
73. Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, Liu G. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism: A retrospective cohort study performed at a tertiary hospital in China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 26;99(26): e20838
74. Ha Young Jo, Eun Hye Yang, Young Mi Kim, Soo-Han Choi, Kyung Hee Park, Hye Won Yoo, Su Jeong Park, Min Jung Kwak. Incidence of congenital hypothyroidism by gestational age: a retrospective observational study. 2023;40(1):30-36
75. Gahyun Lee , So Yun Park , Jae Hyun Park , Seokjin Kang. Development of delayed thyroid stimulating hormone elevation in small-for-gestational-age infants: is a second screening needed? 2023;28:42-48
76. Anık A, Berber İ, Ünüvar T. Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2020; 10(3): 239-244.
77. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2): 105-110.
78. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007;91:268-277. Epub 2007 May 23
79. LaFranchi S, Ross DS, Hoppin AG. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism,2021, <https://www.uptodate.com>. Erişim tarihi: 07.02.2024
80. Tezel B, Dilli D, Bolat H. The development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey,2014

81. 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: 745-750.
82. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int*. 2009; 51:464–468.
83. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Ataş 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.
84. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger 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 Apr;62(4): 444-44
85. Ghasemi M, Hashemipour M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, Mansourian M, Mirshahzadeh N, Dalvi M. Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. *J Res Med Sci*. 2013 Aug;18(8): 699-703.
86. Diğdem Bezen, Emine Dilek, Neşe Torun, Filiz Tütüncüler. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. *Turk Pediatri Ars*. 2017; 52(2): 85-91.
87. 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.
88. 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.
89. 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): 453-61.

90. Donbaloğlu Z, Çetinkaya S. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(3): 240-246.
91. Şirin H, Özkan S, Karaşahin F, Topal S, Bilgin S. 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.
92. Hanukoğlu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac C, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *JCEM* 2001;86: 186-191.
93. Celep G, Durmaz Z. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism and Its Other Benefits. *J Contemp Med* 2020;10(1): 102-107.
94. Sağlık Bakanlığı 2019, Neonatal tarama programı genelgesi 2019/ www.saglik.gov.tr.
95. Eren E, Sağlam H, Zengin A, Gül Y, Papatya-Çakır ED. Evaluation of the Patients with Congenital Hypothyroidism: Effect of the National Screening Program *J Curr Pediatr*. 2011; 9: 28–33.
96. Tarım OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992;34: 197-202.
97. Saoud M, Al-Fahoum S, Kabalan Y. Congenital hypothyroidism: a five-year retrospective study at Children's University Hospital, Damascus, Syria. *Qatar Med J*. 2019 Aug 6;2019: 1-7.
98. Itonaga T, Higuchi S, Shimura K, Nagasaki K, Satoh M, Takubo N, Takahashi I, Sawada H, Hasegawa Y. Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1): 45-51.

99. Delvecchio M, Salerno M, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R, Mussa A, Tronconi GM, D'Acunzo I, Di Mase R, Falcone RM, Corrias A, De Luca F, Weber G, Cavallo L, Faienza MF. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine*. 2015 Dec;50(3): 674-80.
100. Campos SP, Sandberg DE, Barrick C, Voorhess ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1995 Oct;34(10): 514-20.

